

Otsides nõela heinakuhjast – endometriooosi biomarkerid

Merli Saare^{1,2}, Kristi Anderson^{1,3}, Helle Karro², Andres Salumets^{1,2}, Maire Peters^{1,2}

Endometriooosi diagnoosimiseks puuduvad siiani mitteinvasiivsed ja minimaalselt invasiivsed biomarkerid ning haiguse diagnoos põhineb peamiselt laparoskoopilisel operatsioonil ja endometriooosikollete histoloogilisel uuringul. Kuigi endometriooosi biomarkereid on vereplasmast ja -seerumist, uriinist, menstruaalverest, emakaõõne aspiraadist ja ka endomeetriumi koest aktiivselt otsitud, on leitud markerite usaldusväärsus endometriooosi diagnoosimisel jäänud siiski tagasihoidlikuks. Ülevaates on tehtud kokkuvõtte endometriooosi biomarkerite otsingute hetkeseisust ja leitud markerite kasutatavusest kliinilises praktikas.

Endometriooos on sageli esinev günekoloogiline haigus, mida iseloomustab emaka limaskestast ehk endomeetriumi koe toimimine ja kasvamine kolletena väljaspool emakaõõnt. Endometriooosi esineb ligikaudu 6–10%-l viljakas eas naistest, viljakusprobleemidega naiste hulgas on selle esinemissagedus isegi kuni 50% (1). Kõhuõõnes paiknevaid endometriooosikolleteid mõjutavad menstruaaltsükli jooksul toimuvad hormonaalsed muutused ja sarnaselt emakalimaskestaga toimub ka kolletes endomeetriumi iseloomulike rakkude tsükliline kasvamine ja irdumine. Seetõttu toimub menstruatsiooni ajal sageli kollete veritsemine, mille tagajärjel tekkinud põletikulised ja liitelised protsessid toovad endaga kaasa endometriooosile iseloomulikud sümptomid, nagu düsmenorröa, düspareunia, krooniline vaagnavalu ja sageli ka viljatus. Kuna nimetatud sümptomid ja kliiniline leid on mittespetsiifilised ja sageli ei korreleeru kliiniline leid haiguse raskusastmega, kulub endometriooosi diagnoosi saamiseks alates esimeste kaebuste ilmnemisest keskmiselt 7 aastat (2). Nende aastate jooksul võib haigus progresseeruda ja sümptomid süveneda ning lisaks olulisele tervise ja elukvaliteedi halvenemisele põhjustab diagnoosi hilinemine ka märkimisväärset majanduslikku koormust ühiskonnale (3).

Diagnoosi hilinemine on tingitud ennekõike sellest, et praegu puuduvad kliinilises praktikas usaldusväärsed endometriooosi mitteinvasiivsed või minimaalselt inva-

siivsed biomarkerid ja diagnoos põhineb haiguse anamneesil, vaginaalsel läbivaatusel, transvaginaalsel ultraheliuuringul, magnetresonantstomograafial (süvaendometriooosi täpsustamiseks) ning laparoskoopilisel operatsioonil, kus kõhuõõnes olevad kolded visualiseeritakse ning eemaldatakse. Lõpliku diagnoosi annab laparoskoopilisel lõikusel võetud koeproovi histoloogiline uuring. Paraku on laparoskoopiline operatsioon kulukas ja operatsiooniga võib kaasneda tüsistuste tekkerisk.

Kuna endometriooosi diagnoosi kinnitamine eeldab laparoskoopilist operatsiooni, on vajadus lihtsalt määratavate biomarkerite järele väga suur. Parimad biomarkerid võimaldaksid haiguse mitteinvasiivset diagnoosimist kehavedelikest, nagu veri ja uriin, aga abi võiks olla ka minimaalselt invasiivsetest testidest, mille käigus määratakse markereid näiteks emakaõõne sekreedist või endomeetriumi koest (vt joonis 1). Ideaalne marker peaks olema hea tundlikkuse ehk sensitiivsusega (näitama, kui suur on tõenäosus, et haiguse korral annab testitav marker positiivse tulemuse) ja spetsiifilisusega (peab näitama, kui suur on tõenäosus, et haiguse puudumisel annab testitav marker negatiivse tulemuse), et võimaldada eristada endometriooosiga naisi nendest, kellel on küll endometriooosile viitavad sümptomid, kuid haigust tegelikult ei esine. Selline marker võimaldaks vähendada laparoskoopiliste lõikuste hulka endometriooosikahtlusega patsientidel, minimeerida haiguse diagnoosimiseks kuluvat

Eesti Arst 2017;
96(6):335–341

Saabunud toimetusse:
29.03.2017
Avaldamiseks vastu võetud:
18.04.2017
Avaldatud internetis:
26.06.2017

¹ Tervisetehnoloogiate
Arenduskeskus,
² TÜ Kliinilise meditsiini
instituudi naistekliinik,
³ TÜ meditsiiniteaduste
valdkonna arstiteaduse
eriala 6. kursuse üliõpilane

Kirjavahetajaautor:
Merli Saare
merli.saare@ut.ee

Võtmesõnad:
endometriooos,
biomarkerid,
mitteinvasiivne

aega ja määrata ravi juba haiguse varases staadiumis, vähendades sellega haigusest tingitud kroonilisi muutusi endometrioosist haaratud elundites.

Artiklis on antud ülevaade endometrioosi mitteinvasiivsete ja minimaalselt invasiivsete biomarkerite uuringute hetke seisust ning hinnatud nende võimalikku potentsiaali endometrioosi diagnostikas.

BIOMARKERITE OTSINGUD VEREPLASMAST JA -SEERUMIST

Kuna verevõtmine on lihtsalt tehtav protseduur ja veres sisalduvate markerite määramine on igapäevases kliinilises praktikas lihtne, on veri ja sellest eraldatud plasma või seerum kõige laiemalt kasutatud kehavedelikud haigusseoseliste biomarkerite tuvastamiseks. Vereplasmast ja -seerumist on endometrioosi biomarkereid aktiivselt otsitud juba aastaid ja välja on pakutud erinevaid võimalikke markereid, nagu glükoproteiine, kasvu- ja adhesioonifaktoreid, hormoone ning erinevaid angiogeneesi ja immuunsüsteemiga seotud valke. Viimaste aastate jooksul on uue potentsiaalse biomarkerite rühmana lisandunud veel mikro-RNA-d (miRNA-d). Järgnev ülevaade on lühike kokkuvõtte markeritest, mida on seoses endometrioosiga aktiivselt uuritud.

Glükoproteiinid CA-125 ja CA-19-9

Kõige rohkem uuritud ja endometrioosi diagnostika kliinilises praktikas ka kasu-

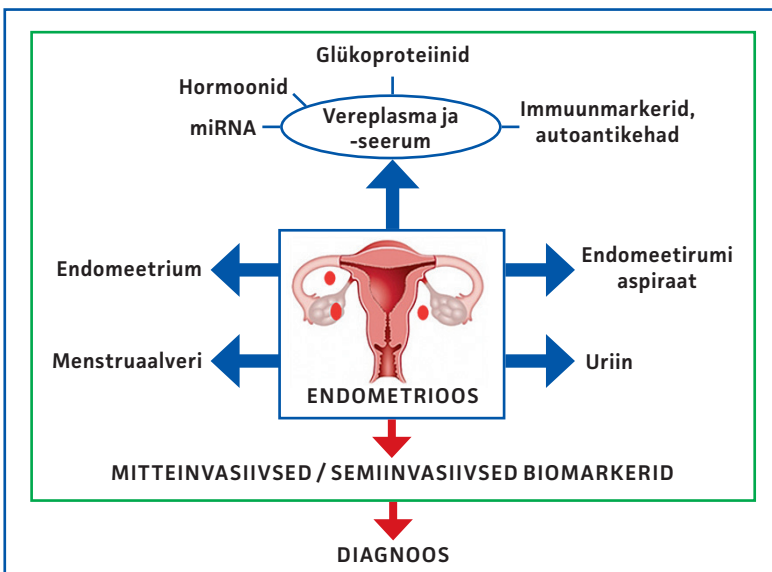
tatud marker on kasvajaantigeen CA-125. Kuigi mitmed uuringud on näidanud selle markeri kasulikkust endometrioosi diagnostikas ning CA-125 sisalduse korrelatsiooni nii haiguse raskusastmega kui ka endometriooside esinemisega (4), leiti viimati avaldatud metaanalüüsis (5), et minimaalse ja kerge astme endometrioosi korral oli CA-125 tundlikkus vaid 24,8%. Samuti jäi CA-125 tundlikkus suhteliselt nõrgaks (63,1%) mõõduka ja raske astme endometrioosi tuvastamisel. CA-125 suure piirväärtuse (30 U/ml) kasutamise korral oli positiivne testitulemus (≥ 30 U/ml) küll tugev viide endometrioosi olemasolule ultraheli (UH) leiuta naistel, aga testi väike väärtus (< 30 U/ml) ei välistanud endometrioosi diagnoosi. Autorid tõdesid, et kuigi CA-125 suur väärtus suurendab testi spetsiifilisust 93%-ni, saab siiski 49% naistest negatiivseks osutunud testivastuse korral diagnostilisel laparoskoopilisel operatsioonil endometrioosi diagnoosi. Seega on CA-125 kasutatavus endometrioosi diagnostilise biomarkerina küsitav (5). Samuti on oluline märkida, et CA-125 suur väärtus ei ole spetsiifiline ainult endometrioosile: selle markeri suure sisalduse taga võivad olla nii kasvajalised protsessid (endomeetriumi-, munajuha- ja munasarjavähk) kui ka normaalsed füsioloogilised protsessid, nagu rasedus ja menstruatsioon (6, 7).

Teine endometrioosi diagnostikas sageli kasutatav marker on kasvajaantigeen CA-19.9, mille tundlikkus ja spetsiifilisus on CA-125-ga võrreldavad või isegi väiksemad (8). Hiljutises metaanalüüsis leiti, et markeri CA-19.9 väärtus üle 37 U/ml võimaldab endometrioosi diagnoosida suhteliselt väikse tundlikkuse (36%) ja spetsiifilisusega (87%) ning see marker ei sobi diagnostiliseks testiks (9).

Samuti on uuritud erinevate markerite, näiteks CA-125, CA-19.9, interleukiin 8 (IL-8), tuumori nekroosi faktor (TNF- α), ja erinevate mRNA molekulide kombinatsioone potentsiaalse diagnostilise testina (10) ning saavutatud küllaltki häid tulemusi. Siiski ei ole selliste kombineeritud testide kasutamine diagnostikas veel võimalik, kuna enamik nendest uuringutest vajab edasist valideerimist.

Hormoonid

Üheks huvipakkumaks hormooniks, mida seoses endometrioosi ja ülekaaluli-



Joonis 1. Endometrioosi biomarkerite leidmiseks kasutatud erinevad lähenemisviisid.

susega on uuritud, on leptiin. Kui endometriooosi sümptomid taanduvad enamasti menopausi saabudes, siis kuni 5%-l naistel on kirjeldatud endometriooosi püsimist ka üleminekueas ja seda valdavalt just ülekaaluliste naiste hulgas, kellel hoiab endometriooosikolded aktiivsena rasvkoos tavapärasest suurem östrogeeni biosüntees (11). Ülekaalulisusega seonduvad hormonaalsed muutused võivad mõjutada endometriooosi kulgu leptiini kaudu, mille plasmatase korreleerub keha rasvasisaldusega (12). Leptiini on seostatud põletikuliste ja immunoloogiliste protsesside aktiivsusega ning endometriooosiga naistel on näidatud leptiini kõrgeenenud taset vereseerumis ja peritoneaalvedelikus võrreldes kontrollrühmaga (13). Rottidel tehtud katsetes on näidatud, et leptiinitaseme alandamine vähendab oluliselt endometriooosikollete mõõtmeid (14). Lisaks on mitmes uuringus välja toodud, et endometriooosiga naistel esinevad muutused teiste hormoonide, nagu prolaktiini, luteiniseeriva hormooni, adiponektiini, ja ka steroidhormoonide sisalduses võrreldes tervete naistega. Siiski tuleb nentida, et uuringute tulemused on jäänud vastuoluliseks ja nimetatud hormoonide diagnostiline potentsiaal on tõenäoliselt väike (4).

Immuunreaktsioone reguleerivad ühendid ja autoantikehad

Endometriooosi kujunemise üheks põhjuseks peetakse immuunsüsteemi häirumist, mille tulemusena ei suuda immuunrakud ära tunda ja hävitada vales kohas kasvama hakanud endomeetriumiakude. Kõhuõõnde sattunud endomeetriumiakud kutsuvad esile immuunrakkude ja makrofaagide poolt sekreteeritavate põletikutsütokiinide tekke ning põhjustavad lokaalset põletikku ning seetõttu on erinevaid tsütokiine kui potentsiaalseid endometriooosi biomarkereid väga aktiivselt uuritud. Mitmete põletikutsütokiinide, nagu interleukiinide (IL-1, IL-6, IL-8) ja TNF- α potentsiaali endometriooosi diagnoosimisel on küll näidatud, aga kuna nad ei võimalda eristada endometriooosiga kaasnevat põletikku teistest organismis toimuvatest põletikulistest protsessidest, ei ole nende molekulide tundlikkus ja spetsiifilisus enamasti piisavad haiguse usaldusväärseks diagnoosimiseks või sõeluuringuks (15).

Lisaks põletikutsütokiinidele on aktiivselt uuritud ka endomeetriumiavastaseid

antikehi (AEA). Viiest uuringust pärinevaid 795 uuritava andmeid koondavas metaanalüüsis leiti, et AEAd olemasolu alusel on võimalik endometriooosi diagnoosida 81% tundlikkusega ja 75% spetsiifilisusega, mis ei ole siiski piisav invasiivset meetodit asendavaks diagnostiliseks testiks (15).

Kasvufaktorid, nende retseptorid ja angiogeneesis osalevad ühendid

Endometriooosi võimalike biomarkeritena on välja pakutud erinevaid kasvufaktoreid ja nende retseptoreid ning angiogeneesi reguleerivaid ühendeid, näiteks glükodeeliini prekursor ehk platsentaarne valk 14 (PAEP), insuliinisarnane kasvufaktorit siduv proteiin 3 (IGFBP-3), leptiin, vaskulaarse endoteeli kasvufaktor (VEGF), urokortiin, insuliinisarnane kasvufaktor 1 ja 2 (IGF-1, IGF-2), trombotsüütide kasvufaktor (PDGF), epidermaalne kasvufaktor (EGF) ja hepatotsüütide kasvufaktor (HGF). Siiski tuleb tõdeda, et väljatoodud markerite olulisus endometriooosi diagnostikas on vähetõenäoline, kuna uuringute tulemused on olnud vastukäivad ja markerite sensitiivsus ning spetsiifilisus diagnostiliseks testiks ebapiisavad (15).

miRNA-d

miRNA-d on lühikesed üheaheelised mittekodeerivad RNAd, mille seondumine sihtmärk mRNA-ga võib viia selle lagunemiseni või valgu tootmise vähenemiseni. miRNA-d satuvad vereringesse kudede nekroosi ja apoptoosi tagajärjel ning ka rakkude sekreteeritud mikrovesiikulite koostises (16). Kui tervetel inimestel on veres tsirkuleerivate miRNA-de tase stabiilne, siis teatud füsioloogiliste seisundite (nt rasedus, stress) ja haiguste korral võib miRNAde tase oluliselt muutuda. miRNA-sid peetakse headeks biomarkeriteks, kuna nad on keha vedelikes (vereseerum, plasma, uriin, sülg) stabiilsed ja neid on suhteliselt lihtne mõõta (17). Seetõttu on neid kui potentsiaalseid haigusseoselisi markereid aktiivselt uuritud ka seoses endometriooosiga. Siiski peab mainima, et kuna tsirkuleerivate miRNA-de päritolukude on väga raske määrata, siis on tegu kaudselt haigusele viitavate markeritega.

Kuigi väga mitmed miRNA-d kui potentsiaalsed endometriooosi biomarkereid on välja pakutud (18–21), on kattuvus erinevate uuringute tulemuste vahel väike ja

siiani pole veel leitud ühtegi miRNA-d, mille taseme erinevus oleks tuvastatud kõikides endometriosisuuringutes. Ainult ühe miRNA, miR-15b erinev tase endometriosispatsientide ja kontrollide vereplasmas on kinnitatud neljas uuringus kuuest (18, 19, 21, 22) ning kaheksa miRNA erinevad tasemed uuringugruppide vahel kattusid kolmes uuringus. Põhjused, miks eri uuringutes on vastukäivate tulemusteni jõutud, võivad peituda nii uuringukavandis (kaasatud patsientide ja kontrollrühma erisused, erinev miRNA-de määramise meetodika, andmete analüüs jm) kui ka selles, et meie teadmised miRNA-de taseme muutumisest normaalsete füsioloogiliste protsesside korral (ööpäevarütm, kehaline aktiivsus, menstruaaltsükkel jm) on siiani puudulikud. Seetõttu võib öelda, et miRNA-de täielik potentsiaal endometriosisi diagnostikas ei ole siiani veel päris täpselt selge. Siiski võib arvata, et kuna miRNA taseme muutused peegeldavad organismis eelkõige üldisi protsesse, võib jääda nende tundlikkus ja spetsiifilisus haiguse diagnoosimisel tagasihoidlikuks.

BIOMARKERITE OTSINGUD URIINIST

Uriin kui lihtsalt ja odavalt kogutav kehavedelik võiks olla hea allikas ka endometriosisi biomarkerite leidmiseks. Sarnaselt teiste bioloogiliste vedelikega sisaldab uriin peptiide ja valke, mis on kergelt mõõdetavad ja mille taseme muutus võiks peegeldada haigusseisundit. Siiski on vaid väike osa endometriosisi uuringutest keskendunud biomarkerite leidmisele uriinist. Tagasihoidliku huvi põhjus võib peituda uriini koostises olevate valkude väheses spetsiifilisuses, kuna uriini koostis peegeldab ennekõike süsteemseid protsesse (näiteks põletik). Veelgi enam, suur osa uriinis olevatest valkudest tuleb kusesüsteemi elunditest ja vaid 30% neerude filtreeritavatest valkudest pärineb vereplasmast (23).

Siiski on mitmed uuringud leidnud endometriosisihaigete uriinist muutunud valkude profiili (24, 25). El-Kasti jt (2011) leidsid uriinist kuus menstruaaltsükli faasist sõltuvat peptiidi, millest nelja tase oli endometriosisi korral uriinis muutunud perioovulatoorses ja kahe tase luteaalfaasis. Nende peptiidide sensitiivsus endometriosisi diagnoosimisel oli 75% ja spetsiifilisus jäi vahemikku 71% kuni 85% (24). Samal aastal leiti Austraalia teadlaste tehtud töös viis

tsütokeratiin 19 (CK-19) isovormi, mille tasemed olid endometriosisiga naiste uriinis kuni 12 korda suuremad (25). Paraku ei kinnitanud järgnev suurema patsientide arvuga uuring seda leidu (26).

Samuti on endometriosisi biomarkerina välja pakutud uriinist hästi määratav D-vitamiini siduv proteiin (VDBP), mis on peamine plasma D-vitamiini kandev valk (27). VDBP vastutab vitamiini metaboliitide transpordi eest maksa, neerudesse ja teistesse sihtmärkelunditesse ning on näidatud, et VDBP-l on oma roll immuunsüsteemi regulatsioonis, olles kemotaktiline faktor neutrofiilide, monotsüütide ja fibroblastide jaoks (28). Infektsioonikolletes aitab kontakt B- ja T-rakkudega konverteerida VDBP makrofaage aktiveerivaks teguriks (29) ja seega võiks suurenenud VDBP tase peegeldada endometriosisi puhul esinevat subkliinilist põletikuprotsessi. Uuringus leiti, et VDBP tase endometriosisiga ja tervete naiste vahel erines just endomeetriumi sekretoorse faasi ajal tehtud uriinianalüüsis, samas kui endomeetriumi proliferatiivses faasis rühmade vahel olulist erinevust ei leitud (27). Siiski, VDBP diagnostiline väärtus endometriosisi diagnoosimisel on piiratud, kuna nii markeri sensitiivsus (58%) kui ka spetsiifilisus (76%) olid suhteliselt väikesed.

BIOMARKERITE OTSINGUD MENSTRUALVEREST

Ühe endometriosisi kujunemise hüpoteesi puhul on pakutud välja, et molekulaarsed muutused endomeetriumi koes on põhjuseks, miks retrograadse menstruatsiooniga kõhuõõnde sattunud endomeetriumi rakkud on võimelised seal implanteeruma ning koldeid moodustama. Selleks, et saada teavet endomeetriumi rakkudes toimunud muutuste kohta, on vaja uurida kas endomeetriumi kude (mille biopsia on küll lihtne ja ainult minimaalselt invasiivne protseduur, kuid võib siiski olla patsiendile ebamugav) või siis kasutada kaudset lähenemist ja analüüsida menstruaalverd. Menstruaalvere kogumine on eelnevalt käsitletud bioloogilistest materjalidest mõnevõrra keerukam, aga võib peegeldada füsioloogilisi ja molekulaarseid muutusi endometriosisiga naise endomeetriumi rakkudes oluliselt täpsemalt kui perifeerne veri.

Kahjuks on menstruaalvere täielik potentsiaal endometriosispetsiifiliste

biomarkerite allikana siiani veel kasutamata ning avaldatud on vaid üks uuring (30). Töö autorid leidsid endometriosisiga patsientide menstruaalveres kolm enam ekspresseeritud valku, millest ühe (CRMP2 – *collapsing-response mediator protein-2*) väiksem sisaldus endometriosisi korral leidis kinnitust ka korduval testimisel, kus kasutati sõltumatuid proove. CRMP2 on seotud neuraalse süsteemi arenguga, neuronite diferentseerumise ja polaarsuse tekkega, aga kuidas täpselt võiks CRMP2 olla seotud endometriosisi patogeneesimehhanismidega, ei ole praeguse info põhjal selge (30).

MINIMAALSELT INVASIIVSED ENDOMETRIOOSI BIOMARKERID

Biomarkerite otsingud emakaõõne aspiraadist

Emakaõõne aspiraati, mida võib patsiendil koguda minimaalselt invasiivse protseduuriga ambulatoorse günekoloogilise visiidi käigus, võimaldab saada olulist teavet endomeetriumi sekreteeritud valkude kohta ja seetõttu võiks see olla üks võimalik allikas endometriosisi biomarkerite leidmiseks. Endometriosisiga naiste emakaõõne aspiraati on siiani vähe uuritud, kuid seni ainsas avaldatud töös leiti endometriosisiga naistel olulisi erinevusi 31 valgu avaldumises, mis osalevad raku signaali ülekandes, apoptoosis ja rakkude liikumises (31). Selles uuringus näidati näiteks 14-3-3 valkude perekonna enamat ekspressiooni endometriosisiga naistel ja selle hulk korreleerus ka haiguse raskusastmega.

Teine endometriosisi korral erinevalt esindatud valk PAEP on glandulaarse endomeetriumi epiteeli sekreteeritav valk, mille ekspressiooni muutusi endomeetriumis on endometriosisiga korduvalt seostatud (32, 33). Samuti on sellele valgule omistatud kontratseptiivset ja immuunosupressiivset toimet (34), mis võib selgitada endometriosisiga sageli kaasneva viljatuse olemust (32, 35).

Biomarkerite otsingud endomeetriumist

Endomeetriumit on võimaliku endometriosisi biomarkerite allikana laialdaselt uuritud. Võrreldes laparoskoopilise operatsiooniga on endomeetriumi koeproovi võtmine vähem invasiivne protseduur ning seda on võimalik koguda ka ambulatoorse günekoloogilise visiidi käigus. Kuigi endomeetrium on atraktiivne biomarkerite

allikas, raskendavad menstruaaltsükli jooksul endomeetriumis toimuvad füsioloogilised ja molekulaarsed muutused oluliselt haigusega seotud biomarkerite uuringuid. Lisaks võivad endomeetriumi molekulaarsete markerite tasemeid muuta põletik ja haigused nagu leiomüoom ja endomeetriumi polüübid. Just vähesed taustteadmised erinevate tegurite mõjust endomeetriumi toimimisele võivad olla põhjuseks, miks vaatamata intensiivsetele uuringutele pole siiani leitud ühtegi endomeetriumil põhinevat usaldusväärset diagnostilist molekulaarset markerit ega markerite profiili. Võimalike markerite diagnostilise väärtuse hindamise muudab sageli raskeks ka asjaolu, et erinevaid markereid on kajastatud vaid üksikutes uuringutes ja puuduvad tööd, mis kinnitaksid leitud tulemusi.

Hiljutises metaanalüüsis, mis hõlmas 54 uuringut ja 2729 viljakas eas laparoskoopiliselt kinnitatud endometriosisidiagnoosiga või ilma haiguseta naist, hinnati ligikaudu saja endomeetriumi markeri potentsiaali endometriosisi diagnoosimisel (36). Paraku oli vaatluse all olnud biomarkeritest ainult kaht käsitletud metanalüüsi jaoks vajalik arv uuringutes. Nendest üks, östrogeeni biosünteesi võtmeensüüm tsütokroom P450 aromataas, ei vastanud endometriosisi diagnostikaks ega sõeluuringuks sobiliku markeri kriteeriumitele (keskmine tundlikkus 77%, keskmine spetsiifilisus 74%).

Teine metaanalüüsis testitud marker oli närvikiudude immuunhistokeemiliseks uurimiseks kasutatav PGP 9.5. Endometriosisi diagnoosiga naistel on endomeetriumi funktsionaalkihis leitud väikesi mittemüeliniseerunud närvikiude, mida endometriosisita naistel ei esine (37, 38). Samuti on nende närvikiudude oluliselt tihedamat esinemist leitud endometriosisiga patsientide endomeetriumi basaalkihis ja müomeetriumis võrreldes tervete naistega (38). Endometriosisi biomarkerina oli PGP 9.5 keskmine spetsiifilisus 86% ja tundlikkus 96%, mida võib pidada piisavaks, et asendada kirurgilist diagnoosimist (36). Kombinatsioonitestis koos IL-6 väärtusega olid vastavad näitajad veelgi paremad: 100% tundlikkus ja 93% spetsiifilisus (15). Samas tuleb arvestada, et tehtud uuringute tulemused olid varieeruvad ning näivad sõltuvat proovide kogumise viisist ja laboratoorsest analüüsist. Seetõttu on vaja enne kliinilises praktikas kasutamise soovitude jagamist

universaalne reprodutseeritav meetodi valideerida. Seega võib kokkuvõttes öelda, et praegu ei ole ühegi endomeetriumi-biomarkeri kasutamiseks kliinilises praktikas piisavat tõendus põhjust.

KOKKUVÕTE

Endometriosis on sage haigus, mille diagnoosi kinnitamiseks on vajalik laparoskopiline operatsioon. Kuigi mitteinvasiivsed biomarkerid võiksid oluliselt vähendada nii diagnoosimiseks kuluvat aega kui ka võimaldada ravi haiguse varasemas etapis ja vältida invasiivse protseduuriga seotud riske, on seni väljapakutud markerite usaldusväärsus endometriosisi diagnoosimisel jäänud siiski tagasihoidlikuks (4, 15, 39). Kahjuks tuleb tõdeda, et praegu ei ole ühtegi kliiniliselt kasutatavat mitteinvasiivset markerit või markerite paneeli ning praeguste rahvusvaheliste ravijuhendite kohaselt soovitatakse endometriosisile viitava kaebusega patsienti uurida, võttes arvesse patsiendi sümptomeid (menstruaaltsüklist sõltuvaid kaebuseid), kasutades bimanuaalset vaginaalset läbivaatust, transvaginaalset ultraheliuuringut ja süvaendometriosisi korral täiendavaid uurin-guid (nt magnetresonantstomograafia), arvestamata biomarkerite väärtuseid (40).

Põhjuseid, miks usaldusväärseid endometriosisi biomarkereid leitud ei ole, tuleb ennekõike otsida ebapiisava suurusega uuringurühmadest ja erinevustest uuringute kavandis, kaasatud patsientide karakteristikutes, meetodikas ja andmeanalüüsis. Ilmselt takistavad spetsiifiliste markerite leidmist ka vähesed teadmised haiguse olemuse ja endometriosisikolletes toimuvate molekulaarsete muutuste kohta. Seetõttu oleks vaja täiendavaid alusuuringuid, sest vaid endometriosisi patogeneesimehhanismide üksikasjalik tundmine võimaldaks leida haiguspetsiifilisi ja tundlikke biomarkereid.

SUMMARY

Looking for a needle in the haystack: endometriosis biomarkers

Merli Saare^{1,2}, Kristi Anderson^{1,3}, Helle Karro², Andres Salumets^{1,2}, Maire Peters^{1,2}

The diagnosis of endometriosis still relies on the findings of laparoscopic surgery. Although non-invasive biomarkers could

diminish both the time to initial diagnosis as well as the burden of symptomatic patients to the healthcare system, as well as allow earlier treatment and avoid the risk associated with the invasive procedure, the reliability of proposed biomarkers remains modest. To date, there is neither a single biomarker nor a panel of biomarkers that can be used in the clinical setting. According to international clinical practice guidelines, it is recommended to use transvaginal ultrasound and bimanual vaginal examination as the first line approach for examination of patients with endometriosis-like symptoms, without considering any biomarkers.

Most likely, reliable biomarkers have not been found owing to the insufficient size of study groups and differences in the study design, patients' characteristics, study methods and data analysis. Also, it is very likely that incomplete knowledge about the nature of the disease and molecular changes occurring inside endometriotic lesions may hinder finding novel biomarkers. Only a detailed understanding about the disease pathogenesis would open up new possibilities to uncover reliable disease-specific biomarkers

KIRJANDUS / REFERENCES

- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389–98.
- Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, et al. Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis In Montpellier, France. *Reprod Sci* 2013;20:483–99.
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;96:366–73.e8.
- Fassbender A, Burney RO, F O D, D'Hooghe T, Giudice L. Update on biomarkers for the detection of endometriosis. *Biomed Res Int* 2015;2015:1–14.
- Hirsch M, Duffy J, Davis C, Nieves Plana M, Khan K, International Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2016;123:1761–8.
- Spitzer M, Kaushal N, Benjamin F. Maternal CA-125 levels in pregnancy and the puerperium. *J Reprod Med* 1998;43:387–92.
- Kafali H, Artuc H, Demir N. Use of CA125 fluctuation during the menstrual cycle as a tool in the clinical diagnosis of endometriosis; a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:85–8.
- May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:651–74.
- Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane database Syst Rev* 2016;5:CD012179.
- Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod* 2012;27:2698–711.
- Machairiotis N, Stylianaki A, Dryllis G, et al. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? *Diagn Pathol* 2013;8:194.
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543–6.
- Matarese G, Alviggi C, Sanna V, et al. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2483–7.

¹ Competence Centre on Health Technologies, Tartu, Estonia,

² Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Clinical Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

³ Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Corresponding author:
Merli Saare
merli.saare@ut.ee

Keywords:
endometriosis, biomarkers,
non-invasive

14. Wu L-L, Pang R-P, Yin Y-Z, Shen K-F, Zhang P-Z. Human chorionic gonadotropin improves endometriosis through downregulation of leptin expression in rats. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:189–94.
15. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. In: Nisenblat V, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2016, CD012179.
16. Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:145–56.
17. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008;18:997–1006.
18. Suryawanshi S, Vlad AM, Lin HM, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:1213–24.
19. Wang WT, Zhao YN, Han BW, Hong SJ, Chen YQ. Circulating microRNAs identified in a genome-wide serum microRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:281–9.
20. Hsu C-YY, Hsieh T-H, Tsai C-FF, et al. miRNA-199a-5p regulates VEGFA in endometrial mesenchymal stem cells and contributes to the pathogenesis of endometriosis. *J Pathol* 2014;232:330–43.
21. Jia SZ, Yang Y, Lang J, Sun P, Leng J. Plasma miR-17-5p, miR-20a and miR-22 are down-regulated in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:322–30.
22. Wang L, Huang W, Ren C, et al. Analysis of serum microRNA profile by solexa sequencing in women with endometriosis. *Reprod Sci* 2016;23:1359–70.
23. Oh J, Pyo J-H, Jo E-H, et al. Establishment of a near-standard two-dimensional human urine proteomic map. *Proteomics* 2004;4:3485–97.
24. El-Kasti MM, Wright C, Fye HK, Roseman F, Kessler BM, Becker CM. Urinary peptide profiling identifies a panel of putative biomarkers for diagnosing and staging endometriosis. *Fertil Steril* 2011;95:1261–6.
25. Tokushige N, Markham R, Crossett B, et al. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2011;95:46–9.
26. Kuessel L, Jaeger-Lansky A, Pateisky P, et al. Cytokeratin-19 as a biomarker in urine and in serum for the diagnosis of endometriosis – a prospective study. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:38–41.
27. Cho S, Choi YS, Yim SY, et al. Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2012;27:515–22.
28. Kew RR, Webster RO. Gc-globulin (vitamin D-binding protein) enhances the neutrophil chemotactic activity of C5a and C5a des Arg. *J Clin Invest* 1988;82:364–9.
29. Yamamoto N, Naraparaju VR. Role of vitamin D3-binding protein in activation of mouse macrophages. *J Immunol* 1996;157:1744–9.
30. Hwang JH, Oh JJ, Wang T, et al. Identification of biomarkers for endometriosis in eutopic endometrial cells from patients with endometriosis using a proteomics approach. *Mol Med Rep* 2013;8:183–8.
31. Ametzazurra A, Matorras R, Garcia-Velasco JA, et al. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:954–65.
32. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003;144:2870–81.
33. Fowler PA, Tattum J, Bhattacharya S, et al. An investigation of the effects of endometriosis on the proteome of human eutopic endometrium: a heterogeneous tissue with a complex disease. *Proteomics* 2007;7:130–42.
34. Seppälä M, Bohn H, Tatarinov Y. Glycodelins. *Tumour Biol* 1998;19:213–20.
35. Bohler HC, Gerdel-Taylor C, Lessey BA, Taylor DD. Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis. *Reprod Sci* 2007;14:595–604.
36. Gupta D, Hull ML, Fraser I, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. In: Nisenblat V, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2016, CD012165.
37. Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M, et al. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. *Hum Reprod* 2009;24:3019–24.
38. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 2006;21:3001–7.
39. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:651–74.
40. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400–12.

LÜHIDALT

Depressioon ei ole dementsuse kujunemise riskitegur

Depressioonile iseloomulikud sümptomid esinevad sageli dementsusel isikutel. On ebaselge, kas elu jooksul depressiooni põdenutel on suurem dementsuse kujunemise risk.

Prantsuse ja inglise uurijad korraldasid koostöös Whitehalli II uuringu, kus aastatel 1985–2013 jälgiti 10 308 meest ja naist, kes olid uuringusse kaasamise ajal 35–55 aastat vanad. Depressiivsete sümptomite olemasolu hinnati vastava küsimustiku alusel, mida uuritavad teatud ajavahemiku järel

ise täitsid. Andmed dementsuse diagnoosimise kohta uuritavate seas leiti vastavatest haiguste andmebaasidest.

Isikutel, kel depressioon diagnoositi 1985. aastal, ei ilmnenu dementsuse kujunemise suurenenud riski (riskisuhe 1,23). Seevastu isikutel, kel depressioon diagnoositi 2003. aastal, oli dementsuse kujunemise risk 70% võrra suurem võrreldes isikutega, kel ei diagnoositud depressiooni.

Uuringus ilmneb, et isikutel, kel diagnoositi depressioon keskeas, ka korduvate depressiooniepisoodide korral, ei olnud suurem dementsuse esinemis-

sagedus võrreldes nendega, kel ei olnud depressiivseid häireid. Samas võivad hilisemas elueas ilmnevad depressiivsed häired olla dementsuse kujunemist ennustavad sümptomid või viitavad need häired sellele, et mõlemal psüühikahäirel on sarnased põhjused.

Uuringus ei leidnud kinnitust hüpoteesi, et isikutel, kel on depressioonile viitavad sümptomid, oleks dementsuse kujunemise risk suurem.

REFEREERITUD

Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, et al. Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow-up study. *JAMA Psychiatry* 2017. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0660.