



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË  
FAKULTETI I MJEKËSISË

## **DISERTACION**

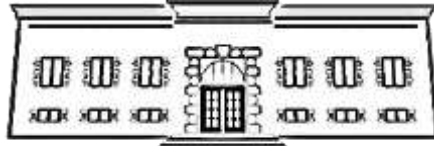
PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE  
“DOKTOR”

### **PROBLEMET DIAGNOSTIKE DHE ALTERACIONET HISTOPATOLOGJIKE NË ENDOMETRIOZA**

Kandidati: **Eriselda Bashari (Kurushi)**

Udhëheqës Shkencor: **Prof. Dr. Mehdi Alimehmeti**

TIRANË 2021



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË**  
**UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË**  
**FAKULTETI I MJEKËSISË**

## **DISERTACION**

I

PARAQITUR NGA  
**Znj. Eriselda Kurushi**

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE  
**DOKTOR**

SPECIALITETI: ANATOMI PATOLOGJIKE

TEMA: **PROBLEMET DIAGNOSTIKE DHE ALTERACIONET  
HISTOPATOLOGJIKE NË ENDOMETRIOZA**

Udhëheqës Shkencor: **Prof.Dr.Mehdi Alimehmeti**

MBROHET MË DATË 25 / 02 /2021 / PARA JURISË

- |                                 |                  |
|---------------------------------|------------------|
| 1. Ass. Prof. Arben Lloja       | KRYETAR          |
| 2. Prof. Dr. Majlinda Ikonomi   | ANETAR (OPONENT) |
| 3. Ass. Prof. Arben Haxhihyseni | ANËTAR (OPONENT) |
| 4. Prof. Dr. Shahin Kadare      | ANËTAR           |
| 5. Prof. Dr. Vera Ostreni       | ANËTAR           |

## Abstrakti

Endometrioza është një patologji beninje gjinekologjike, e cila gjendet kryesisht në femrat e moshes fertile, por gjithsesi ajo është diagnostikuar edhe në gratë menopauzale, por edhe në meshkuj gjithashtu. Variabiliteti i lokalizimit, varësia hormonale dhe reaksioni indor që gjeneron, e bëjnë fispatologjinë e kësaj sëmundjeje komplekse. Ky proces, i shoqëruar edhe me alterimet e karakteristikave histopatologjike që e karakterizojnë, bëjnë që prezantimi klinik i saj të jetë i gjerë dhe shumëfaktorial.

**Qëllimi :** Qëllimi i studimit tonë është vlerësimi i karakteristikave histopatologjike dhe alterimet morfologjike në pacientet e diagnostikuara me endometrioze pelvike dhe ekstrapelvike, me qëllimin për të ofruar një qëndrim të kujdesshëm drejt diagnozës diferenciale. Do të përpiqemi të vlerësojmë edhe një lidhje të mundshme mes neoplazive gjinekologjike dhe endometrioze si dhe diagnozës diferenciale mes tyre.

### Objektivat:

1. Vlerësimi i frekuencës së endometrioze në femra dhe lokalizimit të saj.
2. Vlerësimi i veçorive histopatologjike, frekuencës dhe rëndësisë së tyre në diagnozë.
3. Vlerësimi i endometrioze si prekursor i tumoreve gjinekologjike dhe diagnozës diferenciale mes tyre.

**Metoda:** Studimi ynë është observues, retro dhe prospektiv i zhvilluar në një periudhë kohore prej 6 vitesh, duke vlerësuar të dhënat e pacientëve të diagnostikuar me biopsi me endometrioze. Të dhëna për moshën, lokalizimin, diagnozën klinike, prevalencën e sëmundjeve shoqëruese, ndryshimet mikro e makro skopike u rregjistruan dhe u bënë gati për vlerësim statistikor. Analiza statistikore përfshin korrelimin mes ndryshimeve histopatologjike, frekuencës së tyre dhe u shoqërua me një analizë teorike, e cila drejton në një diagnozë diferenciale të kujdesshme.

**Rezultate:** Rezultatet e analizës statistikore treguan që endometrioza është një sëmundje e moshës riprodhuese me një moshë mesatare diagnostikimi 35 vjec. 60% e rasteve ishin intrapelvike, 47 % e të cilave ishin endometrioze ovariane. U gjet një rritje e frekuencës së endometrioze ekstrapelvike, vecanërisht asaj të paretit abdominal. Ne e lidhëm këtë rritje të frekuencës jo vetëm me kufizimin e burimit të kampionit tonë. Në shumicën e rasteve, 93 % të tyre, lezionet histopatologjike ishin ato të endometrioze tipike, por edhe pse ishte një kampion i vogël, u evidentuan alteracione histopatologjike atipike, të lidhura me lokalizimin, statusin hormonal dhe reaksionin indor, por nuk u gjet lidhje mes endometrioze dhe patologjive malinje gjinekologjike.

**Konkluzione:** Ekzaminimi histopatologjik mbetet ekzaminimi kyç në vendosjen e diagnozës të endometrioze, gjithsesi, është e rëndësishme të vlerësojmë alterimet arkitekturale dhe citologjike mund ta bëjnë të vështirë dhe disa herë sfiduese diagnozën diferenciale.

**Fjalë kyçe:** endometrioza, ekstrapelvike, alterime histopatologjike

## Abstract

**Background:** Endometriosis is a benign gynecological pathology found predominantly between women of reproductive age suffering from infertility problems. Nevertheless, this chronic condition may develop in postmenopausal females, as well as in men. The variability of the localizations, its dependency on the hormonal cycle alterations and the reaction that it locally initiates, makes the pathologic physiology of this disease complex. The complexity of the pathology coupled with the diversity of focal morphological alterations has made the clinical presentation of this disease wide and multifactorial.

**Aim:** The purpose of our study was to evaluate histopathological features and morphological alterations in diagnosed patients with pelvic and extrapelvic endometriosis in order to provide an accurate approach for differential diagnosis. We will try to evaluate a possible correlation between endometriosis and gynecologic tumors

### Objectives:

1. Frequency estimation of endometriosis in fertile woman and its localizations.
2. Evaluation of histopathological features, their frequency and importance in an accurate diagnosis and its correlation with clinical diagnosis.
3. Evaluation of endometriosis as a precursor of gynecological neoplasia and the differential diagnosis of these entities.

**Method:** Our research group performed a 6-year observer, retro and prospective study, evaluating histological proven cases diagnosed with endometriosis in diverse laboratories. Data on age, location, and clinical diagnosis, prevalence of comorbid diseases, and macro or microscopic changes were recorded and statistically evaluated for a clinical orientation to differential diagnosis. The statistical analyses included the correlation between histological alterations, their frequency and were accompanied by a theoretical analysis, who can lead to an accurate diagnosis.

**Results:** The statistical analysis results showed that endometriosis is a fertile age woman disease, with mean age of diagnosis at 35 years old. 60% of all cases were pelvic ones, 47 % of whom are ovarian endometriosis. We identified an increased range of extrapelvic endometriosis, particularly in abdominal wall. We connect this increased range not only with the restrictions of our data source. In the most of the cases, 93% of them, the pathological features were typical ones, but, even though it was a small sample, we did find atypical alterations of the histopathological features, connected to the site of localization, hormonal status and tissue reaction, but we did not find any correlation between gynecological neoplasia and endometriosis.

**Conclusions:** The histopathological examination represents a key feature for the diagnosis of endometriosis. However, it is worth to note that many architectural and cytological alterations could make difficult a differential diagnosis of the pathology and sometimes even challenging.

**Keywords:** endometriosis, extrapelvic, pathological alterations

## **Parathënie**

*Endometrioza është një patologji beninje gjinekologjike, e studiuar gjerësisht në botë por me shumë dilema mjekësore si në aspektin e diagnostikimit, ashtu edhe në protokollet e ndjekjes dhe trajtimit të pacientëve.*

*Zhvillimet mjekësore në protokollet e trajtimit të problemeve të fertilitetit e kanë rritur rëndësinë e menaxhimit edhe të kësaj patologjie.*

*Duke qënë që është një patologji kryesisht e moshës riprodhuese, lidhur edhe me faktin që akuzohet si shkaktare e infertilitetit, në këto vite, studimi i fispatologjisë, diagnostikimit, ndjekjes dhe trajtimit në botë ka marrë një rëndësi të veçantë.*

*Në vendin tonë, pavarësisht se klinikisht ka një numër të konsiderueshëm pacientësh që trajtohen me këtë patologji, ka pak studime që e prekin atë.*

*Me studimin tonë, u përpoqëm të nxjerrim një panoramë të përgjithshme epidemiologjike të saj, moshës, kohës së diagnostikimit, lokalizimeve e përhapjes së saj, si dhe problemet që lidhen kryesisht me diagnozën histopatologjike, si standard “gold line “ në këtë patologji.*

*Alteracionet morfologjike në lezionet histopatologjike që lidhen me këtë patologji, janë të rëndësishme për t’u njohur dhe evidentuar, duke orientuar kështu diagnozën dhe lehtësuar protokollet e trajtimit.*

*Mbetet shumë për të bërë, si në aspektin epidemiologjik ashtu edhe në ato klinike, që kërkojnë projekte të mëdha dhe bashkëpunim shumë të gjerë klikeo-laboratorik-imazherik.*

## **Falënderime dhe mirënjohje**

Falënderoj të gjithë pedagogët dhe kolegët e mi Anatomico-Patologë si dhe stafin e Shërbimeve dhe Laboratorëve të Anatomive Patologjike për të gjithë mundësitë që më krijuan për realizimin e këtij studimi.

Falënderime të veçanta për udhëheqësin tim shkencor Prof.Dr. Mehdi Alimehmetin, për këshillat profesionale, mbështetjen e durimin e tij, si dhe për Prof.Dr.Majlinda Ikonomin e Dr.Shk.Gentiana Cekodhimën për nxitjen, orientimin dhe sugjerimet për të çuar më tej punën kërkimore.

Për mbledhjen dhe përpunimin e të dhënave që u përdorën në këtë analizë, falënderoj për mbështetjen e tyre kolegët e mi Manjola Tahiraj dhe Dr.Shk.Ervin Toçi.

Mirënjohje të veçantë për familjen time, për gjithë mirëkuptimin për kohën dhe vëmendjen e munguar në finalizimin e këtij projekti, ndihmën, nxitjen dhe dashurinë që më kanë ofruar.

## LISTA E SHKURTIMEVE

<b>TP53</b>	tumor supresor gene
<b>LOH</b>	humbje e heterozigocitetit
<b>P53 -</b>	tumor supresor antigen
<b>CA-125</b>	antigeni karcinomatoz 125
<b>MRI</b>	imazhe rezonance magnetike
<b>CT</b>	tomografi e kompjuterizuar
<b>CA 19-9</b>	antigeni karcinomatoz 19-9
<b>IL-6</b>	interleukina 6
<b>SNQ</b>	sistemi nervor qendror
<b>SNP</b>	sistemi nervor periferik
<b>TGI</b>	trakti gastro intestinal
<b>PGE</b>	prostaglandina
<b>17b-HSD-17b</b>	hydroxysteroid dehidrogenaza
<b>PGF</b>	prostaglandina
<b>COX-2</b>	ciklooksigenaza 2
<b>IGF</b>	insulin-like growth factor
<b>VEGF</b>	vascular endothelial growth factor
<b>TNF</b>	faktor i nekrozes tumorale
<b>MMP</b>	matriks metallo proteaza
<b>TIMP</b>	inhibitorët indorë të metalloproteinazave
<b>EFI</b>	endometriosis fertility index
<b>AMSR</b>	American society for reproductive medicine
<b>NPN</b>	nodula nekrotike pseudoksantomatoze
<b>MPIC</b>	multilocular peritoneal cystic inclusions

## LISTA E FIGURAVE

Figura 1. Histologjia normale e endometrit në fazën proliferative [10].....	5
Figura 2: Figura 2. Histologjia normale e uterusit në fazën sekretore [9].....	5
Figura 3. Ngjyrimi HE 3.a. Mes tufave të fijeve muskulare vihen re glandula dhe stromë endometroide. 3.b vihet re një glandul endometroide proliferative e rrethuar nga stromë hemorragjike. ....	47
Figura 4. Ngjyrimi HE. Prania e hemosiderinës në terren të hemorragjisë kronike.....	47
Figura 5. Ngjyrimi HE: Hemorragjia intraglandulare,probabilisht e fazës së shkolitjes menstruale në një endometër ektopik aktiv të vendosur mes fijeve të muskulaturës. Vihen re edhe vaza të reja të vogla stromale.....	48
Figura 6. Ngjyrimi HE a. Histiocite spumozë në stromën endometroide në një endometrioze paretit abdominal; b. Histiocite ceroide(lipofuscine) në një lezion më të vjetër të paretit abdominal; .....	50
Figura 7. Ngjyrimi HE. Cist endometroid me paret fibrotik, pa prani të stromës endometroide, hemorragjik.....	51
Figura 8. Ngjyrimi HE: fokus i stromës në një lezion endometroid të paretit abdominal që paraqet zona të metaplazisë së muskulaturës së lëmuar. ....	52
Figura 9. Ngjyrimi HE. Endometrioze e paretit abdominal me prani të ndryshimeve miksoide stromale.....	53
Figura 10. Ngjyrimi HE. a.Endometrioze paretit abdominal me reaksion difuz decidual stromal në mungesë të shtatzanisë. Vihen re glandulat endometriale atrofike si dhe mungesa e polimorfizmit dhe atipizmit, prania e qelizave inflamatore që saktëson diagnozën.....	54
Figura 11. Ngjyrimi HE: Endometrioze parietale cikatriciale me prani të metaplazisë epiteliale.....	55
Figura 12. Ngjyrimi HE. Vihet re stromë e decidualizuar me prani të glandulave endometriale me dilatacionë cistike dhe atrofi epiteliale në një endometrioze ovariale. ...	56
Figura 13. Ngjyrimi HE. Atrofi glandulare në endometrioze. a. Endometrioze ovariale me decidualizim dhe ndryshime atrofike glandulare jashtë shtatzanisë. b.Endometrioze paretit abdominal me prani të decidualizimit stromal dhe atrofisë glandulare, të pranishmë .....	56
Figura 14. Ngjyrimi HE. Hiperplazia endometriale në endometrioze. a. Brenda glandulës endometriale vihen re proliferim minipapilar epitelial me atipi të moderuar, rrethuar nga stromë endometroide, që gjenden mes fijeve të muskulaturës së lëmuar.....	58



Figura 15. Ngjyrimi HE. Komponenti i vetëm stromal në endometrioze. a. Stromë endometroide mes fijeve të muskulaturë së lëmuar. b. Stromë endometroide mes fijeve të muskulaturës skeletike në një endometrioze të paretit abdominal.a.b. ....	59
Figura 16. Ngjyrimi HE. Endometrioze subserozale tubare.....	64
Figura 17. Ngjyrim HE: glandula dhe stroma endometroide në paret intestinal që nga submukoza deri në serozë, me alterime glandulare të hiperplazisë epiteliale dhe atipike. 66	66
Figura 18. Ngjyrim IHC a. CD10 pozitiv; b. ER pozitiv c. PR pozitiv : në infiltrimet e paretit intestinal që konfirmojnë diagnozën e endometrozës multilokulare, b.....	66
Figura 19. Ngjyrimi HE. Endometrioza e apendiksit. Mes fijeve të muskulaturës së lëmuar vihet re dy glandula dhe strome endometroide.....	67
Figura 20. Ngjyrimi HE. a.Endometrioze e ureterit dexter.Vihen re stroma dhe glandulat endometriale që infiltrojnë deri në mukozën ureteriale. b. IHC CD10 . stroma endometriale CD10+; c. IHC PR +; d. IHC p53-. ....	68
Figura 21. Ngjyrimi IHC, CD10. Fortësisht + në qelizat stromale endometriale në a.endometrozën multilokulare dhe b.atë të apendiksit. ....	70
Figura 22. IHC antikorpi ER/PR. Ngjyrimet pozitive kryesisht epiteliale, më pak stromale në: a. ER +; b. PR +.....	71
Figura 23. Ngjyrimi IHC. Antikorpi p53 negativ në të gjitha ngjyrimet e përdorura.a.endometrioze multilokulare;b.endometrioze apendiksi .....	72

## LISTA E TABELAVE

Tabela 1. Frekuenca e endometriozës në pjesë të ndryshme të TGI .....	22
Tabela 2. Klasifikimi i endometriozës sipas ASRM .....	30
Tabela 3. Stadi e endometriozës .....	31
Tabela 1. Shpërndarja e pjesëmarrëseve sipas vitit të studimit dhe moshës .....	36
Tabela 2. Diagnoza në shtrim .....	38
Tabela 3. Të dhëna lidhur me organin e prekur.....	39
Tabela 4. Diagnoza histopatologjike tek pjesëmarrëset në studim.....	41
Tabela 5. Prania e llojeve të ndryshme të ndryshimeve mikroskopike tek pacientet në studim .....	42
Tabela 6. Diagnoza në shtrim sipas diagnozës histopatologjike .....	44
Tabela 7. Përputhshmëria midis Diagnozës në Shtrim dhe Diagnozës Histopatologjike	44

## TABELA PËRMBLEDHËSE

<b>Abstrakti</b> .....	<b>iii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>iv</b>
<b>Parathënie</b> .....	<b>v</b>
<b>Falënderime dhe mirënjohje</b> .....	<b>vi</b>
<b>LISTA E SHKURTIMEVE</b> .....	<b>vii</b>
<b>LISTA E FIGURAVE</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABELA PERMBLEDHESE</b> .....	<b>xi</b>
<b>PJESA I</b> .....	<b>1</b>
<b>Kapitulli I</b> .....	<b>1</b>
<b>Cikli menstrual</b> .....	<b>1</b>
I.1 Cikli ovarial, mekanizmi hormonal në maturimin oocitar.....	1
I.1.a Faza folikulare ovariale .....	2
I.1.b Faza luteale ovariale .....	2
I.2 Cikli uterin .....	3
I.3 Histologjia normale e ciklit uterin .....	3
I.3.a Variacionet histologjike glandulare në ciklin uterin.....	4
I.3.b Variacionet histologjike stromale në ciklin uterin.....	6
<b>Kapitulli II</b> .....	<b>7</b>
<b>Endometrioza</b> .....	<b>7</b>
2.1 Përkufizimi dhe veçoritë e saj .....	7
2.2 Adenomyoza vs Endometrioza .....	8
<b>Kapitulli III</b> .....	<b>10</b>
<b>Të dhëna epidemiologjike për endometriozen dhe faktorët e riskut</b> .....	<b>10</b>
3.1 Të dhëna të përgjithshme për endometriozen .....	10
3.2 Faktorët gjenetikë në endometrioze .....	11
3.3 Faktorë të tjerë në endometrioze .....	12
<b>Kapitulli IV</b> .....	<b>14</b>
<b>Fispatologjia e endometriozes</b> .....	<b>14</b>
4.1 Teoritë e histogenezës së implanteve endometriale .....	14

4.2 Mbijetesa e qelizës endometriale: predispozicioni gjenetik dhe çrregullimi i imunitetit.....	16
4.3 çrregullimi hormonal në fispatologjinë e endometrioze.....	18
4.4 Implantimi,proliferimi dhe angiogjeneza në fispatologjinë e endometrioze....	18
4.5 Elementët e inflamacionit në endometrioze.....	19
<b>Kapitulli V.....</b>	<b>20</b>
<b>Klinika e Endometrioze.....</b>	<b>20</b>
5.1 Endometrioza ovariale.....	20
5.2 Endometrioza tubave të Fallopit.....	20
5.3 Endometrioza vaginale.....	21
5.4 Endometrioza kutane dhe e paretit abdominal.....	21
5.5 Endometrioza torakale.....	22
5.6 Endometrioza gastrointestinale.....	22
5.7 Endometrioza e traktit urogjenital.....	23
5.8 Endometrioza cervix uteri.....	23
5.9 Endometrioza në lokalizime të rralla e të pazakonta.....	24
<b>Kapitulli VI.....</b>	<b>25</b>
<b>Diagnoza e Endometrioze.....</b>	<b>25</b>
6.1 Egzaminimi fizik.....	25
6.2 Egzaminimi laboratorik.....	25
6.3 Egzaminimi imazherik.....	26
6.4 Egzaminimi laparoskopik.....	26
<b>Kapitulli VII.....</b>	<b>28</b>
<b>Lidhja e endometrioze me patologjitë tumorale.....</b>	<b>28</b>
<b>Kapitulli VIII.....</b>	<b>30</b>
<b>Klasifikimi i endometrioze.....</b>	<b>30</b>
8.1 Klasifikimi sipas ASRM-së.....	30
8.2 Klasifikimi sipas ENZA.....	31
8.3 Sistemi EFI.....	32
<b>PJESA II.....</b>	<b>33</b>
<b>Kapitulli IX.....</b>	<b>33</b>
<b>Qëllimi, objektivat dhe metodologjia e studimit.....</b>	<b>33</b>

9.1 Qëllimi dhe Objektivat e studimit:.....	33
9.1.a Qëllimi: .....	33
9.1.b Objektivat: .....	33
9.2 Metodologjia dhe materialet e studimit.....	33
9.2.1 Lloji i studimit .....	33
9.2.2 Materialet e marra në studim .....	34
9.2.3 Veçoritë dhe kufizimet e studimit.....	34
9.2.4 Analiza statistikore .....	35
<b>Kapitulli X.....</b>	<b>36</b>
<b>Rezultatet Statistike.....</b>	<b>36</b>
<b>Rezultatet.....</b>	<b>36</b>
Të dhëna të përgjithshme për subjektet në studim .....	36
Te dhena lidhur me gjendjen riprodhuese të pacientes .....	38
Të dhëna lidhur me diagnozën në momentin e hospitalizimit dhe organet e prekura .....	38
Të dhëna lidhur me diagnozën histopatologjike .....	40
Të dhëna lidhur me ndryshimet mikroskopike .....	41
Lidhja midis diagnozës në shtrim dhe diagnozës histopatologjike primare .....	43
<b>Kapitulli 11.....</b>	<b>45</b>
<b>Diskutime mbi rezultatet e studimit dhe analiza teorike e tyre .....</b>	<b>45</b>
11.1 Të dhënat të përgjithshme .....	45
11.2 Histopatologjia e endometrioze tipike.....	46
11.3 Alteracionet histopatologjike në endometrioze dhe problemet diagnostike të tyre .....	48
11.3.1 Problemet diagnostike të lidhura me komponentin stromal .....	49
11.3.2 Alterimet histopatologjike të komponentit glandular .....	54
11.4 Endometrioza atipike .....	57
11.4 Endometrioza stromale.....	58
11.5 Ndryshimet Tumor-like në endometrioze .....	59
11.5 Gjetjet e rralla Tumor-like .....	60
11.6 Ndryshimet inflamatore në endometrioze .....	61
<b>Kapitulli XII.....</b>	<b>62</b>
<b>Veçoritë histologjike të endometrioze të lidhura me lokalizimin .....</b>	<b>62</b>

12.1 Endometrioza ovariale .....	62
11.2 Endometrioza sipërfaqësore e cerviks uteri .....	63
11.3 Endometrioza Vaginale .....	63
11.4 Endometrioza Tubare .....	63
12.5 Endometrioza intestinale .....	64
12.6 Endometrioza e sistemit urinar .....	67
<b>Kapitulli XIII .....</b>	<b>69</b>
<b>Përdorimi i imunohistokimisë në diagnozën e endometrioizës .....</b>	<b>69</b>
13.1 Përdorimi i CD 10 në diagnozën e endometrioizës.....	69
13.2 Përdorimi i COX-2 në diagnozën e endometrioizës.....	70
13.3 Përdorimi i antikorpeve ER/PR në diagnozës e endometrioizës.....	70
13.4 Përdorimi i CA125 .....	71
13.5 Përdorimi i p63.....	71
13.6 Përdorimi i p53.....	72
<b>KAPITULLI XIV .....</b>	<b>73</b>
<b>Përfundime dhe rekomandime .....</b>	<b>73</b>
14.1 Përfundime.....	73
14.2 Rekomandime .....	74
<b>Referenca .....</b>	<b>75</b>

# PJESA I

## Kapitulli I

### Cikli menstrual

Kur flasim për një cikël menstrual kuptojmë alteracionet ciklike fiziologjike në ovare, uterus dhe gjithë organet e tjera aksesore seksuale për një fazë kohore të caktuar.

Ky proces, i kontrolluar nga sistemi endokrin, por i ndikuar dhe modifikuar nga faktorë konstitucionalë, fiziologjikë e patologjikë të ndryshëm, në vetvete ka për qëllim maturimin e oocitit, gjithashtu edhe përgatitjen e uterusit për të pritur zigotën.

Menarka, cikli i parë menstrual, zakonisht fillon midis moshës dymbëdhjetë dhe pesëmbëdhjetë vjeç, por quhen fiziologjikisht normale menarkatat që në moshën 8 vjeçare [5], nga nxitje probablisht nervore mbi sistemin endokrin me mekanizma ende të panjohur mirë.

Cikli menstrual është i varur nga ndryshimet hormonale, ai fillon me anë të nxitjes së boshtit hipotalam-hipofizë-ovare, duke u nxitur nga hipotalamusi me çlirimin e hormonit LH-RH. Çdo cikël mund të ndahet në tre faza bazuar në ngjarjet që ndodhin në vezore (cikli ovarian) ose në uterus (cikli uterin) [1].

Cikli ovarian përbëhet nga faza folikulare, ovulacioni, dhe faza luteale ndërsa cikli uterin është i ndarë në menstruacionet, faza proliferative, dhe faza sekretore.

Tek femrat ka një model ciklik të sekretimit të hormoneve nga vezoret. Ky model i sekretimit të hormoneve rezulton në ovulimin e një vezë të vetme pothuaj në çdo cikël, dhe koordinon ndryshimet në uterus në mënyrë që ai të jetë i gatshëm për pritjen e një embrioni pasi veza të jetë fekunduar.

#### I.1 Cikli ovarial, mekanizmi hormonal në maturimin oocitar

Hapi i parë në të kuptuarin e ciklit menstrual të femrës është të përshkruarit e ngjarjeve në vezore, pasi ato jo vetëm që janë përgjegjëse për maturimin oocitar, por gjithë cikli hormonal që e shoqëron është përgjegjës për ndryshimet histologjike endometriale bashkëshoqëruese. Para lindjes së fetusit femër, gjatë embriogjenezës, maturimi oocitar ndalon në fazën e arrestit mejotik, në të cilin janë formuar të gjitha oocitet primare të rrethuara nga një veshje qelizash folikulare dhe formojnë ato që quhen folikuj primordiale. Nën ndikimin e faktorëve parakrin ovarialë, jashtë nxitjes gonadotropinike, një pjesë e folikujve primordiale pësojnë atë që quhet zhvillim fillestar. Janë pikërisht këta folikuj që më pas do t'i nënshtrohen nxitjes hormoneve seksuale drejt maturimit oocitar.

Gjithë cikli ovarial ndahet në dy faza shumë të ndryshme nëpërmjet ovulacionit: Faza folikulare dhe faza lutelae.

### ***1.1.a Faza folikulare ovariale***

Dita e parë e ciklit ovarial, që vjen menjëherë pas ditës së fundit të ciklit të mëparshëm, nivelet e estrogenit dhe progesteronit janë shumë të ulura, duke nxitur kështu me anë të feedback-ut negativ çlirim hipotalamik të LHRH-së, e cila në një bosht hormonal nxit çlirim hipofizar të LH-së dhe FSH-së. Nga dita 1 deri në ditën 7 të ciklit ovarial, ndodh një proces që quhet rritja folikulare, i cili është një proces i ndarjes dhe diferencimit qelizor, me anë të të cilit fillojnë maturimin disa nga folikujt në zhvillim fillestar. Nën nxitjen gonadotropinave një nga folikujt që ka filluar maturimin bëhet dominant, ndërsa të tjerët shkojnë drejt atrezisë. Kur një folikul fillon të zhvillohet, oociti zmadhohet, dhe qelizat folikulare diferencohen në qeliza të rrumbullakosura të granulozës të cilat fillojnë të proliferojnë. Një shtresë glikoproteinash e quajtur zona pellucida zhvillohet mes qelizave të granulozës dhe oocitit, duke i diferencuar histologjikisht ato nga njëra-tjetra. Shtresa e qelizave të granulozës është e rrethuar nga një membranë bazale. Jashtë membranës bazale, qelizat e thekes në forme fuziforme lidhen me folikulin. Në shtresën e qelizave të granulozës, zhvillohet një hapësirë e mbushur me lëng e quajtur antrum. Të dy hormonet, LH dhe FSH, pavarësisht se kanë qeliza target të ndryshme (LH qelizat e thekës, ndërsa FSH qelizat e granulozës), ndikojnë të dyja në prodhimin folikular të estrogenit nga androgenët. I gjithë ky proces, deri në formimin e folikulit dominant përbën atë fazë të ciklit ovarial që quhet pjesa e parë e fazës folikulare.

Nga dita 7-të drejt ditës 14-të, qelizat e granulozës fillojnë të shprehin receptorë për LH-në dhe në një feedback negativ, çlirimi i FSH-së bie. Tashmë folikuli është nën nxitjen e LH-së dhe kjo në vetvetete përbën pjesën e dytë të fazës folikulare. Në fazën e vonë folikulare, niveli i sekretimit të estrogenit nga folikuli dominant kalon një kufi të caktuar, dhe efekti feedback i estrogenit ndryshon tani në feedback pozitiv. Kjo do të thotë se estrogeni tani stimulon sekretimin LH, e cila nga ana e saj stimulon shtimin e prodhimit të estrogenit nga folikuli. Rezultati është një rritje e shpejtë sekretimit të LH-së, LH rritet.

Rritja e LH-së shkakton çarjen e folikulit dominant, me fjalë të tjera, ovulacionin. Vetëm para ovulacionit, LH stimulon një rritje të vogël të sekretimit të progesteronit, i cili është i nevojshëm për ovulacionin, pasi është vërtetuar që ovulacioni mund të bllokohet nga antagonistet e progesteronit. Gjatë kësaj kohe folikuli dominues zmadhohet për tu bërë një folikul i pjekur, fryhet nga jashtë në sipërfaqe të vezores. Veza së bashku me një grup të vogël të qelizave të granulozës shpëputet nga muret e folikulit dhe gjendet e lirë brenda antrimit, në përgatitje për ovulacion. Ovulacioni ndodh mesatarisht në ditën e 14 të ciklit: folikuli çahet dhe lëshon vezën në lëngun përreth vezores. Ndarja e parë e mejozës ndodh vetëm para ovulacionit (ndarja e dytë ndodh pasi veza është depërtuar nga spermatozoidi).

### ***1.1.b Faza luteale ovariale***

Pas ovulacionit, qelizat e mbetura brenda folikulit të çarë diferencohen në korpus luteum. Qelizat e granulozës rriten shumë në madhësi, membrana bazale prishet, dhe struktura pushtohet nga enët e gjakut. Korpus luteum është një strukturë e rëndësishme endokrine, që sekretion progesteron dhe estrogen që janë të nevojshëm për të përgatitur uterusin për implantim dhe mbështetjen hormonale në shtatzëninë e hershme. Korpus luteum vazhdon për aq kohë sa ka mbështetje të mjaftueshme hormonale. Në një cikël tipik menstrual, ajo degeneron në mes të ditës 25 dhe 28, kur bie niveli i LH. Korpus luteum vazhdon për aq



kohë sa nivelet e LH-së qëndrojnë mbi një nivel të caktuar. Pasi niveli i LH-së bie nën një nivel të caktuar, korpus luteum pëson një regres. Rënia e sekretimit të estrogenit dhe progesteronit nxit hipotalamusin dhe hipofizën nga inhibimi i feedbackut negativ, duke lejuar që nivelet e FSH-se dhe LH-se të rriten në mënyrë të qëndrueshme. Kjo është indicia për një cikël të ri ovarial.

Në të kundërt, nëse një embrion i fekunduar implantohet në mitër, menjëherë çlirohet hormoni Gonadotropin korionike ( $\beta$ -HCG). Gonadotropina korionike është një analog i LH që stimulon rritjen e korpus luteum dhe bën që ai të vazhdojë gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë. Testet e shtatzënisë tregojnë praninë e Gonadotropines korionike në urinë.

## I.2 Cikli uterin

Roli tjetër i rëndësishëm i estrogenit dhe progesteronit është të nxisë ndryshimet në mitër që do ta përgatisin atë për transplantimin e një embrioni të fekunduar. Të gjitha ndryshimet histologjike-hormonale që ndodhin në uterus gjatë kësaj përgatitjeje ndahen në dy faza të ndryshme nga njëra-tjetra:

- Faza proliferative,
- Faza sekretore

Përsa i përket ndërtimit histologjik të endometrit, edhe ai ka specifika të veta. Shtresa e brendëshme e uterusit, ose endometrium, është e ndarë në shtresën funksionale që ndryshon nën ndikimin e estrogenit dhe progesteronit, dhe në shtresën bazale që përtërin shtresën funksionale gjatë menstruacioneve të ardhshme. Gjatë fazës folikulare të mesme dhe të vonë, nivelet e larta të estrogenit stimulojnë proliferimin e shtresës funksionale (**faza proliferative**). Estrogjeni gjithashtu stimulon gjëndrat në qafën e mitrës të sekretojnë një mukus të hollë e të lëngshëm.

Gjatë fazës Luteale, nivelet e larta të progesteronit parandalojnë proliferimin e vazhdueshëm, dhe stimulojnë sekretimin e substancave ushqyese nga gjëndrat endometriale (**faza sekretore**). Progesteroni gjithashtu nxit gjëndrat e qafës së mitrës të sekretojnë një mukus të trashë që vepron si një barriere mbrojtëse në mitër.

Në një cikël jo-fertil, rënia e nivelit të estrogenit dhe progesteronit që ndodh pas regresit të korpus luteum shkakton menstruacionet. Menstruacionet janë shkolitja dhe derdhja e shtresës funksionale të endometriumit. Ky proces paraprihet nga vazokonstriksioni i enëve të gjakut në endometër i cili shkakton ishemi endometriale dhe degjenerim indor. Më vonë gjatë menstruacioneve ndodh një vazodilation që shkakton gjakderdhje në sasi të vogël, i cili së bashku me kontraktimet myometriale ndihmon në shkolitjen e endometrit ishemic. Dita e parë e menstruacioneve përkon me ditën e parë të fazës folikulare të ciklit pasardhës, dhe kjo zakonisht zgjat rreth 5 ditë.

## I.3 Histologjia normale e ciklit uterin

Korpusi uterin është i përbërë nga një mukozë e modifikuar e njohur si endometrium, një mur fibromuskular i quajtur miometrium, dhe shtresa seroze. Mukoza e uterusit mund të ndahet në dy regjione: Mukoza e segmentit të ulët të uterusit (isthmus) dhe mukoza e vete corpusit. Mukoza e isthmusit vendoset në mes të endocerviksit dhe endometriumit, është në tranzicion morfologjik gradual nga mukozja isthmike në mukozën endocervikale. Si e tillë, është më e hollë se ajo e fundusit dhe gjëndrat e saj i përgjigjen vetëm stimulimit

hormonal. Gjatë viteve riprodhuese endometriumi i vete korpusit pëson ndryshime të rregullta ciklike si një përgjigje ndaj nxitjes së hormoneve ovariale, estrogenit dhe progesteronit. Endometri përbëhet nga gjëndra të thjeshta tubulare të vendosura në një stromë me enë gjaku. Histologjikisht dallohen dy pjesë të endometrit:

- një shtresë e hollë basale në kufi me miometrin;
- një shtresë funksionale mbi atë të shtresës bazale.

Shtresa funksionale i përgjigjet shumë ndikimit të hormoneve ovariale në kontrast me atë bazale. Endometri funksional përbëhet nga:

- një shtresë sipërfaqësore me pak gjëndra dhe stroma e bollshme (kompakte),
- një shtresë e thellë që ka shumë gjëndra dhe relativisht më pak strome (spongiosa).

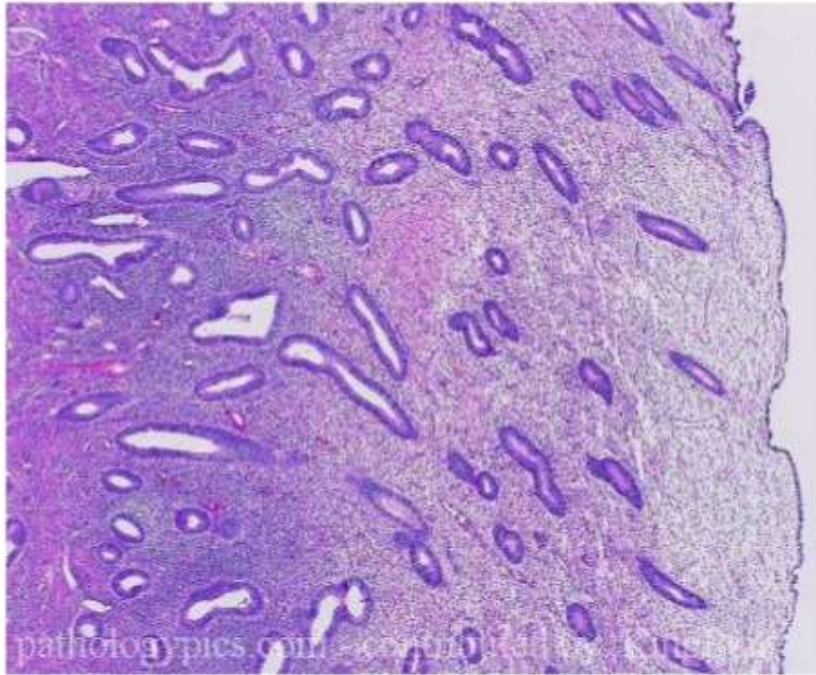
Struktura dhe aktiviteti i endometrit funksional reflekton modelin e sekretimit të hormoneve ovariane. Glandulat endometriale në varësi të llojit të epitelit njëstresor që i ndërton, ndahen në kolumnare apo kuboidale. Endometri i nënshtrohet rritjes së rregullt dhe maturimit dhe kur cikli mbaron, në mungesë të shtatzanisë, ndodh degjenerimi qelizor ishemi endometrial (mense) i pasuar nga rigjenerimi endometrial. Kohëzgjatja mesatare e ciklit është 28 ditë. Në një cikël normal faza post ovulatore zgjat 14 ditë. Ndryshimet në gjatësinë e ciklit janë zakonisht për shkak të kohëzgjatjes së fazës proliferative, të cilat mund të ndryshojnë nga 8 deri në 21 ditë [47].

### ***1.3.a Variacionet histologjike glandulare në ciklin uterin***

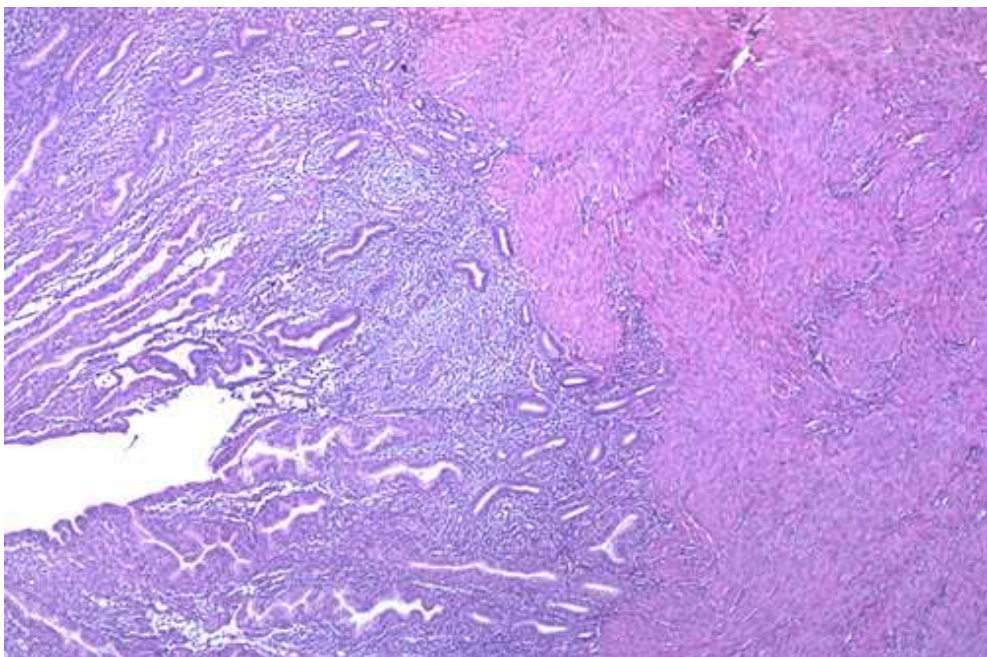
Histologjikisht glandulat endometriale janë gjëndra të thjeshta tubulare të veshura nga epiteli kolumnar, me qeliza të gjata dhe të paketuara ngushtë me bërthama të zgjatura dhe paralele. Morfologjia e gjëndrave endometriale ndryshon gjatë fazave të ndryshme të ciklit menstrual. Qelizat e gjëndrave endometriale dhe epitelit sipërfaqësor paraqesin të njëjten morfologji, të dyja janë kolumnare ose cilindrike.

Në fazën e hershme proliferative gjëndrat janë të drejta dhe të ngushta/ të pakta dhe epiteli i gjëndrave është Kubo-kolumnar. Kromatina bërthamore duket e shpërndarë dhe figurat mitotike janë të pranishme. Në **fazën proliferative të vonë** (Figura 1), qelizat e epitelit gjëndror me cilie mund të identifikohet në disa raste, shpesh në stimulimin estrogenik të endometrit. Gjatë **fazës së hershme sekretore** endometri tregon efektet e influencës së dy hormoneve progesterone dhe estrogen. Gjëndrat endometriale i nënshtrohen distensionit/zgjerimit progresiv, shfaqen më tortuoze dhe janë të veshura nga qeliza të ulëta kolumnare. Vakuolat citoplazmatike subnukleare me glykogjen mund të shndërohen në lumen të gjëndrave (Figura 2).

Citologjikisht, **gjatë fazës proliferative** qelizat epiteliale endometriale ndodhen në fletë ose grupe kohezive. Qelizat e izoluar janë të zakonshme. Ato tregojnë pak ndryshim në madhësi dhe formë me citoplazëm të pakët dhe rrumbullake, vezake ose bërthama të zgjatur me kromatinë dense. Nukleolat zakonisht nuk janë të dukshme. Kufijtë e qelizave janë të keq-përcaktuar. Figurat mitotike janë të zakonshme në fazën proliferative. Stimulimi estrogenik shkakton rigjenerimin dhe proliferim të endometriumit. Në **fazën e hershme sekretore**, qelizat e gjëndrave bëhen më të mëdha me një citoplazmë të mirë-përcaktuar qartë dhe me formën e hojeve të bletës.



*Figura 1. Histologjia normale e endometrit në fazën proliferative [10]*



*Figura 2: Figura 2. Histologjia normale e uterusit në fazën sekretore [9]*

### ***1.3.b Variacionet histologjike stromale në ciklin uterin***

Stroma endometriale përbëhet nga qeliza mezenkimale pluripotente, të cilat në fillim të ciklit menstrual janë qeliza fuziforme, pak të diferencuara dhe bashkohen me njëra-tjetrën nga zgjatimet citoplazmatike. Qelizat qëndrojnë të ankoruara fort në një rrjet të fibrave retikulare. Në fillim të ciklit, citoplazma e qelizave formon një unazë të ngushtë rreth bërthamave. Stroma e shtresës bazale është më e celularizuar se ajo e shtresës funksionale të endometriumi dhe treguesi nukleocitoplasmik është i lartë. Arterie me mure të trashura, limfocitet dhe agregate limfoide janë të pranishëm. Qelizat stromale endometriale janë qeliza mesodermale, kryesisht fibroblastike, rrallë të tipit histiocitike. Në materialin endometrial të marrë me furçë morfologjia e qelizave stromale endometriale ndryshon me statusin klinik dhe me fazën e ciklit menstrual të pacientes.

***Histologjikisht, në fazën e hershme proliferative*** qelizat stromale paraqiten në formë të vetme ose në grupime të vogla, ato kanë citoplazme të pakët dhe bërthame vezake ose fuziforme. Në fund të fazës proliferative dhe sekretore të hershme qelizat stromale shfaqen në grupe më kohezive me qeliza fuziforme dhe kromatina bërthamore bëhet më pak e dendur. Qelizat stromale gjithashtu tregojnë aktivitet mitotik dhe kanë kufij të papërcaktuar. Mund të dallohen agregate të vogla të qelizave stromale, të cilat kanë bërthamat ovale dhe citoplazmë të definuar dobët. ***Në fazën e vonë proliferative***, grupet e qelizave endometriale janë shumë të celularizuara me grumbullime bërthamore, kromatin bërthamore dense dhe figura të shpeshta mitotike. Gjatë ***fazes sekretore*** vakuolat dhe granulocitet shfaqen në citoplazem, dhe disa nga qelizat diferencohen në qeliza predeciduale. Qelizat stromale janë të vogla dhe në formë fuziforme të ngjashme me qelizat para deciduale. Gjatë fazës sekretore të vonshme mund të shihen gradë të ndryshme të predecidualizimit, të formuara nga qeliza stromale të vogla të izoluara si dhe qeliza të mëdha predeciduale me citoplazmë të bollshme dhe bërthamë vezake ose vezikulare dhe ndonjëhere me nukleola të dukshme.

## Kapitulli II

### Endometrioza

#### 2.1 Përkufizimi dhe veçoritë e saj

Endometrioza është një nga patologjitë më të zakonshme beninje gjinekologjike. Ajo përkufizohet si vendosja e indeve të ngjashme morfologjikisht dhe fiziologjikisht me endometrin, “**endometër ektopik**”, në inde dhe organe të ndryshme të organizmit jashtë uterusit. Endometri ektopik i përgjigjet stimulit hormonal ovarial njësoj si endometri eutopik, duke ofruar një spektër kompleks simptomash.

Për herë të parë endometrioza është studiuar gjerësisht nga Dr. John Abertson Sampson (1873-1940), i cili quhet dhe “Babai i Endometrioze”, mbështetur në studimet e Von Rokitanski, i cili e përshkroi për herë të parë si patologji më 1860 [4.10]. Në studimet e tij ai evidentoi praninë e një indi, shumë të ngjashëm histologjikisht me endometrin, i cili ishte vendosur jashtë kavitetit uterin dhe që i përgjigjej nxitjes hormonale ovariale njësoj si endometri uterin. Sampson, për herë të parë, tentoi të sqaronte lidhjen e kësaj prezence me disa simptoma klinike specifike, të cilat evidentoheshin në gra me probleme të caktuara të fertilitetit, duke e klasifikuar endometriozen si patologji më vete.

Që prej atij momenti e në vazhdim, pati shumë studiues të tjerë, kirurgë, histopatologë, obstetër, e më pas biologë, gjenetistë e imunologë, të cilët realizuan një gamë shumë të gjerë studimesh të thelluara mbi endometriozen, mekanizmin e fispatologjinë e saj, varietetet klinike dhe mënyrat e trajtimit të saj. Tashmë ajo është një patologji gjerësisht e studiuar, megjithatë shumë anë të saj janë kanë ngelur ende në nivel hipotetik.

Endometrioza është një patologji që haset jo rrallë në praktikën klinike rutinore obstetrikogjinekologjike. Kryesisht lokalizohet në regjionin intra pelvik, por janë raportuar jo pak raste të diagnostikimit të saj në inde dhe organe ekstrapelvike. Rastet e raportuara, të vërtetuara histologjikisht e më pas edhe imunohistologjikisht, përfshijnë regjione që nga ato intra abdominale, si hepar (Huang et al. 2002) [1], kolon, por edhe torakale, si pulmon (Hong et al. 1999) [2] madje në literaturë janë prezantuar raste të rralla edhe në lokacione shumë specifike, si sistemi nervor qendror (Thibodeau et al. 1987) [3] dhe atë periferik (Vercellini et al. 2003, Redwine et al. 2003).[4,5]

Pavarësisht se endometrioza në vetvete është vendosja e një indi matur specifik në një ind ose organ tjetër, tashmë është vërtetuar që ajo nuk është një patologji tumorale dhe nuk është e lidhur me kancerin endometrial. Studime të kohëve të fundit kanë treguar korrelime deri diku të qarta të endometrioze me disa tipe të neoplazive jo endometriale. Erzen and Kovacic në 1998, publikuan një studim që vërtetonte lidhjen mes endometrioze dhe karcinomës ovariale, [6,7] specifikisht karcinomës ovariale me qeliza të qarta. Më vonë, Somigliana et al., 2006 në një studim të thelluar analik retrospektiv, gjetën një relacion mes endometrioze, karcinomës ovariale, neoplazive cerebrale dhe më pak limfomave jo-Hodginiane.

Është vërtetuar gjithashtu edhe një korrelim mes endometrioze dhe ademioze, kjo e fundit e renditur tashmë si entitet më vete. Në disa studime në vendet e zhvilluara është evidentuar rritje sinjifikative e prevalencës të rasteve me patologji autoimmune dhe

endokrine në gratë me endometrioze krahasuar me popullatën e përgjithshme, përfundime këto të mbështetura edhe nga Sinai et al. 2002.[8] Gjithsesi ende nuk ka studime që të saktësojnë këto lidhje, të cilat do të na orientonin drejt metodave të veçanta të screening dhe rrjedhimisht dhe trajtimit qoftë hormonal, ashtu dhe kirurgjikal të pacientëve të diagnostikuar me endometrioze, që do të parandalonte ose evidentonte herët shfaqjen e patologjive neoplazike dhe autoimmune e endokrine shoqëruese.

Ashtu si shumica e sëmundjeve, alterimet e të cilave janë të lidhura ngushtësisht me ciklet hormonale, edhe endometrioza paraqet në vetvete një diversitet të shprehur klinik e histopatologjik, dhe rrjedhimisht edhe vështirësi diagnostike. Duke qënë një ind “uterin” si nga ana histologjike, ashtu edhe ajo fiziologjike, është gjatë gjithë kohës në ndryshim histopatologjik të nxitura nga boshti hormonal (ashtu sikurse u përshkrua me sipër në endometrin normal). Këto ndryshime histopatologjike, shoqëruar edhe me gjithë pasojat në lokacionin ku vendosen, ashtu edhe në veçoritë e përshtatjes indore, e vështirësojnë diagnostikimin.

Këto vështirësi shtohen edhe më shumë, pasi ky entitet në vetvete nxit një reaksion të gjerë lokal inflamator, që konkludon në ndryshime dhe forma të tjera të përshtatjeve indore, të cilat rrisin vështirësitë diagnostike në raste jo të rralla, duke bërë të domosdoshme për diagnostikimin e saj jo vetëm konsultat dhe bashkepunimin ndërspecialitet, por edhe përdorimin e ekzaminimeve specifike imunohistokimike, ndonjëherë edhe më shumë se kaq.

## 2.2 Adenomyoza vs Endometrioza

Adenomyosis përkufizohet si endometër ektopik në miometër. Klinikisht, adenomyosa (endometriosis interna) dhe endometrioza (endometriosis externa), janë parë si pjesë e të njëjtës patologji, të lidhura me njëra-tjetrën nga klinika, varësia estrogenike, përgjigja ndaj trajtimit dhe mekanizmat fispatologjikë. Dy teoritë kryesore të mekanizmit fispatologjik të endometriosisës, qoftë interne dhe eksterne, për shumë kohë janë konsideruar:

1. TIAR
2. Metaplasia celomike

1. Në mekanizmin fispatologjik të TIAR (tissue injury and repair) [179], baza e të cilit është dëmtimi i sensitivitetit hormonal indor drejt hipersensitivitetit e me tej hipernxitshmërisë. Si pasojë e traumës hiperperilstatikore, nxitur nga hipersensitiviteti uterin nga estrogeni ovarial, nxitet mekanizmi TIAR, si pasojë e inflamacionit që shoqëron traumën. Ai është shkaku i metaplazisë mesenkimale, që ka si pasojë prodhimin lokal të estradiolit, që në vetvete i shton forcë nxitjes estrogenike ovariale, duke e bërë akoma më të fuqishme, rritur persitaltikën miometriale, hiperplazinë dhe *invaginimin* e shtresës bazale endometriale ose shkëputjen e fuqishme të saj drejt tubave uterine e më tej. Ky mekanizëm përfundon në vendosjen e këtij indi endometrial në miometër (adenomyosis) ose në pelvis e më tej (endometriosis). Mekanizmi është kompleks dhe përfshin në vetvete një proces të tërë mekanizmash kemiotaktikë që iniciojnë nga clirimi I IL- $\beta$  dhe shkojnë deri në aktivizimin e StAR (steroidogenic acute regulatory protein) dhe hiperekresionin membranor të ER $\beta$  (estrogenic receptor ).

2. Teoria e metaplazisë mbështetet në reziduat Mulleriane në miometër, të cilat nën veprimin e nxitësve të paracaktuar diferencojnë drejt adenomyosis [180, 181].

Studime të mëvonshme treguan që këto dy teori jo gjithmonë mbështesnin situatat e ndryshme klinike. Pavarësisht se në disa studime kishte një korrelacion mes adenomyozës/endometrioizës [182], vihej re gjithashtu një mori e madhe studimesh dhe rastesh klinike në të cilat mekanizmat e mësipërm fispatologjike nuk mund të jepnin përgjigje. Benagiano et al. 2014 [185], në studimin e tyre, pas një rishikimi të studimeve të ndryshme të botuara më parë, konkluduan që pavarësisht së adenomyosa dhe endometriosia kishin shumë të përbashkëta (histologjike, klinike, disa nga mekanizmat fispatologjikë) mbi të gjitha pasi ishin pjesë e të njëjtit ind histologjikisht, ato dalloheshin qartësisht nga njëra-tjetra nga anamneza, disa mekanizma themelorë fispatologjikë molekularë që shoqëronin zhvillimin e tyre, por edhe nga ndryshimet genetike që këto qeliza prezantonin, prandaj ata sugjeruan në studimin e tyre që këto entitete duhet të fillonin të shiheshin si dy patologji të ndryshme nga njëra-tjetra.

Fakti që për shumë kohë adenomyosa kishte një incidencë dhe prevalencë të lartë në gratë rreth 40 vjec multipare e mbështeste akoma edhe me shumë teorinë TIAR [186]. Zhvillimet e ekzaminimeve radiologjike çuan në identifikimin e kësaj patologjie edhe në gratë e reja nulipare [187], që më pas kanë vënë në diskutim teoritë e mekanizmave patologjikë të mëparshëm. Këto risi, shoqëruar edhe me diferencat e rëndësishme në shfaqjet klinike mes dy patologjive, lidhjet e endometrioizës me patologji të tjera autoimmune [8], por edhe diferencat në alteracionet gjenetike dhe epigjenetike [197, 198]. Që prej viti 2016 e ne vazhdim, një pjesë e madhe e studiuesve kanë filluar t'i trajtojnë këto entitete si patologji të ndara nga njëra-tjetra dhe jo më si dy forma të shfaqjes së të njëjtës patologji.

Në studimin tonë kemi marrë në shqyrtim vetëm rastet e evidentuara me endometrioizë, kjo jo vetëm për sa më sipër, por në interesin tonë ka qënë alterimi dhe sjellja histopatologjike e indit jashtë organit normal anatomik, që çon në raste të caktuara edhe në sfidë diagnostike.

## Kapitulli III

### Të dhëna epidemiologjike për endometriozen dhe faktorët e riskut

#### 3.1 Të dhëna të përgjithshme për endometriozen

Endometrioza, sipas të dhënave të literaturës, është një patologji e zakonshme gjinekologjike me një prevalencë rreth 1-2 % të grave në moshën e riprodhimit. Prevalenca e saj rritet në grupin e femrave me probleme infertileti deri 15-25 % , dhe bie përsëri në 3-5 % në femrave postmenopauzale.[11,12]. Sipas një studimi të gjerë të Vigano et al. në vitin 2004, numri i grave me endometrioze në U.S llogaritet rreth 7 milionë, ndërsa në botë rreth 70 milionë dhe në vendet e zhvilluara vlerësohet si një nga shkaqet më të zakonshme të hospitalizimit mes grave në moshën riprodhuese. [11]

Është një patologji që haset rrallë para menarkës dhe tendenca e saj bie ndjeshëm pas menopauzës, të dhëna këto të vërtetuara edhe nga studimet e Missmer et al. Në 2003 dhe më pas Heilier et al. më 2007. [12,13]

Sipas këtyre studimeve dhe të tjera pasuese, prevalenca e saj shkon deri në 40% në gratë me dismenorrhea, faktorë këto që i atribuohen varësisë hormonale estrogenike të kësaj patologjie. Rishfaqja e saj postmenopauzale është parë e lidhur edhe me terapitë hormonale zëvendësuese.

Në vitin 2003 një studim i Arrudës gjeti një moshë mesatare diagnostikimi rreth 30 vjec për gratë që vuajnë nga infertiliteti dhe 33 vjec për gratë që paraqiten me dhimbje pelvike [14] , rezultat ky që mbështetet edhe nga studime të tjera të realizuara në vitin 2010 nga Bellelis et al. [15]

Lidhur me faktorin racë, literatura prrezanton një prevalencë rreth 97% në gratë kaukaziane, por disa studime vihet re një prevalencë shume e lartë në gratë japoneze (Kashima et al. 2004) [16], përfundim ky i mbështetur edhe nga studimi i Kuohubng et al. në vitin 2002 [17] që evidentoi një prevalencë pothuaj të njëjtë mes grave në U.S dhe U.K por një predominancë shumë sinjifikative mes grave të racës së bardhë (88%) kundrejt atyre të racave të tjera (13%).

Pavarësisht se endometrioza klasifikohet si një patologji gjinekologjike, tërësisht femërore, nuk duhet të lemë pa përmendur edhe rastet e endometrioze të diagnostikuara në meshkuj. Në literaturë janë përshkruar raste të vërtetuara histologjikisht dhe imunohistologjikisht të meshkujve të diagnostikuara me endometrioze. Pinkert et al, me 1979 [74] prezantuan për herë të parë rastin klinik të një pacienti mashkull, që trajtohej për karcinomë prostate, diagnostikuar histologjikisht me endometrioze të vezikës urinare. Ky rast u pasua nga të tjerë si : Schrodt et al., më 1980 [52] në traktin urinar të një mashkulli; Fukunaga et al. dhe Simsek et al me 2012 [74,75] , Fadi et al.më 2014 [76] në studimet e tyre kanë përshkruar raste të tjera të endometrioze në meshkuj.

Ajo që i bën bashkë të gjitha këto raste, pavarësisht moshës, lokalizimit ose sëmundjeve shoqëruese është fakti që të gjithë vuajnë nga patologji të ndryshme të trajtuara me terapi hormonale estromimetike ose vuajnë nga patologji që shoqërohen me çrregullime hormonale seksuale.



Lokalizimi anatomik i endometriozës është kryesisht pelvik, me predominim të regjioneve anatomike periuterine, në të cilat vendin kryesor e zënë ovaret me rreth 69% të të gjithë rasteve të diagnostikuara, më pas vijnë cervix uteri, tubat e Fallopit, vagina, ligamenti rotund [71]. Studime të fundit kanë treguar se endometrioza ekstrapelvike përbën 4-12 % të endometriozave të vërtetuara histologjikisht [31,26,27], një e treta e të cilave janë intestinale [28], urinare por nuk mungojnë edhe rastet e përmendura më sipër në site shumë të veçanta, si në muskuj, SNQ e SNP, limfonoduj, toraks etj.

Megjithë shprëndarjen e gjerë dhe të paparashikueshme, në diagnozën klinike të endometriozës duhet marrë në konsideratë edhe diagnoza e endometriozës multifokale, edhe pse është jashtëzakonisht shumë e rrallë, tashmë është vërtetuar dhe dokumentuar [22, 23].

Përsa i përket shfaqjes klinike në këtë patologji, ajo është e gjerë dhe shumëplanëshe. Varet nga shumë faktore që lidhen me statusin hormonal të pacientit, lokalizimit anatomik të endometriozës, stadi të zhvillimit të sëmundjes, përgjigjes inflamatore lokale, përshtatjes qelizore dhe metaplazisë, interferimit në fiziologjinë normale të indit të lokalizimit etj.

Dysmenorhea është shenja klinike kryesore në gratë e diagnostikuara me endometriozë. Rreth 63% e tyre paraqesin këtë simptomë, që mund të jetë e shoqëruar me shenjat e tjera klinike. Kjo simptomë merr vlerë të veçantë kur dysmenorhea shfaqet disa kohë pas një cikli normal. Shenjë tjetër klinike që merr vlerë të veçantë në diagnozë është edhe infertiliteti, sipas të dhënave të literaturës ai prek rreth 14-15 % të grave të diagnostikuara me endometriozë dhe është shkaku kryesor i infertilitet në 35% të rasteve. Dysmenorhea sekondare e shoqëruar me infertilitet si dhe shenjat e tjera klinike si dhimbje kryesisht pelvike (por që varet nga lokalizimi i endometriozës) marrin konfigurim katamenial.

Klasifikimi histopatologjik postkirurgjikal ka treguar që rreth 43 % e grave të diagnostikuara janë në stadin IV të sëmundjes dhe rreth 23% e tyre në stadin III. Këto të dhëna tregojnë që endometrioza është në përgjithësi një patologji e nëndiagnostikuar.

### **3.2 Faktorët gjenetikë në endometriozë**

Ndikimi i faktorëve gjenetikë në endometriozë u studiua për herë të parë nga Simpson at al. të cilët studiuuan bazën gjenetike dhe hereditare të endometriozës [18]. Bazuar në studimin e tyre gratë që kanë në lidhje gjaku të shkallës së parë paciente të diagnostikuar me endometriozë kanë një risk gjashtë herë më të lartë për të zhvilluar këtë patologji. Ky risk ulet në 1.5-2 herë për të afërmit e shkallës së dytë. [19] Në një studim follow up, Maliak at al. arritën në përfundimin që gratë që kanë të afërm të diagnostikuar me endometriozë zhvillojnë patologji më të rëndë të stadi III dhe IV, krahasuar me pacientët e tjerë.[22]

Hadfield studioi 16 cifte binjakësh monozygotikë të diagnostikuar me endometriozë, nga të cilët 7 cifte kishin patologji të gradës III dhe IV, 5 cifte u diagnostikuan me endometriozë të stadeve të ndryshme (njëri nga binjakët stadi I ose II dhe binjaku tjetër stadi III ose IV) dhe 2 cifte të tjera binjakësh nuk ishin konkordantë[njëri nga binjakët kishte patologji të zhvilluar në stadi III ose IV, ndërsa tjetri nuk kishte fare patologji]. Gjithsesi në të gjitha rastet, edhe dy binjakët që nuk kishin zhvilluar patologjinë, ishin infertilë. Ky studim u mbështet më pas edhe nga Saha et al. 2015 [188] e të tjerë [189].

Në këto kushte u ngrit hipoteza se genet që kontrollojnë zhvillimin e sëmundjes janë të lidhur me genet që kontrollojnë fertilitetin.[23]

Edhe pse trashëgimia familjare luan një rol, shumë gene janë kandidatë për zhvillimin e kësaj patologjie duke e kthyer atë në multifaktoriale. Endometrioza tashmë klasifikohet si çrregullim multifaktorial dhe poligjenik, i varur nga gjene multiple me variacione alelike.[21, 23, 188].

Zondervan et al. në vitin 2010 pas një studimi të gjerë gjenetik, arritën në përfundimin që pacientët që vuajnë nga endometrioza kanë variante gjenetike të kromozomit 7 përgjegjës për zhvillimin e embrional të pelvisit dhe variant tjetër është gjetur në kromozomin 1 përgjegjës për metabolizmin hormonal dhe zhvillimin e sistemit riprodhues femëror, veçanërisht ovarët [189].

Studime të mëtejshme specifike zbuluan mutacione të veçanta të lidhura me endometriozen, ashtu si mutacioni në zonën WNT4 në kromozomin 1p36.12 [190], por studime të tjera identifikuan rreth 14 gjenome alterimi i të cilave ishte fortësisht i lidhur me endometriozen, nga këto, pjesa më e madhe ishin gene që transkriptonin proteina rregulluese të funksioneve të ADN-së [191].

Gjithsesi, këto dhe studime të tjera sugjerojnë që baza genetike e endometrioze është shumëalelike, pasi edhe alterimit biokimike janë të shumta në endometrioze, duke filluar që nga hiperstimulimi estrogenik, rezistenca progesteronike, up regulation i BCL-2, por edhe të faktorëve të tjerë metabolikë si: TNF, IL1, IL6, metalloproteazat, VEGF, receptorët progesteronikë etj.

Studimet mbi alteracionet gjenetike dhe epigenetike kanë prezantuar ndryshime të metilimit të ADN-së në shume pika kromozomike si dhe ndryshime në nivelet e miARN-së si në drejtim të up-rregullimit ashtu dhe drejt down-rregullimit [197.198], gjithsesi studimet ngelen ende në grupe të vogla popullate dhe nuk kanë marrë formë përgjithësuese, duke i lënë ende në nivel hipotezash.

Të gjitha këto së bashku rrisin riskun për zhvillimin e kësaj patologjie, por ashtu sikurse do të diskutohet edhe më poshtëm, janë të nevojshëm edhe një grup faktorësh ambjentalë që të mundësohet zhvillimi i plotë fispatologjik dhe të shfaqet endometrioza.

### **3.3 Faktorë të tjerë në endometrioze**

Trupi ynë është gjithmonë nën ndikimin e faktorëve ambjentalë, të cilët nëse ndikojnë për një kohë të caktuar dhe në një sasi të mjaftueshme japin efektet e tyre në organizëm.

Një nga faktorët ambjentalë më të diskutuar që ndikon në endometrioze është dioxina [24]. Dioxina gjendet në pesticide, në lëndët kimike që përdoren në mobileri si dhe në ndërtimin e letrës. Ajo grumbullohet për vite në indin dhjamor dhe ka efekt toksik qelizor.

Mayani et al. provuan që vlera serike e 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin është më e lartë në gratë me endometrioze, megjithëse sasia e saj nuk lidhet me gravitetin e patologjisë. Studime të mëtejshme kanë gjetur një lidhje mes vlerave të dioxinës dhe nxitjes së shprehjes të Estrogen-Like, Estrogen Receptor-Dependent Gene Expression Response në uterusin e kavieve.

Por dioksina nuk ndikon vetëm në sasinë e receptorëve, ajo ndikon si në bazën gjenetike duke alteruar atë, ashtu edhe në sistemin imun. Kështu te tre elementët që përcaktojnë

fispatologjinë e endometriozës janë pak a shumë nën influencën e dioxinës: alteracionet gjenetike, çrregullimet hormonale dhe çrregullimet në sistemin imun.

Një element tjetër ambiental që diskutohet për lidhjen e tij me endometriozën është edhe DDT i cili gjendet në insecticide, lëndë të ndryshme kimike. Përdorimi i tij është i ndaluar, por efektet e tij në ambjent janë ende të prekshme.

Duke qënë që njihet si xenoestrogen (estrogen i jashtëm), efektet e tij ndihen mbi çdo patologji të sistemit riprodhues.

Përsa i përket PBB (policlorine bifenilit) studimet nuk kanë gjetur një lidhje mes tij dhe endometriozës.

Faktorë të tjerë janë në studim e sipër, duke përditësuar të dhënat me ndryshimet e reja ambientale. Megjithatë të dhëna të shumta studimore tregojnë që cikle të shkurtra menstruale, një indeks i lartë i masës trupore, duhanpirja etj. identifikohen si faktorë që pothuaj gjithmonë lidhen me diagnostikimin e endometriozës[200]

## Kapitulli IV

### Fispatologjia e endometriozës

#### 4.1 Teoritë e histogjenezës së implanteve endometriale

Nje teori e unifikuar përsa i përket origjinës së endometriozës mbetet elusive. Në të vërtetë, studimet kanë konkuduar në disa teori përsa i përket patogjenezës së endometriozës, të cilat mund te ndahen në tre grupe të mëdha.

- ❖ Grupi i parë i përket teorisë së zhvillimit të indit endometrial **“in situ”** duke e marrë origjinën në indet e organeve ku ajo zhvillohet, nëpërmjet zhvillimit in situ nga transformimi metaplazik i qelizave ovariale/ peritoneale, ose zhvillimit dhe diferencimit të qelizave embrionale të mbetura në këto organe gjatë embriogjenezës
- ❖ Grupi i dytë i përket teorisë së zhvendosjes së indit endometrial dhe implantimit të tij në lokalizime të ndryshme, ose **“metastazimit”** nëpërmjet mensturacioneve retrograde, rrugëve limfatike dhe vazale ose zhvendosjes fizike nga procedurat të ndryshme
- ❖ Grupi i tretë i teorive patogjenike të endometriozës është ai që i kombinon të dy grupeve e para të teorive [34]:

Këto teori sigurisht që kanë një mbështetje nga faktorë të tjerë endokrinë, imunë, modifikime gjenetike, etj.[35]

Teoritë e patogjenezës së endometriozës të trajtuara nga autorë të ndryshëm (përshtatura nga Hingst, 1926 and Ridley, 1968) janë si më poshtë:

#### I. Zhvillimi in situ

- a. Epiteli germinal i ovareve (Waldeyer, 1870)
- b. Mbeturinat e qelizave embrionale
  - Mesonephric (Wolffian knob, Wolffian duct) (Von Recklinghausen, 1895, Breus, 1894)
  - Paramesonephric (Mullerian ducts) (Cullen, 1896, Russell, 1899)
- c. Metaplasia Coelomike (Iwanoff, 1898, Meyer, 1903, Lauche, 1923)
- d. Metaplasia nga inflamacioni (Hueter, 1918, Meyer, 1919, Tobler, 1923)
- e. Metaplasia nga stimulimi hormonal (Novak, 1931)
- f. Metaplasia nga induksioni (omnipotent blastema) (Levander, 1941, Merrill, 1966)
- g. Sistemi Mullerian sekondar (Lauchlan, 1972)

## **II. Metastazimi dhe transplantimi**

- a. Implantimi nga mensturacioni retrograd (Sampson, 1921)
- b. Implantimi nga transportimi mekanik (Greenhill, 1942)
- c. metastazimi limfohematogen beninj (hystero-adenosis metastatica) (Halban, 1924/1925, Javert, 1949)
- d. mensturacioni neonatal retrograd (teoria e stimulimit intrauterin hormonal te endometrit dhe mense neonatale retrograde si pasoje e ndryshimeve anatomike cervikale qe pengojne zbrazjen vaginale) (Ober et al. 1955 [184] / Brosens et al.2013 [183])

## **III. Kombinimi i zhvillimit in situ me transplantimin dhe implantimin endometrial**

Me poshtë po përmbledhim shkurtimisht disa nga teoritë më të qëndrueshme dhe më të studiuara të fispatologjisë së endometrioizës, duke u fokusuar te baza kliniko-teorike e tyre dhe dobësitë e secilës. Kjo panoramë tregon edhe një herë pse fispatologjia e kësaj sëmundjeje mbetet ende e pa mirëdefinuar.

- a. Teoria e zhvillimit të mbeturinave mesofrenike (Von Recklinghausen, 1895, Breus, 1894) dhe më pas mbeturinave embrionale paramesofrenike mbeturinave mulleriane (Cullen, 1896, Russell, 1899) që mbështetet në mbeturinat e duktusit Mullerian gjatë embriogenezës, qelizat e të cilave nën stimuj estrogenikë gjatë pubertetit ose estrogenomimetikëve nxisin proliferimin endometroid dhe zhvillimin e endometrioizës. Por kjo teori nuk gjeti mbështetje për arsye se endometrioza u gjet në lokalizime që nuk kanë lidhje me duktusin Mullerian, madje shumë larg tij, duke rrëzuar teorinë embrionale.
- b. Teoria e metaplazise celomike është teoria e parë që mbështet prejardhjen jo uterine të indit endometrial. Vlerësohet si transformim i epitelit peritoneal në ind endometrial. Faktorët që nxisin këtë proces janë pak të njohura, megjithëse vlerësohen si faktorë endogjenë induktivë, hormonalë ose inflamatorë, të cilët nxisin metaplazinë e epitelit peritoneal. Kjo teori ka filluar të diskutohet vecanërisht pas disa “case reports” të dokumentuara që kanë evidentuar endometrioizë në meshkuj të trajtuar për patologji të tjera me doza të larta të estrogjenëve [52, 74; 73; 75; 76]. Ajo i jep shpjegim shfaqjes së endometrioizës në cdo lokalizim, por gjithsesi ajo nuk i jep shpjegim shumë pyetjeve si: pse ndodh kryesisht në femra, pse ndodh në endometër funksional dhe gjatë viteve të riprodhimit, pse prek kryesisht organet pelvike etj.
- c. Teoria e mensturacionit retrograde është nga ato më të studiuara dhe me të arsyeshme deri më tani [36]. Sipas kësaj teorie fluksi menstrual shtyhet nga kaviteti uterin në drejtim të tubave të fallopit dhe më pas në kavitetin peritoneal gjatë ciklit menstrual. Kjo teori mbështetet vecanërisht nga një studim [37], i cili gjeti gjak menstrual në likidin peritoneal të marrë me anë të laparoskopisë në kohën perimenstruale, në 90% të grave asimptomatike. Gjithashtu është gjetur një prevalencë e lartë e endometrioizës në gratë me obstruksione patologjike të fluksit menstrual (striktura cervikale, sept uterin) [38], si dhe në adoleshentet me obstruksione kongenitale të fluksit menstrual [39]

Që të ndodhë implantimi dhe zhvillimi i patologjisë duhet të plotësohen disa kushte: duhet që të ndodhë mensturacioni retrograde; duhet që mensturacioni të ketë qeliza të gjalla dhe të ketë mundësinë të implantohet në peritoneum dhe të proliferojë [60]. Fluksi menstrual përmban qeliza të gjalla, e treguar kjo që në 1951 nga Kettel dhe Stein [61] të cilët mblodhën pasivisht gjakun menstrual dhe arritën të krijojnë kultura të tyre. Por prania e gjakut menstrual duhet të pasohet nga implantimi peritoneal i qelizave endometriale. Në këtë pikë ka shumë teori dhe kushte të cilat do të diskutohen më poshtë.

d. Teoria e metastazimit benign mbështet implantimet e indit endometroid me anë të diseminimit vaskular dhe limfoid [40; 41]. Studimet mikrovaskulare kanë treguar një lidhje me anë të qarkullimit limfoid mes uterusit dhe ovarit. Ekzistenca e endometrioze në site larg uterusit si në kocka, mushkëri dhe tru, janë një nga provat kryesore që mbështet këtë teori [42]

## **4.2 Mbijetesë e qelizës endometriale: predispozicioni gjenetik dhe çrregullimi i imunitetit**

Megjithëse të gjitha këto teori shpjegojnë vendosjen fizike të indit endometrial në kavitet, ato nuk shpjegojnë elementët e tjerë të detyrueshëm për mbijetesën e qelizave endometriale, implantimin dhe përshtatjen për mbijetesë jashtë mikroambientit, ruajtjen e fiziologjisë normale indore jashtë mjedisit autokton etj. Të gjitha këto përbëjnë elementë të domosdoshëm për zhvillimin e endometrioze.

Indi endometrial, pavarësisht teorisë së cilës i referohemi si etiopatogjenezë, për të mbijetuar dhe funksionuar duhet në rradhë të parë t'i bëjë bisht sistemit imun, duke e anashkaluar atë. Ky proces duhet të pasohet nga adezioni dhe invazioni peritoneal, më pas nga rivendosja e qarkullimit indor vaskular e neurovaskular, në mënyrë që t'i garantojë vetvetes mbijetesën. Të gjitha sa thamë më sipër, na kujtojnë karakteristikat e indit tumoral malinj, megjithatë endometrioza me gjithë veçoritë "neoplazike malinje" qelizore, klasifikohet si një patologji beninje.

Lidhur me këtë pjesë të fispatologjisë së saj, prej shumë kohësh janë në studim e sipër kriteret si [34]:

1. predispozicioni gjenetik;
2. varësia estrogenike;
3. rezistenca progesteronike;
4. përgjigja imunitare

Normalisht, qelizat që kalojnë në indin peritoneal, dhe në zona të tjera jashtë kavitetit uterin, duhet të shkatërohen nga sistemi imun, gjë e cila nuk ndodh me qelizat endometroide, të cilat i shpëtojnë këtij sistemi duke u implantuar e prolifeluar.

Është vërtetuar që grupet qelizore kanë probabilitet më të madh mbijetesë sesa qelizat e izoluara, veçanërisht qelizat që janë të vendosura në pjesën e brendshme të grupit. Qelizat imunitare mund të arrijnë të shkatërrojnë qelizat në pjesën e jashtme të grupit me të cilat

bien në kontakt, por, sa më i madh grupi qelizor, aq më i lartë probabilitetit i mbijetësës së qelizave endometriale në likidin peritoneal.

Disa studime kanë treguar se indi endometroid eutopik i femrave që vuajnë me endometrioze, është më rezistent ndaj enzimave litike të qelizave Natyral Killer (NK), në dallim nga qelizat e endometrit të femrave pa patologji [50].

Disa studime të tjera kanë gjetur lidhje dhe bashkë egzistenca të endometrioze me patologji të tjera autoimmune (lupus sistemik autoimun, sëmundja Sjogren, sëmundja autoimmune tiroidiene, artrit rheumatoid), që tregojnë për një sistem imun të alteruar [51], që i jep më tepër mundësi qelizave të implantuara të mbijetojnë.

Në mënyrë që të rriten dhe zhvillohen, qelizat që i shpëtojnë sistemit imun duhet të aderojnë me qelizat peritoneale ose me matriksin jashtëqelizor peritoneal, kryesisht me këtë të fundit. Bashkëpunimi mes matriksit jashtëqelizor peritoneal dhe qelizave endometriale varet kryesisht nga familja e proteinave integrin te receptorëve qelizore sipërfaqësorë që lidhen me proteinat lidhëse ERM (ezrin, radiksin, moesin) që mundësojnë këtë proces.

Endometri eutopik dhe ektopik në gratë që vuajnë nga endometrioza ka sasi më të larta të proteinave ezrin dhe fosfo-ezrin, dhe qelizat stromale të endometrit ektopik kanë sasi më të larta sesa qelizat stromale të endometrit eutopik. Kështu në fispatologjinë e endometrioze ndikojnë edhe proteinat lidhëse qelizore.[62]

Megjithatë të gjitha ndryshimet që pëson qeliza endometriale për t'iu përshtatur kushteve të domosdoshme për fispatologjinë e endometrioze kanë edhe një mbështetje gjenetike. Predispozicioni gjenetik i shoqëruar me alteracione gjenetike që i japin mundësi qelizës endometriale të implantohet dhe të mbijetojë është tashmë i studiuar. Kështu studimet në binjaket monozigotikë kanë treguar konkordancë të lartë për endometrioze të vërtetuar histologjikisht [43], por ka edhe studime të tjera që konkludojnë që incidenca e endometrioze në familjaret e të diagnostikuara është 6 herë më e lartë se në popullatën e lirë [44]. Alteracionet gjenetike prekin disa aspekte të qelizës endometriale, kështu në endometrin eutopik dhe ektopik të grave me endometrizë vihet re një up-regulation i gjenit anti-apoptik Bcl-2 [45]. Në këto kushte me uljen e apoptozës probabiliteti për proliferim rritet.

Mbijetesa e qelizave endometriale është me e lartë në gratë që vuajnë nga endometrioza edhe pse sipas një studimi proliferimi dhe apoptoza është e çbalancuar. Kështu është vërtetuar një alterim në shprehjen e geneve bax (proapoptik), c-myc (rregullator i ciklit qelizor) dhe TGF-beta 1 (i përfshirë në diferencimin qelizor). Rritja e viabilitetit qelizor nëpërmjet zvogëlimit të apoptozës dhe nxitjes së proliferimit, mund të jetë një arsye më shumë që lehtëson mbijetesën e endometrit ektopik.[63]

Indi endometrial duke qënë që ka një turn-over të lartë, është gjithmone nën probabilitetin e gabimeve gjenetike gjatë proliferimit të tij. Nisur ndoshta edhe nga ky argument, studime të vecanta kanë evidentuar prezencën e mutacionit somatik në genin supresor të tumoreve, PTEN, i dokumentuar në 21% të cisteve ovariale endometroidë [46]

Gjithashtu janë shtuar provat që mbështesin rregullimin gjenik të veprimit të hormoneve steroide në endometër dhe rregullimet në femrat me endometrioze. Në veçanti janë gjetur lidhje mes aberacionet kromozomale në gjenet promotore, produktet e të cilave janë përgjegjëse për përgjigjen normale progesteronike, që cojnë në rezistencë ndaj progesteronit.[47; 48]

### **4.3 Çrregullimi hormonal në fispatologjinë e endometriozës**

Progesteroni dhe derivatet e tij janë përdorur në trajtimin e endometriozës si qetësues të dhimbjes dhe frenues të inflamacionit që shoqëron këtë patologji, por studimet kanë vërejtur që ky efekt nuk është shfaqur. Gjithashtu është vënë re që edhe përgjigja e endometrit eutopik në këta pacientë ndaj progesteronit ka qënë e vakët. Këto studime in vivo kanë qënë indikatorë të rezistencës progesteronike në endometriozë. [64]

Dependeca hormonale dhe stimuli hormonal i jep mundësinë indit ektopik endometrial të proliferojë. Varësia estrogenike dhe rezistenca progesteronike janë dy elementë të tjerë që ndikojnë në mënyrë të rëndësishme për fispatologjinë e endometriozës. Prej kohësh endometrioza vlerësohet si një lezion i varur nga estrogeni dhe studimet e fundit e kanë vlerësuar dhe nga aspekti molekular këtë aspekt.

Studimet e shumta kanë treguar që ndoshta rezistenca progesteronike është e lidhur me varësinë estrogenike. Kështu ne dallim nga indi endometrial eutopik, në indin endometrioik është gjetur rritje e shprehjes së enzimave aromatizuese dhe ulje e shprehjes së 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehidrogjenaza (17 $\beta$ -HSD) që shoqërohet me ulje të metabolizmit të estradiolit, duke cuar në rritje të jetëgjatësisë lokale të estradiolit [49]

Gjithashtu është vërejtur një mungesë e plotë e receptorëve progesteronikë B dhe ulje e numrit të receptorëve progesteronikë A. Në qelizat stromale të indit endometrial eutopik, nxitja e receptorëve progesteronikë B nxit qelizat stromale të prodhojnë disa faktorë parakrinë lokalë, të cilët nuk janë plotësisht të identifikuar deri më tani, por që nga ana e tyre nxisin qelizat epiteliale endometriale të prodhojnë 17 $\beta$ -HSD, e cila do të nxisë metabolizmin e estrogenit duke cuar në ulje të sasisë së tij. Mungesa e këtyre receptorëve çon në frenim të metabolizmit të estradiolit dhe rritje të efekteve të tij si pasojë e frenimit të metabolizmit.[64]

### **4.4 Implantimi,proliferimi dhe angiogjeneza në fispatologjinë e endometriozës**

Faza tjetër e rëndësishme për zhvillimin e patologjisë është implantimi i indit endometrial në indin peritoneal. Normalisht indi peritoneal i paprekur vepron si mburoje për të parandaluar implantimin e endometrit ektopik në peritoneum, por një peritoneum me defekte vijueshmërie, kryesisht me defekte të membranës bazale lejon implantimin dhe invadimin e qelizave endometriale në peritoneum. Nuk ka prova dhe studime që tregojnë se individët që zhvillojnë patologjinë kanë defekte dhe dëmtime të indit peritoneal, por ka disa hipoteza pak të mbështetura që tregojnë se vetë endometri ektopik shërben si shkak për të dëmtuar peritoneumin. Kështu studime të vecanta kanë treguar se enzimat MMP (matriks metallo proteinazat) dhe inhibitorët e tyre TIMPs (inhibitorët indorë të metalloproteinazave) janë të implikuara në rimodelimin e matriksit jashtëqelizor. Një balancë e qëndrueshme mes nivelit të MMP dhe TIMP garanton ruajtjen e raporteve të matriksit jashtëqelizor. Rritja e nivelit të progesteronit gjatë fazës sekretore frenon MMP-7, por në indin endometrioik rezistenca ndaj progesteronit pengon frenimin e MMP-7, si pasojë ndikon në prishjen e vijueshmërisë së plotë të membranës bazale peritoneale. [53]

Edhe pas implantimit në indin peritoneal, endometri ektopik ka të domosdoshme mbështetjen neurovaskulare për të realizuar zhvillimin e plotë ciklik histologjik. Indi peritoneal, ne dallim nga indi endometrial eutopik ka një diferencë të madhe në



vaskularizim, i domosdoshëm ky për të mbështetur proliferimin endometrioik, keshtu që angiogeneza dhe neurogeneza (ky i fundit shërben si shkak edhe për simptomën kryesore të klinikës së endometrioës: dhimbjen) janë një hallkë e rëndësishme në zhvillimin e endometrioës. Kështu është provuar me anë të disa studimeve që shprehja gjenetike e geneve që kodojnë nivelin e TNF- $\alpha$  (faktori i nekrozës tumorale  $\alpha$ ); IL-8 (interleukina 8) dhe MMP-3 paraqet up-regulation gjatë fazës menstruale në gratë me endometrioë [54]. Gjithashtu disa studime kanë provuar që niveli i VEGF (vascular endothelial growth factor) në likin peritoneal në gratë me endometrioë është në nivele të larta, dhe në përpjestim të drejtë me shkallën e zhvillimit të sëmundjes[55]. Një rol të rëndësishëm në rritjen dhe zhvillim qelizor luajnë edhe faktorët e rritjes qelizore dhe përmendim këtu EGF (epidermal growth factor), IGF-1 (insulin like growth factor) si frenues të apoptozës dhe zgjatje të jetës qelizore., faktorët e rritjes së fibroblasteve, derivatet trombocitare janë elementë që nxisin rritjen stromale.

#### **4.5 Elementët e inflamacionit në endometrioë**

Endometrioza përkufizohet gjithashtu edhe një patologji pelvike inflamatore. Në peritoneum vihet re një përgjigje e shprehur inflamatore, megjithëse evidentohet gjithashtu edhe një frenimi fagocitozës makrofageale. Mendohet se faktori kryesor që nxit inflamacionin në endometrioë është mensturacioni in situ. Në likidin peritoneal të grave me endometrioë vihet re një shtim i numrit të makrofagëve të derivuar nga monocitet e gjakut, të cilat gjatë aktivizimit çlirojnë një grup citokinash që shërbejnë gjithashtu edhe si kemiotaktikë. Ky mekanizëm con në rritje të numrit si të makrofagëve ashtu edhe të limfociteve T.

Megjithëse numri makrofagëve është i lartë, aftësia e tyre fagocituese është më e reduktuar se zakonisht. Disa studime kanë treguar se në pacientet me endometrioë është evidentuar prania e një haptoglobine që lidhet me makrofagët dhe frenon kapacitetin e tyre fagocitues por rrit çlirimin prej tyre të Interleukinës-6 e cila është një nga citokinat më të pranishëm në inflamacionet kronike. [56].

Vihet re gjithashtu rritje e nivelit të prostaglandinave PGE2 dhe PGF2 si pasojë e rritjes së nivelit të COX-2, rritje të nivelit të IL-1, IL-6, IL-8.[57]; [58]; [59]. Të gjitha këto elemente që shoqërohen me rritje të aktivitetit imun edhe në endometrin eutopik tregojnë përsëri për një disbalancë hormonale me frenim të progesteronit (i njohur për vetitë antiinflamatore) dhe rritje të biojetës të estrogenit me anë të pranisë së prostaglandinave.

Nga sa më sipër, endometrioza është një patologji që paraqet një fispatologji shumë komplekse dhe jo gjithmonë shumë të qartë. Megjithëse prejardhja retrograde e indit endometrial duket sikur po fiton terren, here pas here raporte të ndryshme vënë në diskutim edhe këtë teori llogjikisht të qëndrueshme. Një kuadër shumëfaqësh duhet të plotësohet për të mundësuar zhvillimin fispatologjik të saj, studimet mbi të cilat janë ende duke u plotësuar.

## Kapitulli V

### Klinika e Endometrioizës

Ashtu sikurse e përmendëm më sipër, klinika e endometrioizës varet nga shumë faktorë, ndër më kryesorët janë lokalizimi i patologjisë, statusi hormonal dhe graviteti i sëmundjes. Duke qënë që është kryesisht një patologji e moshës së riprodhimit, më poshtë po shohim një kuadër klinik të saj bazuar në lokalizimin dhe gravitetin e sëmundjes.

#### 5.1 Endometrioza ovariale

Ovaret renditen ndër lokalizimet më të shpeshta të endometrioizës, që përfshin rreth 69% të të gjithë endometrioizave histologjikisht të vërtetuara [71] dhe zakonisht gratë e diagnostikuara me endometrioizë ovariale kanë sëmundje në lokalizime të tjera kryesisht peritoneale, por edhe ndonjëherë intestinale e abdominale. Endometrioizën ovariale e gjejmë në formën e implanteve sipërfaqësore, të cilat zakonisht nuk paraqesin klinikë, ose klinika që ato prezantojnë është në kuadër të patologjisë në përgjithësi, së bashku më lokalizimet e tjera [111]

Në shumicën e rasteve klinika e tyre dominohet nga dhimbjet pelvike që gjatë menseve përhapen në këmbë, dismenorrhea në pacientët që kanë patur zakonisht një cikël të padhimbshëm, ndonjëherë mund të shkaktojë dyspareuni por në ato raste kur fibroza është masive dhe sëmundja ka arritur stadi III ose IV si dhe infertilitet.

Endometrioza e thellë është forma klinike më e ndeshur. Sipas teorisë së Sampson endometrioma krijohet si pasojë e implanteve endometriale të corpus luteum, duke cuar në krijimin e cisteve të medha që quhen endometrioma ose “kiste cokollatë”. Shenja klinike kryesore e tyre është dhimbja dhe diskomforti pelvik nga tendosja e korteksit ovarial, por ndonjëherë kur rupturohen mund të shkaktojnë edhe dhimbje të forta akute që qetësohen pas disa ditësh, në raste të tjera mund të shkaktojë deri dhimbje diafragmale me përhapje në shpatulla.

Endometrioza ovariale është provuar që vështirëson fertilitetin edhe në rastet e trajtura me IVF.

#### 5.2 Endometrioza tubave të Fallopit

Është një entitet që nuk haset shumë shpesh, megjithëse teorikisht pritet që incidenca e tij të jetë më e lartë se endometrioza abdominale. Shenjat klinike predominuese në këtë lokalizim janë dhimbjet pelvike kryesisht ciklike, që predominojnë moshën e adoleshencës, më pas dhimbjet pelvike bëhen aciklike, cikle menstruale të çrregullta etj.[112] Në fakt janë raportuar jo shumë raste të endometrioizës së tubave të Fallopit. Yamamoto *et al* përshkruan endometrioizën tubale në një vajzë 13 vjeçare vetëm 1 muaj pas menarkës e cila ankonte për një dhimbje akute në kuadratin e poshtëm pelvik të djathtë, pas ndërhyrjes kirurgjikale të sëcilës u vu re një salpingit hemoragjik dhe një cist ovarial në të njëjtën anë, ekzaminimi histopatologjik i të cilave vërtetoi endometrioizën tubare dhe ovariale. [99] . Më këtë kuadër klinik janë paraqitur shumë raste endometrioze

shume shpejt pas menarkës në vajza pa asnjë anomali kongenitale mulleriane dhe obstrukcione të fluksit menstrual, gjë kjo që ve në diskutim teorinë e mensturacionit retrograd. [100]

Raste të veçanta të endometriozave janë raportuar edhe në adultë, në të cilat spikasin dy raste të raportuara nga Idree më 2007 të një gruaje 45 vjecare diagnostikuar me karcinoma mamme, nënshtruar salpingooforectomi bilaterale prej hematosalpingsit. Ekzaminimi histopatologjik diagnostikoi një salpingit xantogranulomatoz me endometriozë mukozale [101]. Torre raportoi një rast të rrallë të asociacionit mes një carcinome me qeliza të qarta të tubit të fallopit me endometriozë fallopiane[102]

### **5.3 Endometrioza vaginale**

Endometrioza vaginale e vetme është shumë e rrallë. Zakonisht endometrioza vaginale, në varësi të thellësisë së infiltrimit prek vaginën, septumin rektovaginal ose mund të penetrojë deri në rektum, duke u klasifikuar kështu si endometriozë rektovaginale. Ajo prek 3.8-37% të pacientëve të diagnostikuar me endometriozë dhe përbën një nga format më të rënda klinike.[104]

Pacientët me këtë lokalizim paraqesin dhimbje mesi të rënda, dhimbje pelvike e krampe, deri në konstipacion me periodicitet katamenial. Rrallë mund të shoqërohet me dhimbje rektale gjate defekimit, por në raste të rënda kjo dhimbje mund të shfaqet edhe gjatë qëndrimit ulur.

Simptomat specifike të endometriozës si menset me hemorragji masive dhe dysmenorhea në këtë rast u shtohet dhe dyspareuni e rëndë. Defekimi i dhimbshëm gjatë gjithë kohës të orienton drejt një endometrioze rektale, ndërsa defekimi i dhimbshëm vetëm gjatë ciklit menstrual të orienton drejt një endometrioze të ligamentit uterosakral.[103; 104]

Egzaminimi fizik është i dhimbshëm dhe zakonisht nuk është efektiv, dhe në këtë rast teknikat e zakonshme imazherike mund të identifikojnë lezionin por pa orientuar drejt histogenezës së tij.

### **5.4 Endometrioza kutane dhe e paretit abdominal**

Endometrioza kutane spontane limitohet në zonën umbilikale dhe inguinale [105].Në pjesën e paretit abdominal ajo është kryesisht pasojë e ndërhyrjeve kirurgjikale dhe lokalizohet në cikatrice kirurgjikale, përfshin pjesën subkutane të lëkurës dhe/ose muskujt abdominale. Prevalenca e endometriozës cikatriceale histologjikisht e vërtetuar është rreth 1.6 % [106]. Rasti i parë i endometriozës kutane është raportuar nga Meyer ne 1903 [107]

Klinikisht ajo prezantohet me një nodus subkutan zakonisht asimptomatik, ndonjëherë noduset vazhdojnë në rritje progressive dhe mund të shoqërohet ose jo me granulomë të cicatrices kirurgjikale ose hemoragji të saj.

Përsa i përket endometriozës kutane spontane, në një abdomen “të virgjër”, klinikisht vihet re një masë që rritet me një proporcion të ndryshëm,diagnoza e të cilit mund të vështirësohet edhe histopatologjikisht për shkak të metaplazive dhe përshtatjeve indore, të cilat mund të bëjnë që indi të pësojë ndryshime që sugjerojnë për tumore malinje, të cilat mund të çojnë deri në ndërhyrje kirurgjikale me rezeksion të gjerë.

## 5.5 Endometrioza torakale

Endometrioza torakale është gjithashtu një entitet i rrallë , për të cilin nuk ka të dhëna të qarta. Klinikisht paraqitet me sindromën: pneumothorax katamenial, hemoptizi katamenial, dhimbje abdominale katameniale dhe nodul endometriotik pulmonar. [90]

Ka disa teori që përpiqen të shpjegojnë fispatogjenezën e endometriozës torakale. Teoria e parë e Sampson shpjegoi se gjaku endometrial peritoneal mund të qarkullojë me likidin peritoneal dhe pastaj mes 'fenestrave' mund të kalojë diafragmën dhe të vendoset në pleurë. [91]. Megjithatë kjo teori e përpunuar më pas nga Ivanoff nuk shpjegon mënyrën e krijimit të endometriozës parenkimatoza pulmonare. Kështu doli në dritë teoria e metastazimit nëpërmjet rrugëve limfatike dhe enëve të gjakut, teori kjo që mbështete edhe sot nga një pjesë e mirë e histopatologëve.

Diagnoza e endometriozës torakale dyshohet kryesisht në klinikën katameniale.

Yusuf raportoi rastin e një 28 vjecareje që vuante nga infertiliteti, e cila për tre muaj rresht në tre ditët e para të menseve paraqiste dhimbje torakale dhe bën një hemotoraks katamenial.[92]. Në literaturë janë raportuar edhe raste të tjera të endometriozave pulmonare si dhe dy raste të endometriozës nazale [93]

## 5.6 Endometrioza Gastrointestinale

Endometrioza TGI zë një vend të rëndësishëm në rastet e diagnostikuara me endometriozë. Prevalence e saj shkon nga 5.3 deri në 12 % . Kryesisht preken pjesa e poshtme e intestinit, veçanërisht pjesa rektosigmoidiene e kolonit, apendiksi dhe cekumi dhe shumë më rrallë organet e tjera të sistemit gastro intestinal.[82][83] Rektumi dhe sigma së bashku përbëjnë rreth 70-93 % të endometriozave intestinale [108].

Frekuenca e patologjisë në pjesë të ndryshme të traktit intestinal është (Tabela 1) [29, 30, 31, 28, 32] :

*Tabela 1. Frekuenca e endometriozës në pjesë të ndryshme të TGI*

<b>Pjesa anatomike intestinale</b>	<b>Frekuenca në %</b>
Kolon sigmoid	39%
Rekt	10%
Apendiks	19%
Kolon Rekto-sigmoid	20%
Ileum terminal	7%
Cekum	4.5%
Kolon transvers	0.6%

Implantet intestinale janë zakonisht adventiciales, por ndonjëherë ato mund të shkojnë deri në muskularis propria dhe asnjëherë pothuajse nuk prekin mukozën intestinale në rastet e raportuara. [82]. Zakonisht keta pacientë paraqesin një kuadër klinik të shoqëruar kryesisht me probleme me defekimin, dhimbje, konstipacion dhe rrallë probleme me

tretjen dhe tranzitin intestinal. Shfaqja klinike më e zakonshme është dhimbja (në 76.5% të rasteve), prej të cilave 41.2 % ishin dhimbje ciklike. Në varësi të përfshirjes së parietit intestinal dhe thellësi së infiltrimit, mund të paraqiten dhimbje rektale gjatë defekimit që zbresin deri në perineum (52% të rasteve), konstipacion ose diare (25-40% të rasteve), më shpesh alternim mes të dyjave. Mund të vërehen hemorragji peri intestinale që mund të çojnë deri në adezione, striktura dhe obstrukcione intestinale [108; 109]

Prevalenca e endometrioze së apendiksit e raportuar në literaturë është 2.8% të totalit të rasteve të diagnostikuara me endometrioze dhe rreth 19% të endometriozeve intestinale [84]. Përfshirja e apendiksit mund të jetë në formën e apendicitit, mukocelë apendikulare dhe në formën e masës që imiton një neoformacion apendikular. [85] [86].

Përsa i përket endometrioze hepatike, është shumë e rrallë. Gjithsej në literaturë janë raportuar 14 raste të endometrioze hepatike. Klinikisht pacientët janë paraqitur më rëndësë në kuadratin e sipërm të djathtë, vetëm disa prej këtyre rasteve janë prezantuar me ikter. [87][88] [89]

Goldsmith *et al* raportuan rastin e një gruaje postmenopauzale me endometrioze hepatike që paraqiste klinikën e dhimbjes abdominale rekurente në kuadratin e sipërm të djathtë [87].

## 5.7 Endometrioza e traktit urogenital

Përfshirja e traktit urogenital në endometrioza është e rrallë, me një probabilitet më të lartë për vezikën urinare, pastaj ureteret dhe në fund për veshkën [72] [73]. Simptomat kryesore të endometrioze renale janë dhimbje lokale dhe shume rrallë hematuri klinike. Në shumicën e rasteve pacientët janë asimptomatikë dhe diagnoza është vendosur rastësisht gjatë nefrektomisë për karcinomë renale të prezumuar.[77] [78].

Përsa i përket endometrioze uretrale haset më shpesh në ureterin e majtë sesa në atë të djathtë. Histopatologjikisht ndahet në endometriozen uretrale ekstrinseke dhe atë instrinseke. Në endometriozen ekstrinseke glandulat dhe stroma endometriale gjendet ne adventicia dhe indet periureterale, ndërsa në atë intrinseke glandulat dhe stroma invadojnë muscularis propria, muscularis mucosae dhe ndonjëherë edhe lumenin ureteral [79] [80], duke çuar deri në bllokim të fluksit urinar dhe ndonjëherë në hidronefroze, ecuri kjo shumë e rrallë. [81].

Endometrioza urogenitale është raportuar në disa raste të vërtetuara histologjikisht dhe imunohistologjikisht në meshkuj të trajtuar me terapi hormonale për adenokarcinomë prostate. Për herë të parë është raportuar në vitin 1978 nga Pinkert *et al.* [74], më pas nga Fukunaga në 2012 në një pacient në të njëjtat kushte klinike u diagnostikua një endometrioze paratestikulare [75], dhe në vitin 2014 u raportua një rast tjetër i endometrioze abdominale në një mashkull me cirozë hepatike, trajtuar me androgene. [76]

## 5.8 Endometrioza cervix uteri

Endometrioza e cerviksit është shumë e rrallë, pavarësisht se anatomikisht pritet që të ketë një shpeshësi më të madhe. Edhe në ato pak raste të referuara në literaturë, klinikisht pacientët janë asimptomatikë dhe endometrioza është një gjetje incidentale [149]. Në disa

raste të tjera ajo paraqitet me shenja klinike të spotting, menometrorragjia perimenstruale, ndonjëhere hemoragji postkoitale. Biopsia cervikale jo gjithmonë është konkluduese në endometriozen cervikale, veçanërisht në paciente që kanë patur procedura invazive të mëparshme cervikale, ajo bëhet ndonjëherë konfonduese, prandaj duhet patur shumë kujdes në diagnozë diferenciale.

### **5.9 Endometrioza në lokalizime të rralla e të pazakonta**

Endometrioza ekstrapelvike është kryesisht e vendosur në abdomen dhe më rrallë në toraks, megjithatë në literaturë janë raportuar raste të endometriozeve të lokalizuara në zona anatomike të pazakonta.

Giangara at al. Raportuan një rast të një endometrioze të muskulit biceps femoris [94], Patel at al. Raportuan një rast të një endometrioze në muskulin gastrocnemius, në muskulin gluteal [95]. Eshtë raportuar një rast i endometrizës së nervit shiatik i shoqëruar me sindromën e nervit shiatik katamenale [96]

Në 2004, Sarma at al. raportuan një rast të endometrioze të cerebelare, diagnostikuar paraprakisht në MRI si një cist hemoragjike në vermis cerebelar [97]. Para këtij rasti në literaturë gjenden vetëm dy raste të endometrioze në SNQ [97] [98], njëri prej të cilëve paraqiste klinikisht epilepsi katamenale [97,110].

## Kapitulli VI

### Diagnoza e Endometriozës

Endometrioza duhet të konsiderohet në të gjitha gratë e moshës riprodhuese që paraqesin dhimbje pelvike, probleme me infertilitetin, dispareuni dhe sindrom premenstrual të rëndë, veçanërisht në femrat në të cilat dysmenorrhea fillon ose përkeqësohet disa vite pas menarkës. Të gjitha këto shenja klinike zakonisht përkeqësohen gjatë ciklit menstrual dhe janë të lidhura me të [65]. Klinika varet si nga faza e ciklit, por edhe në varësi të lokalizimit të implanteve të endometriozës. Mund të shfaqen probleme gjatë defekimit si dhimbje rektale ose dhimbje gjatë defekimit; mund të shfaqen dhimbje abdominale, dhimbje gjatë urimit, prania e hemoragjisë në urinë etj. Në shumicën e rasteve shenja klinike e vetme është infertiliteti, pa asnjë shenjë tjetër klinike që mund të orientojë drejt endometriozës, dhe kjo e fundit diagnostikohet gjatë ekzaminimeve të lidhura me infertilitetin. Gjithsesi nuk ka një korrelim të drejtë mes shfaqjeve klinike dhe stadi të zhvillimit të sëmundjes, duke e bërë shumë diskrete klinikën dhe në disa raste pa orientim të qartë drejt saj.

Edhe pse ekzaminimet laboratorike nuk janë të përdorshme dhe nuk ka një test të vërtetë laboratorik i cili do të evidentonte dhe përcaktonte endometriozën, një kombinim i disa markerave biokimikë dhe konfirmimit kirurgjikal mund të na çojë në diagnozë. [66]

#### 6.1 Egzaminimi fizik

Egzaminimi fizik në shumicën e rasteve nuk është se zbulon të dhëna të qarta drejt diagnozës në endometriozë. Në shumicën e rasteve madje nuk evidentohet asnjë e dhënë, por nëse bëhet fjalë për endometriozën ovariale ose edhe atë pelvike, dicka mund të zbulohet në ekzaminimin fizik. Egzaminimi pelvik bimanual mund të evidentojë praninë e një mase në adneksë, ose praninë e ndonjë nodusi në ligamentin sakral. Këto gjetje janë më të mundshme gjatë ciklit menstrual. Nëse endometrioza është në stadi III ose IV të zhvillimit, atëherë mund të konstatohen në egzaminimin fizik fiksimi i organeve pelvike, një uterus fiks dhe retrovers. Këto shenja marrin vlerë veçanërisht kur konstatohen në një grua me probleme fertiliteti [113].

Në rastet kur pacienti ka pësuar rapturë të kistit endometriotik egzaminimi fizik duhet të evidentojë edhe shenjat klinike të irritimit peritoneal.

#### 6.2 Egzaminimi laboratorik

Edhe pse ekzaminimet laboratorike nuk janë të përdorshme dhe nuk ka një test të vërtetë laboratorik i cili do të evidentonte dhe përcaktonte endometriozën, një kombinim i disa markerave biokimikë dhe konfirmimit kirurgjikal mund të na çojë në diagnozë. [66]

Nivelet e CA125 mund të jenë të rritura si në serum ashtu edhe në likidin peritoneal në pacientët me endometriozë, dhe është provuar që vlera serike e CA125 është në përpjestim të drejtë me gravitetin dhe kursin klinik të endometriozës. [115] Edhe pse nuk mund të përdoret në rutinen e përditshme diagnostike, vlerat serike të CA125 mund të

përdoren për të ndjekur trajtimin terapeutik dhe përgjigjen ndaj trajtimit hormonal në pacientët e diagnostikuar me endometrioze. [68]

Një studim për përdorimin e vlerës serike të antigenit kancerogjen CA 19-9 ka treguar që ky markues ka sensitivitet më të vogël se CA 125 në diagnozën e endometrioze, por mund të përdoret për të vlerësuar gravitetin e patologjisë. [114] Së fundi kanë filluar diskutimet mbi disa markues të tjerë, por vlera e tyre është ende në diskutim. Një studim i vogël ka marrë në konsideratë vlerën e IL-6 (në kufi 1.8 pg/ml) mund të jetë më sensitive se CA 125 për ndjekjen e trajtimit të endometrioze. [116] .

Të gjitha këto ekzaminime kanë një kosto të madhe dhe nuk bëjnë pjesë në ekzaminimet rutinë. Ato marrin vlerë kur dyshohet diagnoza e endometrioze, në të kundërt, në rast të pranive të masave neoplazike dhe dyshimit për patologji tumorale, ndonjëherë këto ekzaminime laboratorike e konfundojnë më shumë diagnozën, duke qënë se janë dhe markues tumorale.

### **6.3 Egzaminimi imazherik**

ECHO, si egzaminimi më i shpeshtë në rutinë, nuk jep të dhëna të mjaftueshme për të orientuar në diagnozë. Ato mund të evidentojnë kufinj të uterinë, rregullaritetin, defektet etj. ECHO mund të evidentojë qartësisht strukturat cistike endometroide, por pa ofruar të dhëna të tjera mbi përmbajtjen e tyre. Në rastet kur endometrioza pelvike është e staveve të avancuara atëherë ECHO mund të evidentojë deformimet si pasojë e fibrozave.

ECHO transvaginale është provuar që jep të dhëna shumë të mira në diagnostikimin e lezioneve retroperitoneale dhe uterosakrale, por jo në rastet e lezioneve të vogla. [117]

MRI është një egzaminim që jep të dhëna më të hollësishme për lezionin duke orientuar drejt endometrioze. Krahasuar me ECHO transvaginale, ajo ka ndjeshmëri më të lartë dhe është më e efektshme [118] shumë endometrioma ose kiste kokollatë, përmbajnë produkte të larta të gjakut dhe në MRI duken si masa kiste me imazhe me intensitet të lartë në T1 dhe të ulët në T2 ( imazh ky dedikuar sasisë së lartë të hekurit në përmbajtje). [119] [120]

Implantet peritoneale të vogla nuk identifikohen as me MRI, ndërsa implantet e mëdha fibrotike mund të evidentohen si nodule të vogla me intensitet të ulët në T2 e të lartë në T1 nëse ka hemoragji. Këto sinjale mund të shihen jo vetëm në peritoneum, por edhe në vezikë, rectum, kutis etj. [121][122]

ECHO pelvike dhe MRI mund të evidentojnë në mënyrë rastësore leziona individuale, por këto modalitetet nuk janë efektive në endometriozen ekstensive. [67]

Përsa i përket CT nuk përdoret për diagnozën e endometrioze, pasi të dhënat që ai ofron nuk mundësojnë orientimin drejt saj.

### **6.4 Egzaminimi laparoskopik**

Laparoskopia është mënyra më e sigurt drejt diagnozës së endometrioze. Përdorimi i saj nuk kufizohet vetëm me vendosjen e diagnozës, por në shumicën e rasteve ajo është edhe metodë trajtimi.



Endometrioza në laparoskopji duket në formën e implanteve peritoneale, endometriomave, noduj të thellë infiltrativë të shoqëruar ose jo me fibrozë. Madhësia, pamja, forma, konsistenca e implanteve dhe nodujve ndryshon nga një individ te tjetri.[123]

Laparoskopia merr shumë vlerë në diagnozën e endometriomave. Ato evidentohen qartësisht, mund të evidentohen adezionet, të realizohet marrja e biopsive të parietit cistik dhe të realizohet diagnoza diferenciale me tumoret ovariale.

Përsa i përket endometriozeve të thella, mbetet shumë e vështirë diagnoza dhe trajtimi gjatë laparoskopisë, kështu që në këto raste mbetet e nevojshme ndërhyrja operative.

Është pak e vështirë të vendoset një strategji e qartë diagnostike në endometrioze, por ajo mund të fillojë të dyshohet pas një anamneze të saktë dhe shumë të kujdesshme. Janë të dhënat e marra nga pacienti që të vendosura nën një kuadër klinik, të lidhura me egzaminimin e pastër fizik dhe gjetjet në imazheri të orientojnë drejt një dyshimi të arsyeshëm për endometrioze. Matja e CA 125 gjatë trajtimit terapeutik do të qartësojë edhe më shumë diagnozën, e cila vendoset përfundimisht vetëm në egzaminimin histopatologjik të materialit të marrë me laparoskopji ose kirurgji.

## Kapitulli VII

### Lidhja e endometriozës me patologjitë tumorale

Edhe pse karakteristikat fiziologjike qelizore të indit endometroid që con në zhvillimin e endometriozës ngjajnë shumë me veçoritë e qelizave tumorale malinje, sikurse thame më lart ajo konsiderohet një patologji tërësisht beninje. Megjithatë studimet molekulare dhe gjenetike, që pasuan studimet kohort dhe follow-up, treguan një rritje të riskut për shfaqje të patologjive tumorale malinje në pacientët e diagnostikuar me endometriozë. Është parë një lidhje jo vetëm me egzistencën e patologjisë, por edhe me lokalizimin e saj.

Brinton et al. në një studim të thelluar follow-up, identifikuan rreth 20.000 gra të hospitalizuara për endometriozë, dhe pas një ndjekjeje prej 11 vjetësh u vu re një rritje e rrezikut për sëmundje tumorale me rreth 1.7 herë krahasuar me popullatën normale. Prevalenca mes tyre për tumore gjinekologjike krahasuar me popullsinë normale ishte rritur me 90%, për tumore hemopoetike (limfomajo-Hodgjiniane) ishte rritur me 40% dhe për kancerin e gjirit rreth 30 %. [133]. Ata arritën në konkluzionin që femrat e diagnostikuara me endometriozë ovariale, kanë një risk dukshëm më të lartë (rreth 50%) sesa ato me endometriozë në lokalizime të tjera, për të zhvilluar neoplazi malinje kryesisht ovariale.

Një studim i thellë case-report, që ka bashkuar të dhënat e 15 studimeve të kancerit ovarial [192] ka mbërritur në konkluzionin se egziston një lidhje mes endometriozës dhe kancerit me qeliza të qarta, atij endometroid dhe karcinomës seroze low-grade të ovarit. Sipas këtij studimi rreth 10% e grave të diagnostikuara me kancer invaziv ovari kanë anamnezë për endometriozë të diagnostikuar, nga të cilat 39.2% e grave të diagnostikuara me kancer me qeliza të qarta; 9.2% e grave të diagnostikuara me karcinomë seroze low-grade; 21.2% e grave të diagnostikuara me karcinomë endometroide të ovarit kanë një histori endometrioze të diagnostikuar. Po sipas këtij studimi nuk është vënë re një lidhje mes karcinomës mucinoze dhe asaj seroze high-grade dhe endometriozës.

Edhe studime të tjera kanë diskutuar kete lidhje [132] duke përmendur ndarjen e tumoreve ovarialë në dy tipe. Tipi I janë tumore me malinjitet të ulët, që zhvillohen ngadalë, që përfshijnë tumoret endometroide, me qeliza të qarta dhe serozë low-grade, shoqërohen me mutacionet KRAS, BRAF, PTEN dhe B-Catenin dhe shpesh shoqërohen me endometriozë. Tipi II janë tumoret me malinjitet të lartë dhe mucinozë të cilët shoqërohen me mutacione TP53.

Edhe në endometriozë, vecanërisht endometrioza atipike, supozohet se mund t'i nënshtrohet transformimit malinj (një observim që daton pas punës së Sampson), e mbështetur kjo gjithashtu nga studimet e fundit molekulare. Sato et al (2000)[193], gjeti mutacionin PTEN të ngjashëm me atë të karcinomës endometriale të endometrit në 42% të rasteve të karcinomave endometroide ovariane, në 27% të karcinomave ovariane me qeliza të qarta dhe në 56% të cisteve endometrial. Një numër studimesh vunë në dukje humbje të heterozigozitetit (LOH) në endometriozën ovariane (duke përfshirë endometriozën atipike) në kandidatët me lokusin e gjenit tumoral supresor dhe shfaqen e LOH ose alterime të tjera gjenetike të shpeshta në endometriozë dhe njëkohësisht në karcinomën e ovarit. Ali-Fehmi et al [194] gjeti një diferencë sinjifikative në frekuencën e LOH midis endometriozës (4.3%) dhe karcinomës së ovarit (23.5%) në D10S608, duke

sugjeruar se LOH në kete lokus mund të jete një fenomen molekular i rëndësishëm në transformimin e endometriozës në karcinomë. Përvec kësaj, Prefumo et al [195], gjeti se karcinoma e ovarit lidhur me endometriozën kishte një shprehje të lartë të gjeneve p53 dhe p16 dhe PTEN e c-erb-2 ashtu sic kanë dhe tumoret e tjerë të ngjashëm e të pa lidhur me endometriozën, dhe se ka pasur një shkallë të konsiderueshme të përputhshmërisë për të dy onkogjenët në tumore dhe në epitelin endometriotik ngjitur, por pa saktësuar nëse këto alteracione ishin shoqëruese të endometriozës atipike apo mutacione të reja të fituara. Në mënyre të ngjashme, Sainz de la Cuesta et al, gjeti se gjeni p53 ishte prezent në të gjithë shembujt e endometriozës atipike dhe në 82% të karcinomës ovariane shoqëruar me endometriozën, duke sugjeruar se prania e gjenit p53 mund të jetë e rëndësishme në identifikimin e rasteve të endometriozës me potencial malinj. Kurman et al 2011 [196], ka gjetur së fundmi një frekuencë të lartë të aberracionit kromozomik në karcinomën endometriode ovariane sesa në endometriozën ovariane dhe një frekuencë më të lartë të të njëjtit aberracion në endometriozën ovariane krahasuar me endometriozën ekstraovariane dhe endometrium normal. Këta autorë sugjerojnë se mjedisi hormonal i ovarit mund të induktojë ndryshime gjenetike të endometriozës në të njëjtin vend.

## Kapitulli VIII

### Klasifikimi i endometriozës

Disa lloj sistemesh klasifikimi janë përdorur për stadifikimin e endometriozës. Megjithëse stadifikimi nuk ka lidhje me klinikën e një pacienti, ai është i nevojshëm për të përcaktuar qartësisht protokollin e trajtimit dhe prognozën e tij.

Për herë të parë një model klasifikimi u ndërtua nga Sampson më 1921, i pasuar nga Acosta dhe Albrecht. Më 1979 shoqata Amerikane e fertilitetit (AFS) krijoi stadifikimin e parë me sistem pikëzimi, i cili u ripunuar më 1996 e pastaj 1997 përdoret edhe sot.

#### 8.1 Klasifikimi sipas ASRM-së

Stadifikimi i kësaj patologjie ka ndihmuar mjekët për të ndërtuar një plan trajtimi si dhe për të vlerësuar përgjigjen ndaj trajtimit. Mbështetur mbi ASRM [70] (American society for reproductive medicine) endometrioza klasifikohet si stadi I (minimal), stadi II (I mesëm); stadi III (moderuar); stadi IV (I rëndë) (Tabela 3), bazuar në numrin, lokalizimet dhe thellësinë e implanteve si dhe adezioneve ose përgjigjeve ndaj tyre (Tabela 2).

Tabela 2. Klasifikimi i endometriozës sipas ASRM

Lokalizimi	Endometrioza	< 1 cm	1-3 cm	>3 cm
Peritoneum	Sipërfaqësor	1	2	4
	I thellë	2	4	6
Ovare	I djathtë sipërfaqësor	1	2	4
	I djathtë I thellë	4	16	20
	I majtë sipërfaqësor	1	2	4
	I majtë I thellë	4	16	20
Aderenca		<1/3	1/3-2/3	>2/3
Ovare	I djathtë fin	1	2	4
	I djathtë dens	4	8	16
	I majtë fin	1	2	4
	I majtë dens	4	8	16

Tuba	I djathtë fin	1	2	4
	I djathtë dens	41	81	16
	I majtë fin	1	2	4
	I majtë dens	41	81	16

*Stadi I (minimal) nga 1-5 pikë; Stadi II (mesëm) nga 6-15 pikë; Stadi III (moderuar) nga 16-40 pikë; stadi IV (I rëndë) > 40 pikë*

*Tabela 3. Stadet e endometriozës*

Stadi	Zhvillimi I sëmundjes	Përshkrimi
I	Minimal	Disa implante sipërfaqësore
II	I mesëm	Prania e disa implanteve pak më në thellësi
III	I moderuar	Prania e implanteve të thella dhe disa endometriomave me fillime të aderencave
IV	I rëndë	Shumë implante të thella, endometrioma të mëdha në një ose të dy ovaret, si dhe prania e aderencave kryesisht me rektumin

## 8.2 Klasifikimi sipas ENZA

Në mungesë të përshkrimit të strukturave retroperitoneale dhe styre me infiltrim të thellë të endometriozës, në 2005 u krijua klasifikimi ENZA, i cili nuk përpiqet të zëvendësojë klasifikimin ASRM por ta plotësojë atë. Duke qënë i vështirë për t'u përdorur ai është riparë disa herë derisa në 2011 është përdorur një kombinim morfologjik me lokalizimin strukturor.

Strukturat retroperitoneale klasifikohen në tre kompartimente:

1. Kompartimenti A – septum rektovaginal dhe vagina
2. Kompartimenti B – ligament sakrouterin dhe dyshemeja pelvike
3. Kompartimenti C – rektumi dhe koloni sigmoid

Graviteti në të njëjtën mënyrë si kompartimentet klasifikohetë në :

1. Grada 1 invazion < 1 cm
2. Grada 2 invazion 1-3 cm
3. Grada 3 invazion > 3 cm

Invazioni i thellë gjithashtu klasifikohet duke shenuar gërmen “F” për larg (far), sepse i referohet një lokalizimi të largët retroperitoneal. (FA= adenomioza; FB= vezikë; FU= ureter; FO= lokalizime të tjera si muri abdominal etj. )

Nomeklatura është pak a shumë si sistemi TNM: kompartimenti-gradë-lokalizimi

### **8.3 Sistemi EFI**

Përdoret për të vlerësuar fertilitetin dhe është stadifikim post operator. Bazohet në moshën e pacientes, kohën e shfaqjes së infertilitetit; historivë të shtatzanive të mëparshme, vlerësimin ASF dhe funksionin të sistemit genital. Është një sistem i komplikuar që vlerëson probabilitetin e sistemit riprodhues për shtatzani me ose pa asistencë.

## **PJESA II**

### **Kapitulli IX**

#### **Qëllimi, objektivat dhe metodologjia e studimit**

##### **9.1 Qëllimi dhe Objektivat e studimit:**

###### **9.1.a Qëllimi:**

Qëllimi i studimit tonë ishte vlerësimi i karakteristikave histopatologjike dhe alteracioneve morfologjike në pacientët e diagnostikuar me endometrioze pelvike e ekstrapelvike, për të mundësuar një qasje të kujdesshme drejt diagnozës diferenciale, si dhe vlerësimi i mundshëm i një korrelacioni mes saj dhe karcinomës së ovarit dhe karcinomës endometroide dhe diagnozave klinike referuese.

###### **9.1.b Objektivat:**

- Vlerësimi i frekuencës së endometrioze në gratë e moshës riprodhuese
- Vlerësimi i frekuencës dhe incidencës pelvike dhe ekstrapelvike
- Vlerësimi i alteracioneve histopatologjike, shpeshtësisë dhe rëndësisë së tyre në diagnozë
- Vlerësimi i statusit të endometrioze ovariale si një gjendje e mundëshme prekanceroze në kancerin ovarial
- Verifikimi i rasteve të paraqitura si tumore gjenitalë ose mezenkimalë të abdomenit të poshtëm dhe të diagnostikuara si endometrioza në ekzaminimin biptik

Të dhënat do t'u shërbejnë mjekëve anatomopatologë, kirurgë e obstetër gjinekologë në orientimin dhe në rishikimin e diagnozave të tumoreve në femrat e moshës riprodhuese si dhe kujdesit në diagnozat diferenciale histopatologjike që përjashtojnë neoplazitë, pavarësisht alteracioneve histopatologjike të endometrioze.

##### **9.2 Metodologjia dhe materialet e studimit.**

###### **9.2.1 Lloji i studimit**

Studimi është i tipit observues, transversal retro dhe prospektiv për vlerësimin e frekuencave dhe alteracioneve morfologjike, por edhe rast-kontroll përse i përket lidhjes së endometrioze me faktorët onkogenë, i realizuar për periudhën 1 janar 2011 deri më 31 dhjetor 2017.

## 9.2.2 Materialet e marra në studim

U morën në studim të gjitha rastet që i janë nënshtruar ndërhyrjeve kirurgjikale për endometrioze, por edhe ato raste të vërtetuara histologjikisht me endometrioze, qoftë si sëmundje primare, qoftë si sëmundje shoqëruese, pavarësisht diagnozës klinike të referuar, bazuar në rregjistrat e laboratorëve histopatologjikë. U verifikuan mostrat indore të arkivuara si dhe mostrat e rasteve të reja në:

1. Laboratorin e Anatomisë Patologjike QSUT
2. Laboratorin e Anatomisë Patologjike të Spitalit Onkologjik
3. Laboratorin e Anatomisë Patologjike të Spitalit Hygea
4. Laboratorin e Anatomisë Patologjike të Spitalit Amerikan
5. Studion mjekësore të Prof.Dr.Mehdi Alimehmeti & Prof.Dr.Jera Kruja

Informacioni i përgjithshëm u mblodh nga raportet në fletët e ekzaminimit histopatologjik si dhe nga lamat e përgatitura nga blloqet e parafinës. Janë analizuar mikroskopikisht të gjitha lamat për të vlerësuar dhe rregjistruar karakteristikat histopatologjike të sëmundjes.

Në mungesë të tyre janë ripërgatitur lama të reja nëpërmjet prerjeve me mikrotom me trashësi 0.5 mm dhe janë realizuar ngjyrimet me Hematoksilinë-Eozinë.

Në raste të veçanta të diagnozave diferenciale të dyshuara janë përdorur edhe ngjyrimet imunohistokimike me Ventana BenchMark XT.

Kampioni në studim përfshin 72 raste për periudhën 2012-2017.

## 9.2.3 Veçoritë dhe kufizimet e studimit

Tashmë është rënë dakort edhe mes studiuesish dhe klinikistësh që diagnoza e endometrioze është një proces problematik në praktikën gjinekologjike. Standarti “gold line“ për vendosjen e diagnozës, ekzaminimi histopatologjik, nuk është gjithmonë një procedurë e thjeshtë dhe rutinë për t’u realizuar dhe nga ana tjetër ekzaminimet e tjera laboratorike të të gjitha llojeve vetëm sa e afrojnë diagnozën drejt endometrioze, por pa e konfirmuar atë. Nuk ekziston një procedurë laboratorike ose/ dhe imazherike që të jetë patognomonike për të.

Në këtë situatë, duke patur parasysh që studimi ynë bazohet mbi ekzaminime histopatologjike që vërtetojnë diagnozën, në klinikë presim që të ketë një incidencë dhe prevalencë më të lartë sesa ajo që studimi ynë prezanton. Edhe korrelacionet e tjera mund të alterohen, në varësi të momentit të diagnostikimit. Gjithsesi në analizën tonë, kemi partur parasysh raportet e botuara të studimeve të gjera dhe gjithëpërfshirëse për të mundësuar një krahasim me situatën në vendin tonë. Analiza është bazuar kryesisht nga raste që burojnë nga laboratorë histopatologjikë të kirurgjisë së përgjithshme dhe asaj onkologjike, duke e kufizuar disi në të dhëna të përgjithshme, gjithsesi, rezultatet janë shumë afër atyre të literaturës, me alterime të vogla.



#### 9.2.4 Analiza statistikore

Mbledhja e të dhënave u realizua mbi bazën e një skede specifike, që përfshin:

- variabla që buronin nga fleta e ekzaminimit histopatologjik (mosha, diagnoza klinike, lokalizimi)
- variabla që buronin nga ekzaminimi mikroskopik për karakteristikat histopatologjike në studim (elementët glandularë, stromalë, inflamatorë të specifikuar, hëmoragjike akutë e kronikë, elementë të përshtatjes qelizore të specifikuar, atipisë, displazisë e neoplazisë etj.)
- variabla që buronin nga ekzaminimet të veçanta të përdorura në raste specifike (ngjyrimet IHC dhe rezultatet e tyre).

Të dhënat u hodhën në kompjuter dhe bënë gati për analizën statistikore, u analizuan nëpërmjet paketës Statistike për Shkencat Sociale, versioni 20.0 (SPSS).

U analizua:

1. Shpërndarja e patologjisë sipas grupmoshës;
2. Mosha mesatare e diagnostikimit;
3. Lokalizimi i patologjisë
4. Numri i lokuseve të diagnostikuara në një pacient
5. Të dhënat lidhur me lezionet mikroskopike të evidentuara
6. Lidhja me patologji të tjera

Të gjitha të korrelacionet u paraqitën grafikisht dhe lidhjet e rezultuara mes tyre janë si më poshtë.

## Kapitulli X

### Rezultatet Statistikore

#### Rezultatet

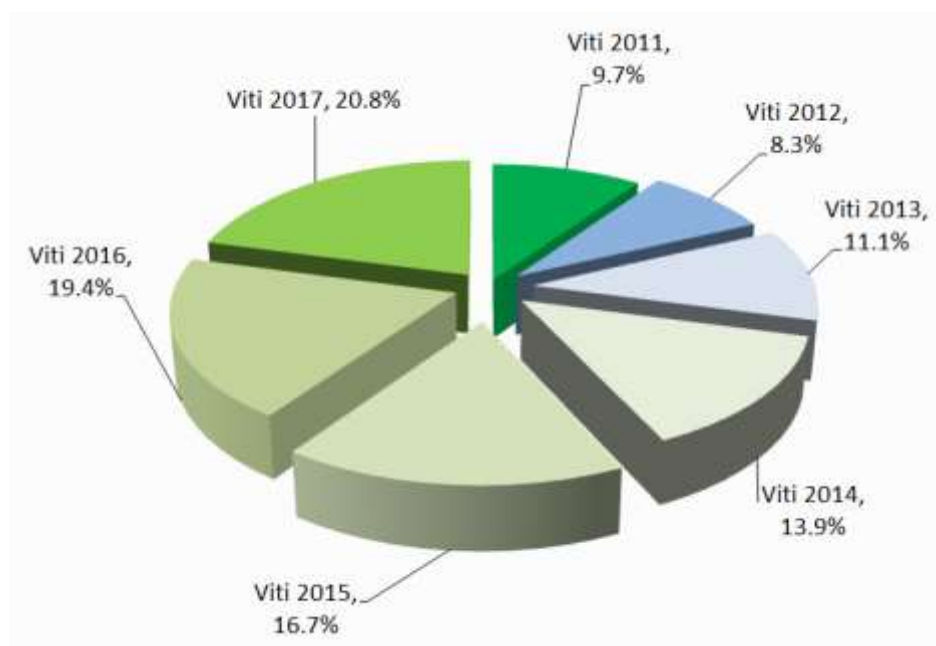
#### Të dhëna të përgjithshme për subjektet në studim

Në Tabelën 1 paraqitet informacioni lidhur me vitin e përfshirjes së pjesëmarrëseve në studim dhe moshën e tyre. Rastet e përfshira në studim i përkasin periudhës midis 2011 dhe 2017. Moshë mesatare e subjekteve në studim ishte 35.3 vjec ( $\pm 8.7$  vjet) duke variuar nga moshë minimale 21 vjec (2 raste) deri në moshën maksimale 69 vjec (1 subjekt). Rreth një e treta e pjesëmarrësve ishin midis 21-30 vjec në momentin e studimit, 42.3% ishin midis 31-40 vjec dhe pjesa tjetër prej 25.4% ishin mbi 40 vjec (Tabela 1).

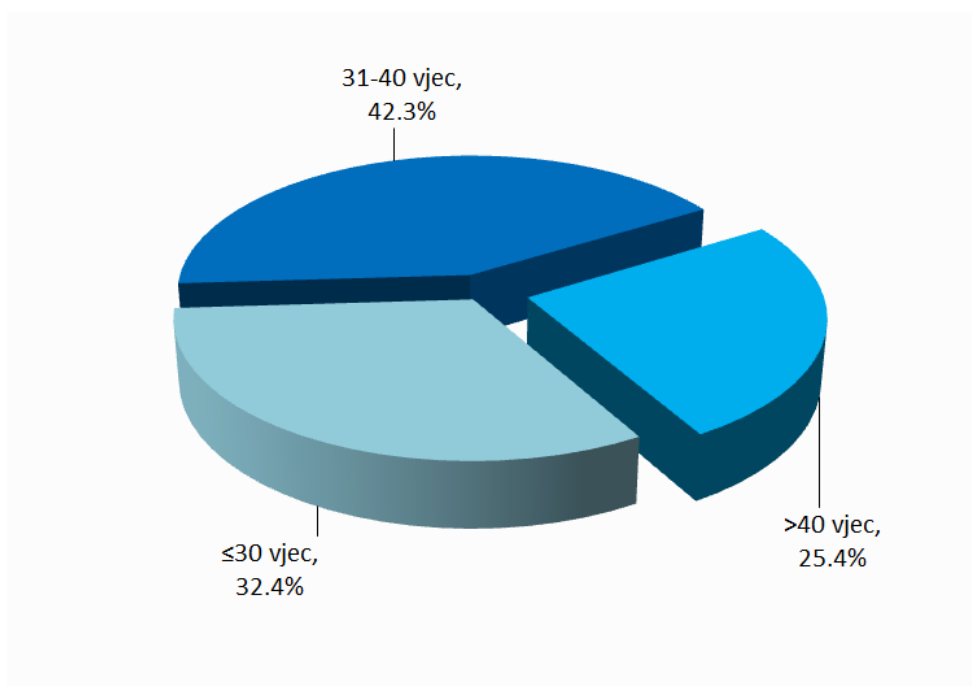
Tabela 1. Shpërndarja e pjesëmarrëseve sipas vitit të studimit dhe moshës

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Total</b>	<b>72</b>	<b>100.0</b>
<b>Viti i studimit</b>		
2011	7	9.7
2012	6	8.3
2013	8	11.1
2014	10	13.9
2015	12	16.7
2016	14	19.4
2017	15	20.8
<b>Moshë</b>	35.3 $\pm$ 8.7 *	
<b>Grup-moshë</b>		
$\leq 30$ vjec	23	32.4
31-40 vjec	30	42.3
$>40$ vjec	18	25.4

\* Vlera mesatare  $\pm$  deviacioni standard (SD)



*Grafiku 1. Shpërndarja e pacienteve në studim sipas viteve*



*Grafiku 2. Shpërndarje e pacienteve në studim grup-moshës*

## Të dhëna lidhur me gjendjen riprodhuese të pacientes

Gjendja e riprodhimit	Mosha	Numri i pacientëve
Mosha e riprodhimit	20-35 vjec	44 (61 %)
	35-45 vjec	17 (23.7 %)
Perimenopauzë	45- 55 vjec	10 (13.8%)
Postmenopauzë	>55 vjec	1 (1.5 %)

Të gjitha pacientet ishin femra në një diapazon moshe nga 21 në 69 vjec me një mesatare prej 34,1 vjec, nga të cilat femrat në moshën e riprodhimit (20-44vjec) përbënin rreth 84.7 % (61/72), pacientet në moshën perimenopauzë (45-55 vjec) përbënin rreth 13,8 % (10/72) dhe vetëm 1.5 % (1/72) ishin postmenopauzë

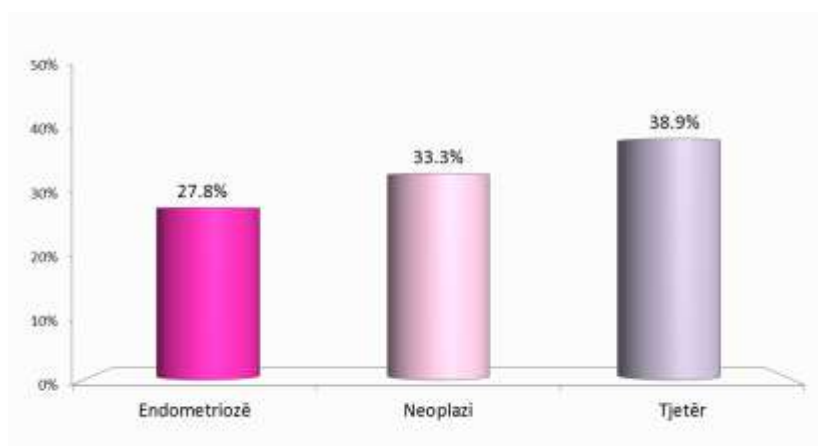
## Të dhëna lidhur me diagnozën në momentin e hospitalizimit dhe organet e prekura

Në Tabelën 2 paraqiten të dhënat lidhur me diagnozën në momentin e shtrimit në spital për pjesëmarrësit në studim. Diagnozat në momentin e shtrimit u grupuan në tre kategori: endometrioze, neoplazi dhe të tjera, për të lehtësuar analizën dhe interpretimin e rezultateve, duke qënë se popullata e studimit është relativisht e vogël.

Mund të vihet re që në 27.8% të pjesëmarrësve diagnoza në momentin e hospitalizimit ishte “endometrioze”, në një të tretën e rasteve ishte “neoplazi”, kurse diagnozat e tjera ishin më të shpeshta duke u vërejtur në 38.9% të pjesëmarrësve në studim.

Tabela. 2. Diagnoza në shtrim

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Diagnoza në momentin e shtrimit në spital</b>		
Endometrioze	20	27.8
Neoplazi	24	33.3
Tjetër	28	38.9



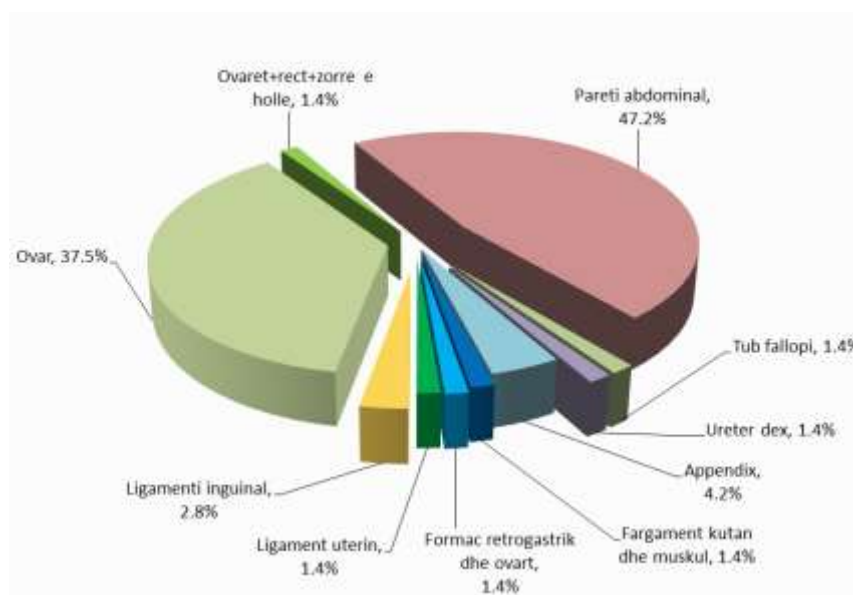
Grafiku 3. Shpërndarja e pacienteve sipas diagnozës në momentin e shtrimit në spital

Ndërsa në Tabelën 3 paraqiten të dhënat lidhur me organin e prekur nga patologjia/patologjitë. Mund të vihet re që organet e prekura më shpesh është pari abdominal (i prekur në 47.2% të pacienteve) dhe ovari (i prekur në 37.5% të pacienteve). Kurse prekja e organeve të tjera është shumë më e rrallë, ku kryeson appendixi në 4.2% të rasteve dhe ligamenti inguinal në 2.8% të rasteve (Tabela 3).

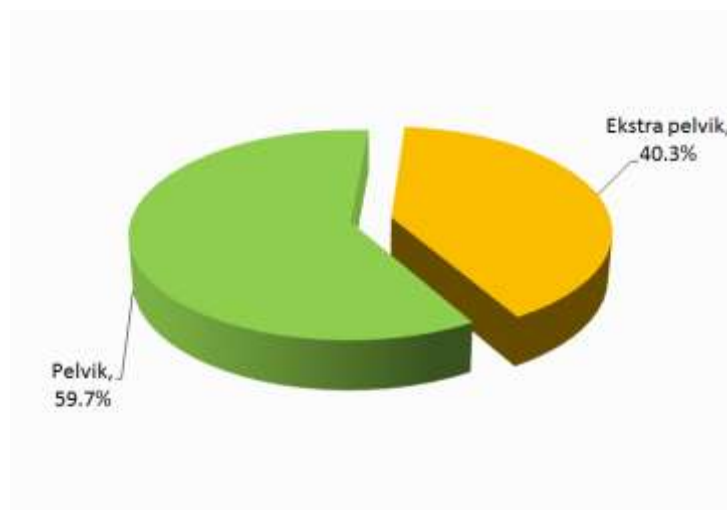
Në 59.7% të rasteve organi i prekur konsiderohet i tipit pelvik dhe në 40.3% të rasteve organi i prekur ishte ekstra pelvik (Tabela 3).

Tabela. 3. Të dhëna lidhur me organin e prekur

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Organi i prekur</b>		
Apendix	3	4.2
Fargament kutan dhe muskul	1	1.4
Formacion retrogastrik dhe ovaret	1	1.4
Ligament uterin	1	1.4
Ligamenti inguinal	2	2.8
Ovar	34	47.2
Ovaret+rect+zorre e holle	1	1.4
Pareti abdominal	27	37.5
Tub fallopi	1	1.4
Ureter dex	1	1.4
<b>Lloji i organit të prekur</b>		
Pelvik	43	59.7
Ekstra pelvik	29	40.3



Grafiku 4. Shpërndarja e pacienteve sipas organit të prekur



Grafiku 5. Shpërndarja e pacienteve sipas lokalizimit pelvik/ekstrapelvik

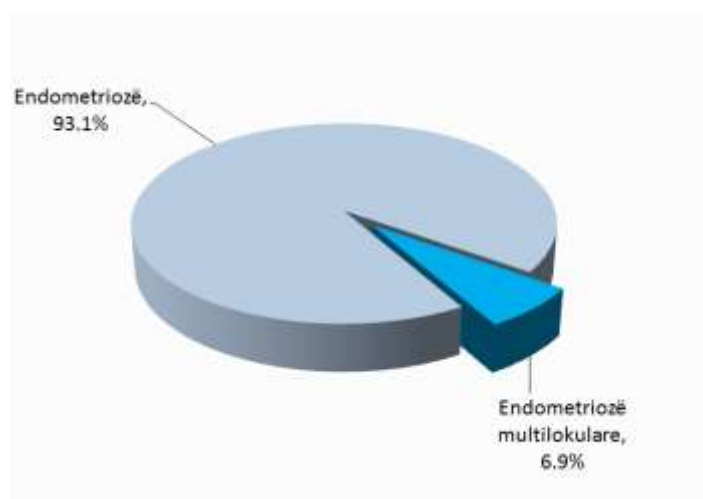
### Të dhëna lidhur me diagnozën histopatologjike

Në Tabelën 4 paraqiten të dhënat lidhur me diagnozën histopatologjike primare dhe sekondare për pjesëmarrëset në studim. Në 93.1% të rasteve diagnoza histopatologjike primare rezultoi “endometrioze”, që nënkupton endometrioze me një lokalizim të vetëm, kurse në 6.9% të rasteve diagnoza histopatologjike primare rezultoi “endometrioze multilokulare” duke nënkuptuar evidentimin e endometriozes në më shumë se një lokalizim.

Nga ana tjetër, 6 paciente rezultuan me diagnozë histopatologjike sekondare kurse 66 paciente ose 91.7% nuk kishin diagnozë sekondare. Diagnozatat histopatologjike sekondare specifike paraqiten në Tabelën 4.

Tabela. 4. Diagnoza histopatologjike tek pjesëmarrëset në studim

Variabli	Numri absolut	Përqindja
<b>Diagnoza histopatologjike primare</b>		
Endometrioze	67	93.1
Endometrioze multilokulare	5	6.9
<b>Diagnoza histopatologjike sekondare</b>		
Adenokarcinoma endometroide e uterusit	1	1.4
Adenokarcinoma me qeliza te qarta e ovarit	1	1.4
Adenokarcinome endometroide e ovarit	1	1.4
Adenomioze	1	1.4
Apendisit akut	1	1.4
Hiperplazi polipoide e endometrit	1	1.4
Pa diagnozë histopatologjike sekondare	66	91.7



Grafiku 6. Shpërndarja e pacienteve sipas diagnozës histopatologjike primare

### Të dhëna lidhur me ndryshimet mikroskopike

Në Tabelën 5 në vijim paraqitet informacioni lidhur me praninë e ndryshimeve mikroskopike tek pacientet në studim.

Tek të gjitha pacientet në studim u zbuluan glandulat, kurse siderofagët ishin të pranishëm në 95.8% të pacienteve, stroma në 91.7% të pacienteve, kurse hemoragjia dhe fibroza ishin të pranishme në 61% të pacienteve, përkatësisht (Tabela 5).

Prevalenca e ndryshimeve të tjera mikroskopike ishte shumë më e ulët, ku më prevalente midis këtyre ishte cysti, i pranishëm në 26.4% të pacienteve, atipia qelizore dhe

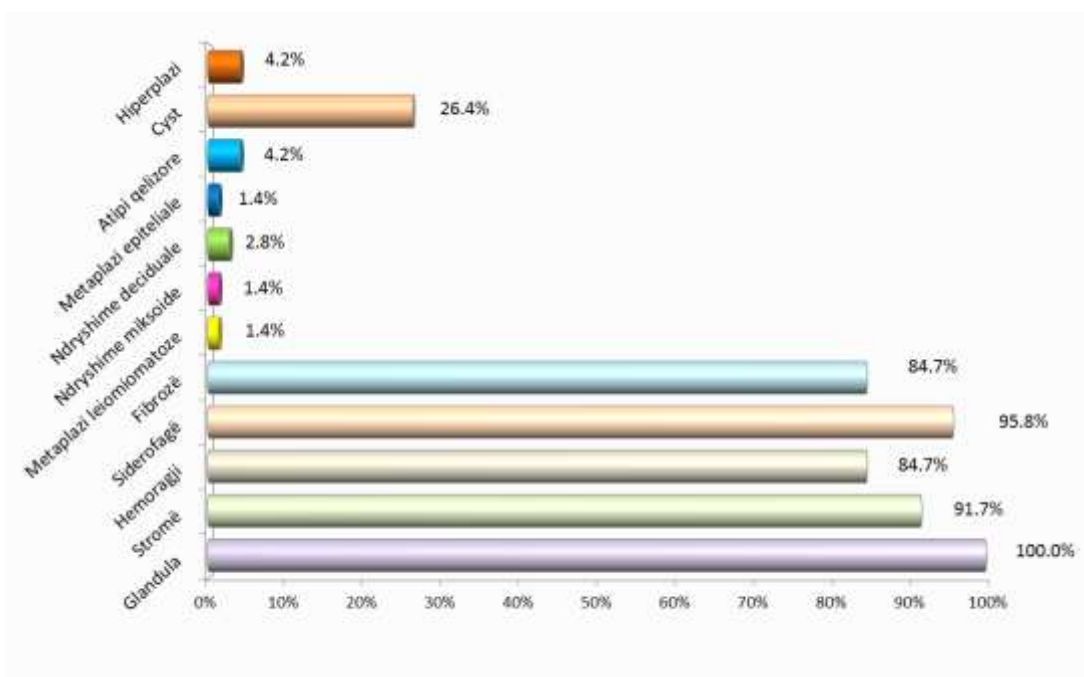
hiperplazia të pranishme në 4.2% të pacienteve, përkatësisht, kurse ndryshimet e tjera ishin të pranishme në vetëm 1-2 paciente (Tabela 5).

*Tabela. 5. Prania e llojeve të ndryshme të ndryshimeve mikroskopike tek pacientet në studim*

<b>Lloji i ndryshimit mikroskopik</b>	<b>Numri absolut</b>	<b>Përqindja</b>
<b>Glandula</b>		
Jo	0	0.0
Po	72	100.0
<b>Stromë</b>		
Jo	6	8.3
Po	66	91.7
<b>Hemoragji</b>		
Jo	11	15.3
Po	61	84.7
<b>Siderofagë</b>		
Jo	3	4.2
Po	69	95.8
<b>Fibrozë</b>		
Jo	11	15.3
Po	61	84.7
<b>Metaplazi leiomiomatoze</b>		
Jo	71	98.6
Po	1	1.4
<b>Ndryshime miksoide</b>		
Jo	71	98.6
Po	1	1.4
<b>Ndryshime deciduale</b>		
Jo	70	97.2
Po	2	2.8
<b>Metaplazi epiteliale</b>		



Jo	71	98.6
Po	1	1.4
<b>Atipi qelizore</b>		
Jo	69	95.8
Po	3	4.2
<b>Cyst</b>		
Jo	53	73.6
Po	19	26.4
<b>Hiperplazi</b>		
Jo	69	95.8
Po	3	4.2



Grafiku 7. Prevalenca e llojeve të ndryshme të ndryshimeve mikroskopike tek pacientet në studim

### Lidhja midis diagnozës në shtrim dhe diagnozës histopatologjike primare

Në Tabelën 6 paraqiten të dhënat lidhur me shpërndarjen e diagnozës në shtrim sipas diagnozës histopatologjike primare. Në këtë analizë janë përjashtuar pacientet me diagnozë në shtrim “Tjetër”, domethënë të gjitha pacientet me diagnoza të tjera përveç endometrioze dhe neoplazisë (të dhënat mund të konsultohen në Tabelën 2).

Tabela. 6. Diagnoza në shtrim sipas diagnozës histopatologjike

Variabli	Total	Diagnoza histopatologjike		Vlera e P-së <sup>†</sup>
		Endometrioze	Neoplazi	
<b>Diagnoza në shtrim</b>				
Endometrioze	20 (45.5)*	17 (42.5)	3 (75.0)	<0.001
Neoplazi	24 (54.5)	23 (57.5)	1 (25.0)	
<b>Total</b>	44 (100.0)	40 (100.0)	4 (100.0)	

\* Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave (në kllapa).

† Vlera e P-së sipas testit McNemar për dy mostra të lidhura.

Mund të vihet re që ka ndryshim domethënës nga ana statistikore midis diagnozës në shtrim dhe diagnozës histopatologjike (P=0.213).

Për të llogaritur përputhjen midis diagnozës në shtrim me rezultatet e diagnozës histopatologjike, ne përdorim Indeksin e Përputhshmërisë përtej Shancit, që ndryshe quhet dhe Indeksi Kappa. Nga Tabela 6 mund të vihet re që Diagnoza në Shtrim është përputhur me Diagnozën Histopatologjike në 42.5% të rasteve lidhur me diagnozën “endometrioze” dhe në 25% të rasteve

Tabela. 7. Përputhshmëria midis Diagnozës në Shtrim dhe Diagnozës Histopatologjike

Variabli	Total	Diagnoza histopatologjike		Indeksi Kappa <sup>†</sup>
		Endometrioze	Neoplazi	
<b>Diagnoza në shtrim</b>				
Endometrioze	20	17 (38.6)*	3 (6.8)	-0.09
Neoplazi	24	23 (52.2)	1 (2.3)	
<b>Total</b>	44	40 (90.9)	4 (9.1)	

\* Numri absolut dhe përqindja kundrejt totalit (n=44).

† Vlera e indeksit Kappa.

#### Llogaritja e indeksit Kappa është bërë si vijon:

*Përputhja e observuar:*  $(17+1)/44 = 0.409$

*Përputhja rastësore:*  $[(20*40/44) + (24*4/44)] / 44 = [18.18 + 2.18] / 44 = 0.46$

*Indeksi Kappa* (përputhja përtej shansit) =  $(0.409-0.46) / (1-0.46) = -0.051/0.54 = -0.09$ .

Në këtë rast, indeksi Kappa rezulton  $< 0$ , c’ka do të thotë se përputhja midis diagnozës në shtrim me diagnozën histopatologjike, është më pak sesa rastësore, dmth. përputhja midis tyre është shumë e dobët ose inekzistente.

## Kapitulli 11

### Diskutime mbi rezultatet e studimit dhe analiza teorike e tyre

#### 11.1 Të dhënat të përgjithshme

a. Pas analizës së rezultateve statistikore, edhe në studimit tonë, ashtu sikurse referohet edhe në literaturë, endometrioza është një patologji e moshës riprodhuese. Rreth 74 % e rasteve ishin në moshën fertile (21 deri 40 vjec) dhe vetëm 25.4 % e tyre ishin perimenopauzale ose menopauzale, me një mesatare diagnostikimi rreth 35 vjec. Në fakt në një analizë më të detajuar 84.7 % ishin nga 21-44 vjec (61/72); perimenopauze 13.8 % (10/72) ishin 45-55 vjec dhe vetëm 1.5 % (1/72) ishte postmenopauzë,

b. Përsa i përket lokalizimit, ai pelvik përbën rreth 60% të rasteve dhe pjesa tjetër janë ekstrapelvike, mes të cilave vend të rëndësishëm zënë ovaret me rreth 47 % të të gjithë rasteve të ekzaminuara dhe vendin e dytë e zë paretit abdominal me rreth 37 % të rasteve të diagnostikuara.

Këtu vlen të ndalemi pak në rezultatet e studimit tonë: vihet re një rënie e shpeshtësisë së lokalizimit ovarial krahasuar me literaturën [71,11], dhe kjo lidhet me kufizimet e studimit tonë dhe burimin e informacionit. Duke qënë se pjesa më e madhe e endometriozeve ovariale diagnostikohen në laboratorin histopatologjik të spitalit obstetrik, ato mbetën jashtë numërimit, duke ulur pak shpeshtësinë e lokacionit ovarial krahasuar me literaturën por gjithsesi, ai mbetet i lartë.

Gjithashtu vihet re një rritje e shpeshtësisë së lokacionit të paretit abdominal. Mendojmë se kjo lidhet jo vetëm me llojin e burimit të informacionit, por edhe me fispatologjinë e endometriozeve. Implantimi jatrogjenik gjatë ndërhyrjeve uterine, njihet si një nga shkaqet teorike të endometriozeve. Rritja e numrit të ndërhyrjeve të tilla, rrjedhimisht do të shoqërohej edhe me një rritje të shpeshtësisë së kësaj patologjie në këtë lokacion.

c. Në analizën e lezioneve histopatologjike që shoqërojnë patologjinë, edhe në studimi ynë mbështet të dhënat e literaturës. Evidentimi i stromës dhe glandulave endometroide janë gjetja më e shpeshtë dhe patognomonike në patologji. Ato evidentohen së bashku në 92 % (n=66) të rasteve, dhe vetëm në 8 % evidentohet vetëm glandula me mungesë strome (n=6). Edhe në këtë rast nuk kemi mungesë të vërtetë të stromës, por ndryshime metaplazike të saj. U evidentuan gjithashtu ndryshimet stromale e glandulare të përshkruara në literaturë, duke përfshirë edhe gjetjet e rralla që e vështirësojnë diagnozën, edhe pse kampioni në studim ishte relativisht i vogël. Për të gjitha alteracionet histopatologjike të evidentuara dhe të studiuara do të flasim gjerësisht në kapitulli XI.

d. Lokalizimi ishte i vetëm në rreth 93 % të rasteve të diagnostikuara, por në 6 % të tyre (n=5), endometrioza ishte multilokulare, duke e vështirësuar përfundimin diagnostik.

e. Nuk u vu re asnjë korrelacion statistikor mes diagnozës së shtrimit dhe diagnozës histopatologjike, në rreth 73 % të rasteve diagnozat klinike kanë qënë ose dyshime për proliferime tumorale, ose patologji të tjera, kryesisht inflamatore. Vetëm në 27 % të rasteve është dyshuar klinikisht për endometrioze, dhe këto kryesisht në lokalizime ovariale, cka mbështet faktin që diagnoza e endometriozeve është histopatologjike dhe metodat e tjera laboratorike dhe imazherike mbeten kryesisht orientuese, vecanërisht në

endometrioza ekstrapelvike. Në fakt, ashtu sikurse raportohet edhe nga studime të gjera të raportuara në literaturë, edhe në vendin tonë, **Endometrioza** mbetet një patologji klinikisht e nëndiagnostikuar [31, 210].

f. Përsa i përket lidhjes mes endometrioze dhe patologjive malinje neoplazike, në kampionin tonë e patëm të pamundur realizimin e analizës së kësaj lidhjeje, sepse në 72 raste të analizuara vetëm tre prej tyre ishin të shoqëruara me patologji neoplazike, dy prej të cilave më karcinomë endometroide të uterusit dhe një me karcinomë ovariale me qeliza të qarta. Gjithsesi në të tre rastet endometrioza shoqëruese ishte ovariale, cka na bën përsëri të dyshojmë në mbështetje të literaturës se është endometrioza ovariale ajo që është e lidhur më neoplazitë gjinekologjike, por këtij korrelimi do t'i duhet një studim shumë më i gjerë dhe më i thelluar.

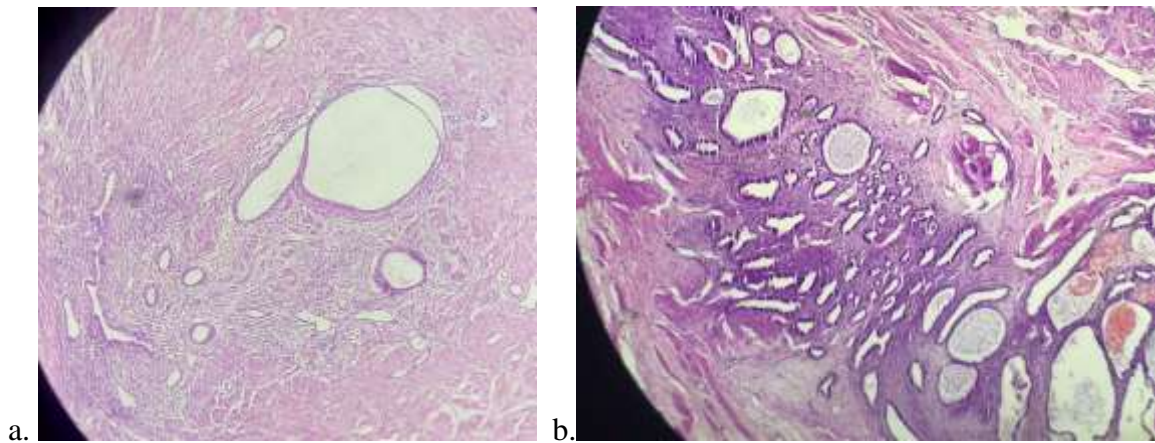
## 11.2 Histopatologjia e endometrioze tipike

Diagnoza përfundimtare e endometrioze vazhdon të bazohet në ekzaminimet histologjike. Histopatologu Dr. Philip Clement, ka studiuar gjerësisht histopatologjinë e endometrioze, dhe në një nga studimet e tij, tregoi se vetëm 67% e materialeve biotike të marra me laparoskop në zonat e dyshimta për endometrioze, janë mikroskopikisht endometrioza.[134] Diagnoza histologjike e endometrioze shpesh është e lehtë dhe bazohet në praninë së bashku të glandulave endometriale dhe stromës, megjithëse diagnoza mund të vendoset edhe kur vetëm njëri nga komponentët është i pranishëm. Në rezultatet tona vihet re që në 91% (n=66) të rasteve ishin të pranishëm të dy komponentët (Figura 3), dhe vetëm në 8% (n=6) ishte i pranishëm vetëm komponenti glandular. Në të vërtetë gjatë ekzaminimeve tona kanë qënë dy raste në të cilat fillimisht në lama është evidentuar vetëm komponenti stromal, por pas seksionimeve të njëpasnjëshme edhe elementi glandular shoqërues është bërë evident.

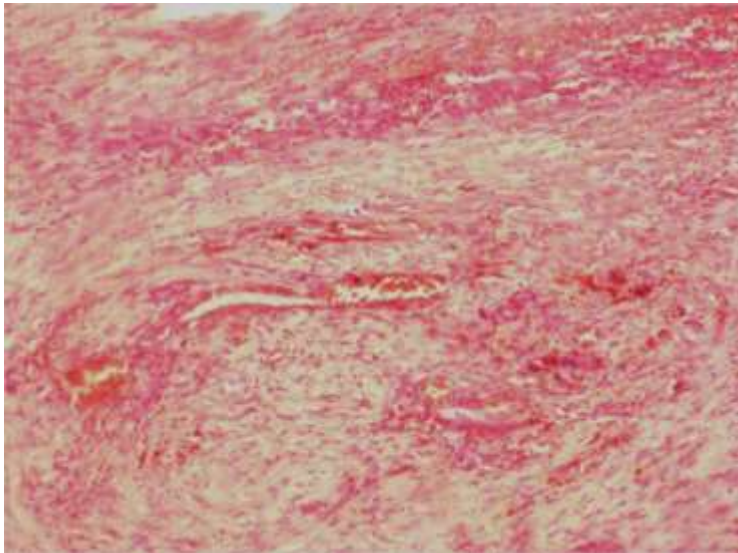
Glandulat pothuajse gjithmonë kanë një pamje të qartë endometroide, e cilat mund të variojnë nga jo aktive, në proliferative (disa herë sekretore) deri në hiperplastike (Figura 3.b). Qelizat glandulare mund të jenë me cilie si pasojë e metaplazisë tubare, por në rastet tona nuk kemi regjistruar metaplazi të tillë.

Prania e glandulave mund të tregojë për një endometrium ektopik. Në shumicën e rasteve gjejmë pigmentet e lipofuscinës dhe hemosiderinës në histocitet brenda endometrioze, por ndonjëherë këto pigmente mund të gjenden edhe brenda qelizave epiteliare endometriale. Në ekzaminimet tona siderofagët u gjetën në 95% (n=69) të rasteve (Figura 4).

Stroma që shoqëron glandulat në endometrioze, ngjan me stromën endometroide eutopike, kryesisht në fazën joaktive të saj, por mund të gjendet edhe në fazën proliferative në femrat me nxitje hormonale normale duke përfshirë praninë e një rrjeti arteriolash të vogla. Prania e këtyre vazave, të cilat mund të jenë të mbushura me eritrocite, ndihmon histopatologun drejt orientimit në natyrën endometriotike të lezionit.



*Figura 3. Ngjyrimi HE 3.a. Mes tufave të fijeve muskulare vihen re glandula dhe srome endometroide. 3.b vihet re një glandul endometroide proliferative e rrethuar nga stromë hemoragjike.*

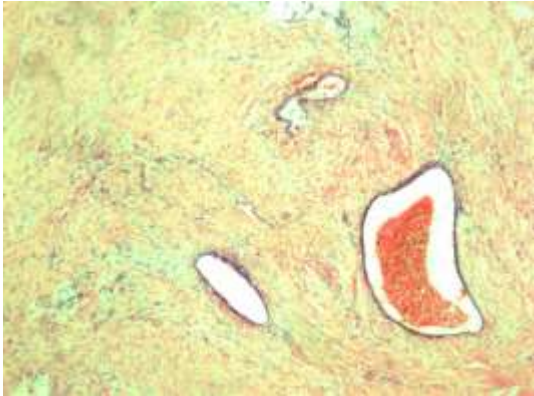


*Figura 4. Ngjyrimi HE. Prania e hemosiderinës në terren të hemorragjisë kronike.*

Këto leziona janë evidente veçanërisht në rastet e endometriozave jatrogjenike, në të cilat pritet që alteracionet fispatologjike të endometriozës të jenë të vogla dhe fiziologjikisht ai të ngjajë me indin stromal endometroid eutopik.

Ne disa raste, enët nuk janë të dukshme por hemorragjia fokale stromale mund të jetë ndihmesë për diagnostikim. Metzger et al gjetën hemorragji të freskët në 53% të materialeve me stromë dhe në vetëm 15 % të materialeve me fare pak ose pa stromë. Megjithëse hemorragjia në disa raste mund të lidhet me traumën e shkaktuar nga biopsia, 2/3 e biopsive me hemorragji në studim kishin gjithashtu histiocite të pigmentuara, qeliza inflamatore të endometriozës.

Në studimin tonë, hemoragjia shoqërontë rreth 60% (n=43) të biopsive dhe vetëm në 8% të rasteve nuk u gjet komponenti stromal (Figura 5)



*Figura 5. Ngjyrimi HE: Hemoragjia intraglandulare,probabilisht e fazës së shkolitjes menstruale në një endometër ektopik aktiv të vendosur mes fijeve të munskulaturës. Vihen re edhe vaza të reja të vogla stromale*

Një element histopatologjik patognomonik në endometriozë, veçanërisht në atë ovariane është cisti endometroid ovarian, ose si nominohet në praktikën klinike “Cisti cokollatë” . Ai është një kist hemorragjik, i rrethuar nga një pariet zakonisht fibroz, me veshje epiteliale një shtresore, që mund të pësojë metaplazi ose displazi të shkallëve dhe llojeve të ndryshme (diskutohen më poshtë). Stroma endometroide mund të mos evidentohet gjithmonë, edhe kur është e pranishme ajo pëson ndryshime elasto/fibrotike ose inflamatore. Në studimin tonë janë evidentuar 27 % të rasteve me ciste endometroidë ovariale (n=19). Diagnoza diferenciale e endometriomës është e thjeshtë histopatologjiksht, për shkak të elementëve patognomonikë që ajo përmban. Alteracionet histopatologjike të përshkruara në literaturë, që në njëfarë mase e komplikojnë diagnozën diferenciale janë që nga metaplazitë, decidualizimi stromal [202]; karcinomat në endometriomë [203] etj.

### **11.3 Alteracionet histopatologjike në endometriozë dhe problemet diagnostike të tyre**

Jo gjithmonë të dhënat histopatologjike janë kaq të qarta dhe të plota. Duke patur parasysh që indi endometrial është gjithmonë nën ndikimin hormonal, duke patur parasysh gjithashtu turn over-in e lartë të këtyre qelizave, si dhe influencën e komponentëve inflamatorë nën të cilët ky ind është në vazhdim, të gjithë komponentët : stromale, glandularë, por edhe vetë inflamatorë pësojnë ndryshime degjenerative ose përshtatëse, dediferencimi dhe metaplazi e displazi të cilat e konfundojnë dhe e bëjnë shumë të vështirë diagnozën diferenciale histopatologjike. Trajtimi i këtyre alteracioneve merr një vlerë të veçantë duke patur parasysh që diagnoza përfundimtare e endometriozës është tërësisht histopatologjike.

Pamja histopatologjike ndryshon në varësi të :

- statusit hormonal të pacientës
- lokalizimit të patologjisë

- alteracioneve degjenerative
- alteracioneve përshtatëse
- dediferencimit e metaplazisë
- patologjive shoqëruese

Ndryshimet ne pamjet mikroskopike tipike të endometrioizës që mund te shkaktojnë probleme diagnostike për patologun ndodhin në të dy komponentët: stromal dhe glandular, por ashtu si referohet edhe nga Clement et al., janë më të shpeshta në teori sesa ndodhin ne realitet.[134; 135;137;8.25]

### **11.3.1 Problemet diagnostike të lidhura me komponentin stromal**

Alterimet histopatologjike të komponentit stromal, në të vërtetë zbehin karakteristikat e tij endometriale dhe mund të vonojnë dhe konfundojnë diagnostikimin. Përveç faktit që ato mund ta largojnë vëmendjen nga endometrioza, nuk duhen lënë pa diskutuar në diagnozë diferenciale edhe patologjitë neoplazike të këtij komponenti. Edhe pse shumë të rralla, në literaturë janë prezantuar raste të këtyre neoplazive [154].

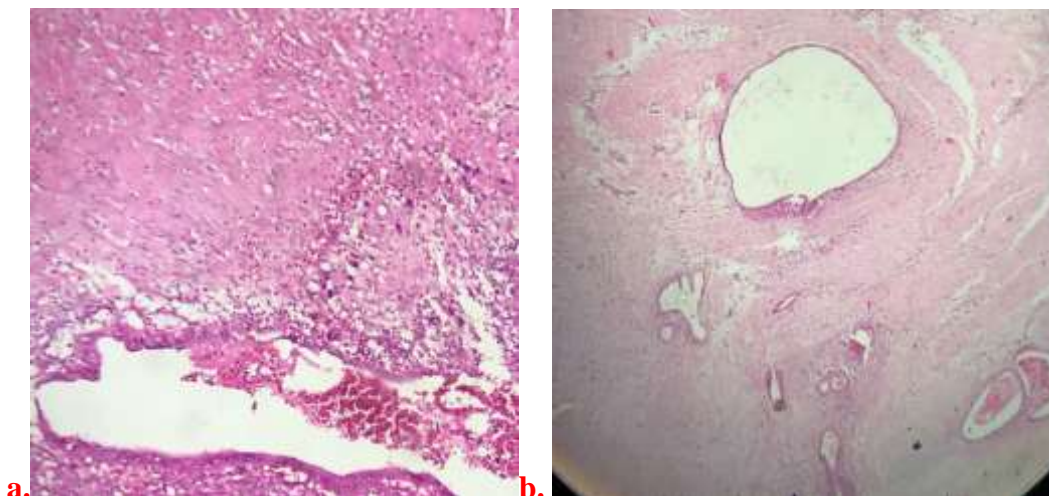
#### ***Histocitet e pigmentuara dhe spumozë***

Elementi histopatologjik më i zakonshëm në lezionet endometrioizike përveç glandulave dhe stromës, janë histiocitet, që zakonisht gjenden në komponentin stromal, ndonjëherë edhe duke e deformuar pamjen e tij tipike. Ashtu sikurse histiocitet në lezionet e tjera, edhe në endometrioizë ato prezantohen si qeliza me citoplazëm të bollshme, përmbajtja e të cilës ndryshon në varësi të moshës së lezionit (Clement et al.2007) [134].

Në lezionet e hershme, citoplazma e histiociteve paraqitet e papigmentuar, ose citoplazëm të ngjashme me qëlizat pseudoksantomatoze, tipike të një lezioni inflamator. Në të kundërt, histiocitet e pigmentuara karakteristike të endometrioizës janë të zakonshme në lezionet e mirë diferencuara. Pjesa më e madhe e pigmentit është lipofuscinë, që shfaqet si granula citoplazmatike gri-kafe zakonisht ne prerjet e ngjyrosura dhe në ngjyrimet me metoden PAS. Në literaturë janë prezantuar raste klinike në të cilat histiocitet me depozita lipofuscine kanë krijuar grumbuj që jane te mire kufizuara, dhe për to është përdorur edhe termi “granuloma ceroide” [143]. Këto lloj “granulomash” janë hasur jo vetëm në endometrioizë, por edhe në lezione të tjera. Evidentimi i glandulave endometroide orienton në këtë rast në diagnozë.

Hemosiderina është gjithashtu prezente por është shpesh më pak e dukshme se pigmenti i lipofuscines dhe në kontrast me këtë të fundit ngjan si i ashpër, i parregullt, me granula citoplazmatike flori-kafe qe ngjyrosen me metoden blu te Prussise. Ndonjehere, infiltrimi i histiociteve eshte masiv (‘endometrioza ksantomatoze’)[136] dhe mund të zëvendësojnë gjerësishte ose totalisht stromën endometriale dhe të mbushin lumenin e glandulave, duke “mbuluar kështu të gjithë elementët patognomonikë të diagnozës histopatologjike.

Në rastet e analizuara në studimin tonë, histiocitet të të gjitha kategorive që diskutuan më sipër ishin të pranishëm, si histiocitet spumozë, ashtu dhe ato ceroid dhe siderofagët, por në asnjë nga rastet ato nuk e kanë alteruar aq shumë pamjen histopatologjike dhe kanë qënë si element plotësues të kuadrit histopatologjik tipik (Figura 6).



*Figura 6. Ngjyrimi HE a. Histiocite spumozë në stromën endometroide në një endometriozë paretit abdominal; b. Histiocite ceroide(lipofuscine) në një lezion më të vjetër të paretit abdominal;*

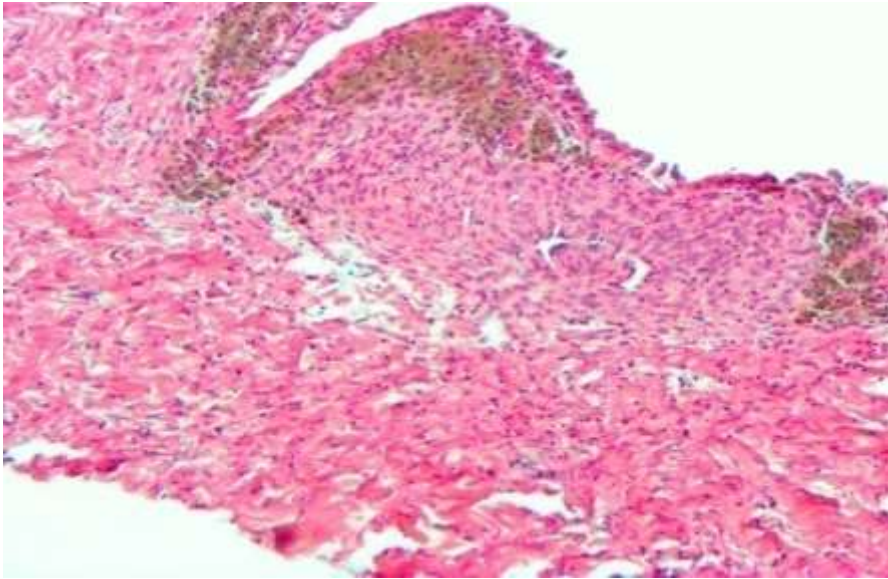
Në disa raste të endometriozës, qelizat pseudoksantomatoze gjenden në distancë nga fokusi endometrial, sic mund të jetë në brendësi të mukozës së tubujve të Fallopit, në peritoneumin e regjionit pelvik, në limfonodulat pelvike, dhe ne omentum, të gjitha këto varen përveçse nga stadi i lezionit, por edhe nga lokalizimi i tij, ashtu sic do ta shohim edhe më poshtë.

### ***Fibroza dhe Elastoza***

Endometriozat në fispatologjinë e tyre, duke nxitur reaksionin inflamator, si shoqërues dhe pasues i tij, por jo vetëm, shpesh nxisin nje reaksion fibrotik që mund të çojë në aderenca fokale dhe zëvendësim të gjerë të stromës endometriale. Aderencat janë edhe shkaqet e disa prej simptomave klinike të endometriozave ektrapelvike si dhe arsyet e komplikacioeneve që shoqërojnë këtë patologji.

Gjithsesi, lokalizimi më i zakonshëm i fibrozës stromale është cisti endometroid, zakonisht ovarial, por jo ekskluzivisht ovarial. Fibroblastet brenda zonave fibrotike jane kryesisht të vogla dhe stellate. Cistet e vjetër mund t'i kene muret të përbërë kryesisht ose totalisht nga ind fibroz i hialinizuar i cili ka zëvendësuar plotësisht stromën, duke lënë vetëm një mbulesë epiteliale njëstresore intracistike, e cila mund t'i ruajë ende, por edhe mund t'i ketë humbur plotësisht karakteristikat endometroide, në varësi të moshës së lezionit.(**Figura 7**)





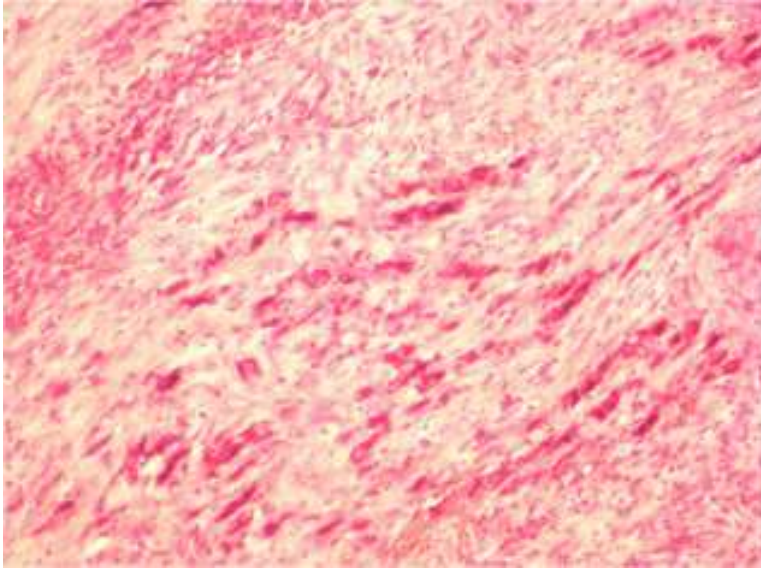
*Figura 7. Ngjyrimi HE. Cist endometroid me paret fibrotik, pa prani të stromës endometroide, hemorragjik*

Një fenomen më pak i shpeshtë në endometrioze është elastoza, e cila ndonjëherë mund të zëvendësojë në mënyrë fokale ose totalisht stomën endometriale tipike. Në disa raste, fokuse të kufizuara të elastozës mund t'i ngjajnë lehtësisht Corpusit albicans. Në kampionin e studiuar, ne nuk kemi evidentuar elastozë, por në diagnozën histopatologjike ky alterim duhet marrë në konsideratë.

#### ***Metaplazia e muskulaturës së lëmuar***

Stroma e endometrit njihet si një komponent mezenkimal me veçori pluripotente, kështu që metaplazia është një fenomen i pritshëm në këtë lloj indi. Metaplazia më e shpeshtë është ajo e muskulaturës së lëmuar. Anaf et al. në 2000, [155] realizuan një studim duke përdorur ngjyrimet IHC mbi fokuse të endometrioze intra e ekstra pelvike, specifike për muskulaturën e lëmuar (SMA) dhe zbuluan praninë e metaplazisë së muskulaturës së lëmuar në të gjithë rastet e ekzaminuara, në intesitet të ndryshëm, por gjithmonë e pranishme.

Komponenti stromal i endometrioze mund të zëvendësohet pjesërisht ose tërësisht nga muskulatura e lëmuar, në përputhje kjo me potencialin myofibroblastik të qelizave të stomës endometriale dhe endometriotike. Kur muskulatura e lëmuar është e evidente në intesitet të lartë, procesi patologjik klasifikohet si “endometriozë”. Në thelb nuk ndryshon asgjë nga fispatologjia, klinika ose trajtimi i pacientit, por në rastet e lokalizimeve ovariale ose ligamenti rotund, prania e metaplazisë së muskulaturës së lëmuar e shprehur, e orienton diagnozën histopatologjike drejt një malformimi kongjenital të sistemit genito-urinar të tipit të duktusit Mullerian, duke e larguar atë nga endometrioza, dy patologji këto që kanë një rekurs të ndryshëm klinik. **(Figura 8)**



*Figura 8. Ngjyrimi HE: fokus i stromës në një lezion endometroid të paretit abdominal që paraqet zona të metaplazisë së muskulaturës së lëmuar.*

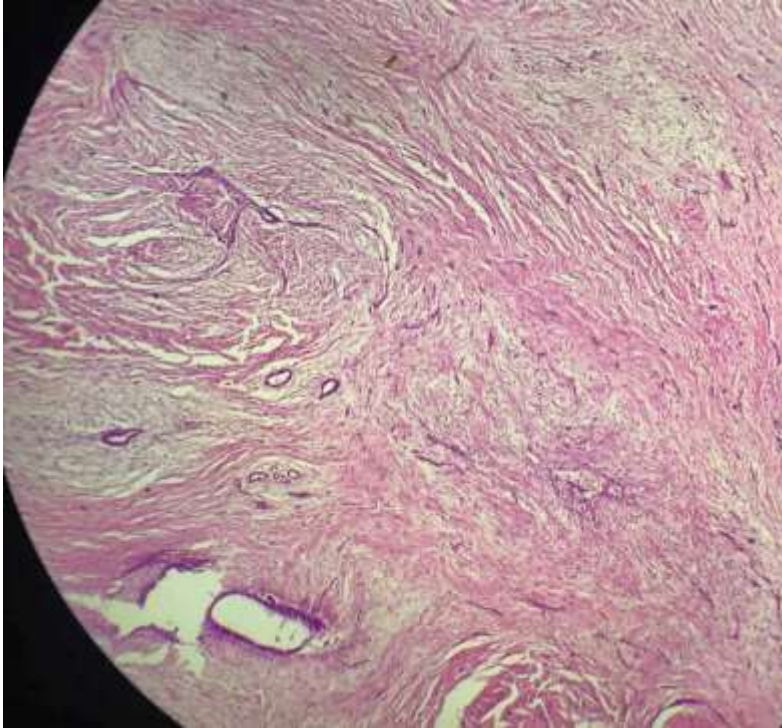
Metaplazia e muskulaturës së lëmuar në endometrioze duhet të dallohet nga reaksioni proliferativ i muskulaturës së lëmuar të organit të lokalizimit të endometriozes, siç është muskulatura e paretit intestinal ose ajo e vezikës urinare. Endometrioza shpesh nxit proliferimin reaktiv të muskulaturës së lëmuar native të organit të lokalizimit, analoge me proliferimin reaktiv të miometrit rreth fokuseve të adenomiozes. Ky proliferim reaktiv ndonjëherë është kaq i ekzagjeruara, sa që detyron rixksionimin e masës deri në gjetjen e lezioneve patognomonikë.

#### ***Ndryshimet miksoide***

Në disa raste stroma endometriotike i nënshtrohet ndryshimeve miksoide në të cilat qelizat e stromës endometriotike ndahen nga pak ose shume mucinë jo qelizore, mund të vihen re edhe pellgje të mucinës së pacelularizuar [134]. po sipas Clemet et al., këto ndryshime gjenden zakonisht në gra në periudhën peripuerperale, ndonjëherë edhe në shtatzani, gjë që sugjeron se janë ndryshime të nxitura nga alterimet hormonale. Mucina në këto raste është stromale dhe jo epiteliiale, prandaj ajo rezulton pozitive me metoden e ngjyritimit me toluidinë blu ose Alkalin blu por jo me metodën e PAS.

Ne kemi evidentuar vetëm një rast me ndryshime miksoide stromale në një paciente 35 vjeç, e cila kaloi një procedurë kirurgjikale për një tumor të paretit abdominal, i cili u vërtetuame ekzaminim histopatologjik si endometrioze me ndryshime stromale miksoide (**Figura 9**)

Diagnoza histopatologjike në këto raste duhet ndarë me kujdes nga një metastazë nga adenokarcinoma mucinoze, ose nga pseudomiksoma peritoneale, veçanërisht në lokalizime peritoneale. Evidentimi i glandulave endometroide saktëson diagnozën, edhe pse ato mund të jenë atrofike si pasojë e nxitjes dhe statusit hormonal [144].



*Figura 9. Ngjyrimi HE. Endometrioze paretit abdominale prani të ndryshimeve miksoide stromale*

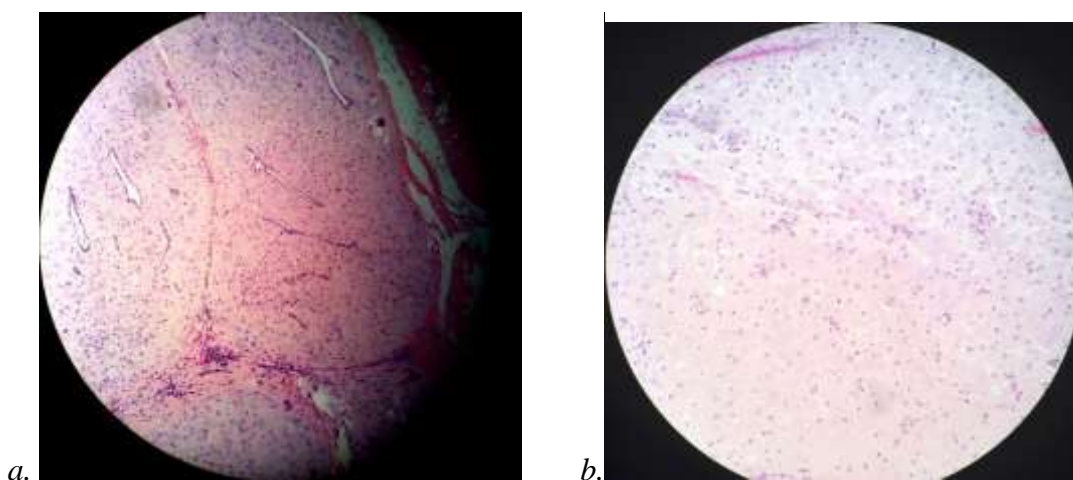
### ***Ndryshimet deciduale***

Nën influencës hormonale, stroma në endometrioze, ashtu sikurse edhe stroma endometriale utopike, përgjigjet me përshtatje qelizore ekspozimi ndaj niveleve të larta të progesteronit i detyron këto qeliza të përshtaten dhe të alterohen drejt ndryshimeve të ngjashme me shtatzaninë. Këto ndryshime ndodhin si gjatë fiziologjisë normale të shtatzanisë, por mund të ndodhin edhe gjatë trajtimeve me sasi të larta progesteroni, ose patologjive të tjera që shoqërohen me rritje të sasisë së progesteronit në gjak. Në shtatëzani, ekzaminimet mikroskopike në mënyre tipike zbulojnë një reaksion decidual stromal të ngjashëm me atë që ndodh në endometrium eutopik, i shoqëruar me atrofi glandulare.

Decidualizimi mund të shoqërohet me nekrozë të qelizave deciduale, ndryshime miksoide stromale ose edema, dhe infiltrimi limfocitar. Mund të ndodhë vakuolizimi i qelizave deciduale me zhvendosje periferike të bërthamës që mund të imitojë histologjikisht qelizat “signet-ring”.

Kur ky kuadër histopatologjik shoqërohet më një gravidancë të vërtetuar, diagnoza lehtësohet dhe shkon drejt endometrioze me ndryshime deciduale në terren të gravidancës, pavarësisht lokalizimit.

Në studimin tonë kemi patur dy raste klinike, njëri i një gruaje me endometrioze paretit abdominal në moshë riprodhuese dhe një rast tjetër të një endometrioze ovariale të një gruaje perimenopauzale, që shoqëroheshin me decidualizim stromal difuz jashtë shtatzanisë (**Figura 10**).



*Figura 10. Ngjyrimi HE. a.Endometrioze paretit abdominal me reaksion difuz decidual stroma në mungesë të shtatzanisë. Vihen re glandulat endometriale atrofike si dhe mungesa e polimorfizmit dhe atipizmit, prania e qelizave inflamatore që saktëson diagnozën.b. vihen re qeliza me citoplazëm të bollshme, eozinofilike, me nukleus central dhe kufinje membranorë evidentë*

Në të dy rastet diagnoza diferenciale fillonte që nga adenokarcinomat metastatike, mesotheliomat deciduoide malinje e deri te karcinomat skuamoze metastatike. Evidentimi i glandulave endometriale atrofike, mungesa e atipisë dhe indeksit të lartë mitotik, si dhe prania e mucinës stromale, lehtëson dhe orienton qartë në diagnozë.

### **11.3.2 Alterimet histopatologjike të komponentit glandular**

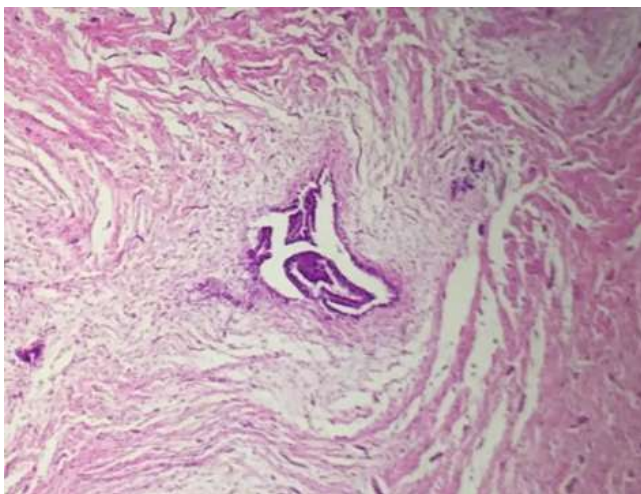
#### ***Ndryshimet Metaplazike***

Metaplazia epiteliale e gjetur në endometrioze varion nga studimi në studim dhe varet nga shumë faktorë, si nga ato që lidhen me studimin (madhësia e kampionit, lloji i tij etj.), ashtu edhe statusi hormonal dhe lokalizimi i patologjisë. Në studimet e publikuara shpeshësia e metaplazisë epiteliale varion nga 12-68 % të rasteve, por ajo që i bashkon të gjitha studimet, është që metaplazia epiteliale glandulare evidentohet kryesisht në endometrioza ovariale dhe është shumë pak e gjetur në lokalizimet e tjera, qofshin këto intra ose ekstra pelvik [134, 147, 148]. Ndryshimet metaplazike përfshijnë kryesisht: metaplazinë me qeliza me cilie, eozinofilike, hobnail, skuamoze dhe ato mucinoze. Metaplazia mucinoze mund të jetë e tipit endocervikal ose me rrallë me qelizat goblet [134, 139, 140].

Janë evidentuar edhe disa raste specifike në literaturë të metaplazisë me qeliza të qarta, por që ishte rasti tipik i shoqërimit të endometrioze ovariale me karcinomën me qeliza të qarta [146, 147].

Në rastet e metaplazisë mucinoze të tipit endocervikal, duhet patur kujdes për të bërë diagnozën diferenciale me tumoret mucinoze borderline. Prania e stromës endometriale dhe mungesa e papillave orienton drejt endometrioze, por edhe kjo metodë analize nuk është shumë e sigurt dhe mbetet subjektive.

Në rastet e studiuara prej nesh u evidentua vetëm një rast i një pacienteje me endometrioze parëti abdominal, në cikatrice kirurgjikale, e diagnostikuar klinikisht për granulomë, por që në ekzaminimin histopatologjik u evidentua endometrioze parietale me metaplazi epiteliale (**Figura 11**).



*Figura 11. Ngjyrimi HE: Endometrioze parietale cikatrice me prani të metplazisë epiteliale.*

#### ***Ndryshimet e lidhura me ciklet dhe trajtimet hormonale***

Statusi hormonal është shumë i rëndësishëm në fispatologjinë dhe histopatologjinë e endometriozes. Duke qënë që indi endometriozik funksionalisht është i lidhur me ciklet hormonale hormoneve ovariale, karakteristikat citologjike dhe histologjike të tij ndryshojnë në varësi të nxitjes hormonale.

Këtu vlen të përmenden tre nënkategori:

- Endometrioza në gravidancë;
- Endometrioza në menopauzë;
- Endometrioza në gratë premenopauzale nën trajtim me kontrceptivë.

Diagnoza e endometriozes në të tre këto kategori është më e vështirë se në pacientët me cikël hormonal ovarial fiziologjik funksional, sepse glandulat endometriale shpesh janë atrofike, dhe në dy kategoritë e fundit edhe stroma endometriale është atrofike. Në endometriozen atrofike, gjendrat endometroze mund të jenë të vogla ose si ciste të dilatuara dhe janë të veshura nga qeliza epiteliale të rrafshuara, me një pamje që mund të jetë e ngjashme me atrofinë e thjeshtë ose cistike të endometrit eutopik.

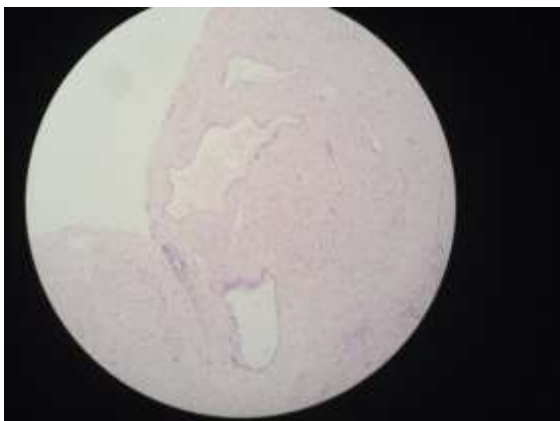
Glandulat atrofike mund të jenë të rrethuara nga stroma e cila shpesh është më shumë fibrotike se në pacientet me aktivitet fertiliteti normal, megjithëse një pjesë e hollë e stromës tipike endometriale mund të jetë e dukshme përreth disa gjëndrave. Duke patur parasysh gjithashtu, që diagnoza e endometriozes në gratë menopauzale është shumë më e rrallë se patologjitë e tjera gjinekologjike, atrofia e vështirëson diagnozën, duke orientuar më shumë drejt patologjive metastatike neoplazike. Imunohistokimia mund të jete ndihmesë për vërtetimin e prezencës së stromës endometriotike në keto raste.

Në disa gra postmenopauzale, endometrioza mbetet klinikisht aktive. Në raste të tilla, Toki et al.[145], gjetën se lezionet endometriotike mund të kenë një paraqitje histologjike

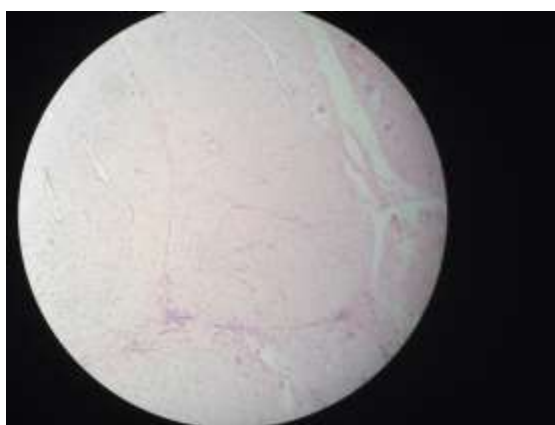
më aktive sesa endometriumi eutopik, dhe gjithashtu më shumë receptorë progesteronik dhe aktivitetit më të lartë të Ki-67 në qelizat stromale endometriale në krahasim me qelizat e stromës endometriale eutopike.

Edhe në gravidancë glandulat endometriotike shpesh kanë një paraqitje joaktive. Ato varjojnë nga të vogla në të mëdha dhe cistike dhe janë shpesh të veshura me epitel kuboidal ose të rrafshët. Herë pas here, gjendrat endometriale, qofshin utopike ose ektopike, në gratë me një shtatezani intrauterine ose ektopike shfaqin ndryshime të dukshme sekretore që mund të përfshijnë reaksionin e Arias-Stella, dhe/ose bërthamave optikisht boshe të ngjashme me këto të dhëna të lidhura me shtatezanine në glandulat endometriale ektopike [146]. Sipas Mazur et al. [156], këto ndryshime mund të gjenden edhe postpartum, duke e komplikuar diagnozën e endometrioze me chorioncarinomën metastatike.

Në studimin tonë kemi patur ndryshime histopatologjike të endometrioze të ngjashme me statusin hormonal të gravidancës, por jashtë saj, dhe janë paraqitur me atrofi glandulare dhe dilatacione cistike të tyre (**Figura 12**). Janë evidentuar dy raste, njëri në një endometrioze ovariale dhe tjetri në një endometrioze cikatriciale, të dyja me ndryshime deciduale stromale dhe atrofi glandulare (**Figura 13**).



*Figura 12. Ngjyrimi HE. Vihet re stromë e decidualizuar me prani të glandulave endometriale me dilatacione cistike dhe atrofi epiteliale në një endometrioze ovariale.*



a.



b.

*Figura 13. Ngjyrimi HE. Atrofi glandulare në endometrioze. a. Endometrioze ovariale me decidualizim dhe ndryshime atrofike glandulare jashtë shtatzanisë. b. Endometrioze paritetit abdominal me prani të decidualizimit stromal dhe atrofisë glandulare, të pranishme mes qelizave të muskulaturës.*

## 11.4 Endometrioza atipike

Histopatologu Clement, në studimet e tij, mbështetur në literaturë, vëren që një nga ndryshimet histopatologjike jo rrallë të prezantuara është dhe atipia epiteliale [134]. Ajo prezantohet në dy forma të ndryshme histopatologjike:

- Atipi qelizore epiteliale
- Hiperplazi epiteliale

Të dyja format e ndryshimeve janë studiuar gjerësisht dhe është parë që janë prezente zakonisht në endometrioza ovariale të shoqëruara me kancerin ovarial. Ogawa et al. në studimin e tij të vitit 2000 [157], provoi se 29% e kancerit të ovarit shoqërohehin me endometrioza dhe nga këto 78% e rasteve paraqisnin endometrioza atipike, që përfshinte alterime që nga atipi qelizore deri tek stratifikimi dhe hiperplazia epiteliale glandulare. Në një studim të mëparshëm, Fukunaga et al zbuluan endometrioza atipike në 60% të rasteve të karcinomës të lidhur me endometriozen, kurse ajo ishte prezente në vetëm 1.7% të rasteve me endometrioza ovariane të pa shoqëruar me kancerin ovarial [141].

### *Atipia qelizore*

Atipia qelizore në endometrioza, në rastet kur është raportuar, gjithmonë është gjetur në cistet endometroidë ovarianë. Czernobilsky dhe Morris gjetën atipinë e lehtë në 22% të rasteve me endometrioza ovariane, kurse atipia e theksuar ishte prezente vetëm në 3.6% të rasteve [8.25]. Qelizat epiteliale të veshjes cistike paraqiten poligonale, të mëdha me citoplazëm nga të pasur deri në abondante eozinofilike dense. Nukleuset paraqesin polimorfizëm dhe hiperkromazi, rrallë gjenden nukleola proeminente. Këto lloj cistesh endometroide zakonisht nuk janë të shoqëruara me fokuse të glandulave endometroide të veçanta. Zakonisht veshja është njështrësore, por ndonjëherë mund të bëhet edhe shumështrësore. Ndonjëherë mund të shoqërohet me metaplazi mucinoze epiteliale.

Në asnjë nga rastet e studiuara në kampionin tonë nuk janë raportuar dhe evidentuar atipi qelizore epiteliale.

### *Hiperplazia*

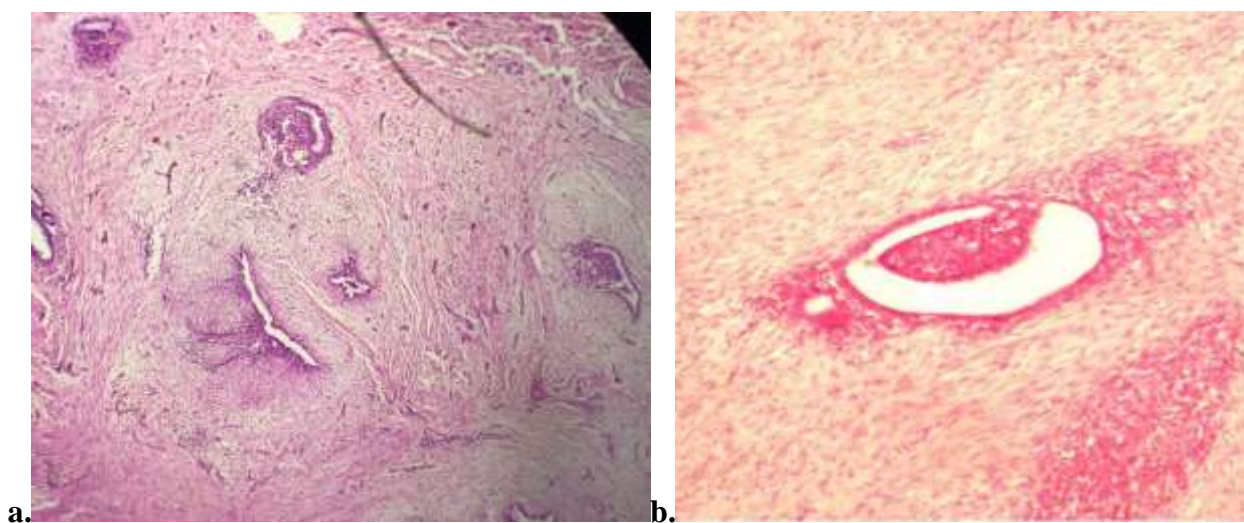
Hiperplazia endometroide është një lezion histopatologjik që haset shpesh në endometër, nën ndikimin hormonal endo ose ekzogjen, nën ndikimin e terapive të ndryshme (tamoxifen) etj. Të njëjtat ndryshime pritet që të ndodhin edhe në endometrin ektopik nën ndikimin e po të njëjtëve faktorë.

Autorë të ndryshëm kanë raportuar raste të evidentimit të hiperplazisë epiteliale endometriale, të thjeshtë ose komplekse, me ose pa atipi. Canget al. në 2003 [152] dhe Parker et al. në 2004 [153] raportuan studimin e një sërë rastesh klinike të endometriozeve që paraqisnin hiperplazi epiteliale, edhe polipoide, me ose pa atipi. Zakonisht ato evidentohen në gratë perimenopauzale dhe shumë më rrallë gjenden në cistet endometroidë.

Prania e hiperplazisë, e klasifikuar histopatologjikisht njësoj si hiperplazia endometriale, gjithmonë na detyron rishikimin e masës dhe analizimin e mostrave të reja, pasi gjithmonë duhet bërë diagnoza diferenciale me karcinomën endometroide primare të endometriozeve ose metastatike, pasi është ky lezion shihet si i lidhur shumë fort me potencialin malinj të indit endometrial. Në shumicën e këtyre rasteve, hiperplazia ka qenë klinikisht dhe histopatologjikisht e evidente edhe në endometër.

Në studimin tonë janë evidentuar gjithsej tre raste që paraqisnin hiperplazi epiteliale të endometrioze, dy prej tyre janë endometrioza ovariale njëra në një grua menopauzale (62 vjeç) diagnostikuar me karcinomë endometroide Gr.2 sipas Figo, dhe tjetra moshë perimenopauzale (48 vjeç) që shoqëronte hiperplazinë komplekse të endometrit.

Rasti i tretë paraqet një rast të vecantë të një endometrioze multilokulare te një grua në moshë fertile (27 vjeç), që paraqet një endometrioze difuze infra e ekstra pelvike, me përfshirje të shumë organeve (ovare, seroza e fshikës së urinës, rekt, kolon deshendet dhe ileum). Ajo u diagnostikua klinikisht me neoplazi malinjë metastatike pas një obstrukcioni intestinal, por në ekzaminimin mikroskopik dhe IHC u vërtetua diagnoza e endometrioze multilokulare. Në shumë prej fokuseve të endometrioze së diagnostikuar u vunë re hiperplazi epiteliale me atipi të moderuar [33]. **(Figura 14)**



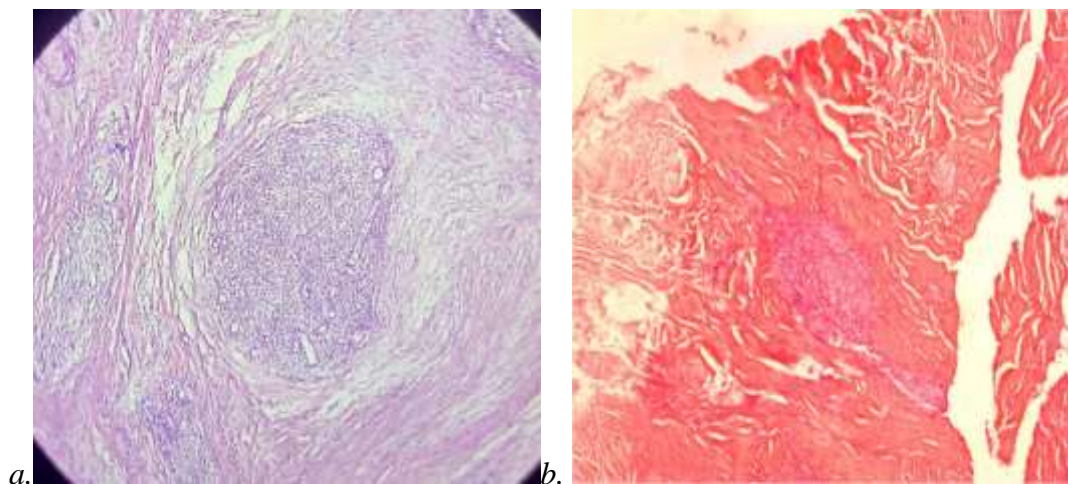
*Figura 14. Ngjyrimi HE.Hiperplazia endometriale në endometrizë. a. Brenda glandulës endometriale vihen re proliferim minipapilare epiteliale me atipi të moderuar, rrethuar nga stromë endometroide, që gjenden mes fijeve të muskulaturës së lëmuar. b.hiperplazi epiteliale endometriale në formë papille, rrethuar me stromë endometroide mes fijeve të muskulaturës skeletike*

#### 11.4 Endometrioza stromale

Në disa raste të endometrioze, glandulat endometriotike janë të rralla ose mungojnë, fenomen i cili referohet si endometrioza stromale. Në shumicën e rasteve, kur ky lezion evidentohet mikroskopikisht, mungesa e glandulave vjen si pasojë e seksionimeve të kufizuara, ose vecanërisht kur materiali për ekzaminim biptik është marrë me laparoscopi dhe është i vogël. Në përgjithësi ky model kur nuk shoqërohet me elementë të tjerë histopatologjikë mbetet i padiagnostikuar. Në rastet kur shoqërohet me siderofagë, ose eritrocite të ekstravazuara, ose mikrovaza ose histiocite të orienton në riseksionim dhe evidentim të glandulave. Në rastet e endometrioze stromale ovariale, ajo lehtësisht mund të klasifikohet si metaplazi e stromës ovariale, duke përjashtuar lezionin endometriotik. Një lokalizim tjetër i rëndësishëm (pavarësisht se shumë i rrallë) është ai cervikal, në të cilin duhet të kihet parasysh sarkoma stromale endometriale me gradë të ulët, me përfshirje të cervicit por, mungesa e rritjes infiltrative dhe invazionit vaskular, si dhe



vendosja kryesisht sipërfaqësore e përjashtojnë këtë diagnozë diferenciale. Në disa raste ekzaminimi IHC është i nevojshëm për të përcaktuar origjinën e stromës dhe sjelljen biologjike të saj. Në rastet e studiuara në kampionin tonë nuk patëm asnjë rast klinik me endometrioze stromale. Të vetmet raste kur glandulat nuk u bënë prezente ishin të lokalizuara dhe riseksionimi evidentoi prezencën e komponentit epitelial (**Figura 15**).



*Figura 15. Ngjyrimi HE. Komponenti i vetëm stroma në endometrioze. a. Stromë endometroide mes fijeve të muskulaturë së lëmuar. b. Stromë endometroide mes fijeve të muskulaturës skeletike në një endometriotë të paretit abdominal.*

### **11.5 Ndryshimet Tumor-like në endometrioze**

Ashtu sikurse u diskutua më sipër, disa nga alterimet histopatologjike të evidentuara në endometrioze, të cojnë drejt një diagnozë diferenciale me patologjitë tumorale, duke filluar që nga ndryshimet deciduale, ndryshimet miksoide stromale, metaplazitë mucinoze epiteliale, hiperplazitë e atipitë epiteliale, ashtu edhe endometrioza stromale. Megjithëse këto evidentohen si alterime jo të shpeshta, u evidentuan edhe në kampionin tonë, megjithë madhësinë dhe kufizimet burimore të tij, duke e shtuar rëndësinë e tyre në diagnozën e endometriozës. Në literaturë përveç tyre, përshkruhen edhe disa leziona të tjera “tumor-like”, që janë shumë të rralla, por kur paraqiten, është e rëndësishme vlerësimin i endometriozës në diagnozë diferenciale.

#### ***Nodulat nekrotike pseudoksantomatoze***

Janë leziona të rralla dhe gjenden kryesisht në gratë menopauzave si një stad i fundit i zhvillimit të endometriozës. Janë nekroza centrale të rrethuara nga qeliza pseudoksantomatoze me vendosje palisadike, rrethuar me fibrozë të hialinizuar, që gjenden në peritoneum [142]. Në ekzaminimin imazherik ato simulojnë lezion difuz peritoneal, probabilitet neoplazik. Ekzaminimi biotik ex-tempora mund të konfundojë në diagnozë, përse kohë nuk evidentohet asnjë pjesë e inditit endometrial. Mund të gjendet endometrioze ovariale, por larg fokuseve të NPN-së.

#### ***Endometrioza polipoide***

Është një lezion në terren të hiperplazisë epiteliale dhe shoqërohet me metaplazi dhe displazi të shkalleve të ndryshme. Një studim të gjerë për këtë lezion ka realizuar Parket et al. në 2004 [8.33]. Sipas Parker vendet e infiltrimit të radhitura sipas frekuences ishin

mukoza kolonike, ovarët ( sipërfaqësor ose cistit endometriotik), seroza e uterusit, mukoza cervikale ose vaginale, ureteri, tubi i fallopit, omentumi, vezika, indet e buta parauretrale dhe paravaginale, dhe retroperitoneumi. Në 30% të rasteve mund të jenë të përfshira shumë vende. Masa mund të jetë polipoide rozë, gri ose e kuqëremte dhe me diametër maksimal 14 cm. Në ekzaminimin mikroskopik masa polipoide ishte e përbërë nga glandula dhe stroma endometriale. U vu re një shumëllojshmëri e arkitekturës glandulare, ndonjëherë e kombinuar me hiperplazi të thjeshtë cistike dhe jocistike, por gjithashtu edhe me hiperplazi të thjeshtë ose komplekse e kombinuar me atipi, proliferim të pakontrolluar, dhe atrofi cistike. Shumë tipe të metaplazisë epiteliale (tubulare, mucinoze, skuamoze, metaplazia papilare sinciciale) ishin të zakonshme. Në disa raste ishin prezente gjithashtu dhe hemorragjia, fibroza, enë gjaku me mure të trasha proeminente, histiocite të ngarkuara me hemosiderinë dhe ndryshime deciduale. Pjesa më e madhe e rasteve shoqërohet me endometrioze të zakonshme (jo polipoide).

Ashtu sikurse evidentohet edhe raporti i Parker, ky lezion përmban në vetvete alteracione histopatologjike shumëplanëshe dhe diagnoza diferenciale e tij mbetet shumë e diskutueshme.

Adenosarkoma mulleriane ekstrauterine është diagnoza diferenciale më e zakonshme. Diagnoza mund të jetë veçanërisht e vështirë nëse polipet e polipozës endometroide i nënshtrohen torsionit me infarkt hemorragjik. Në këto raste, qelizat stromale endometriale mund të nxisin atipi reaktive dhe aktivitet mitotik, duke e vështirësuar diagnozën diferenciale me adenosarkomën. Në raste të rralla në të cilat diagnoza definitive nuk është e mundur, duhet të bëhet ndjekja e kujdesshme klinike.

## **11.5 Gjetjet e rralla Tumor-like**

Rrallë herë, endometrioza mund të jetë e lidhur me gjetje shqetësuese që përfshijnë ato që klinikisht klasifikohen si “endometrioza agresive” përdorimi i së cilës si diagnozë patologjike nuk rekomandohet, sepse sjelljet e mëvonshme të endometrioze nuk mund të parashikohen në mënyrë të besueshme nga karakteristikat e saj morfologjike.

Këto alterime zakonisht përfshijnë praninë e indit endometrial në vaza, që të bëjnë të dyshosh për infiltrim vaskular, ashtu si në rastin e neoplazive malinje. Gjetje të tilla janë raportuar dhe kanë shërbyer edhe si prova të mbështetjes së një prej teorive të etiopatologjisë së endometrioze, asaj metastatike.

English et al. më 2005 [158] prezantoi rastin e një gruaje postmenopauzale me një endometrioze vezikale me infiltrim vaskular. Anaf et al. më 2002 [159] referuan një rast të një endometrioze kolonike me infiltrim perineural. Zardawi raportoi 2 raste me endometrioze të zorrës (kolon), ku secili ishte i lidhur me endometrioze intravaskulare në brendësi të murit të zorrës. Në një prej tyre, endometrioza kishte metastazuar në limfonodujt perikolonik dhe në tjetrin kishte një fokus endometrioze në hepar, gjetje këto që mbështesin hipotezën se disa raste të endometrioze në vende të pazakonta janë si rrjedhojë e përhapjes limfatike dhe vaskulare.

## 11.6 Ndryshimet inflamatore në endometrioze

### *Cistet endometriotik të infektuar*

Schmidt et al gjeti të dhëna patologjike për infeksion në 11 nga 510 ciste endometriotike të ekzaminuara (2%). Pacientet kishin një moshë mesatare 34.7 vjec dhe prezantoheshin me temperaturë dhe dhimbje të fundit të barkut, gjysma prej tyre kishte një histori për sëmundje inflamatore pelvike. Ekzaminimi histologjik zbuloi se cistet endometriotike përmbanin eksudat fibropurulent, mikroabcse dhe qeliza inflamatore sic janë qelizat plazmatike, përveç neutrofileve. Të gjitha pacientet të cilat kishin hequr një ose të dy tubat e fallopit në të njëjtin operacion kishin të dhëna të salpingitit akut dhe/ose kronik.

### *Salpingiti pseudoksantomatoz*

Në mukozën e tubave të pacienteve me endometrioze pelvike janë gjetur qeliza pseudoksantomatoze, duke u quajtur "salpingit pseudoxantomatoz". Makroskopikisht mukoza e salpingsit duket me ngjyrë kafe, mikroskopikisht u evidentuan qeliza xantomatoze, burimi i të cilave mund të jetë reaksioni inflamator në terren të hemorragjisë gjatë fluksit "menstrual" të endometrioze ovariale[136].

### *Inkluzione kistike peritoneale multilokulare*

Janë gjetje rastësore histopatologjike që janë lidhur nga ana fispatologjike me endometriozen. Në këto raste, cistet mund të përfaqësojnë një komplikacion të adezioneve të lidhur me endometriozen. Rose et al, gjeti se 36% e grave në studimin e tij për MPIC kishin endometriozen bashkëshoqeruese ose anamnezë për këtë sëmundje. Përveç kësaj, disa raporte kanë dokumentuar një përzierje të ngushtë të dy lezimeve. Groisman dhe Kerner raportuan një MPIC që kishte fokuse të endometrioze tipike dhe NPN në brendësi të lokuseve kistike.

### *Unazat Liesegang*

Unazat Liesegang janë një gjetje mikroskopike e rrallë dhe janë hasur në mënyrë tipike në brendësi ose në afërsi të indit nekrotik ose indit fibrotik të inflamuar. Ato kanë formacione eozinofilike, PAS-pozitive, acelulare, me përmasa të ndryshme, me strukturë të ngjashme me unazën. Gjashtë nga 8 rastet e raportuara me unazat Liesegang në traktin gjeneral femror ishin të lidhura me endometriozen, shpesh në murin dhe në lumenin e cisteve endometroide (5 nga rastet) ose më pak e shpeshtë në brendësi të implanteve endometriotike (1 rast). Keto struktura janë ngatërruar histologjikisht me, dhe duhen diferencuar nga, parazitët dhe trupat e huaj.

## Kapitulli XII

### Vecoritë histologjike të endometrioizës të lidhura me lokalizimin

#### 12.1 Endometrioza ovariale

Endometrioza ovariale është lokalizimi më i shpeshtë i endometrioizës. histopatologjikisht vërejmë:

- Endometrioizë sipërfaqësore me prani të stromës dhe glandulave endometroide tipike
- Ciste endometroide në stadi të ndryshme zhvillimi

Literatura përshkruan tre mënyra të zhvillimit të kisteve endometroide ovariale:

1. Endometrioizë kortikale me invaginim, në të cilën vendosja e indit endometrial është afër një strukture tjetër anatomike e cila pengon “indin menstrual” të derdhet duke detyruar invaginimin kortikal dhe formimin e kisteve kortikale.
2. Cisti inkluzional sipërfaqësor që lidhet me zhvillimin e mëvonshëm të cistit endometroid, në cilin indi endometrial kolonizon një cist inkluziv ekzistues.
3. Cisti fiziologjik- endometriotik, në të cilin indi endometrial kolonizon një kist follicular, zakonisht afër kohës së ovulimit.

Diagnoza zakonisht është e thjeshtë dhe e evidente, por përvec rasteve të zhvillimit të “kistit cokollatë”, një pjesë e këtyre grup-lezioneve mund të kalojnë pa u diagnostikuar mirë. Arsyeja e parë për këtë problem është fakti që në ovar asnjëherë nuk vihet re një raport i drejtë mes stromës dhe glandulave endometriale. Prania e noduseve stromale është e vështirë të ndahet nga stroma ovariale, megjithëse stroma ovariale është më storiforme dhe fuziforme dhe më spindel sesa ajo endometriale, gjithsesi këto evidencime kërkojnë ekzaminimin mikroskopik të kujdesshëm dhe të orientuar nga diagnoza klinike. Përsa i përket glandulave, si pasojë e dilatimit dhe vecanërisht në stadi të zhvillimit që nuk është zhvilluar ende plotësisht reaksioni inflamator dhe hemorragjia dhe siderofagët, ato mund të klasifikohen si ciste inkluzive ovariale. IHC eidenton qartësisht stromën endometroide, por ky ekzaminim rrallë përdoret në rutinë pa një indicie të qartë dyshimi. Në këtë këndvështrim, endometrioza ovariale mund të jetë më e shpeshtë se sa klinikisht dhe patologjikisht diagnostikohet.

Në studimin tonë, endometrioza ovariale përfshinte 47.2 % të të gjithë rasteve të ekzaminuara (n=34), nga të cilat 56% (n=19) ishin endometrioma dhe pjesa tjetër endometrioza sipërfaqësore. Ashtu si vërtetohet edhe nga analiza statistikore, endometrioza ovariale zë një vend të rëndësishëm në rastet e diagnostikuara me këtë patologji.

## 12.2 Endometrioza sipërfaqësore e cerviks uteri

Endometrioza cervikale është shpesh një gjetje e rastësishme mikroskopike, por nganjëhere ajo mund të shkaktojë një reaksion mukozal me trashje të saj dhe hemorragji. Glandulat i ngjajnë glandulave endometriale në fazë proliferative. Komponenti stromal endometriotik është i dukshëm në pjesën më të madhe të rasteve, shpesh si grumbullime periglandulare të qelizave me berthamë të vogël uniforme, të errët, ovale në rrethore. Në disa raste qelizat stromale janë të vështira për t'u evidentuar nga reaksioni si pasojë e kamuflimit të tyre nga reaksioni inflamator ose alterimet hemorragjike. Prezenca e karakteristikave si arteriola të vogla dhe ekstravazim i eritrociteve mund të ndihmojë për dallimin e komponentit stromal në raste të tilla. Rrallë herë, endometrioza sipërfaqësore e cerviksit është e përbërë vetëm nga stroma endometritike (stromal endometriosis), sic është përmendur edhe më sipër[151].

Diagnoza e endometrioze sipërfaqësore të cerviksit dhe dallimi i saj nga gjetje të tjera të ngjashme të metaplazisë tubuloendometrioide të glandulave endocervikale, kërkon njohjen e stromës endometrioide dhe dallimin e saj nga stroma endocervikale.

Kjo njohje mund të lehtësohet nga retikulina dhe ngjyrimi me trikrom, stroma endometriale ka retikulin dense por kolagjen të pakët në ndryshim nga gjetjet në stromën normale endocervikale. McCluggage et al [176] gjetën se qelizat e stromës endocervikale normale nuk janë imunoreaktive për CD 10, vecanërisht ato rreth glandulave endocervikale duke e kufizuar përdorimin e këtij shënuesi në diagnozën e endometrioze cervikale.

## 12.3 Endometrioza Vaginale

Vagina nuk është një vendodhje e zakonshme e endometrioze. Stern et al gjeti se vetëm 2% e 1000 rasteve të endometrioze janë vaginale [160]. Ashtu si në cerviks, endometrioza vaginale mund të jetë sipërfaqësore ose e thellë. Ajo më shpesh përfshin fornixsin vaginal dhe vihet re një relacion me traumën dhe mungesë shoqërimi me endometriozen në vende të tjera. Endometrioza e thellë është më e shpeshtë, dhe ajo është e vendosur kryesisht në fornixsin posterior. Ky i fundit mund të jetë gjithashtu i shoqëruar me përfshirjen e septumit retrovaginal [134; 4.42; 4.43]

Stats et al, në një studim të fundit me 18 raste të adenokarcinomës endometrioide vaginale, gjeti një lidhje të fortë me endometriozen vaginale, kjo e fundit e gjetur në 14 raste. Dhjetë tumore janë vendosur në apeksin vaginal. Ky observim është veçanërisht i rëndësishëm për të vendosur për origjinën vaginale të karcinomës endometrioide për shkak të rrallësisë së saj i krahasuar me vendodhje të tjera në traktin gjenital femëror dhe sepse vagina është një vend i shpeshtë i rekurencave të adenokarcinomës endometriale [134]

## 12.4 Endometrioza Tubare

Edhe pse teorikisht pritet që endometrioza tubare të jetë një lokalizim i shpeshtë i kësaj patologjie, në të vërtetë ajo zë më pak se 1% të lokalizimeve të endometrioze. Vendosja më e zakonshme e indit endometrial është seroza tubare, shumë më rrallë mukoza dhe në asnjë rast myosalpingsi. Sheldon et al, [150] në një studim me 23 raste të tilla gjeti se fokuset ishin të futura në serozë në 16 raste, në pjesën e mbetur tregonin disa rritje në

indin subseroze, surprizuese ishte se myosalpingsi nuk ishte përfshirë në asnjë nga rastet. Nuk është e qartë nëse fispatologjia e këtij lokalizimi lidhet me metaplazinë, shpërndarjen direkte apo me metastazimin, por në gjysmën e rasteve të diagnostikuara, ishte e shoqëruar me endometrioze ovariale.

Më shpesh është diagnostikuar salpingit xantogranulomatoz, pa prani të endometriozës evidente tubare, por me prani të vërtetuar të endometriozës pelvike, kryesisht ovariale.

Vlen për t'u theksuar fakti i rritjes së incidencës së kësaj patologjie me këtë lokalizim pas ligaturës tubare, 1 deri në 4 vjet pas saj, në cungun tubar. Endometrioza postsalpingektomi është gjetur në 20 % deri në 50% të tubujve të ekzaminuara pas ligaturës.

Në studimin tonë u evidentua vetëm një rast i endometriozës tubare me lokalizim subserozal, i shoqëruar me endometrioze ovariale. Histologjikisht lezioni ishte tipik, me prani të glandulave dhe stromës endometriale, histiociteve dhe neovazave me eritrocite të ekstravazuara, me prani të salpingitit kronik parietal (**Figura 16**)



*Figura 16. Ngjyrimi HE. Endometrioze subserozale tubare.*

## **12.5 Endometrioza intestinale**

Endometrioza intestinale zë rreth  $\frac{1}{4}$  e endometriozave ekstrapelvike [161]. lokalizimi më i shpeshtë gastrointestinal është ai rektosigmoidien, ashtu sikurse është përmendur më sipër, por edhe pse shumë i rrallë, endometrioza multilokulare duhet marrë në konsideratë në raste specifike [162]. Makroskopikisht mund të variojnë nga lezione të vegjël, klinikisht josingjifikantë serozalë ose muralë, deri në masa të mëdha murale të ngjashme me tumoret, të cilat mund të shkaktojnë përdredhjen e zorrës dhe ostruksionin e lumenit të saj [163]. Janë referuar edhe raste të rralla të endometriozës polipoide të kolonit, që si nga imazherike, ashtu edhe në ekzaminimin mikroskopik kanë simuluar adenokarcinomën primare të kolonit në proliferimin e saj vegjetativ [164]. Indi endometrial zakonisht përfshin serozën, duke çuar në reaksion inflamator kronik që çon deri në fibrozë dhe aderenca, të cilat më pas bëhen shkak për obstruksione intestinale. Në raste të tjera ai mund të shkojë deri në mukozë, dhe klinika në këtë rast bëhet më e rëndë dhe së bashku me kolonoskopinë orientojnë drejt adenokarcinomës primare të kolonit ose ulcerat solide, në raste të rralla mund të simulojë edhe patologjitë inflamatore të zorrës [161; 165].

Diagnoza histopatologjike e endometrioze intestinale është shpesh e thjeshtë, por nganjëhere ajo mund të nxisë lloje të ndryshme histologjike, që mund të imitojnë sëmundje primare të zorrës, sic është koliti, prolapsi i mukozës, ulçera rektale solitare, dhe lezionet ishëmike dhe adenomatoze. Prandaj duhet bërë kujdes kur vendoset diagnoza e një sëmundjeje primare të zorrës pacientet e njohura me endometrioze intestinale ose kur gjetjet mukozale janë shumë afër me fokuset endometriotike në të njëjtin material [4.24, 134].

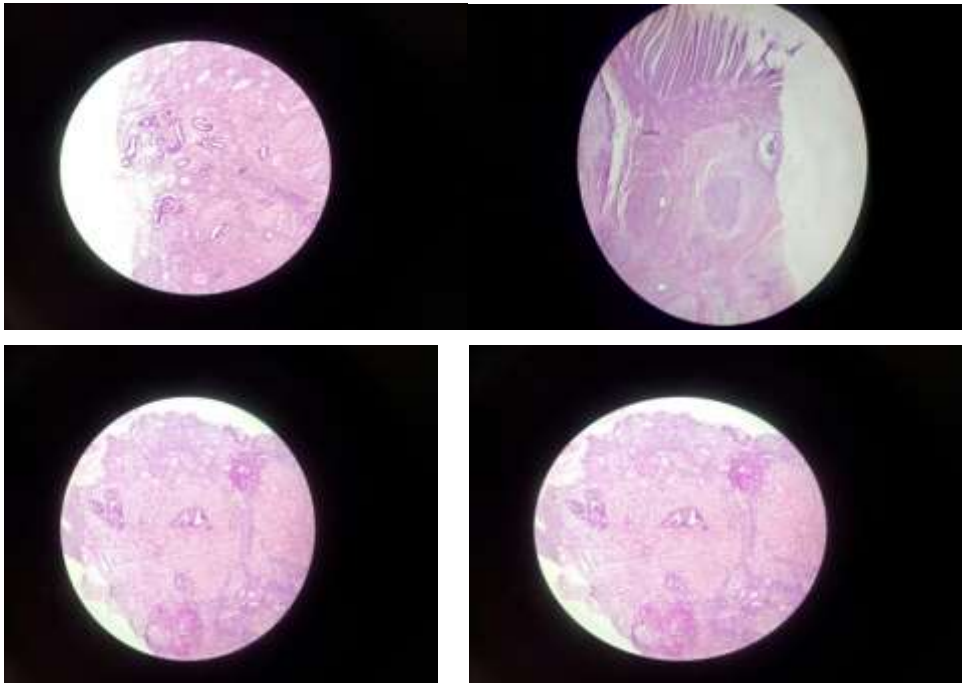
Alterimet histopatologjike të endometrioze të përmendura më sipër, veçanërisht në këto lokalizime, e komplikojnë diagnozën, dhe një sy jo i vëmendshëm dhe i orientuar me të gjitha të dhënat e nevojshme, e orienton diagnozën jo në drejtimin e duhur. Hiperplazia dhe atipia epiteliale që ndodhin në komponentin glandular, ndryshimet miksoide të komponentit stromal mund të çojnë drejt diagnozës së adenokarcinomës intestinale [166; 167; 168; 169].

Diagnoza bëhet edhe më sfiduese nëse marrim në konsideratë transformimin malinj të indit endometrial ektopik. Karakteristikat qelizore të shoqëruara me metaplazi skuamoze, eozinofilike ose mucinoze, ose prania e hiperplazisë komplekse me atipi në glandulat endometroide, duhet të na tërheqë vëmendjen për transformimin malinj të endometrioze intestinale [134; 167; 168; 169].

Ekzaminimet IHC bëhen të domosdoshme në këto raste për diagnozën diferenciale. Kuadri imunohistokimik CK 7 +/- CK 20 – dhe ER (+), shoqëruar me CD 10 + [134; 163]. përdorimi i markerave p53/p63 na orienton drejt transformimit onkocitar të endometrioze [170, 171, 172]

Në studimin tonë u prezantua një rast i një pacienteje 27 vjeç, që u paraqit në urgjencën kirurgjikale me shenja të dhimbjeve abdominale kronike dhe konstipacionit të alteruar me diare. Ekzaminimi klinik evidentoi masë abdominale në kolon dexter, dhe ekzaminimet imazherike evidentuar formacione difuze infra dhe ekstrapelvike, me aderenca intestinale dhe trashje të pareteve të intestinit, që përfshinin ovarët, serozën e vezikës urinare, rektin, sigmoidin, kolonin dexter dhe një pjesë të ileumit.

Pacientja iu nënshtrua një ndërhyrjeje të gjerë kirurgjikale për neoplazi malinje difuze abdominale, ekzaminimi histopatologjik i të cilave evidentoi endometrioze difuze multilokulare, me reksion inflamator bashkëshoqërues, zona të hiperplazisë, zona të endometriozeve stromale, pa hemorragji ose siderofagë prezentë. Statusi i saj imunohistokimik u vlerësua dhe indi u prezantua si CK20 - /CD10 +/-ER+/PR+/P53-, duke vërtetuar diagnozën e endometrioze multilokulare “agresive” (**Figura 18, Figura 19**).



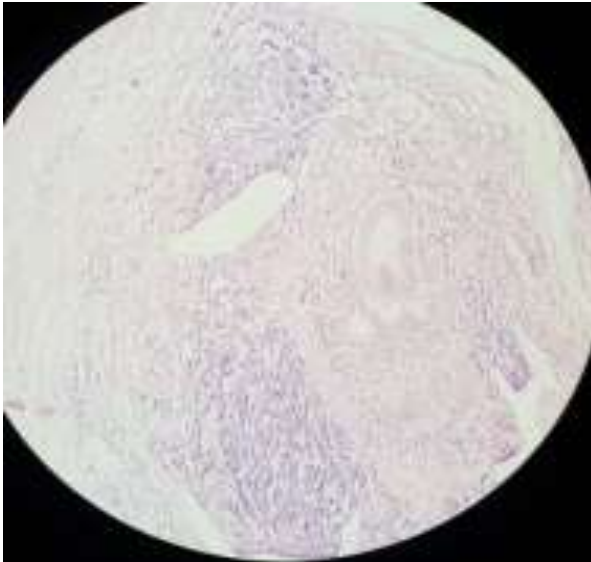
*Figura 17. Ngjyrim HE: glandula dhe stroma endometroide në paret intestinal që nga submukoza deri në serozë, me alterime glandulare të hiperplazise epiteliale dhe atipike.*



*Figura 18. Ngjyrim IHC a. CD10 pozitiv; b. ER pozitiv c. PR pozitiv : në infiltrimet e paretit intestinal që konfirmojnë diagnozën e endometriozës multilokulare.*



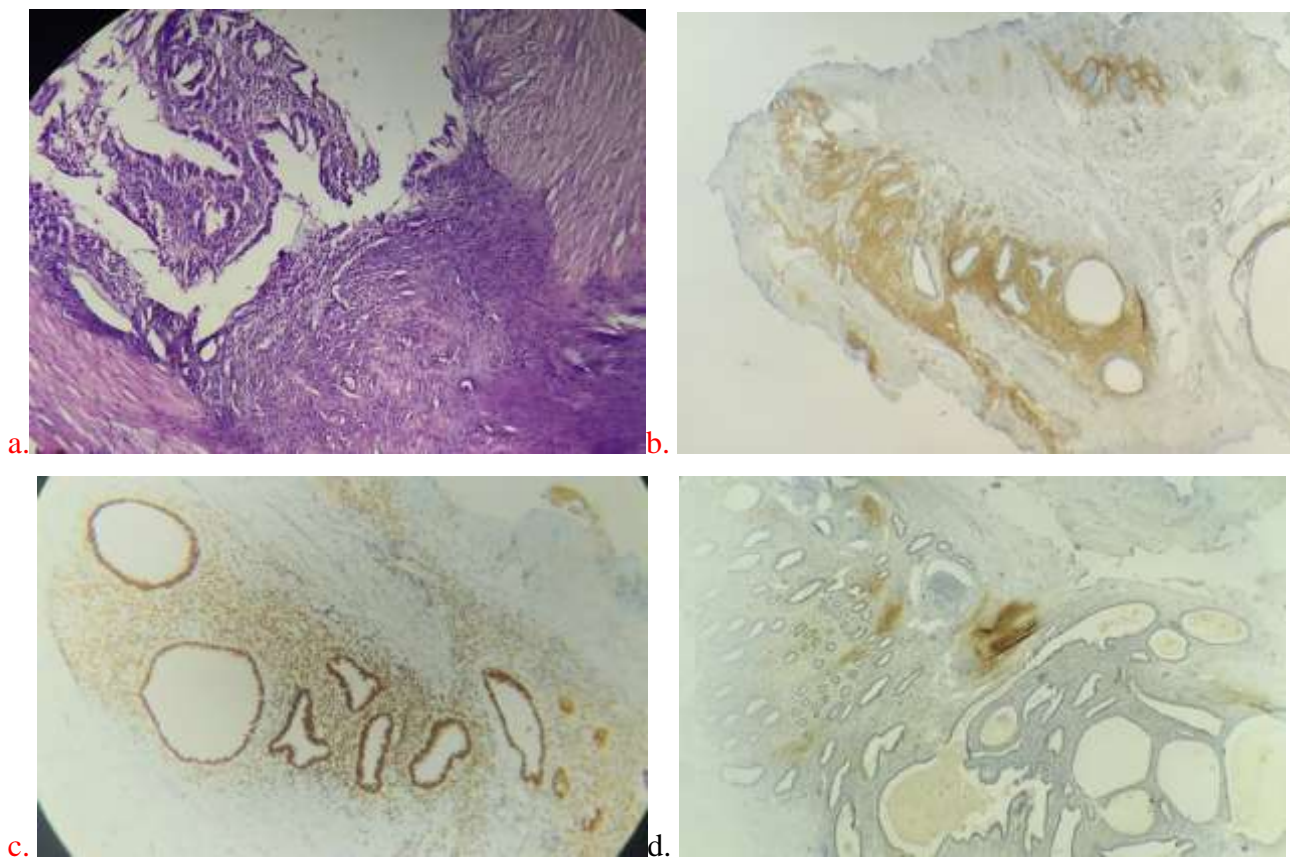
Apendiksi është lokalizimi tjetër gastro-intestinal, që zë 19 % të endometriozeve GI dhe 2,8% të totalit të endometriozeve. Përfshirja e tij mund të jetë si apendisit akut, mukocelë, ose formacion apendikal, por klinikisht është e pamundur të dyshohet për diagnozën. Në kampionin tonë u evidentuan 3 raste me endometriozë të apendiksit që përbënin rreth 4,1% të totalit, dy prej të cilave mikroskopikisht paraqisnin endometriozë parietale me apendisit akut flegmonoz, dhe tjetra hiperplazi limfoide mukozave dhe endometriozë parietale (**Figura 19**)



*Figura 19. Ngjyrimi HE. Endometrioza e apendiksit. Mes fijeve të muskulaturës së lëmuar vihet re dy glandula dhe strome endometroide.*

## **12.6 Endometrioza e sistemit urinar**

Endometrioza e traktit urinar është shumë e rrallë. Rastet klinike të raportuara në literaturë përbëjnë vetëm 2 % të totalit të endometriozeve të vërtetuara histologjikisht, dhe ato prekin kryesisht vezikën urinare. [173; 174]. Vetëm në 0,1-0,4 % të rasteve ajo prek ureterin [173]. Në shërbimin tonë të Anatomisë Patologjike, patëm rastin e një gruaje të diagnostikuar me hidronefrozë dexter Gr.III si pasojë e obstrukcionit ureterial, probabilisht nga metastazë e Karcinomës së cervix uteri. Ekzaminimi i detajuar histopatologjik evidentoi një endometriozë ureteriale, që përfshinte të gjithë paretin e ureterit deri në mukozë, më obstrukcion të lumenit ureterial që contë në hidronefrozë. Në ekzaminimin IHC u konfirmua CD10+/ER+/PR+/p53-. Pavarësisht diagnozës së konfirmuar, ajo vazhdon të jetë në trajtim për obstrukcion rekurent të ureterit (**Figura 20**).



*Figura 20. Ngjyrimi HE. a.Endometrioze e ureterit dexter.Vihen re stroma dhe glandulat endometriale qe infiltrojne deri ne mukozen ureteriale. b. IHC CD10 . stroma endometriale CD10+; c. IHC PR +; d. IHC p53-.*

## Kapitulli XIII

### Përdorimi i imunohistokimisë në diagnozën e endometriozës

#### 13.1 Përdorimi i CD 10 në diagnozën e endometriozës

Një metodë tjetër e përdorur së fundmi për diagnozën e endometriozës është përdorimi i ngjyimeve imunohistokimike CD10. CD 10 është një antikorp që përdoret gjerësisht për identifikimin e qelizave limfocitare, vecanërisht në diagnostikimin e qelizave neoplazike limfocitare. Një studim i kohëve të fundit ka treguar që CD 10-ta shprehet edhe në një numër të kufizuar qelizash johemopoetike si p.sh. qelizat stromale normale endometriale dhe qelizat qelizat në sarkomën stromale endometriale [138]. CD 10 mund të përdoret për të identifikuar qelizat stromale endometriale dhe të konfirmojë diagnozën e endometriozës. Duke qënë që indi endometrial është gjithmonë nën ndikimin hormonal rrjedhë e të cilave janë edhe ndryshimet sekondare që ai pëson si pasojë e hemorragjisë, inflamacionit e fibrozës, të cilat alterojnë pamjen patognomonike të endometriozës.

Në rutinë prania e glandulave dhe stromës endometriale qartëson diagnozën e endometriozës, por vecanërisht në rastet e zgjatura, fibroza dhe sa thame më sipër alteron pamjen histopatologjike, duke vënë në diskutim diagnozën. Në këto raste përdorimi i ngjyimeve imunohistokimike me antikorpin CD10 evidenton qartësisht praninë e stromës endometriale dhe ndihmon për vendosjen e diagnozës endometriozë. Diferencimi mes stromës fibrotike jo-spezifike, stromës ovariale dhe stromës endometriale në rastet e endometriozës ovariale mund të jetë i vështirë; ashtu sikurse në rastet e endometriozës cervikale stromale, pa praninë e glandulave endometriale, diagnoza diferenciale mund të komplikohet. Në këto raste përdorimi i ngjyimeve imunohistokimike me antikorpin CD 10 behet shume i dobishëm për vendosjen e diagnozës së endometriozës. Si përfundim CD 10 është një ngjyrim imunohistokimik sensitiv për identifikimin e qelizave stromale endometriale ektopike. Në rastet kur histopatologu është në dyshim për praninë e indit endometrial, përdorimi i CD 10 vendos një diagnozë përfundimtare të endometriozës. [69]. Në studimin e Barroeta et al, qelizat e stromës endocervikale ishin kryesisht CD 34+/CD 10- (CD 34 fenotipi dominant), kurse qelizat e stromës endometriale ishin kryesisht CD 34-/CD 10+ (CD 10 fenotipi dominant), duke shërbyer kështu si metodë për diagnostikimin e origjinës së indit “metastatik”, qoftë malinj, qoftë endometrioze me endocervicit dhe endometrit [177]. Përveç kësaj, Orland et al, gjeti se proteina qelizore retinol-binding është një shenues me specifik për qelizat e stromës endometriale sesa CD 10 dhe mund të jetë ndihmese në këto kontekste sepse nuk ngjyros qelizat e stromës endocervikale.

Në studimin tonë e kemi përdorur ngjyrimin IHC për antikorpin CD10 në 4 raste: endometriozë multilokulare, endometrioze ureteriale, endometriozë e apendiksit dhe në një endometriozë të paretit abdominal, dhe në gjitha rastet qelizat stromale kanë rezultuar CD10 fortësisht pozitiv (**Figura 21**).

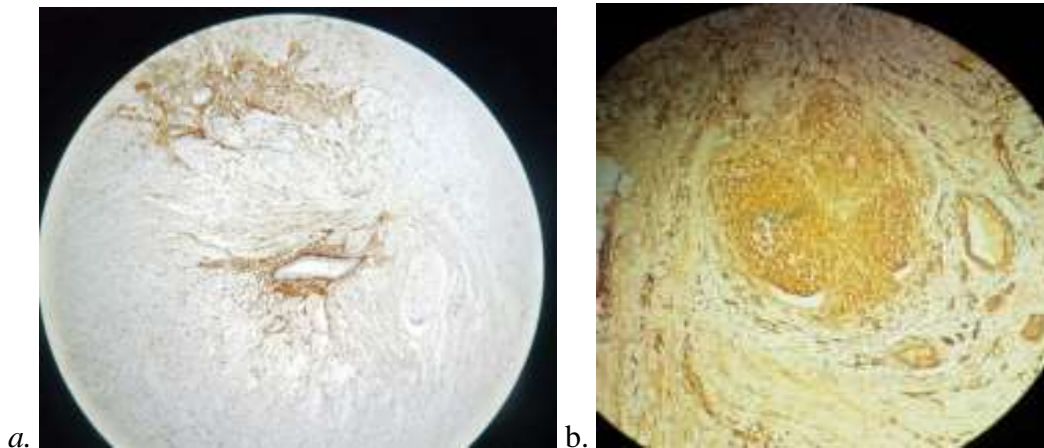


Figura 21. Ngjyrimi IHC, CD10. Fortësisht + në qelizat stromale endometriale në a.endometriozën multilokulare dhe b.atë të apendiksit.

### 13.2 Përdorimi i COX-2 në diagnozën e endometriozës

Ciklooksigenaza-2 (COX-2) vepron mbi prostaglandinat duke mundësuar shpërrimin e PGH2 në PGG2. Egzistojnë dy izoforma të saj COX-1 dhe COX-2. Cox-1 është present në të gjitha qelizat e organizmit dhe funksioni i saj është ruajtja e homeostazës qelizore [124], ndërsa COX-2 nuk gjendet i shprehur asnjëherë në kushte normale qelizore. Shprehja e tij fillon menjëherë gjatë inflamacionit, i nxitur nga IL-1[125] dhe prodhohet nga makrofagët, fibroblastet, neuronet etj. Ka prova që është i përfshirë edhe në riprodhim, megjithëse këto janë eksperimente të realizuara vetëm në kavie.[126]

Studimet kanë treguar që COX-2 gjendet në qelizat epiteliale të endometrit[127] dhe shprehja e tij ndryshon gjatë ciklit menstrual. Shprehja e COX-2 në qelizat e epitelit glandular endometrial është e ulët gjatë fillimit të fazës proliferative, pastaj fillon të rritet duke arritur maksimumin në fillim të fazës sekretore dhe qëndron në këtë nivel deri në fund të fazës sekretore. [128] Në pacientët me endometriozë shprehja e COX-2 në endometrin eutopik është më e lartë se në atë normal, pavarësisht se e ruan formën ciklike të shprehjes së tij[128], kjo ndoshta e lidhur edhe me mekanizmat fisiopatologjikë të endometriozës dhe çrregullimet e imunitetit që e shoqërojnë atë. Një mbishprehje e COX-2 vihet re qartësisht edhe në indin endometrial ektopik në endometriozë.

Antikorpi anti COX-2 përdoret për të identifikuar qelizat epiteliale të glandulave endometriale, ngjyros kryesisht citoplazmën e tyre, por mund të ngjyrosi lehtësisht edhe citoplazmat e qelizave stromale të endometrit ektopik.

Ne nuk patëm mundësinë e testimit të antikorpit COX-2 gjatë studimit tonë.

### 13.3 Përdorimi i antikorpeve ER/PR në diagnozën e endometriozës

Duke qënë që endometrioza është në vetvete ind uterin, pritet që ai të ketë receptorë ER dhe PR në qelizat e veta. Fakti që klinika e kësaj patologjie varet edhe nga statusi hormonal, nënkupton që ai është nën ndikimin e hormoneve, detyrimisht prania e receptorëve ER/PR në qelizat e tij është e evidente.

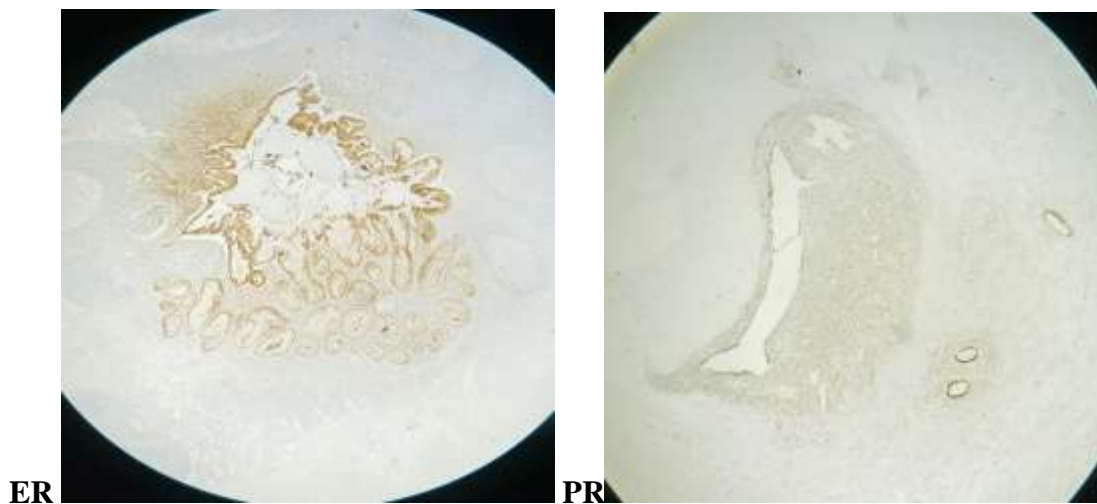
Studimet e fundit kanë treguar një mbishprehje të receptorëve hormonale ER/PR në qelizat epiteliale, por edhe në ato stromale të indit ektopik endometroidal[129]

Gjithsesi, bazuar sa më sipër për fispatologjinë e endometriozës, vihet re që në indin ektopik endometrial një shprehje e shtuar e ER epiteliale dhe me pak ajo stromale, me një mbizotërim të shprehjes së PR stromale krahasuar me atë epiteliale. [130]

Ngjyrimet imunohistokimike për receptorët hormonalë janë nukleare dhe përdoren për të identifikuar qelizat me origjinë uterine atëherë kur ndryshimet histopatologjike për arsyt e përmendura më sipër e bëjnë të vështirë identifikimi e histogjenezës së indit që egzaminohet. Gjatë mbledhjes së të dhënave në kampionin tonë, ekemi përdorur në 5 raste antikorp ER/PR, të parin në të 5 rastet, të dytin në tre prej tyre, dhe në të gjitha rastet ka rezultuar pozitiv, me fortësi të ndryshme (**Figura 22**).

### 13.4 Përdorimi i CA125

CA-125 është një antigen i membranës qelizore që zakonisht përdoret për të përcaktuar origjinën ovariale të qelizave, por ai shprehet gjithashtu edhe në qelizat epiteliale të endometrit në endometriozë. Në rastet e diagnostikuara me endometriozë abdominale vlera e tij serike nevojitet për të ndjekur trajtimin e pacientes



*Figura 22. IHC antikorpi ER/PR. Ngjyrimet pozitive kryesisht epiteliale, më pak stromale në: a. ER +; b. PR +*

### 13.5 Përdorimi i p63

P63 është një antigen nuklear që përdoret kryesisht për identifikimin e qelizave mioepiteliale. Ajo njihet gjithashtu për rolin që luan në rregullimin dhe diferencimin e proliferimit epitelial, si dhe për identifikimin e qelizave epiteliale bazale dhe atyre rezervë endometriale.[131]. Ngjyrimet me p63 variojnë dhe janë tipike në disa qeliza përmes epitelit endometrial ektopik, duke përfshirë shtresën funksionale dhe epitelin sipërfaqësor. Ngjyrimet me p63 korrelojnë fortësisht me alterimin e diferencimit, duke përfshirë edhe metaplazinë, displazinë, qoftë kjo e izoluar ose e kombinuar me neoplazinë. Shumica e lezioneve endometriale e shprehin p 63, por ka disa të tjera që nuk e shprehin, megjithatë

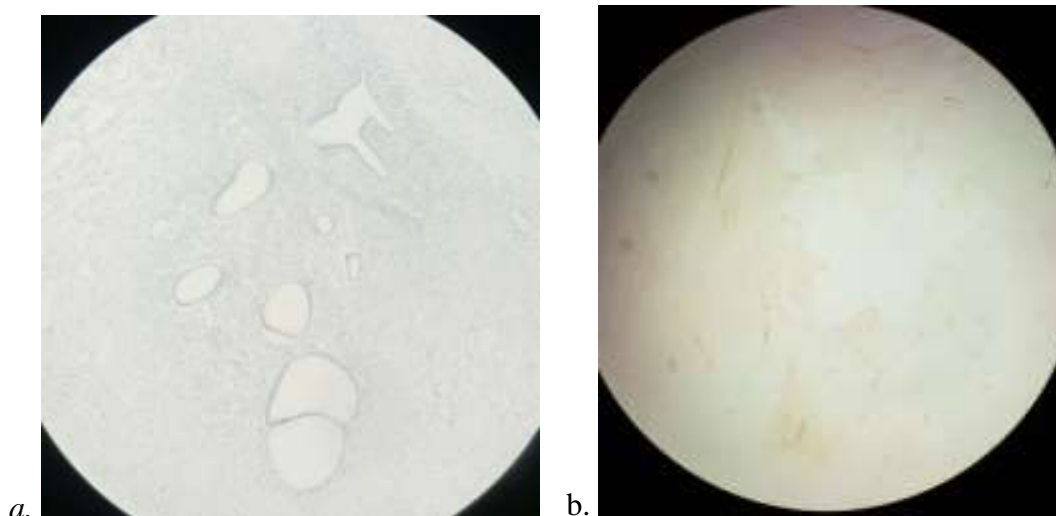
kjo nuk ka lidhje as me klinikën dhe as me prognozën e patologjisë, por as me stadin e saj; më shumë ky fenomen e ka lidhjen me fispatologjinë e sëmundjes.

### 13.6 Përdorimi i p53

Antikorpi p53 është një gjen inaktiv në një qelizë normale, sepse ka një jetë shumë të shkurtër (rreth 20 minuta). Kur ADN-ja qelizore pëson demtime, p53 aktivizohet dhe e nxit qelizën në dy drejtime: 1. Aktivizon gjenin RB dhe e ndal qelizën në fazën G1 duke i dhënë kohë riparimit të ADN-së, dhe nëse kjo rrugë nuk funksionon nxit rrugën 2. P53 aktivizon apoptozën qelizore duke e cuar qelizën drejt vdekjes duke eliminuar mundësinë e transmetimit të mutacionit gjenetik. Mbishprehja e p53 është shoqëruese në qelizat neoplazike dhe ato me potencial malinj të lartë.

Është vënë re mbishprehja e p53 në qelizat endometriale në endometriozen ovariale të shoqëruar me kancer ovarial. Mbishprehja e këtij geni është evidentuar edhe në disa endometrioza me atipi me potencial malinj të lartë, identifikimi i të cilave në ndjekje follow-up ka rezultuar me transformime malinje. Përdorimi i ngjyritimit IHC me antikorpin p53 rekomandohet për të evidentuar potencialin malinj onkocitar të qelizave endometriale që kanë pësuar alterime histopatologjike [178].

Në studimin tonë ngjyrimi p53 është përdorur në 5 raste dhe në të gjitha ai ka rezultuar negativ, duke përfshirë këtu edhe endometriozen “agresive “ multilokulare, duke përjashtuar në të gjitha rastet potencialet malinje qelizore (**Figura 23**).



*Figura 23. Ngjyrimi IHC. Antikorpi p53 negativ në të gjitha ngjyrimet e përdorura. a. endometrioze multilokulare; b. endometrioze apendiksi*

## KAPITULLI XIV

### Përfundime dhe rekomandime

#### 14.1 Përfundime

Në përfundim të kësaj analize, mund të themi që endometri mbetet një nga indet më të jashtëzakonshëm të organizmit të njeriut, dhe aftësia e tij për t'u implantuar në inde të ndryshme dhe njëkohësisht të ruajë fiziologjinë etij mbetet impresionuese. Është pikërisht kjo mënyrë të funksionuari që shpjegon edhe veçoritë fispatologjike të kësaj patologjie. Çdo mjek klinikist duhet ta vendosë në diagnozat diferenciale të praktikës klinike sa herë has në anamnezë karakteristikën klinike më patognomonike të kësaj patologjie : “klinikën katameniale/periodike”. Ashtu siç u vu re edhe nga të dhënat statistikore, ajo është një patologji e zakonshme, madje edhe varianti ekstrapelvik, duke e bërë “dyshimin klinik” pjesën më të rëndësishme të diagnozës, që më pas do të çojë në verifikimin histopatologjik dhe përfundimisht në një terapi efektive dhe protokoll ndjekjeje dhe fertiliteti adekuate.

1. Endometrioza mbetet një patologji gjinekologjike e moshës fertile, por patogjeneza dhe ecuria e saj klinike e bëjnë një patologji shumëplanëshe, ndonjëherë edhe një patologji multidisiplinare që kërkon një ekspertizë të gjerë diagnostikuese. Me trajtimet e reja hormonale për patologji të ndryshme gjatë jetës së grave, kjo patologji ka patur një rritje të frekuencës së saj edhe në moshën perimenopauzë e menopuzale.
2. Edhe pse një patologji e rrallë, mund të themi se në të vërtetë është e nëndiagnostikuar. Gjetjet incidentale gjatë diagnostikimit të patologjive të tjera e vërtetojnë këtë.
3. Mundësia e diagnostikimit të saj përfshin të gjithë organizmin, duke mos e përjashtuar në asnjë organ ose ind. Edhe pse kampioni ynë ishte modest, ai kishte një përfshirje të gjerë dhe përmbante edhe raste të rralla, prandaj anatomopatologët duhet ta kenë në konsideratë.
4. Megjithëse u përpoqëm të japim një pamje sa më të qartë të frekuencës dhe epidemiologjisë së saj në Shqipëri, studimi ynë edhe pse u qëndroi të dhënave shkencore, mbetet i kufizuar në burimet e tij. Nuk mund të themi që përfaqëson frekuencën e kësaj patologjie edhe për shkak të vështirësive të vërtetimit diagnostik të tij, duke qënë që ekzaminimi bioptik jo gjithmonë është një mundësi e thjeshtë për vërtetimin e saj.
5. Standardi “gold line” i diagnozës së endometrioze mbetet laparoscopia dhe ekzaminimi histopatologjik. Megjithë përparimet e metodave të tërthorta të diagnostikimit, ato vetëm sa e dyshojnë, por nuk e vërtetojnë atë. Kjo vërtetohet edhe frekuenca e lartë e diskordancave mes diagnozave klinike e atyre histopatologjike, përjashtuar këtu endometrioza ovariale.
6. Varësia hormonale, mekanizmat fispatologjikë dhe veçoritë e lokalizimit çojnë në alterime të theksuara histopatologjike, njohja e të cilave nga anatomopatologët do të mirëorientojë në diagnozë edhe në rastet e diagnozave diferenciale sfiduese, dhe

në rutinën tonë të përditshme ne jo rrallëherë e kemi hasur atë. Edhe endometriozat tipike në disa raste i shpëtojnë diagnostikimit edhe histopatologjik, kjo për hatër të vecorive dhe karakteristikave histopatologjike që ato paraqesin.

7. Pavarësisht se klasifikohet si një patologji beninje, ka një lidhje tashmë të fortë e të referuar, por jo qartësisht të vërtetuar me patologjitë malinje. Vërtetimi i kësaj lidhjeje do të mundësonte realizimin e një protokollit depistues për lezionet paraneoplazike që do të conte në diagnozën e hershme të tyre, ndoshta edhe në parandalim të zhvillimit, por këto metoda tashmë janë vetëm teorike.
8. Ndihet fortësisht nevoja e një bashkëpunimi multidisiplinar klinik, laboratorik e imazherik, veçanërisht në endometriozat ekstrapelvike, për të thjeshtuar diagnostikimin.

## 14.2 Rekomandime

- Studime të thelluara, gjithëpërfshirëse, që të mundësojnë një pamje dhe kuadër të plotë të incidencës dhe prevalencës së kësaj patologjie janë të nevojshme.
- Ashtu sikurse u evidentua edhe nga të dhënat tona statistikore, ajo mund të klasifikohet si një patologji e zakonshme, madje edhe varianti i saj ekstrapelvik, ndaj duhet sjellë në vëmendjen e „dyshimit klinik“, për të orientuar pacientet në një terapi efektive dhe protokoll ndjekjeje adekuat.
- Mjekët patologë duhet ta rivendosin në diagnozat e tyre diferenciale duke vlerësuar alteracionet histopatologjike të këtij entiteti që e bëjnë diagnozën histopatologjike nga të thjeshtë dhe të qartë, në të vështirë dhe ndonjëherë sfiduese.
- Bashkëpunimi me klinikistët, ndonjëherë dhe multidisiplinar, është i nevojshëm për të mundësuar një diagnozë sa më korrekte dhe jo të vonuar.



## Referenca

1. Huang WT, Chen WJ, Chen CL, Cheng YF, Wang JH, Eng HL: Endometrial cyst of the liver: a case report and review of the literature. *J Clin Pathol* 2002; 55:715-717.
2. Hong YJ, Paik HC, Kim HJ, Lee DY, Kim SJ, Cho SH, Oh YM: A case of parenchymal pulmonary endometriosis. *Yonsei Med J* 1999; 40:514-517.
3. Thibodeau LL, Prioleau GR, Manuelidis EE, Merino MJ, Heafner MD: Cerebral endometriosis. Case report. *J Neurosurg* 1987; 66:609-610.
4. Vercellini P, Chapron C, Fedele L, Gattei U, Daguati R, Crosignani PG: Evidence for asymmetric distribution of sciatic nerve endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003;102:383-387.
5. Redwine DB, Sharpe DR: Endometriosis of the obturator nerve. A case report. *J Reprod Med* 1990; 35:434-435
6. Erzen M, Kovacic J: Relationship between endometriosis and ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19:553-555.
7. Somigliana E, Vigano P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P: Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006; 101:331-341.
8. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P: High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002;17:2715-2724
9. [hppt// library.med.utah.edu](http://library.med.utah.edu)
10. Prasad C. Approach to endometrial biopsy. 2016
11. Viganò P, Parazzini, F., Somigliana, E., Vercellini, P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2004;18:177-200.
12. Heilier JF, Donnez J, Nackers F, Rousseau R, Verougstraete V, Rosenkranz K, et al. Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep endometriotic nodules: a matched case-control study. *Environ Res.*2007;103:121-9.
13. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol. Clin North Am.* 2003;30:1-19.
14. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from the onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod.* 2003;18:756-59.
15. Bellelis P, Dias JA, Podgac S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis– a case series. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56: 467-71

16. Kashima K, Ishimaru T, Okamura H, Suginami H, Ikuma K, Muramaki T, et al. Familial risk among Japanese patients with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet.* 2004; 84:61-4.
17. Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. *Fertil Steril.* 2002;78:767-72.
18. Simpson JL, Elias S, Malinak LR et al: Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137: 327–331, 2.9 Top of Form
19. Bischoff, F, Simpson, J, Genetics of endometriosis *Glob. libr. women's med.*2008; DOI10.3843/GLOWM.10363
20. Wenzl R, Kiesel L, Huber JC, Wieser F. Endometriosis: a genetic disease. *2003;39:961-72.*
21. Dun EC, Taylor NR, Wieser F. Advances in the genetics of endometriosis *Genome Medicine* 2010; 2:75 (a)
22. Malinak LR, Buttram VC, Elias S, Simpson JL: Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1980, 137: 332-337
23. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH: Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril.* 1997, 68: 941-942.
24. Increased levels of dioxin-like substances in adipose tissue in patients with deep infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 2015;30: 1059-1068
25. A Mayani, S Barel, S Soback and M Almagor . Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Human Reproduction.* 12:2373-375
26. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril.* 1999; 72:310–315
27. Douglas C, Rotimi O. Extragenital endometriosis—a clinical pathologic review of a Galsgow hospital experience with case illustrations. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24:804–808
28. Jiang W, Roma A, Lai K, Carver P, Xiao SHY, Liu X. Endometriosis involving the mucosa of the intestinal tract: a clinicopathologic study of 15 cases, *Modern Pathology* 2013; 26, 1270–1278;
29. Badipatla KR, Vupputuri A, Niazi M, Blaise MN, Suresh Kumar Nayudu SK. Colonic Endometriosis: Dig Deeper for Diagnosis. *Gastroenterology Res.* 2017; 10(1): 59–62.
30. Montalto M, Santoro L, D'Onofrio F, Gallo A, Campo S, Campo V, Gasbarrini A. et al. Endometriosis, need for a multidisciplinary clinical setting: the internist's point of view. *Intern Emerg Med.*2010; 5(6):463–467.
31. Machairiotis N, Stylianaki A, Dryllis G, Zarogoulidi P, Kouroutou P, Tsiamis N, Katsikogiannis N, Sarika E, Courcoutsakis N, Tsiouda Th, Gschwendtner A, Zarogoulidis K, Sakkas L, Baliaka A, Machairiotis C. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? *Diagnostic Pathology* 2013; 8:194 (a)
32. Caselli G, Besa C, Pulgar D. Intestinal obstruction as manifestation of a multifocal colonic endometriosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:90–91 (a)

33. Kurushi E, Alimehmeti M, Cekodhima G, Tahiraj M. A case report of extra pelvic multilocular endometriosis. *Int J of Science and Research* 2017;(6): 1251-55
34. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *Fertil Steril*. 2012; 98(3):
35. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009; 360:268–79.
36. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14:442–69
37. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984;64:151–4.
38. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154:39–43.
39. Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, Foth D, Ludwig M, Schmidt T. Is there an association between septate uterus and endometriosis? *Hum Reprod*. 2006;21:542–4.
40. Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Wien klin Wochenschr*. 1924;37:1205–6
41. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*. 1927;3:93–110 43.
42. Jubanyik KJ, Comite F. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24:411–40.
43. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril*. 1997;68:941–2
44. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC., Jr Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137:327–31
45. Jones RK, Searle RF, Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod*. 1998;13:3496–502.
46. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res*. 2000;60:7052–6
47. Houshdaran S, Zelenko Z, Tamaresis JS, Irwin JC, Giudice LC. Abnormal epigenetic signature in eutopic endometrium of subjects with severe endometriosis. *Reprod Sci*. 2011;18:191A.
48. Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2009;15:587–607.
49. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4474–80.
50. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril*. 1991;56:45–51.

51. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002;17:2715–24.
52. Schrodt GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol.* 1980;124:722–3.
53. Osteen KG, Bruner KL, Sharpe-Timms KL. Steroid and growth factor regulation of matrix metalloproteinase expression and endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol.* 1996;14:247–55.
54. Kyama CM, Overbergh L, Debrock S, Valckx D, Vander Perre S, Meuleman C, et al. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;85:1667–75.
55. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1996;11:220–3.
56. Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surewicz K, Zhang YL, Zimmer RL. Endometriotic lesions synthesize and secrete a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod.* 1998;58:988–94.
57. Wu MH, Sun HS, Lin CC, Hsiao KY, Chuang PC, Pan HA, et al. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:1103–10
58. Chen DB, Yang ZM, Hilsenrath R, Le SP, Harper MJ. Stimulation of prostaglandin (PG) F<sub>2</sub> alpha and PGE<sub>2</sub> release by tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 alpha in cultured human luteal phase endometrial cells. *Hum Reprod.* 1995;10:2773–80
59. Attar E, Tokunaga H, Imir G, Yilmaz MB, Redwine D, Putman M, et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:623–31.
60. Van Der Linden PJ. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 1996; 11:53-65
61. The viability of cast-off menstrual endometrium. *Amec Journ of Obstet Gynecol* 1951; 61(2):440-2
62. T. Ornek, A. Fadiel, O. Tan, F. Naftolin, A. Arici, Regulation and activation of ezrin protein in endometriosis. *Human Reproduction* 2008; 23: 2104–2112
63. Johnson MC, Torres M, Alves A, Bacallao K, Fuentes A, Vega M, Boric MA. Augmented cell survival in eutopic endometrium from women with endometriosis: Expression of c-myc, TGF-beta1 and bax genes, 2005
64. Bulun SE, Cheng Y, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E, Innes J, Julie Kim. Progesterone resistance in endometriosis: Link to failure to metabolize estradiol, *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2006; 248, 94–103

65. American College of Obstetricians and Gynecologists. Washington DC: ACOG; 1993. Endometriosis. ACOG technical bulletin no. 184
66. Medl M, Ogris E, Peters-Engl C, Mierau M, Buxbaum P, Leodolter S. Serum levels of the tumour-associated trypsin inhibitor in patients with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:78–81
67. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med.* 1993;328:1759–69
68. Pathological Aspects of Endometriosis, Agatha Kondi-Pafitis, Aretaieion University Hospital Athens Medical School,
69. Sumathi VP, McCluggage WG. CD10 is useful in demonstrating endometrial stroma at ectopic sites and in confirming a diagnosis of endometriosis. *J Clin Pathol.* 2002;55:391–92.
70. American society for reproductive medicine(ASRM)(1997)Revised American society for reproductive medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril.* 1996;67:817–821.
71. Sinha AK, Agarwal A, Lakhey M, Mishra A, Sah SP. Incidence of pelvic and extrapelvic endometriosis in Eastern region of Nepal. *Indian J Pathol Microbiol.* 2003 Jan;46(1):20-3.
72. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2010;27:441-447
73. Eskenazi B, Warner ML: Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997, 24: 235-258.
74. Pinkert TC, Catlow CE, Straus R. Endometriosis of the urinary bladder in a man with prostatic carcinoma. *Cancer* 1979;43:1562-7
75. Fukunaga M. Paratesticular endometriosis in a man with a prolonged hormonal therapy for prostatic carcinoma. *Pathol Res Pract* 2012;208:59-61
76. Fadi I Jabr, Venk Mani. An unusual cause of abdominal pain in a male patient: Endometriosis; *Avicenna* 2014; 4 : 99-101
77. Maccagnano C, Freschi M, Ghezzi M, Rocchini L, Pellucchi F, Rigatti P, Montorsi F, Colombo R: Kidney endometriosis. *Minerva urologica e nefrologica* 2013, 65:157-159
78. Gupta K, Rajwanshi A, Srinivasan R: Endometriosis of the kidney: diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2005, 33:60-61.
79. Papakonstantinou E, Orfanos F, Mariolis-Sapsakos T, Vlahodimitropoulos D, Kondi-Pafiti A: A rare case of intrinsic ureteral endometriosis causing hydronephrosis in a 40-year-old woman. A case report and literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012, 39:265-268.
80. Horn LC, Do Minh M, Stolzenburg JU: Intrinsic form of ureteral endometriosis causing ureteral obstruction and partial loss of kidney function. *Urol Int* 2004, 73:181-184.
81. Antonelli A: Urinary tract endometriosis. *Urologia* 2012, 79:167-170.

82. Gedgaudas-McClees RK. Philadelphia: Saunders; 1994. Gastrointestinal complications of gynecologic diseases In: Textbook of gastrointestinal radiology; pp. 2559–67
83. Zwas FR, Lyon DT. Endometriosis. An important condition in clinical gastroenterology. *Dig Dis Sci.* 1991;36:353–64.
84. Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P. Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. *Fertil Steril.* 2006;86:298–303
85. Driman DK, Melega DE, Vilos GA, Plewes EA. Mucocele of the appendix secondary to endometriosis. Report of two cases, one with localized pseudomyxoma peritonei. *Am J Clin Pathol.* 2000;113:860–4.
86. Yantiss RK, Clement PB, Young RH. Endometriosis of the intestinal tract: a study of 44 cases of a disease that may cause diverse challenges in clinical and pathologic evaluation. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:445–54.
87. Goldsmith PJ, Ahmad N, Dasgupta D, Campbell J, Guthrie JA, Lodge JP. Case hepatic endometriosis: a continuing diagnostic dilemma. *HPB Surg* 2009;4
88. Bouras AF, Vincentelli A, Boleslawski E, Truant S, Liddo G, Prat A, Pruvot FR, Zerbib P: Liver endometriosis presenting as a liver mass associated with high blood levels of tumoral biomarkers. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013, 37:85-88.
89. Fluegen G, Jankowiak F, Zacarias Foehrding L, Kroepil F, Knoefel WT, Topp SA: Intrahepatic endometriosis as differential diagnosis: case report and literature review. *WJG* 2013;19:4818-4822.
90. Jablonski C, Alifano M, Regnard JF, Gompel A: Pneumoperitoneum associated with catamenial pneumothorax in women with thoracic endometriosis. *Fertil Steril* 2009, 91:930 919-922.
91. Crosby DJ. Catamenial pneumothorax. *Ariz Med.* 1973;30:260–61
92. Yusuf N, Haque M A, Rahman M H, Ali M A. An Atypical Presentation of A Case of Endometriosis. *TAJ.* 2006;19:27–30
93. Mignemi G, Facchini C, Raimondo D, Montanari G, Ferrini G, Seracchioli R: A case report of nasal endometriosis in a patient affected by Behcet’s disease. *J Minim Invasive Gynecol* 2012, 19:514-516.
94. Giangarra C, Gallo G, Newman R, Dorfman H. Endometriosis in the biceps femoris. A case report and review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69:290–92
95. Guida M, Greco E, Di Spiezio Sardo A, Borriello M, Morra I, Nappi C: Isolated extrapelvic endometriosis of the gluteal muscle. *J Minim Invasive Gynecol* 2009, 16:95-97
96. Floyd JR 2nd, Keeler ER, Euscher ED, McCutcheon IE: Cyclic sciatica from extrapelvic endometriosis affecting the sciatic nerve. *J Neurosurg Spine* 2011, 14:281-289.
97. Sarma D, Iyengar P, Marotta TR, terBrugge KG, Gentili F, Halliday W. Cerebellar endometriosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:1543–6.

98. Ichida M, Gomi A, Hiranouchi N, Fujimoto K, Suzuki K, Yoshida M, et al. A case of cerebral endometriosis causing catamenial epilepsy. *Neurology*. 1993;43:2708–09.
99. Yamamoto K, Mitsuhashi Y, Takaike T, Takase K, Hoshiai H, Noda K. Tubal endometriosis diagnosed within one month after menarche: a case report. *Tohoku J Exp Med*. 1997;181:385–7.
100. Schiffrin BS, Erez S, Moore JG. Teen-age endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;116:973–80
101. Idrees M, Zakashansky K, Kalir T. Xanthogranulomatous salpingitis associated with fallopian tube mucosal endometriosis: a clue to the pathogenesis. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11:117–21.
102. De la Torre FJ, Rojo F, García A. Clear cells carcinoma of fallopian tubes associated with tubal endometriosis. Case report and review. *Arch Gynecol Obstet*. 2002;266:172–4.
103. Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *BJOG* 2000; 107(1):44-54
104. Moawad SA, Caplin A. Diagnosis, management, and long-term outcomes of rectovaginal endometriosis. *Int J Womens Health* 2013; 5:753-763
105. Kareem SR. Incidental endometriosis during Cesarean section showing marked decidualization: A case report of an uncommon presentation. *Indian J of Pathology and Oncology* 2015; 2(1): 41-43
106. Kilin, N.; Yalinkaya, A.; Zaydin, M. Nondecidualized and Decidualized Endometriosis of the Abdominal Wall (A Report of Two Cases Secondary to Cesarean Section). *Turk J Med Sci* 2002;32: 505-508.
107. Wyrens RG, Randall LM. Endometriosis in scars. *Am J Surg*. 1942;56:397–403
108. Nasim H, Sikafi D, Nasr A. Sigmoid endometriosis and a diagnostic dilemma—A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2011;2:181–184.
109. Jinushi M, Arakawa A, Matsumoto T. Histopathologic analysis of intestinal endometriosis after laparoscopic low anterior resection. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:48–53.
110. Thibodeau LL, Prioleau GR, Manuelidis EE, Merino MJ, Heafner MD. Cerebral endometriosis. Case report. *J Neurosurg*. 1987;66:609–10
111. Agarwal N, Subramanian A. Endometriosis – Morphology, Clinical Presentations and Molecular Pathology 2010;2:1-9
112. Laufer RM, Sanfilippo J, Gillian Rose G. Adolescent Endometriosis: Diagnosis and Treatment Approach. *J pediatr Gynecol* 2003;16: 3-11
113. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, Soto E, Perez C, Ramon O, et al. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:620-3.
114. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:733-9.

115. 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: ameta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101-8.
116. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta* 2004;340:41-56.
117. Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S, Brosens J. Non-invasive methods of diagnosis of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:519-22.
118. M. Dueholm, E. Lundorh, E.S. Hansen, et al. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Br J Radiol.* 2006; 79: 303–306
119. Takahashi K, Okada S, Okada M, Kitao M, Kaji Y, Sugimura K. Magnetic resonance relaxation time in evaluating the cyst fluid characteristics of endometrioma. *Hum Reprod.* 1996; 11(4):857-60
120. Bis KG, Vrachliotis TG, Agrawal R, Shetty AN, Maximovich A, Hricak H. Pelvic endometriosis: MR imaging spectrum with laparoscopic correlation and diagnostic pitfalls. *Radiographics.* 1997 ; 17(3):639-55.
121. Siegelman ES, Outwater E, Wang T, Mitchell DG. Solid pelvic masses caused by endometriosis: MR imaging features. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 163(2):357-61.
122. Siegelman ES, Outwater EK. Tissue characterization in the female pelvis by means of MR imaging. *Radiology.* 1999 Jul. 212(1):5-18.
123. Medical Management of Endometriosis. ACOG Practice Bulletin #11. 1999 7.1 Pamela Stratton, Craig Winkel, Ahalya Premkumar, Catherine Chow, Jan Wilson, Rhonda Hearn-Stokes, Sunyeong Heo, Maria Merino, Lynnette K Nieman. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertility and Sterility, 2003;79:1078-1085*
124. T. and Neilson, K. (1992) Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 7384–7388
125. O'Banion MK, Winn VD, Young DA. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 89, 4888–4892
126. Dinchuk, J.E., Car, B.D., Focht, R.J. et al. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature*, 1995;378:406–409.
127. Jones R.L, Kelly R.W, Critchley HOD. Chemokine and cyclooxygenase-2 expression in human endometrium coincides with leukocyte accumulation. *Hum. Reprod.* 1997; 12: 1300–1306
128. Ota H, Igarashi Sh, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis, *Hum Reprod.* 2000;16:561-566
129. Tsai SJ, Wu MH, Lin CC, Sun S, Chen HM. Regulation of steroidogenic acute regulatory protein expression and progesterone production in endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5765–73



130. Al-Khawaja M, Tan PH, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L, Ureteral endometriosis: clinicopathological and immunohistochemical study of 7 cases. *Hum.path.* 2008;39(6):954-9.
131. Celeste Leigh Pearce et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies, *Lancet Oncol.* 2012; 13(4): 385-394
132. Nezhat C, Farr Nezhat, Harvey S. Marchbein, Endometriosis and Risk of Ovarian Cancer: An update, *ObGyn*, 2012
133. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge of endometriosis. *Am J Obstet Gynec* 1997; 176:572-9
134. Clement PB. Pathology of endometriosis. A survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnosis pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol* 2007;
135. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol.* 1986; 67:335-8.
136. Idrees M, Zakashansky K, Kalir T. Xanthogranulomatous salpingitis associated with fallopian tube mucosal endometriosis: a clue to the pathogenesis. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11:117-21.
137. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, et al. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184:1407-1413
138. Sumathi VP, McCluggage WG. CD10 is useful in demonstrating stroma at ectopic sites and in confirming a diagnosis of ovarian endometriosis. *J Clin Pathol.* 2002;55:391-392
139. Prefumo F, Todeschini F, Fulcheri E, et al. Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol Oncol.* 2002;84: 280-284.
140. Fukunaga M, Ushigome S. Epithelial metaplastic changes in endometrial stroma *Mod Pathol.* 1998;11:784-788.
141. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, et al. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial Histopathology. 1997;30:249-255.
142. Clement PB, Young RH, Scully RE. Necrotic pseudoxanthoma- tumors. tous nodules of the ovary and peritoneum in endometriosis. *Am J Surg.PAthol.* 1988;12:390-397
143. Ooi K, Riley C, Bilson V, et al. Ceroid granulomas in the female genital system. *J.Clin.Pathol.* 1995;48:1957-59
144. Clement PB, Granai CO, Yong RH et al. Endometriosis with myxoid change: a case stimulating pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg PAthol.* 1994;18:849-853
145. Toki T, Horiuchi A, Li S et al. Proliferativ activity of postmenopausal endometriosis: a histopathologic and immunocytochemical study. *Int J Obstet Gynecol.* 1961;81:1198-1208
146. Sobel HJ, Marquet MS, Schwarz R et al. Optically clear endometrial nuclei. *Ultrastruct Pathol.* 1984;6:229-231

147. Chalas E, Chumas J, Barbieri R, et al. Nucleolar organizing regions in endometriosis, atypical endometriosis and clear cell and endometrioid carcinomas. *Gynecol Oncol.* 1991; 40:260-263
148. Czernobilsky B, Morris WJ. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. *Obstet Gynecol.* 1979; 53:318-323
149. Gardner HL. Cervical and vaginal endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1966;9:358-372
150. Sheldon RX, Wilson RB, Dockerty MB. Serosal endometriosis of the Fallopian tubes. *Am J Obstet Gynec.* 1967; 99:882-884
151. Clement PB, Yang HR, Scully RE. Stromal endometriosis of the uterine cervix. A variant of endometriosis that may simulate sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:449-455
152. Chang C, Chen P, Leu F, et al. Florid polypoid endometriosis exacerbated by tamoxifen therapy in breast cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102:1127-1130
153. Parker R, Dadmanesh F, Young RH, et al. Polypoid endometriosis. A clinicopathologic analysis of 24 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2004;28: 285-297
154. Alcázar JL, Guerriero S, Ajossa S, Parodo G, Piras B, Peiretti M, Jurado M, Idoate MÁ. Extragenital endometrial stromal sarcoma arising in endometriosis. *Gynecol. Obstet Invest* 2012;75:271-275
155. Anaf V, Simon I, Fayt J, Noel C. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Human Reproduction* 2000; 15: 767-771
156. Mazur MT, Hendrickson MR, Kempson RL. Optically clear nuclei. An alteration of endometrial epithelium in the presence of trophoblast. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(5):415-23
157. Ogawa S, Kaku T, Amada S, Kobayashi T, Hirakawa T, Ariyoshi K, Kamura T, Nakano H. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol.* 2000;77:298-304
158. English J, Vincent K, Edmond S, Beard R, Morrison I. Post-menopausal endometriosis showing vascular invasion. *Gynecol Surg* 2005;2:139-141
159. Anaf V et al. Preferential infiltration of large bowel endometriosis along the nerves of the colon. *Hum Reprod.* 2004; 19(4):996-1002
160. Stern JE, Luke B, Tobias M, Gopal D, Hornstein MD, Diop H. Adverse pregnancy and birth outcome associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 2015;103:1438-1445
161. Jiang W, Roma A, Lai K, Carver P, Xiao SHY, Liu X. Endometriosis involving the mucosa of the intestinal tract: a clinicopathologic study of 15 cases, *Modern Pathology.* 2013; 26, 1270-1278;
162. Caselli G, Besa C, Pulgar D. Intestinal obstruction as manifestation of a multifocal colonic endometriosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9:90-91 (a).

163. Jinushi M, Arakawa A, Matsumoto T *et al.* Histopathologic analysis of intestinal endometriosis after laparoscopic low anterior resection. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:48–53.
164. Parker RL, Dadmanesh F, Young RH *et al.* Polypoid endometriosis: a clinicopathologic analysis of 24 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol*.2004; 28:285–297
165. Daya D, O’Connell G, DeNardi F. Rectal endometriosis mimicking solitary rectal ulcer syndrome. *Mod Pathol*. 1995;8:599–602.
166. Kelly P, McCluggage WG, Gardiner KR *et al.* Intestinal endometriosis morphologically mimicking colonic adenocarcinoma. *Histopathol*. 2008;52:510–514.
167. Mostoufizadeh M, Scully RE. Malignant tumors arising in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 1980; 23:951–963.
168. Petersen VC, Underwood JC, Wells M *et al.* Primary endometrioid adenocarcinoma of the large intestine arising in colorectal endometriosis. *Histopathol* . 2002; 40:171–176.
169. Yantiss RK, Clement PB, Young RH. Neoplastic and pre-neoplastic changes in gastrointestinal endometriosis: a study of 17 cases. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24:513–524.
170. Anstadt M, Lapetino Sh, Defnet A, KApur U, Shoup M. Endometrial Adenocarcinoma Metastatic to the Colon Masquerading as a Primary Colon Cancer. *Journal of Gasr and Hep Research*2012; 3:3(a)
171. Groisman GM, Bernheim J, Halpern M, Brazowsky E, Meir A. Expression of the intestinal marker Cdx2 in secondary adenocarcinomas of the colorectum. *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129: 920-923
172. Bahrami A, Truong LD, Ro JY. Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med*.2008; 132: 326-348
173. Horn LC, Do Minh M, Stolzenburg JU. Intrinsic form of ureteral endometriosis causing ureteral obstruction and partial loss of kidney function. *UrolInt* 2004;73:181-184.
174. Antonelli A. Urinary tract endometriosis. *Urologia* 2012;79:167-170.
175. Yartiss RK, Clement PB, Yong RH. Endometriosis of the intestinal tract: a study of 44 cases of a disease that nay cause diverse challenges in clinical and pathological evaluation. *Am J Surg Pathol*. 2001;25: 445-454
176. Sumathi VP, McCluggage. CD10 is useful in demonstrating endometrial stroma at ectopic sites confirming the diagnosis of endometriosis. *J Clin Pathol*. 2002; 55:391–392
177. Barroeta JE, Pasha TL, Acs G, Zhang PJ. Immunoprofile of endocervical and endometrial stromal cells and its potential application in localization of tumor involvement. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(1):76-82.
178. Dela Cuesta RS, Izquierdo M, Canamera M, Granizo JJ, Manzarbeitia F. Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical

- endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Europ J of Obstet & Gynecol and Reprod Biology* 2004; 113: 87-93
179. Leyendecke G; Wildt L; A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR); *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 2011; Vol.5: Issue 2
180. Ferenczy, A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum. Reprod Update* 1998, 4, 312–322
181. Gargett, C.E. Uterine stem cells, what is the evidence? *Hum. Reprod. Update* 2007, 13, 87–101
182. Marcellin, L.; Santulli, P.; Bortolato, S.; Morin, C.; Millischer, A.E.; Borghese, B.; Chapron, C. Anterior Focal Adenomyosis and Bladder Deep Infiltrating Endometriosis, Is There a Link? *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2018, 25, 896–901
183. Brosens, I. and Benagiano, G. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells?. *Fertil Steril.* 2013; 100: 622–623
184. Ober, W.B. and Bernstein, J. Observations on the endometrium and ovary in the newborn. *Pediatrics.* 1955; 16: 445–460
185. Benagiano, G., Brosens, I., Habiba, M., 2014. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis
186. Taran FA, Wallwiener M, Kabashi D, Rothmund R, Rall K, Kraemer B, Brucker SY; Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: a retrospective study in 291 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Jun; 285(6):1571-6
187. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, Centini G, Orlandini C, Luisi S, Zupi E, Exacoustos C, Petraglia F; Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Dec; 46(6):730-6.
188. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, Tornvall P and Kuja-Halkola R: Heritability of endometriosis. *Fertil Steril.* 104:947–952. 2015
189. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:9-9
190. Powell JE, Fung JN, Shakhbazov K, et al. Endometriosis risk alleles at 1p36.12 act through inverse regulation of CDC42 and LINC00339. *Hum Mol Genet* 2016;25:5046-505
191. Fung JN, Montgomery GW ; Genetics of endometriosis: State of the art on genetic risk factors for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Jul;50:61-71. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.012. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29506960
192. Yoshikawa H · Jimbo H · Okada S · Matsumoto K · Onda T · Yasugi T · Taketani Y.; Prevalence of Endometriosis in Ovarian Cancer; *Gynecol Obstet Invest* 2000;50(suppl 1):11–17
193. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000;60:7052-6

194. Ali-Fehmi, Rouba M.D.; Khalifeh, Ibrahim M.D.; Bandyopadhyay, Sudeshna M.D.; Lawrence, W. Dwayne M.D.; Silva, Elvio M.D.; Liao, Dezhong M.D., Ph.D.; Sarkar, Fazlul H. M.D.; Munkarah, Adnan R. M.D; Patterns of Loss of Heterozygosity at 10q23.3 and Microsatellite Instability in Endometriosis, Atypical Endometriosis, and Ovarian Carcinoma Arising in Association With Endometriosis; *International Journal of Gynecological Pathology*: July 2006 - Volume 25 - Issue 3 - p 223-229
195. Prefumo F, Todeschini F, Fulcheri E, Venturini PL; Analysis of p53 and c-erbB-2 expression in ovarian endometrioid carcinoma arising in endometriosis; *Int Journ of Gynec Pathology*: January 2003;22/1 p83-88
196. Kurman RJ, Shih IM; Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm; *Human pathology*: vol.42/7; p.918-931
197. Wang L, Huang W, Ren C et al. Analysis of serum microRNA profile by Solexa sequencing in women with endometriosis. *Reprod Sci* 2016.
198. Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D; Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin Genet* 2017;91:254-264
199. Carter JEJ; Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1994 Nov; 2(1):43-7.
200. Parazzini F, Cipriani S, Bianchi S, Gotsch F, Zanconato G, Fedele L Risk factors for deep endometriosis: a comparison with pelvic and ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;90:1:174-179
201. Fedele L, Berlanda N, Corsi C, Morini M, Vercellini P; Ileocecal endometriosis: clinical and pathogenetic implications of an underdiagnosed condition. *Fert Steril.* 2014;101:3:750-753
202. Glanc P, Salem S, Farine D. Adnexal masses in the pregnant patient: a diagnostic and management challenge. *Ultrasound Q* 2008;2013:225-40
203. Groszmann Y, Howitt BE, Bromley B, Feltmate CM, Benacerraf BR. Decidualized Endometrioma Masquerading as Ovarian Cancer in Pregnancy
204. *J Ultrasound Med.* 2014 Nov; 33(11):1909-15