

PARTICULARITĂȚI MORFOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHIMICE ALE PROCESULUI INVAZIV ÎN ENDOMETRIOZA EXTRAGENITALĂ

Eugeniu Cazacu

Catedra de patologie, disciplina morfopatologie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

REZUMAT

Introducere

Axa SDF-1/CXCR4 are un rol esențial în procesele de invazie și metastazare asociate cu numeroase tipuri de cancere umane. În acest context, ne-am propus să investigăm implicarea acestei axe în dezvoltarea endometriozei extragenitale, având în vedere potențialul ei de a modula comportamentul invaziv al țesutului endometrial. Rezultatele obținute ar putea aduce noi perspective asupra mecanismelor patogenice ale bolii și ar putea deschide direcții pentru identificarea unor noi ținte terapeutice.

Material și metode

Expresia proteinelor SDF-1 și CXCR4 a fost evaluată prin tehnica imunohistochimică în 43 de cazuri de endometrioză și în 6 probe de țesut endometrial normal.

Rezultate

SDF-1 și CXCR4 au fost exprimate atât în leziunile endometrioze, cât și în celulele epiteliale glandulare și stromale ale endometrului normal, cu localizare predominant citoplasmatică. Intensitatea expresiei imunohistochimice a fost cuantificată utilizând un scor specific. Nivelurile de expresie ale ambelor proteine au fost semnificativ mai ridicate în leziunile de endometrioză comparativ cu țesuturile endometriale normale, diferențele fiind statistic semnificative ($P < 0,05$).

Discuții

Atât SDF-1, cât și receptorul său CXCR4 au prezentat o expresie mult crescută în leziunile de endometrioză, în comparație cu endometrul normal. Interacțiunea SDF-1/CXCR4 contribuie în mod relevant la patogeneza endometriozei, favorizând proliferarea și comportamentul invaziv al celulelor stromale endometriale.

Cuvinte cheie: SDF-1; CXCR4; Endometrioză.

INTRODUCERE

Mai jos ai un posibil text de 1 pagină care include studii recente între 2020-2025 și integrează aceste date în contextul rolului axei SDF-1/CXCL12-CXCR4 în endometrioză.

În ultimii ani s-a intensificat interesul cercetărilor asupra rolului axei *CXCL12 (SDF-1) CXCR4* în fiziopatologia endometriozei, nu numai în modelele experimentale, ci și în studii ce includ probe umane și mecanisme moleculare ce pot servi drept potențiale ținte terapeutice (2020-2025).

O lucrare recentă, *Dual targeting of CXCR4 and EZH2 in endometriosis* (2025), a arătat că lichidul peritoneal legat de endometrioză crește expresia mRNA-ului pentru CXCR4 și EZH2, ca și nivelul proteic al markerului epigenetic *H3K27me3* în celulele stromale endometriale. Blocarea CXCR4 cu inhibitorul AMD3100 reduce migrația acestor celule induse de lichidul peritoneal, sugerând că axa are un rol activ în promovarea mobilității celulelor stromale [1].

Un alt studiu în model murin, *Loss of Cxcr4 in Endometriosis Reduces Proliferation and Lesion Number while Increasing Intraepithelial Lymphocyte Infiltration* (2021-2022), a demonstrat că șoarecii cu knock-out condițional pentru CXCR4 în epiteliu au avut un număr semnificativ mai mic de leziuni după inducerea endometriozei, cu o proliferare epitelială redusă și cu infiltrare mai mare de limfocite CD3⁺ în epiteliu. Aceste date indică un rol important al expresiei locale de CXCR4 pentru creșterea leziunilor și pentru evaziunea imună [2].

În ceea ce privește endometrioza la om, studiile recente continuă să confirme nivele crescute de expresie ale CXCR4 și CXCL12 în leziunile endometriotice comparativ cu endometrul eutopic sau cu țesutul endometrial normal. De exemplu, studiile preclinice și umane raportate până în 2020-2022 au arătat că endometrioza produce CXCL12 în lichidul peritoneal și în țesuturi ectopice, ceea ce conduce la recrutarea de celule stem din măduva osoasă care exprimă CXCR4, favorizând engraftment-ul și menținerea leziunilor [3].

Un aspect important scos în evidență de studiile recente este interacțiunea dintre inflamație, semnalizare epigenetică și mediu hormonal. Blocarea simultană a CXCR4 și a componentelor epigenetice (ex. EZH2) pare să aibă efecte mai robuste în reducerea migrației, invazivității și proliferării celulelor endometriale (atât stromale, cât și epiteliale), comparativ cu blocarea unei singure componente [4].

Toate aceste raportări recente indică faptul că axa *CXCL12-CXCR4* nu este doar un marker de expresie crescută în leziunile endometriotice, ci participă activ la mecanismele de invazivitate, migrație celulară, recrutarea celulară din sistemul imunitar sau din măduva osoasă, și la menținerea leziunilor. Astfel, ea reprezintă o țintă promițătoare non-hormonală pentru terapii, mai ales în formele care nu răspund bine la tratamente hormonale [5, 6, 7].

MATERIAL ȘI METODE

Studiul de față a avut un caracter retrospectiv și prospectiv.

Componenta retrospectivă a constat în consultarea buletinelor histopatologice și reevaluarea microscopică a 65 de cazuri de endometrioză extragenitală, în timp ce partea prospectivă a inclus evaluarea macroscopică și microscopică a 43 de cazuri suplimentare.

Cazurile au fost selectate în intervalul 2011–2018, datele fiind colectate din fișele medicale și blocurile parafinate arhivate în cadrul următoarelor instituții medicale: Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Palade”, Spitalul Căminarilor de Stat, Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhangel Mihail”, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova (România). Fragmentele biopsice au provenit din excizia focarelor de endometrioză, prelevate de la paciente cu vârste cuprinse între 19 și 56 de ani, cu o vârstă medie de $39,7 \pm 9,9$ ani și o valoare mediană de 38,0 ani.

Pentru investigarea profilului clinico-epidemiologic și evaluarea metodelor histochemice, cu scopul perfecționării algoritmului de diagnostic, tratament și profilaxie la pacientele cu endometrioză extragenitală, a fost realizat un studiu de cohortă descriptiv.

Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la data de 16 martie 2017, conform procesului verbal nr. 63.

Toate pacientele incluse în studiu au fost informate în detaliu cu privire la obiectivele și metodologia cercetării, au citit și semnat acordul informat scris privind participarea, tratamentul endometriozei extragenitale și utilizarea materialului biologic în scopuri științifice.

Macroscopic materialul postoperator a fost fixat în soluție formalină de 10% și trimis în secția de morfo-patologie pentru examinare. Piesele fixate au fost spălate sub get de apă, după care au fost examinate. Fiecare caz în parte a avut un număr variabil de fragmente, în mediu 2 fragmente cu dimensiuni variabile. Specimenele chirurgicale au fost pastrate până la stabilirea diagnosticului. Pentru fiecare caz în parte s-au efectuat investigații histologice iar pentru diagnosticul diferențial s-au efectuat teste imunohistochemice.

Profilul histopatologic s-a realizat pe secțiuni colorate cu hematoxină și eozină, conform procedurii standard. Specimenele au fost fixate în soluție de formalină tamponată 10% timp de 48 de ore și, tradițional, incluse în parafină după procedurile de deshidratare și clarifiere.

Din fiecare bloc am secționat fragmente cu grosimea de 4 μ m pentru colorația cu hematoxină și eozină (HE). Pentru secționare a fost folosit microtomele HM 350. Secțiunile au fost etalate pe lame silanate Surgipath X-tra Adhesive (Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK) și uscate la 37°C timp de 20-30 minute. Aceste lame au servit pentru determinarea prezenței țesutului endometrial ectopic și corelării acestuia cu structurile adiacente. Cazurile au fost examinate de 3 morfo-patologi independenți (la microscopul Nikon Eclipse 55i).

Metoda imunohistochimică a fost efectuată pe secțiuni deparafinate cu grosimea de 4 μ m. Pentru demascarea antigenică am utilizat soluția Tris/EDTA, pH 9 (Dako, Code S236) incubându-le în baia de apă pentru 40 de minute și lăsând să se răcească timp de 20 de minute la temperatura camerei. Blocarea peroxidazei endogene s-a făcut cu soluție de peroxid de hidrogen de 3%, prin incubarea secțiunilor timp de 15 minute. Blocarea nespecifică a situsurilor antigenice cu albumină serică bovină (BSA) într-o cameră de incubare umedă la temperatura camerei timp de 1h.

Studiul imunohistochimic propriu-zis s-a efectuat printr-o metodă enzimologică cu detecție cromogenică, utilizând kitul MACH 4 MICRO-POLYMER-HRP (Biocare Medical; M4U534), care este un sistem universal de detecție bazat pe complexe enzima HRP-polimer care poate detecta anticorpi atât anti-șoarece cât și an-

ti-iepure. Vizualizarea reacțiilor imunohistochimice s-a efectuat chromogenul DAB (3,3'-diaminobenzidină, Dako- 3467), iar contracolorarea s-a efectuat cu hematoxină. Anticorpi utilizați în studiul împreună cu principalele caracteristici sunt redați în (tabelul 2). Controale pozitive pentru fiecare anticorp au fost selectate în conformitate cu specificările producătorului și specificate în tabelul mai sus menționat.

Tabelul 2. Anticorpii utilizați în studiul imunohistochimic

Anticorpul	Tipul	Clonă	Producător	Număr de catalog	Diluție	Demascarea antigenică	Control extern pozitiv
SDF-1	Iepure, Policlonal	45-RT6	OrigGine	TA323613	1:50	0.1 M Citrate, pH6	Carcinom mamar
CXCR4	Iepure, Policlonal	HF-85R	OrigGine	P15509PU-M	1:50	0.1 M Citrate, pH6	Carcinom mamar

Expresia imunohistochimică în citoplasmă (C), membrana celulară (Mc) și nucleu (N) a fost apreciată în funcție de intensitate: C+/Mc+/N+ (expresie slabă); C++/Mc++/N++ (expresie moderată); C+++/Mc+++/ N+++ (expresie intensă).

Imaginile microscopice au fost obținute utilizând microscopul *Leica ECC50W* și programul *Leica application Suite*.

Pentru studiul propus, secțiunile au fost fotografiate în regiunile de interes, cu obiectivele 100×, 200×, iar pentru cuantificare s-au realizat 4 imagini cu obiectivul 200× pentru fiecare caz. Glandele endometriale, celule stromale și celulele sistemului inflamator au fost numărate pentru fiecare imagine în parte și s-a realizat apoi o medie a densității și/sau celulare a cazului.

Metode de procesare statistică a rezultatelor. În scopul procesării statistice a materialului primar, am elaborat fișe speciale cu codificarea datelor socio-demografice, statutului obstetrical anterior, tabloului clinic, localizării leziunilor endometriozei, parametrilor histologici, explorărilor imunohistochimice (procesului de tranziție epitelio-mezenchimală (EMT) (SDF-1, CXCR4), rezultatelor investigațiilor imagistice și tipului intervenției chirurgicale efectuate. Datele din chestionare au fost transferate pe suport digital și a fost creată o bază de date pentru procesare statistică și analiză digitală ulterioară.

Materialele primare ale studiului au fost procesate la calculatorul personal cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor „*Statistical Package for the Social Science*” (SPSS) versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și *Microsoft Office Excel* 2019 prin proceduri statistice descriptive și inferențiale. Pacientele cu endometrioză extragenitală din lotul de studiu cu probele biologice recoltate au constituit unitățile statistice de analiză.

Pentru analizarea comparativă a valorilor indicatorilor au fost utilizate tehnici matematico-statistice (indicatori ai seriilor dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc.).

Particularitățile histopatologice ale leziunilor de endometrioză extragenitală.

Diagnosticul de endometrioză se stabilește în mod definitiv pe baza examinării histopatologice. Secțiunile histologice colorate prin metoda clasică hematoxină-eozină (HE) permit identificarea structurilor glandulare endometriale și a stromei asociate, localizate ectopic în țesuturi externe față de endometru.

Componenta epitelială a implantelor endometrioze este reprezentată de un epiteliu variabil, care poate fi columnar simplu, columnar stratificat sau stratificat complex, în funcție de localizare și gradul de diferențiere. Celulele epiteliale prezintă nucleu oval sau alungit, cu citoplasmă slab acidofilă sau bazofilă, iar uneori se pot observa modificări reactive sau regeneratoare.

Componenta stromală este constituită din celule tinere, predominant fibroblaste, alături de infiltrat inflamator format din limfocite, plasmocite și macrofage. Aceste celule stromale sunt implicate activ în procesele inflamatorii perilezionale și participă la remodelarea țesutului, angiogeneză și depunerea fibrei de colagen.

La nivel microscopic, implantele endometrioze prezintă glande endometriale și stromă, care pot fi însoțite sau nu de macrofage încărcate cu hemosiderină, indicând episoade repetate de hemoragie perilesională. Inflamația cronică asociată poate include celule gigante multinucleate și acumulări limfo-plasmocitare în stroma peri-glandulară.

Din punct de vedere histopatologic, analiza noastră a vizat următoarele aspecte:

1. **Prezența glandelor și a stromei de tip endometrial** – evaluând structura, dimensiunea, gradul de diferențiere și tipul epitelial.
2. **Inflamația cronică** – apreciată prin densitatea infiltratului limfocitar și plasmocitar, prezența celulelor gigant multinucleate și distribuția infiltratului în stroma peri-glandulară.
3. **Hemoragia** – identificată prin prezența macrofagelor încărcate cu hemosiderină și hemoragii recent apărute sau organizate.
4. **Fibroza** – evaluată prin acumularea de collagen în stroma leziunii, gradul de densitate și modul de organizare a țesutului fibrotic în jurul glandelor și stromelor.

Această abordare detaliată permite nu doar confirmarea diagnosticului de endometrioză, ci și caracterizarea morfologică completă a implantelor, oferind date esențiale pentru corelarea cu evoluția clinică, răspunsul la tratament și prognosticul pacientelor.

REZULTATE HISTOPATOLOGICE ȘI HISTOCIMICE

Analiza histopatologică și histochimică a implantelor de endometrioză extragenitală a evidențiat prezența glandelor endometriale în 32 din 43 de cazuri (74,4%; 95% ÎI: 60,1–85,6).

Toate probele examinate au prezentat stromă endometrială (100%), evidențiind caracterul consistent al componentelor stromale în leziunile ectopice.

Inflamația cronică a fost identificată în 42 de cazuri (97,7%; 95% ÎI: 89,6–99,7), manifestată printr-un infiltrat limfoplasmocitar dens în jurul glandelor și în stroma periglandulară, asociat frecvent cu macrofage și fibroblaste reactive.

Prezența celulelor gigante de tip Langhans a fost observată în 13 cazuri (30,2%; 95% ÎI: 18,1–44,9), indicând un răspuns inflamator cronic localizat și reacții de tip granulomatos.

Hemoragiile perilezionale au fost identificate în 38 de cazuri (88,4%; 95% ÎI: 76,4–95,4), fie prin prezența macrofagelor încărcate cu hemosiderină, fie prin acumulări de sânge recent în stroma periglomerulară, reflectând episoade repetate de sângerare ectopică.

Aceste observații demonstrează că leziunile de endometrioză extragenitală prezintă un spectru variabil de modificări histopatologice, incluzând componente glandulare și stromale bine definite, inflamație cronică intensă, hemoragii recurente și, în unele cazuri, celule gigante de tip Langhans, ceea ce subliniază complexitatea procesului patologic și importanța examinării histochimice pentru confirmarea și caracterizarea leziunilor (Figura 1).

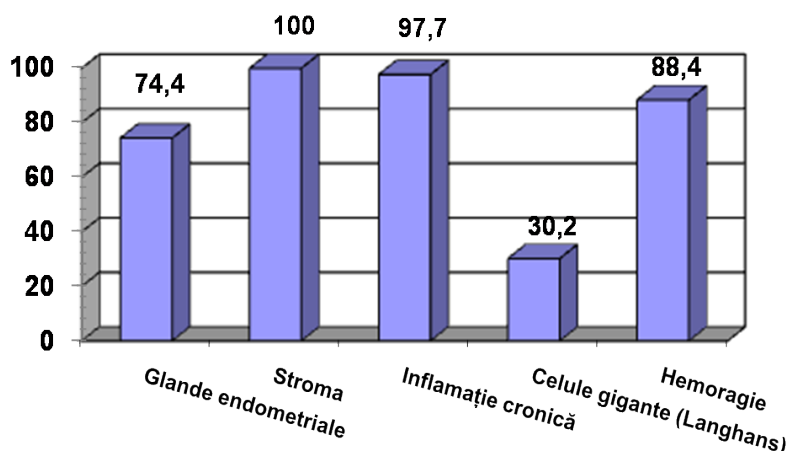


Figura 1. Repartizarea pacientelor cu endometrioză extragenitală în funcție de rezultatele studiului histopatologic și histochimic (%).

Endometrioza extragenitală. La nivelul colonului focare de endometrioză au fost mai des localizate la nivelul tunicii musculare și submucoasei. Acestea au fost indentificate multifocal. Focare de endometrioză prezintă glande endometriale dilatate și o stromă abundentă. În interiorul focarelor și la periferie se prezintă hemoragie și inflamație cronică.

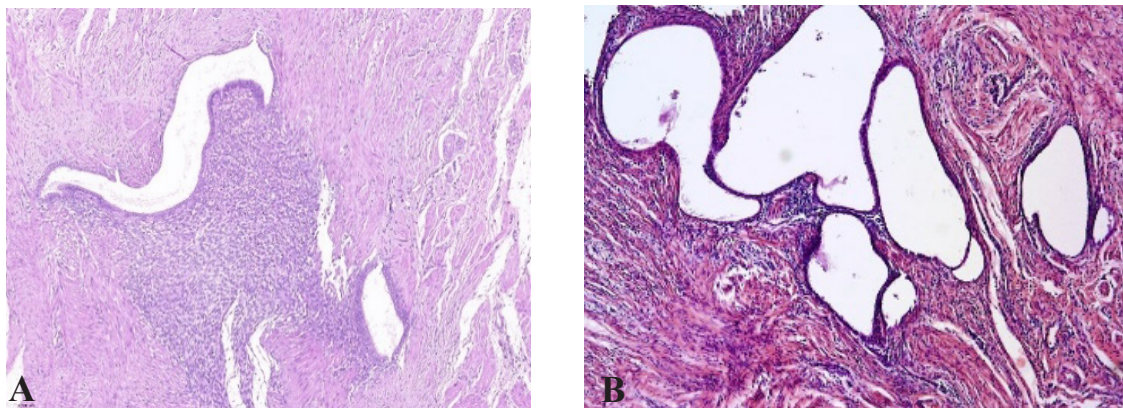


Figura 2. A – Endometrioza la nivelul apendicelui. B – Endometrioza la nivelul rectului. Colorație H-E, imaginea A, B $\times 200$.

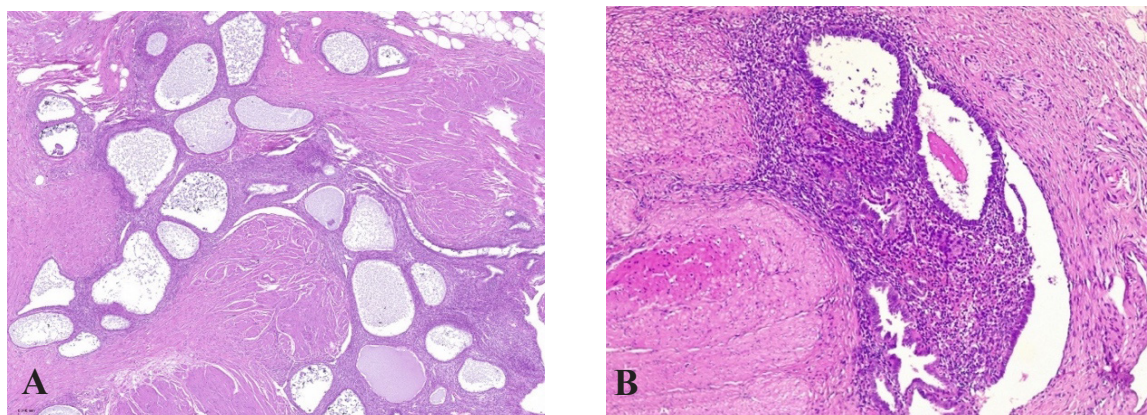


Figura 3. A – Endometrioza vezicii urinare. B – Endometrioza peretelui abdominal după operația cezariană. Colorație H-E, imaginea A, B $\times 200$.

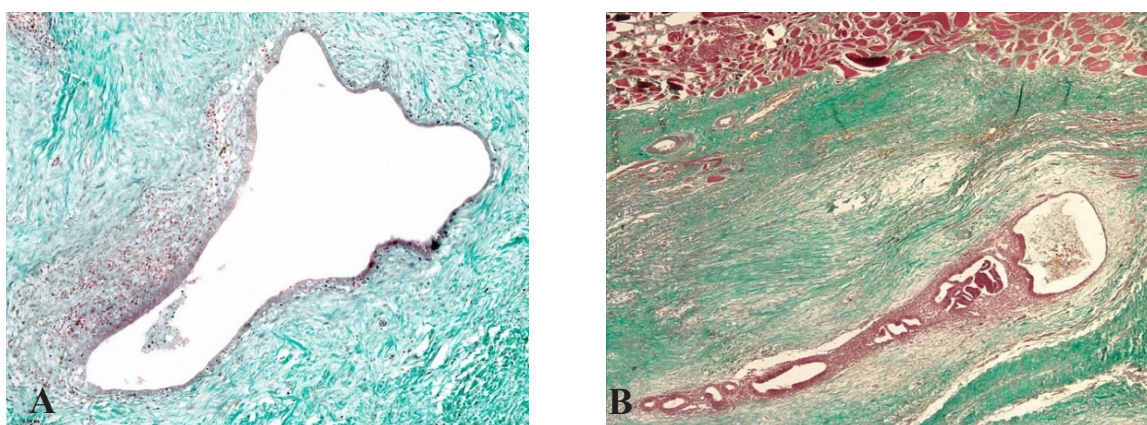


Figura 4. Coloratia Trichrom Masson în modificarea GOLDNER – intensitatea componentei colage in stroma endometrioică. A – focar endometrioic cu deformare chistic glandulara, prezenta hemosiderofagiei in stroma endometrioica, retea fibrilar conjunctiva de densitate moderata si aranjament haotic. B – focar endometrioic ratatinat cu abundenta marcata fibrilar conjunctiva și activitatea redusă a stromei endometriale. Imaginea A, B $\times 100$.

Focarele de endometrioză, cu localizare variată, au fost examinate utilizând colorația Trichrom Masson modificată după Goldner, care s-a dovedit utilă în evidențierea relației dintre stroma endometrială, componenta glandulară și fibroza prezentă în aceste leziuni.

Leziunile cu grad ridicat de fibroză sugerează o evoluție îndelungată a bolii și sunt frecvent asociate cu formarea de aderențe între organe și țesuturi adiacente, reflectând modificările structurale complexe induse de procesul cronic inflamator și de remodelarea țesutului.

Evaluarea imunohistochimică a endometriozei de diferită localizare

Studiul imunohistochimic privind invazivitatea în endometrioza extragenitală s-a desfășurat pe trei direcții principale, urmărindu-se în special:

Investigarea potențialului intrinsec de invazivitate al celulelor endometriale și al stromei componente a leziunilor endometriotice, prin evaluarea markerilor SDF-1/CXCR4. Această analiză a fost corelată cu principalele variabile morfo-clinice ale pacientelor incluse în studiu, precum vârsta și topografia lezională.

Este important de subliniat rolul axei SDF-1/CXCR4, având în vedere implicarea sa documentată în procesele de invazie și metastazare în numeroase neoplasme maligne umane.

La nivelul focarelor de endometrioză, precum și în endometrul normal, reactivitatea pentru CXCR4 a fost absentă în glande și scăzută în celulele inflamatorii din stroma endometriotică. În cazurile de endometrioză localizate la nivelul colonului, rectului, herniei inghinale și peretelui abdominal anterior, s-a observat o reactivitate slabă la nivelul infiltratelor inflamatorii.

În total, reactivitatea pentru CXCR4 a fost prezentă în 27,9% din cazurile investigate, însă intensitatea exprimării (IS) a fost scăzută, cu o valoare medie IS de 1 (Figura 5).

Aceste date sugerează că, deși axa SDF-1/CXCR4 este exprimată în anumite focare de endometrioză extragenitală, potențialul său de invazivitate locală poate fi limitat sau modulabil de contextul tisular și inflamator specific fiecărui implant.

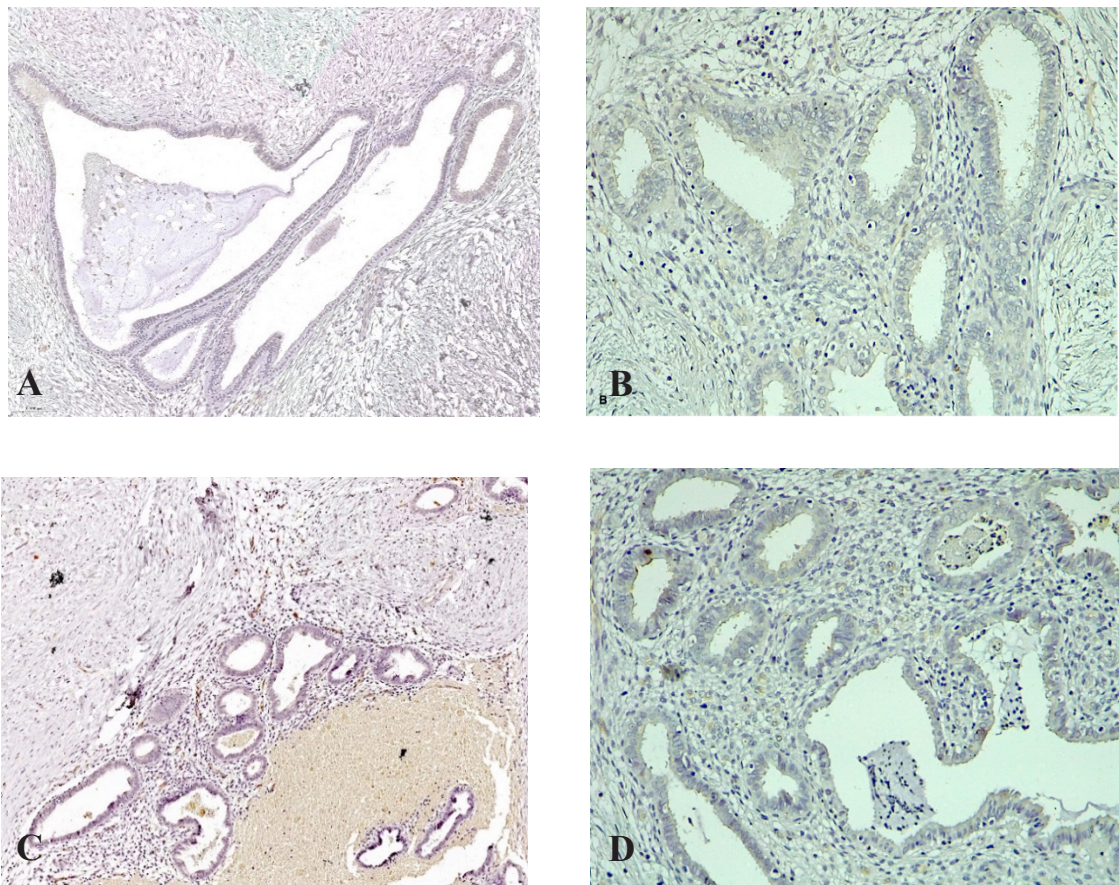


Figura 5. Expresia receptorului CXCR-4 în endometrioza extragenitală și la nivelul endometrului normal.

A – cicatrice după operația cezariană. B – endometrul normal. C – endometrioza colonică.

D – endometrioza la nivelul rectului. Expresie negativă (scor 0) la nivelul stromei și celulelor endometriale.

Colorație IHC-DAB, ×200.

Reactivitatea pentru CXCR4 a fost mai evidentă în special în cazurile asociate cu inflamație cronică, unde semnalul imunohistochimic a fost prezent la nivelul celulelor stromale inflamatorii. În celelalte cazuri de endometrioză, reacția pentru CXCR4 a fost absentă.

În ceea ce privește SDF-1, reactivitatea a fost identificată predominant în celulele stromale ale leziunilor endometriotice, cu un pattern de imunocolorare citoplasmatic și, mai rar, membranar. La nivelul endometrului normal, reacția pentru SDF-1 a fost absentă.

Am înregistrat o reactivitate pentru SDF-1 în 40 din 43 de cazuri (93,02%), iar scorurile de intensitate (IS) au variat între 1 și 3, cu o valoare medie IS de $1,37 \pm 0,6$. Comparativ cu țesutul endometrial normal, expresia SDF-1 în leziunile de endometrioză a fost semnificativ mai ridicată, diferențele fiind statistic semnificative (Figura 6).

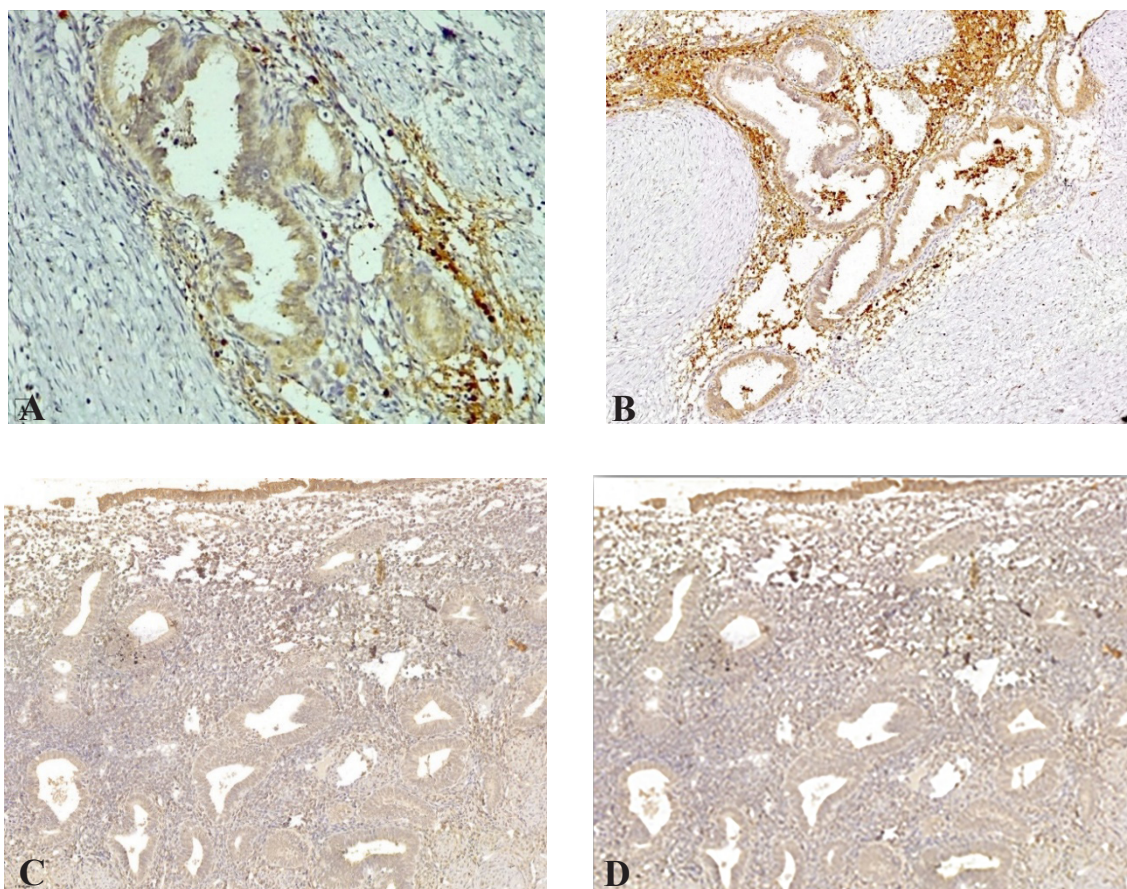


Figura 6. Expresia factorului SDF-1 derivat din celule stromale în endometrioza extragenitală și la nivelul endometrului normal. A – endometrioza granulomului de sutură. Reacție de intensitate înaltă (scor 3+) la nivelul stromei și celulelor endometriale. B – endometrioza cicatricii post-cezariene. Reacție de intensitate scăzută (scor 1+) la nivelul stromei. C – endometrioza colonică. Reacție de intensitate înaltă (scor 3+) la nivelul stromei și la nivelul glandelor. Reacție de intensitate scăzută (scor 1+) la nivelul stromei. F – endometrul normal. Expresie scăzută (scor 1+). Colorație IHC-DAB, $\times 200$

Analiza detaliată a scorurilor imunohistochimice pentru markerii SDF-1 și CXCR4 în focarele de endometrioză extragenitală a evidențiat o variabilitate semnificativă atât în ceea ce privește proporția celulelor pozitive, cât și intensitatea semnalului.

Pentru SDF-1, valoarea medie a scorului proporțional a fost $1,56 \pm 0,9$ (mediana Md = 1, interval interquartil IIQ: 1,0–2,0), pe o scară de la 0 la 3, indicând că majoritatea leziunilor au prezentat un număr moderat de celule stromale pozitive. Intensitatea expresiei SDF-1 a avut o medie de $1,37 \pm 0,6$ (Md = 1, IIQ: 1,0–2,0, interval 0–2), reflectând o colorare predominant slabă până la moderată. În combinarea celor două componente (scor total SDF-1), valoarea medie a fost $2,93 \pm 1,0$, cu mediana de 3 și IIQ 2,0–4,0 (interval 1–5), evidențiind un nivel global de exprimare moderat spre ridicat în focarele de endometrioză.

În ceea ce privește CXCR4, scorul proporțional a avut o medie de $2,58 \pm 1,1$ (Md = 2, IIQ: 2,0–3,0, interval 1–5), ceea ce indică un procent mai mare de celule pozitive în comparație cu SDF-1. Intensitatea expresiei CXCR4 a fost mai ridicată decât cea a SDF-1, cu o medie de $1,95 \pm 0,8$ (Md = 2, IIQ: 1,0–2,0, interval 0–3). Prin combinarea celor două componente, scorul total CXCR4 a fost $4,56 \pm 1,6$, cu mediana de 4 și IIQ 3,0–6,0 (interval 1–8), evidențiind o expresie globală mai intensă și mai răspândită a receptorului CXCR4 în focarele de endometrioză comparativ cu SDF-1.

Aceste rezultate sugerează că, deși ambii markeri sunt prezenți în stroma endometriotică, CXCR4 este exprimat mai intens și într-o proporție mai mare de celule, în timp ce SDF-1 prezintă un nivel moderat de

exprimare, predominant citoplasmatic. Această diferență poate reflecta rolul mai activ al CXCR4 în procesele de invazivitate locală și migrație celulară, în timp ce SDF-1 acționează mai degrabă ca ligand paracrin. (Figura 7).

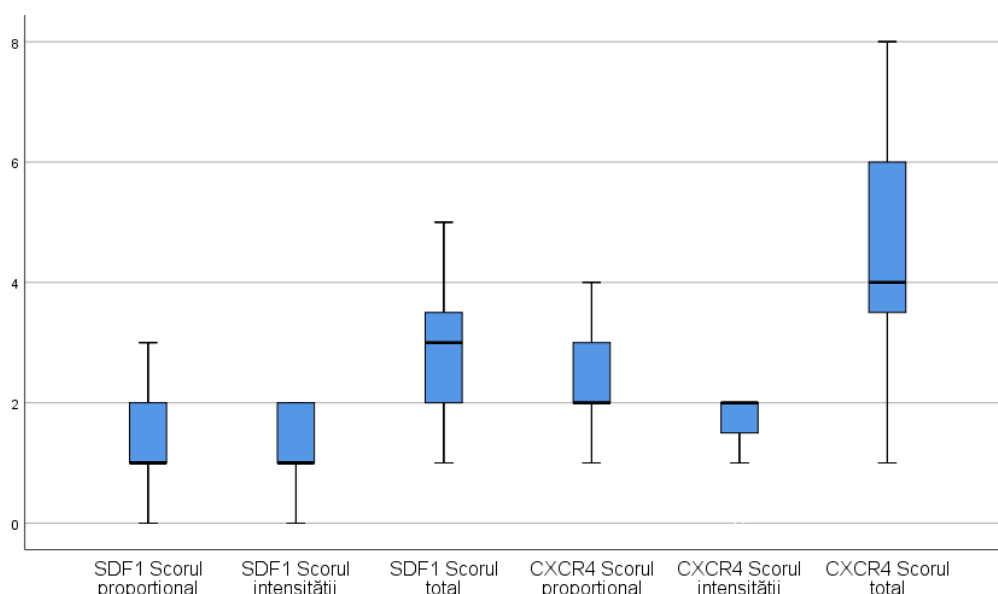


Figura 7. Valorile medii ale scorurilor expresiei SDF-1 și CXCR-4 la paciențele cu endometrioză extragenitală

Graficul prezintă distribuția scorurilor SDF-1 și CXCR-4 la paciențele cu endometrioză extragenitală, evidențiind mai multe aspecte ale expresiei acestor markeri:

SDF-1 – scor proporțional și intensitate: scorurile proporționale și de intensitate pentru SDF-1 au arătat variații relativ mici, cu mediane apropiate și intervale interquartile restrânse. În schimb, scorul total pentru SDF-1 a prezentat o dispersie mai mare comparativ cu scorurile individuale, sugerând diferențe între cazuri în ceea ce privește expresia globală a markerului.

CXCR-4 – scor proporțional și intensitate: similar SDF-1, scorurile proporționale și de intensitate pentru CXCR-4 au prezentat variații moderate, dar cu intervale ușor mai largi. Scorul total pentru CXCR-4 a evidențiat cea mai mare variabilitate, indicând diferențe semnificative între pacienți în expresia globală a acestui receptor.

Comparativ între SDF-1 și CXCR-4: CXCR-4 prezintă o variabilitate mai mare decât SDF-1, mai ales în cazul scorului total, sugerând diferențe potențiale în rolul și modul de exprimare al celor doi markeri în endometrioza extragenitală.

Aceste rezultate susțin ideea că nivelurile ridicate de expresie SDF-1 în țesuturile ectopice pot facilita mecanismul de implantare a celulelor endometriale. În același timp, expresia CXCR-4 indică un potențial invaziv moderat al leziunilor, în special în regiunile retroperitoneale și la nivelul vezicii urinare.

Ambii markeri au fost exprimați mai intens în leziunile de endometrioză asociate cu inflamație cronică, ceea ce sugerează implicarea directă a factorului SDF-1 și receptorului său CXCR-4 în patogeniza endometriozei, contribuind la proliferarea celulelor stromale endometriale și la invazivitatea locală moderată a leziunilor.

DISCUȚII

Diagnosticul morfologic al endometriozei se bazează pe examinarea țesutului endometrial, pentru identificarea prezenței structurilor similare endometriale în afara uterului [8].

Studiul histopatologic și histochimic al endometriozei extragenitale realizat pe paciențele din lotul nostru a evidențiat glande endometriale în 32 de cazuri (74,4%; 95% ÎI: 60,1–85,6) și stromă în toate cele 43 de cazuri (100%). Prezența țesutului ectopic induce un răspuns inflamator, confirmat și în cercetarea noastră: infiltrat inflamator cronic nespecific a fost prezent în 42 de cazuri (97,7%; 95% ÎI: 89,6–99,7), iar celulele gigant de tip corp străin au fost identificate în 13 cazuri (30,2%; 95% ÎI: 18,1–44,9).

Diagnosticul endometriozei se stabilește prin identificarea glandelor endometriale înconjurate de o man-tie densă de celule stromale endometriale [9, 10].

Totuși, aceste caracteristici pot fi mascate de hemoragie, inflamație, dilatare chistică sau fibroză, ceea ce poate face recunoașterea leziunilor dificilă sau imposibilă, determinând patologul să constate o endometrioză probabilă [11, 12].

În ultimele decenii, s-au efectuat studii pentru identificarea unor biomarkeri specifici endometriozei, cu scopul de a evita laparoscopia și de a facilita un diagnostic precoce; mai multe proteine au fost investigate la femei cu și fără endometrioză [13, 14].

Potențialul agresiv al leziunilor de endometrioză extragenitală, evaluat prin expresia markerilor imunohisto-chimici implicați în remodelarea matricei extracelulare (SDF-1, CXCR-4) și a celor asociați tranziției epite-lio-mezenchimale, este încă incomplet elucidat. În acest context, ne-am propus să investigăm procese invazive care ar putea avea un rol prognostic și terapeutic în patogeneza endometriozei extragenitale [15,16].

Este important de menționat rolul axei SDF-1/CXCR-4, având în vedere implicarea sa documentată în procesele de invazie și metastazare a multor neoplasme maligne. Receptorul CXCR4 este cel mai exprimat receptor chemokinic în cancerele umane, iar supraexpresia sa în celulele tumorale corelează cu supraviețuire redusă, creștere tumorală accelerată, angieneză, potențial ridicat de metastazare și rezistență la terapii [17].

În studiul nostru, SDF-1 și CXCR-4 au fost exprimați atât în leziunile endometriotice, cât și în celulele epiteliale glandulare și mezenchimale ale țesutului endometrial normal, cu localizare citoplasmatică. Expresia ambilor markeri în leziunile de endometrioză a fost semnificativ mai mare decât în țesutul endometrial normal, diferențele fiind statistic semnificative.

Chiar și nivelurile moderate de expresie ale SDF-1 și CXCR-4 confirmă rolurile patogene ale acestor markeri, în special în progresia endometriozei. SDF-1, secretat de celulele stromale, exercită un efect proli-ferativ paracrin asupra celulelor glandulare endometriale care exprimă receptorul CXCR-4. Având în vedere efectele secundare ale tratamentelor hormonale, precum inhibarea ovulației și a menstruației, și frecvența rezistenței la terapiile cu progestative, inhibarea CXCR-4 poate reprezenta o strategie terapeutică mai ținută și eficientă pentru managementul endometriozei.

CONCLUZII

Studiul evidențiază rolul important al axei SDF-1/CXCR-4 în mecanismele de invazie ale endometriozei extragenitale, sugerând că aceasta ar putea reprezenta o țintă terapeutică promițătoare. Efectele acestei axe asupra migrației și invaziei celulare contribuie la înțelegerea patologiei endometriozei și a progresiei leziuni-lor ectopice.

Totuși, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a valida aceste constatări și pentru a evalua eficacitatea terapiilor care ar putea bloca această axă.

În viitor, astfel de intervenții ar putea conduce la dezvoltarea de tratamente inovative, oferind noi perspec-tive pentru îmbunătățirea gestionării și tratamentului endometriozei. Rezultatele actuale sunt promițătoare și deschid calea către opțiuni terapeutice mai eficiente și mai ținute.

BIBLIOGRAFIE

1. Brunty S, Wagner K, Fleshman T, Ruley M, Mitchell B, Santanam N. Dual targeting of CXCR4 and EZH2 in endometriosis. *iScience*. 2025 Mar 1;28(4):112143. doi: 10.1016/j.isci.2025.112143. PMID: 40171488; PM-CID: PMC11960671.
2. Tal A, Tal R, Kliman HJ, Taylor HS. Loss of Cxcr4 in Endometriosis Reduces Proliferation and Lesion Num-ber while Increasing Intraepithelial Lymphocyte Infiltration. *Am J Pathol*. 2021 Jul;191(7):1292-1302. doi: 10.1016/j.ajpath.2021.04.011. Epub 2021 May 6. PMID: 33964217; PMCID: PMC8261475.
3. Pluchino N, Mamillapalli R, Shaikh S, et al. CXCR4 or CXCR7 antagonists treat endometriosis by reducing bone marrow cell trafficking. *J Cell Mol Med*. 2020; 24: 2464–2474. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14933>
4. Brunty S, Wagner K, Fleshman T, Ruley M, Mitchell B, Santanam N. Dual targeting of CXCR4 and EZH2 in endometriosis. *iScience*. 2025 Mar 1;28(4):112143. doi: 10.1016/j.isci.2025.112143. PMID: 40171488; PM-CID: PMC11960671.

5. Smycz-Kubańska, M.; Kondera-Anasz, Z.; Sikora, J.; Wendlocha, D.; Królewska-Daszczyńska, P.; Englisz, A.; Janusz, A.; Janusz, J.; Mielczarek-Palacz, A. The Role of Selected Chemokines in the Peritoneal Fluid of Women with Endometriosis—Participation in the Pathogenesis of the Disease. *Processes* 2021, 9, 2229. <https://doi.org/10.3390/pr9122229>
6. Abigail Ruiz, Lynnette Ruiz, Mariano Colón-Caraballo, Bryan J Torres-Collazo, Janice B Monteiro, Manuel Bayona, Asgerally T Fazleabas, Idhaliz Flores, Pharmacological blockage of the CXCR4-CXCL12 axis in endometriosis leads to contrasting effects in proliferation, migration, and invasion, *Biology of Reproduction*, Volume 98, Issue 1, January 2018, Pages 4–14, <https://doi.org/10.1093/biolre/iox152>
7. Furusato B, Mohamed A, Uhlén M, Rhim JS. CXCR4 and cancer. *Pathol Int.* 2010 Jul;60(7):497-505. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2010.02548.x>
8. Tal A, Tal R, Kliman HJ, Taylor HS. Loss of Cxcr4 in Endometriosis Reduces Proliferation and Lesion Number while Increasing Intraepithelial Lymphocyte Infiltration. *Am J Pathol.* 2021 Jul;191(7):1292-1302. doi: 10.1016/j.ajpath.2021.04.011. Epub 2021 May 6. PMID: 33964217; PMCID: PMC8261475.
9. Saare M. Molecular Profiling of Endometriotic Lesions and Endometria of Endometriosis Patients. University of Tartu, 2016. 94 p.
10. Ouyang Z, Sun JP, Tian XL, Chen MX, Zhai JJ. [The expressions and the roles of SDF-1/CXCR-4 and SDF-1/CXCR-4 in human endometriosis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018 Jun 19;98(23):1854-1858. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.23.010. PMID: 29925169.
11. Shi X, Xu W, Sun Y, Dai H, Wang X. [Expression of stromal cell-derived factor-1 in endometriosis by steroid receptor coactivators on steroid hormone]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2014 Feb;49(2):114-9. Chinese. PMID: 24739643.
12. Shi X, Xu W, Dai HH, Sun Y, Wang XL. The role of SRC1 and SRC2 in steroid-induced SDF1 expression in normal and ectopic endometrium. *Reproduction.* 2014 Jun;147(6):847-53. doi: 10.1530/REP-14-0027. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24586072.
13. Vigano P, Candiani M, Monno A, Giacomini E, Vercellini P, Somigliana E. Time to redefine endometriosis including its pro-fibrotic nature. *Hum Reprod.* 2018; 33(3): 347-352.
14. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. 2013. 96 p.
15. Guerriero S, Ajossa S, Pagliuca M, Borzacchelli A, Deiala F, Springer S et al. Advances in Imaging for Assessing Pelvic Endometriosis. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(12): 2960.
16. Akihiro Tsutsumi, Hidetaka Okada, Tsuyoshi Nakamoto, Rika Okamoto, Katsuhiko Yasuda, Hideharu Kanzaki. Estrogen induces stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) production in human endometrial stromal cells: a possible role of endometrial epithelial cell growth. *Fertility and Sterility*, Volume 95, Issue 1, 2011. Pages 444-447. ISSN 0015-0282. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.037>
17. Chen M, Zhou Y, Xu H, Hill C, Ewing R, He D et al. Bioinformatic analysis reveals the importance of epithelial-mesenchymal transition in the development of endometriosis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 8442.