

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Képalkotó eljárások a nőgyógyászati onkológiában I.

A nőgyógyászati onkológiában használt képalkotó eljárások fajtái és sajátosságai

SZATMÁRI ERZSÉBET DR.¹, MÁTÉ SZABOLCS DR.¹, KALINA ILDIKÓ DR.², SZÁNTHÓ ANDRÁS DR.¹, RIGÓ JÁNOS JR. DR.¹

¹ *Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

² *Semmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest*

E-posta: szatmari.erszabet@noi1.sote.hu

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A nőgyógyászati daganatok képalkotó vizsgálatára számos lehetőség létezik, és a tudomány fejlődésével a diagnosztikai eszközök tárháza folyamatosan bővül, azonban jelenleg nincs olyan vizsgálati technika, amely egymagában minden igényt kielégítene. A vizsgálati mód megválasztásában több tényező is szerepet játszik, úgymint a daganat kiindulási helye és szövettani típusa, a betegség stádiuma, illetve a beteg állapota. A legalapvetőbb kérdés az, hogy optimális időhatáron belül a szükséges vizsgálati eszköz rendelkezésre áll-e, és amennyiben nem, akkor milyen alternatív megoldások jönnek szóba. Jelen közleményünkben a nőgyógyászati onkológiában rutinszerűen használt képalkotó eljárások tulajdonságait, használati lehetőségeit foglaljuk össze, valamint áttekintjük a legújabb, ígéretesnek tűnő vizsgálati technikákat is. Közleményünk második részében pedig azt fogjuk összefoglalni, hogy az eltérő nőgyógyászati tumorok vizsgálata során mikor, mely képalkotó eljárások használhatóak eredményesen, illetve javasoltak.

Kulcsszavak: képalkotó vizsgálat, diagnózis, nőgyógyászati daganatok, utánkövetés

■ SUMMARY

The aim of the authors is to review the characteristics of the different imaging methods used in the management of gynecologic tumors. The number of diagnostic tools is increasing, however there is no single technique that fulfills all the requirements. In the field of gynecologic oncology, the role of imaging studies can be various, such as primary staging, assessment of the prognosis, treatment planning, monitoring of response to therapy and follow-up. In the first part of our article we discuss what the strengths and weaknesses of the different imaging modalities are and when each should be applied. In a second part, we are going to present the diagnostic

work-up of the different gynecologic tumors based on the literature.

Keywords: imaging, diagnosis, gynecologic tumor, follow-up

RÖVIDÍTÉSEK

CT	computed tomography
MR	magnetic resonance
FIGO	International Federation of Obstetrics and Gynecology
NCCN	National Cancer Comprehensive Network
2D	2 dimension
3D	3 dimension
DWI-MR	diffusion weighted imaging - magnetic resonance
DCE-MR	dynamic contrast enhanced - magnetic resonance
CE-T1-FS	contrast enhanced- axial T1- fat suppression
T2-w	T2 weighted
PET	positron emission tomography
PET/CT	positron emission tomography/computed tomography
PET/MR	positron emission tomography/magnetic resonance
ADC	apparent diffusion coefficient
¹⁸ F-FDG	2-[¹⁸ F] fluoro-2-deoxy-D-glükóz
⁹⁹ mTc	technécium-99
SPECT	single photon emission computed tomography
SPECT/CT	single photon emission computed tomography/computed tomography
maxTD	maximum tumor diameter
ADCmean	mean apparent diffusion coefficient
TLG	total lesion glycolysis
MTV	metabolic tumor volume
SUVmax	maximum standardized uptake value

■ BEVEZETÉS

A nőgyógyászati daganatok stádiummeghatározása a FIGO klasszifikációja szerint történik. A FIGO-féle stádiummeghatározás döntően a beteg fizikális vizsgálatán alapszik, és elméletileg nem veszi igénybe a modern képalkotó eljárásokat, így

olyan hátrányos helyzetű régiókban is használható, ahol nincs CT- vagy MR-készülék. Ugyanakkor gyengesége, hogy csupán a beteg fizikális vizsgálatán alapuló stádiummeghatározás során nagy a tévesen megítélt, alá- vagy fölébecsült stádiumok aránya (1, 2). Márpedig a pontos stádiummeghatározás alapvető feltétele a megfelelő kezelési terv felállításának. Természetesen a fejlett országokban rutinszerűen használják a különféle képkalkító módszereket, és az NCCN ajánlások is javasolják ezek használatát (3).

A primer stádiummeghatározáson kívül egyéb célokból is szükséges lehet a képkalkító vizsgálatok használata. A különféle technikák alkalmazásával megítélhető a nyirokcsomóstatusz és a várható prognózis, megtervezhető a sugárterápia, vizsgálható a kezelésre adott válasz és a betegek utánkövetésében is fontos szerepet játszanak a képkalkítók.

■ ULTRAHANGVIZSGÁLAT

A legkézenfekvőbb képkalkító módszer az ultrahangvizsgálat. Gyorsaságán kívül további nagy előnye, hogy veszélytelen és nincs kontraindikációja. A 2D technikán kívül a 3D technika is egyre nagyobb teret hódít a tumordiagnosztikában. A nőgyógyászati tumork vizsgálatát transvaginalis, transabdominalis és akár transrectalis úton is elvégezhető (1, 4). A transrectalis vizsgálat különösen a vérzékeny, fragilis cervicalis carcinoma esetén lehet előnyös, mert ezen a módon elkerülhető a daganat megsértése és az ebből származó vérzés. Ultrahangvizsgálattal jól vizsgálhatók az endometrium és a méhnyak elváltozásai, valamint az adnaxialis terimék, illetve tumoros folyamatok esetén a szomszédos szervek és a nyirokcsomók érintettsége. Összességében elmondható, hogy gyakorlott vizsgáló által az ultrahanggal a kismedencei daganatok lokális kiterjedtsége nagyon jól megítélhető és az MRI-vel összevethető pontosságú eredmény nyerhető (4, 5).

A daganatok erezettsége szintén vizsgálható 2D és 3D color vagy power Doppler-technikával, de a nőgyógyászati tumork vizsgálatában vagy utánkövetésében ennek alkalmazhatósága és hasznossága nem egyértelmű (6).

Viszonylag új típusa az ultrahangvizsgálatoknak az elasztográfia, melyet a nőgyógyászati onkológiában az emlőtumork vizsgálatára már rutinszerűen alkalmaznak. A kismedencei daganatok diagnosztikájában még nem terjedt el használata, de számos kutatás eredménye azt mutatja, hogy segítségével jobban elkülöníthetők a benignus és malignus folyamatok, pontosabban megítélhető a daganatok lokális kiterjedtsége, és adott esetben a kezelésre adott válasz is nyomon követhető (7-9).

A nőgyógyászati daganatok utánkövetése nincs standardizálva. A tünetmentes betegek 6–12 havonta elvégzett kontroll CT vagy MR vizsgálata nem növeli a túlélést. Az ultrahangvizsgálattal és szükség szerint tumormarker-méréssel kiegészített klinikai vizsgálat egy költséghatékony módja lehetne a tünetmentes betegek utánkövetésének (10).

Az ultrahang további felhasználási lehetőségei közé tartozik a célzott szövettani mintavétel. Ennek során freehand módszerrel vagy automata mintavételi eszközzel, transvaginalis vagy

transabdominalis úton core-biopsiát, vagy aspirációs citológiai vizsgálatot lehet végezni. Ez a technika kiváltja a CT-vezérelt mintavételeket. Recidíva gyanúja és ismeretlen eredetű kismedencei tumor, illetve irrezekábilisnak imponáló tumor, vagy inoperábilis beteg esetén neoadjuváns kezelés céljából végezhető eljárás (4).

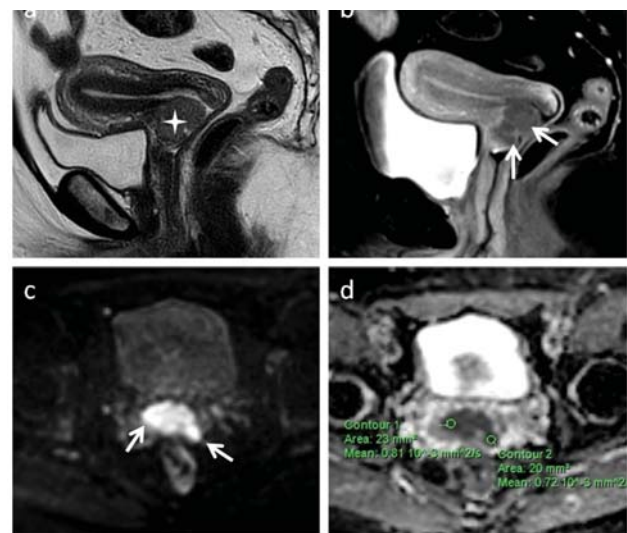
■ COMPUTERTOMOGRAPHIA

A CT vizsgálat a legelterjedtebben használt képkalkító módszer mind a primer stádiummeghatározás, mind az utánkövetés vizsgálatok során (3). A vizsgálati idő még teljestest-leképezés esetén is maximum néhány percet vesz igénybe, szemben az MR vizsgálattal, amely esetén egy hasi vagy kismedencei vizsgálat is jóval hosszabb ideig, régióként 20–30 percig tart. Optimális képminőség nyérése céljából jódtartalmú kontrasztanyagot kapnak a betegek, azonban jóddal szembeni allergia és jelentősen beszűkült vesefunkció esetén kontraindikált a kontrasztanyag alkalmazása.

A vizsgálat éles anatómiai ábrázolást ad a szervekről, de a lágyszöveteken belüli differenciálóképessége alacsony, nem ad eléggé kontrasztos képet az ép–tumoros szövethatárról, és használatával olykor nehézségekbe ütközhet a műtetet vagy sugárkezelést követő hegesedés elkülönítése egy esetleges kiújulástól. További hátránya a CT vizsgálatnak, hogy ionizáló sugárzással jár. Az ismételt CT vizsgálatok jelentősen növelik az új daganatok kialakulásának kockázatát, emiatt fiatal betegeknél, vagy sorozatos utánkövetés vizsgálatok során lehetőleg MR, DWI-MR, PET/MR vizsgálat, esetleg alacsony dózisu CT, vagy régióra célzott CT vizsgálat végzése javasolt (11).

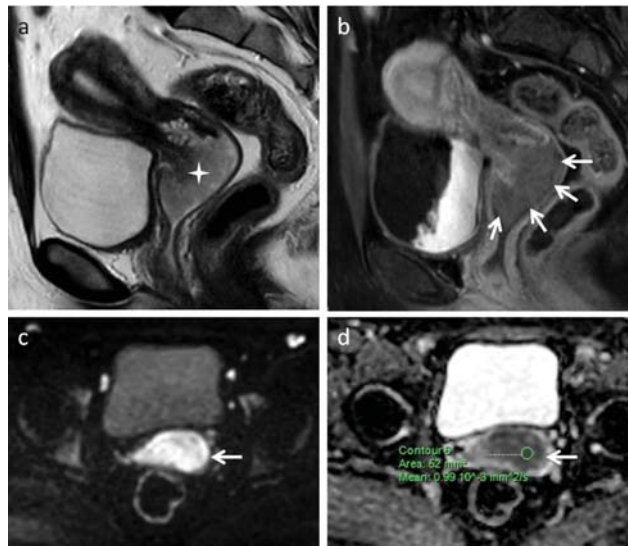
■ MÁGNESES REZONANCIA VIZSGÁLAT

A CT vizsgálattal szemben az MR vizsgálat felbontóképessége a lágyszöveteken belül nagyon jó, emiatt a kismedencei daga-



1. ábra. Cervixcarcinoma (kereszt). a) T2-w sagittalis kép, b) CE-T1-FS sagittalis kép, a tumor a kontrasztanyagot kevésbé halmozza, a cervix mellő ajkát megvastagítja (a tumort a képeken a nyílhegyek jelölik), c) diffúziósúlyozott mérés (b-érték: 800 s/mm²), d) ADC-érték: 0,72–0,81×10⁻³ mm²/s. A műtet is igazolta a FIGO IB/1. stádiumot (dr. Kalina Ildikó felvétele)

natok lokális kiterjedtségének megítélésére a legjobban alkalmazható, elsőként ajánlott képkalkotó vizsgálat. A nőgyógyászati tumor diagnosztikában általában a T2 súlyozott és a kontrasztanyag felvételek használatosak (1a, 2a, 3a ábra). A gadolíniummal szembeni ismert allergia abszolút, a jelentősen beszűkült vesefunkció a vizsgálat relatív kontraindikációját képezi. Fémimplantátumok, protézisek, pacemaker viselése esetén a natív MR vizsgálat sem végezhető el. Mivel nem jár



2. ábra. Cervixcarcinoma (kereszt). a) T2-w sagittalis kép, b) CE-T1-FS sagittalis kép, a tumor a hüvely falra borult, de azt nem infiltrálta (a tumort a képeken a nyílhegyek jelölik), c) diffúziósúlyozott mérés (b-érték: 800 s/mm²), d) ADC-érték: 0,99×10⁻³ mm²/s. A műtét is igazolta a FIGO IB/2. stádiumot (dr. Kalina Ildikó felvétele)



3. ábra. Endometriumcarcinoma (kereszt), mely a méh izomzatának kevesebb, mint 50%-át szűri be. a) T2-w sagittalis kép, b) CE-T1-FS sagittalis kép (a tumort a képeken a nyílhegyek jelölik), c) diffúziósúlyozott mérés (b-érték: 800 s/mm²), d) ADC-érték: 0,56×10⁻³ mm²/s. A műtét is igazolta a FIGO I/A stádiumot (dr. Kalina Ildikó felvétele)

ionizáló sugárzással, kontrasztanyag nélkül a várandósság alatt végezhető MR vizsgálat.

A benignus és malignus folyamatok jobb elkülönítésében segíthetnek az újabb, úgynevezett funkcionális képkalkotó vizsgálatok. Ezek közé tartozik a diffúziósúlyozott (DWI-MR / diffusion weighted imaging MR) vizsgálat és a dinamikus MR (DCE-MR / dynamic contrast enhanced MR) (3).

A diffúziós MR vizsgálat a víz diffúziós mozgásán alapszik, így ebben az esetben nincs szükség kontrasztanyagra. Ismert, hogy a sejtdús elváltozásokban a vízmolekulák diffúziós képessége alacsony (12). A kötött vízmolekulák miatt a diffúziósúlyozott MR-képeken a rosszindulatú daganatok általában magas jelintenzitású elváltozásként jelennek meg (1c, 2c, 3c ábra). A vizsgálat során mérésre kerül a becsült diffúziós koeficiens értéke is (apparent diffusion coefficient / ADC) és erről egy ún. ADC térkép készül, melyen a tumoros szövetek a beszűkült diffúzió miatt sötét területként jelennek meg (1d, 2d, 3d ábra). A technika jellegéből adódik, hogy a viszkozus – keratint, vért, mucint tartalmazó – benignus léziók (pl. haematometra, endometrioma, teratoma), fibrosis vagy akár tuberculosis okozta elváltozások fals pozitív eredményt adhatnak. Ugyanakkor jól differenciált tumorkok, malignus cysticus daganatok vagy necrosis esetén fals negatív lehet a lelet (12).

Dinamikus MR vizsgálat során a kontrasztanyag szövetekben való megjelenését, eloszlását vizsgáljuk az idő függvényében, ami a különféle patológiás folyamatok során jellegzetes dinamikát mutat (1b, 2b, 3b ábra).

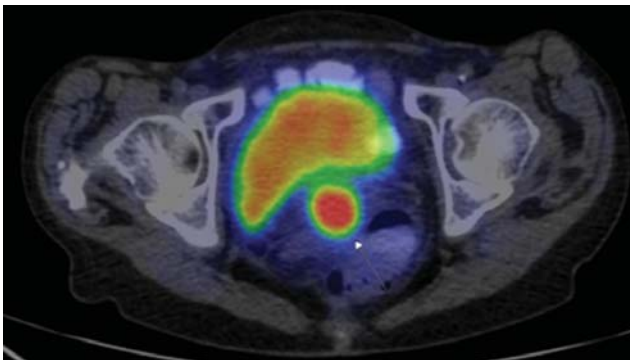
■ POZITRONEMISSZIÓS TOMOGRAPHIA

A pozitronemissziós tomographia (PET) vizsgálat egy funkcionális képkalkotó eljárás, mely a sejtek anyagcsere állapotáról ad információt radioaktív nyomjelző vegyületek felhasználásával. A leggyakrabban használat radiofarmakon a 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxi-D-glükóz (¹⁸F-FDG), ami egy metabolikusan stabil cukoranalóg. A fokozott glükolitikus aktivitású sejtekben felhalmozódik, majd lebomlás nélkül, a vesén keresztül választódik ki, mely nem képes a nyomjelző molekulát reabszorbalni. Magas vércukorszint esetén a kompetitív gátlás miatt romlik a radiofarmakon sejtekbe történő felvétele, ezért ilyenkor, a fals negatív eredmény elkerülése céljából a vizsgálat halasztása javasolt. Ennek elkerülése érdekében tanácsos, hogy a vizsgálatra legalább 6 óras éhezést követően, éhgyomorral kerüljön sor. Cukorbetegség vagy szteroid kezelésben részesülő betegek esetén a vizsgálatra nagyobb körültekintéssel érdemes felkészülni.

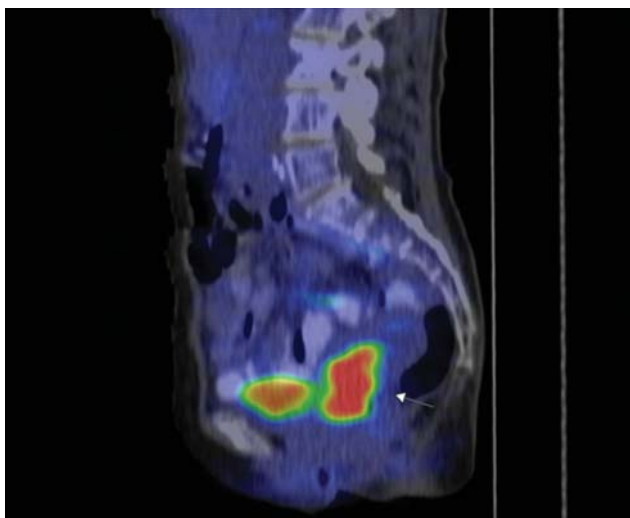
A magas metabolikus aktivitású szövetekben, így a rosszindulatú daganatokban is, a FDG felhalmozódik. A lelet kiértékelésekor azonban figyelembe kell venni, hogy fiziológiás FDG-halmozást mutathat számos szerv és szövet, úgymint az agy, a myocardium, a vázizomzat, a máj és a lép, a csontvelő, a béltraktus, a vese, az ureterek és a hólyag, a herék, az endometrium (ösztrogén glikogénszintézist növelő hatása), illetve fals pozitív lehet a vizsgálati eredmény gyulladt szövetekben vagy gyógyulási folyamatok helyén (pl. műtét vagy irradiatio után 3-6 hónapig). Ezzel szemben cisztikus, mucinózus és nekro-

tikus léziók, illetve metabolikusan kevésbé aktív, jól differenciált daganatok fals negatív képet adhatnak (13).

PET során teljes test-leképezés történik, azonban a vizsgálat az anatómiai viszonyokról nem ad elegendő információt (5b ábra). A szervek érintettségének pontos megítélése céljából CT vagy MR vizsgálattal egészíthető ki a PET vizsgálat (14). A hibrid PET/CT vagy PET/MR vizsgálatok ötvözik a morfológiai és funkcionális képalkotás előnyeit. A PET/CT klinikai alkalmazása rutinszerűnek számít Magyarországon (4a-b, 5a, 6. ábra), de PET/MR vizsgálat egyelőre csak a Kaposvári Egyetem PET Centrumában végezhető.

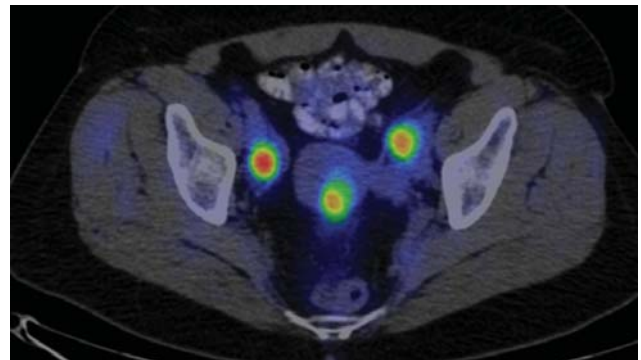


4a ábra: Fúziós PET-CT kép, azaz a PET-kamerával készült „izotópos” kép és az együlésben készült natív CT-kép egymásra van vetítve, fuzionálva. Transzverzális metszet a kismedencéről. Malignus cervixfolyamat látható rajta (nyíllal megjelölt piros folt közepén). Körülötte a normál szövetek, izmok lilás színűek. Ez azt jelzi, hogy ott „csak” normál szintű az FDG-felvétel, így néznek ki a „normál” metabolikus aktivitású szövetek. Kivéve a góc előtt levő nagyobb sárgáspirosas „folt”, ami nem más, mint a húgyhólyag, pontosabban a benne levő vizelet. De ez fiziológiás, ugyanis az FDG jól kiválasztódik a vesében a vizelettel. Ebből viszont az is következik, hogy ezzel a módszerrel a vese és a húgyhólyag daganatai nem igazán vizsgálhatók, mert az amúgy is intenzíven dúsító vizelet elfedheti az esetleges malignitást (dr. Szabó Péter felvétele)

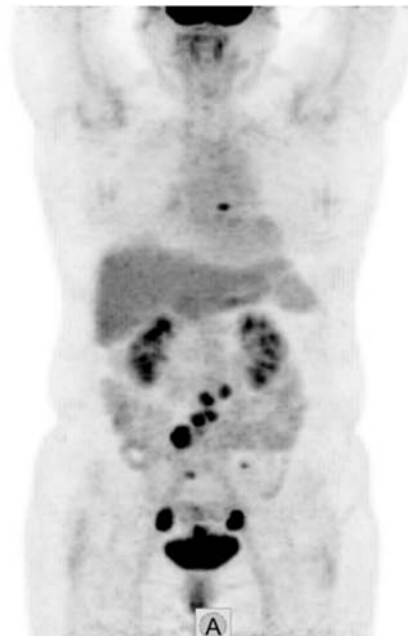


4b ábra. Ugyanaz a beteg, ugyanúgy fúziós PET-CT kép, csak sagittális metszetben. Jól látszik a tumor craniocaudalis kiterjedése. Itt is megfigyelhető a tumor előtt, az aktív vizeletet tartalmazó hólyag (dr. Szabó Péter felvétele)

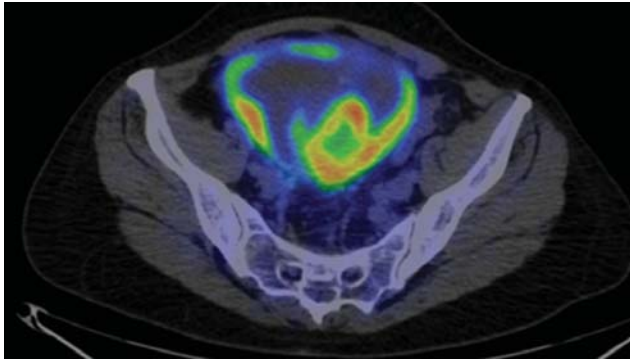
A nőgyógyászati onkológiában PET vizsgálat többnyire a nyirokcsomó érintettség és az extrapelvicus terjedés megítélése céljából történik. Ebben a tekintetben érzékenysége jobb, mint az MR vagy a CT vizsgálaté, de nem 100%, ugyanis az 1 cm alatti felbontása gyenge. Általában elmondható, hogy korai stádiumú tumorok esetén a PET nem hatékony, mert észrevétlen maradhat a daganat vagy a micrometastasis tartalmazó nyirokcsomó (13). A szenzitivitás azonban a stádium előrehaladtával javul. Szintén PET vizsgálat javasolt bizonytalan MR- vagy CT-lelet esetén, illetve recidíva gyanúja esetén, amikor az emelkedő tumormarker ellenére negatív a CT- vagy az MR-lelet. Mindezekon felül a PET/CT a sugárkezelés precízebb



5a ábra. PET/CT fúziós transzverzális metszet. Szintén malignus cervixfolyamat (középső piros folt). A két szélső piros folt metastaticus parailiacalis nyirokcsomóknak felel meg (dr. Szabó Péter felvétele)



5b ábra. Ez a 5a képen szereplő beteg teljes test-felvétele, de ez csak a PET információkat tartalmazza (ún. MIP kép = maximum intensity projection). Ez egy 3D-ben megforgatható felvétel egyébként, melyen lényegében az összes PET információ rajta van, azonban itt CT nincs. Tájékozódásra nagyon jó, azonnal látható a daganat kiterjedése, a metastasisok elhelyezkedése, megoszlása. A fiziológiás vese és húgyhólyag, valamint agyi aktivitáson kívül jól láthatók az áttétes nyirokcsomók a hasban és a kismedencében, valamint egy helyen még a mellkasban (mediastinumban) is (dr. Szabó Péter felvétele)



6. ábra. Ugyancsak transzverzális fúziós PET-CT-kép. Látható, hogy a kismedence jelentős részét egy cystosus, de lágyrészeket is tartalmazó terime tölti ki, ami egy kiterjedt ovariumneoplazmának felel meg (dr. Szabó Péter felvétele)

megtervezésére is jól használható. A besugárzási mező kijelölése során a belek, vagy aktív csontvelőt tartalmazó területek kikerülhetnek, ezáltal csökkenthető a sugártoxicitás. Ugyanakkor a FDG-halmozást mutató léziókra és nyirokcsomókra nagyobb dózisu besugárzás adható, ami hatékonyabbá teszi a kezelést (15).

PET vizsgálat Magyarországon a nőgyógyászati daganatok közül csak emlő- és méhnyakrák esetén finanszírozott társadalombiztosítási alapon. A vizsgálat előtt kérelem benyújtása szükséges a PET Várólista Bizottsághoz.

■ LYMPHOSCINTIGRAPHIA

A képlakító diagnosztikában a nyirokcsomók érintettségének gyanúját a legrövidebb átmérőjükkel legalább 1 cm-es nagyságú, kerekded nyirokcsomók keltik fel. A micrometastasisokat tartalmazó, normál méretű nyirokcsomók többnyire nem kerülnek diagnosztizálásra. Így egyrészt diagnosztikus, másrészt terápiás okból vulva-, cervix- és endometriumcarcinoma esetén a regionális nyirokcsomók eltávolítása a műtét részét képezi. Azonban korai stádiumú elváltozások esetén a nyirokcsomó érintettség aránylag ritka és a radikálisan elvégzett rutin lymphadenectomiák szükségtelenül növelhetik a műtéti szövődmények előfordulását (pl. ér-, ideg-, uretersérülés, vérzés, elhúzódó műtét és gyógyulás, lymphoedema). A „túlkezelés” vs. „aluldiagnosztizálás” dilemmáját az őrszem (sentinel) nyirokcsomók szövettani vizsgálata oldhatja meg.

Lymphoscintigraphia és kék-festés segítségével meghatározható az őrszem nyirokcsomók elhelyezkedése. Az eljárás során egy ^{99m}Tc -alapú nyomjelző vegyületet a lézió köré kell fecskendezni, majd a műtétet megelőzően gamma-kamerás (planáris vagy SPECT, SPECT/CT) vizsgálattal le kell írni a sentinel nyirokcsomók pontos helyét (16). A műtét alatt gamma-detektor alkalmazásával az izotópot halmozó nyirokcsomók felkereshetők, eltávolíthatók és intraoperatív fagyasztásos vizsgálatra küldhetők. A vizsgálat opcionálisan kék-festékes (metilén-kék, izoszulfán-kék) jelöléssel egészíthető ki, melynek során az őrszem nyirokcsomók 10–15 perc elteltével megfestődnek. Amennyiben az intraoperatív szövettani gyorsvizsgálat negatív eredményt ad, a radikális lymphadenectomiát nem

szükséges elvégezni. Azonban, ha a végleges szövettani eredmény mégis nyirokcsomó-érintettséget igazol, kiegészítő lymphadenectomia végzendő.

Az őrszem nyirokcsomók vizsgálata a szeméremtest- és méhnyakdaganatok esetén széles körben elterjedt, standard eljárásnak számít. Endometriumcarcinoma esetén is egyre több helyen elvégzik, de a módszer még nincs standardizálva, mert még nem alakult ki egyetértés a nyomjelző molekula beadásának helyéről, módjáról (17).

■ FUNKCIONÁLIS BIOMARKEREK

A funkcionális képlakító vizsgálatokkal együtt megjelentek a diagnosztikában az ún. funkcionális biomarkerek. Ezek olyan objektíven mérhető mennyiségi paraméterek, amelyek egy konkrét tumoros folyamat jellegéről, prognózisáról vagy a rákellenes kezelésre adott válaszáról adhatnak információt.

Diffúziós MR vizsgálat esetében ilyen biomarkereknek számít a maxTD (maximum tumor diameter) vagy az ADCmean (mean apparent diffusion coefficient), melyek magas, illetve alacsony értékei utalhatnak rosszabb prognózisra. ^{18}F -FDG PET vizsgálat kapcsán az emelkedett TLG (total lesion glycolysis), MTV (metabolic tumor volume), és SUVmax (standardized uptake volume) értékek jelentenek kedvezőtlen kimenetelt (18).

A nőgyógyászati onkológiában egyelőre nincsenek meghatározva a különböző daganatokra jellemző SUV_{max}-értékek, ráadásul tumoros és egyéb, nem tumoros folyamatok (pl. gyulladás) SUV_{max}-értékei átfedésben lehetnek. Emiatt ezek a biomarkerek leginkább csak a terápiás válasz megítélésére használhatók. Ezzel együtt új prognosztikai faktornak is tekinthetők, mert a betegségmentes túlélés és a teljes túlélés idejével összefüggést mutatnak. A klasszikus prognosztikai faktorokkal – FIGO stádium, nyirokcsomóstátusz, szövettani típus, differenciáltság – való korrelálásuk nem egyértelmű, további vizsgálatok szükségesek (18).

Említést érdemelnek még a leggyakrabban valamilyen rézizotóppal (pl. ^{64}Cu -ATSM) végzett PET/CT vizsgálatok, melyek még csak kutatás szintjén, a tumorhypoxiát próbálják kimutatni. A hypoxiás daganatsejtek kemo- és radioterápiával szemben ellenállóak. Ez rosszabb prognózist jelent, ugyanakkor az ilyen daganatot hordozó betegek kezelése a jövőben kiegészíthető lenne a hypoxiás sejteket támadó új hatóanyagok (N-oxidok, quinonok, fémkomplexek) adásával (19, 20).

Egy másik ígéretes eljárás a gadoliniumizotóp alapú, ún. ^{68}Ga -NODAGA-RGD farmakkal végzett PET/CT vizsgálat. Ez a nyomjelző anyag az emelkedett $\alpha_5\beta_3$ - vagy $\alpha_5\beta_5$ -integrin-expressziót mutató tumorokban halmozódik fel. A magas $\alpha_5\beta_3$ -integrin-expresszió összefüggést mutat az érújdonképződésre és áttétképződésre való hajlammal. Ennek jelentősége pedig az, hogy már jelenleg is előrehaladott vizsgálatok zajlanak a cilengitide nevű gyógyszer hatékonyságával kapcsolatban, ami egy $\alpha_5\beta_3$ -integrin-ellenes antitest és a kemoradioterápiás kezelés kiegészítőjeként lenne használható (19).

■ MEGBESZÉLÉS

A nőgyógyászati onkológiában a primer stádiummeghatározásra, a prognózis megítélésére, a kezelés megtervezésére, a kezelésre adott válasz lemérésére és utánkövetésre használhatóak a különféle képkalkoló eljárások. Az ultrahangvizsgálatok jelenlegi fejlettségi szintjével optimális képminőség nyerhető a kismedencei daganatok lokális kiterjedtségének megítéléséhez. Az extrapelvicus terjedés és a távoli áttétek megítélésére elsősorban a CT, MR és PET vizsgálatok alkalmasak. A primer stádiummeghatározás és utánkövetés során a CT a leggyakrabban használt képkalkoló módszer, azonban a lágyszöveteken belüli felbontóképessége alacsony, és sugárterheléssel jár. A lágy szöveteken belüli jó differenciáló képessége miatt a kismedencei daganatok diagnosztikájában az MR vizsgálat az elsőként ajánlott képkalkoló módszer. A jó- és rosszindulatú folyamatok vagy a hegesedés és kiújulás differenciáldiagnózisa céljából funkcionális MR vizsgálatok is végezhetőek, úgymint diffúzió-súlyozott MR, vagy dinamikus MR. PET vizsgálat leginkább előrehaladott stádiumban, valamint bizonytalan MR/CT lelet esetén alkalmazható, illetve emelkedő tumor-markerszint esetén, ha más képkalkolókkal a recidíva nem látszik. Kismedencei áttétet adó, de ismeretlen kiindulási helyű daganatok diagnosztizálása is indikációját képezi a PET vizsgálatnak, valamint nagyon jól használható a sugárkezelés megtervezésében is. A képkalkoló technikák a nyirokcsomó-érítetttség megítélésére csak korlátozott mértékben alkalmasak, micrometastasis esetén a nyirokcsomó áttétek észrevétlenek maradhatnak. A szükségtelenül elvégzett radikális lymphadenectomiák számát és az ebből származó szövődmények előfordulását csökkenti a lymphoscintigraphia és az őrsem nyirokcsomók szövettani vizsgálata, mely elsősorban vulva- és cervixcarcinoma esetén terjedt el a klinikai gyakorlatban, de néhány helyen már endometriumcarcinoma esetén is elvégzik. A funkcionális biomarkerek vizsgálatával több információ nyerhető a daganatellenes kezelésre adott válaszról, a prognózisról, illetve a célzott támadáspontú gyógyszeres kezelések várható hatékonyságáról.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönetünket fejezzük ki *dr. Szabó Péternek* (részlegvezető főorvos, nukleáris medicina szakorvos, ScanoMed Kft.) a PET és PET/CT felvételekért és az azokhoz fűzött részletes leírásokért.

IRODALOM

1. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, Vondrichova H, Calda P, Zikan M, Freitag P, Slama J, Dunder P, Belacek J. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:766–72.
2. Amendola MA, Hricak H, Mitchell DG, Snyder B, Chi DS, Long HJ III., Fiorica JV, Gatsonis C. Utilization of Diagnostic Studies in the Pretreatment Evaluation of Invasive Cervical Cancer in the United States: Results of Intergroup Protocol ACRIN 6651/GOG 183. *J Clin Oncol* 2005;23:7454–59.
3. Lee SI, Catalano OA, Dehdashti F. Evaluation of Gynecologic Cancer with MR Imaging, 18F-FDG PET/CT, and PET MR Imaging. *J Nucl Med* 2015;56:436–43.

4. Fischerova D, Cibula D. Ultrasound in Gynecological Cancer: It is Time for Re-evaluation of Its Uses? *Curt Oncol Rep* 2015;17–28.
5. Chiappa V, Legge DA, Valentini AL, Gui B, Miccò M, Ludovisi M, Giansiracusa C, Testa AC, Valentin L. Agreement of two-dimensional and three-dimensional transvaginal ultrasound with magnetic resonance imaging in assessment of parametrical infiltration in cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:459–69.
6. Alcázar JL, Arribas S, Martínez-Monge R, Matias J. Three-Dimensional Power Doppler Ultrasound for Predicting Response and Local Recurrence After Concomitant Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Carcinoma of the Cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:534–8.
7. Bakay OA, Golovko TS. Use of elastography for cervical cancer diagnostics. *Oncol* 2015;37:139–45.
8. Xie M, Zhang X, Jia Z, Ren Y, Wang W. Elastography, a sensitive tool for the evaluation of neoadjuvant chemotherapy in patients with high-grade serous ovarian carcinoma. *Oncology Letters* 2014;8:1652–6.
9. Lu R, Xiao Y, Liu M, Shi D. Ultrasound Elastography in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Cervical Lesions. *J Ultrasound Med* 2014;33:667–71.
10. Testa AC, Di-Legge A, Virgilio B, Bonatti M, Manfredi R, Mirk P, Ruffini V. Which imaging technique should we use in the follow up of gynaecological cancer? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28:769–91.
11. Deme D, Telekes A. Onkológiai betegek szoros képkalkoló követése – előny vagy hátrány? *Orv Hetil* 2016;39:1538–45.
12. Dhanda S, Thakur M, Kerkar R, Jagmohan P. Diffusion-weighted Imaging of Gynecologic Tumors: Diagnostic Pearls and Potential Pitfalls. *RadioGraphics* 2014;34:1393–416.
13. Son H, Khan SM, Rahaman J, Cameron KL, Prasad-Hayes M, Chuang L, Machac J, Heiba S, Kostakoglu L. Role of FDG PET/CT in Staging of Recurrent Ovarian Cancer. *Radiographics* 2011;31:569–83.
14. Belhocine TZ, Grigsby PW. FDG PET and PET-CT in uterine cancers. *Cancer Therapy* 2005;3:201–18.
15. Mirpour S, Mhlanga JC, Logeswaran P, Russo G, Mercier G, Subramaniam RM. The Role of PET/CT Management of Cervical Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W192–205.
16. Belhocine TZ, Prefontaine m, Lanvin D, Bertrand M, Rachinsky I, Ettler H, Zabel P, Stitt LW, Sugimoto A, Jean-Luc U. Added-value of SPECT/CT to lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in gynecological cancers. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013;3:182–93.
17. Giammarile F, Fani Bozkurt M, Cibula D, Paisa J, Oygen JW, Paredes P, Olmos VR, Sicart VS. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1463–77.
18. Miccò M, Vargas HA, Burger AI, Kollmeier MA, Goldman DA, Park KJ, Abu-Rustum NR, Hricak H, Sala E. Combined pre-treatment MRI and 18F-FDG PET/CT parameters as prognostic biomarkers in patients with cervical cancer. *Eur J Radiol* 2014;83:1169–76.
19. Herrera FG, Prior OJ. The role of PET/CT in cervical cancer. *Front Oncol* 2013;3:1–10.
20. Guise CP, Mowday MA, Ashoorzadeh A, Yuan A, Lin WH, Wu DH, Smaill JB, Ding P, Ding K. Bioreductive prodrugs as cancer therapeutics: targeting tumor hypoxia. *Chin J Cancer* 2014;33:80–6.

A kismedencei vegetatív beidegzés neuroanatómiája

CSIBI NOÉMI DR.¹, RIGÓ JÁNOS JR. DR.¹, LUKOVICH PÉTER DR.², CSEH KATALIN DR.¹, BOKOR ATTILA DR.¹

¹ *Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika*

² *Semmelweis Egyetem, I. Sz. Sebészeti Klinika*

E-posta: cs.noemi88@gmail.com

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A korai cervicalis carcinomák, illetve a mélyen infiltráló endometriosis sebészi kezelésében alkalmazott radikális műtéti beavatkozások súlyos, elsősorban vizeletürítési, székletürítési és szexuális funkciót érintő szövődeményekkel társulnak. Ezek előfordulási gyakoriságának csökkentése céljából több, idegkímélő műtéti technika került kidolgozásra. Az elmúlt tíz év irodalmi eredményei alapján megállapítható, hogy az idegkímélő műtéti technikák alkalmazása az urinalis, colorectalis és szexuális beidegzés megőrzése által a betegek posztoperatív életminősége szempontjából igen kedvező eredményű. Az idegkímélő beavatkozások gyakorlásának alapvető pillére a kismedencei funkcionális anatómia ismerete. Célunk a kismedencei neuroanatómia és az egyes idegfonatok funkciójának ismertetése az idegkímélő műtéti technikát gyakorló munkacsoportok tapasztalatai alapján.

Kulcsszavak: kismedencei vegetatív beidegzés, endometriosis, idegkímélő műtéti technika

■ SUMMARY

In case of the treatment of early stage cervix carcinomas and deep infiltrating endometriosis the radical surgical method leads to severe complications concerning urination, bowel movement and sexual function. For the purpose to lower the rate of these complications several nerve sparing surgical approaches have been introduced. According to the surgical results of the last ten years' literature the practice of nerve sparing technique results in a much better quality of life of these patients concerning their urinary, colorectal and sexual function. The basics for the practice of nerve sparing surgeries is the knowledge of the functional anatomy of the pelvis. The purpose with this article was to describe the neuroanatomy and the function of the nerve fibres localized in the female pelvis, by processing the experience of surgical teams practising different nerve sparing techniques.

Keywords: vegetative innervation, endometriosis, nerve-sparing surgery

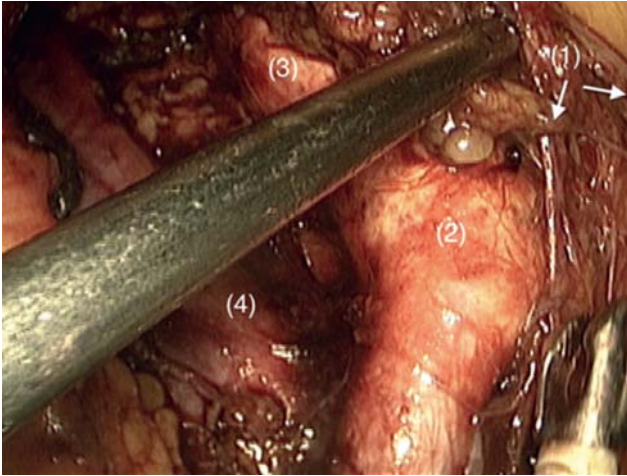
■ BEVEZETÉS

A kismedencei radikális sebészeti beavatkozások a korai cervicalis carcinomák első választandó terápiáját jelentik (1). A mélyen infiltráló endometriosis operatív kezelésének célkitűzése a látható léziók teljes körű eradikálása, mely sok esetben a cervicalis carcinomák műtéteihez hasonló vagy akár azt meghaladó radikalitást kíván (2). Mindkét esetben nagyon sok fiatal nőbeteggel találkozunk, így a sikeres gyógyulás mellett egyre nagyobb hangsúlyt kap a posztoperatív életminőség kérdése. Sajnos a radikális beavatkozások gyakran járnak a vegetatív beidegzés sérüléséből adódóan súlyos urinalis, gastro-intestinalis és szexuális funkciót érintő szövődeményekkel (3-5). Ezek megelőzése, a jobb posztoperatív életminőség biztosítása érdekében idegkímélő műtéti technikát először cervicalis carcinomák kezelése kapcsán alkalmaztak (6).

A mélyen infiltráló endometriosis sebészete az elmúlt évtizedben ugrásszerű fejlődésen ment keresztül. Mivel a betegség diagnózisa a tünetek jelentkezésétől átlagosan 6–11 évet késik, az operátor a műtét során igen gyakran előrehaladott betegségstádiummal szembesül, és a léziók teljeskörű eltávolítása nagy radikalitású beavatkozást tesz szükségessé (7). Ezért napjainkban több endometriosisal foglalkozó munkacsoport is célul tűzte ki a kismedencei neuroanatómia, különböző műtétechnikák részletes ismertetését az idegek megőrzése és az idegek léziójából adódó súlyos posztoperatív szövődemények megelőzése céljából (4, 8-10). A kismedencei vegetatív beidegzés anatómiai alapjainak összefoglalásával, illetve a képletek felkeresését és izolálását elősegítő preparálási technikák ismertetésével kívánunk segítséget nyújtani a radikális műtétet igénylő fiatal nőbetegek jobb posztoperatív életminőségének biztosításához.

■ A KISMEDENCEI VEGETATÍV BEIDEGZÉS STRUKTÚRÁI

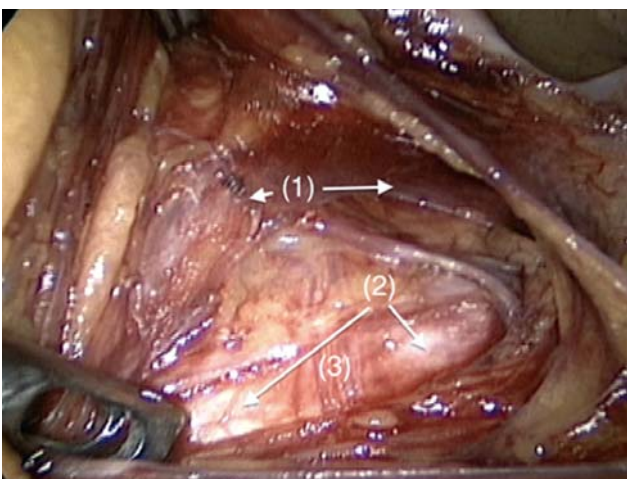
A kismedencei szervek vegetatív beidegzését a plexus hypogastricus superior és inferior látja el. Előbbi a plexus aorticus abdominalis folytatásaként a promontorium előtt száll le, majd n. hypogastricus dexterre és sinisterre oszlik, és caudal és lateral felé haladva sugárizik bele a plexus hypogastricus inferiorba (1. ábra). A plexus hypogastricus inferior a medencei zsigerektől laterálisan helyezkedik el, a rectum, a cervix és



1. ábra.
 (1) plexus hypogastricus superior
 (2) bifurcatio aortae
 (3) a. iliaca communis sinistra
 (4) vena cava inferior

a fornix vaginae magasságában húzódó sagittalis lemezként (8).

A kismedencei szerveket ellátó szimpatikus perikarionok a gerincvelő Th10-L3 szegmentumaiban helyezkednek el, a paraszimpatikus rostok az S2-4 szegmentumokból erednek. A szimpatikus rostok a ggl. mesentericum inferiorban és a plexus aorticus kis dúcaiban, a paraszimpatikus rostok pedig a plexus hypogastricus inferiorban, illetve a zsigerek falában kapcsolódnak át (4, 6, 9). A n. hypogastricus dexter és sinister szimpatikus és szenzoros rostokat tartalmaz, ezek felelősek a húgyhólyag detrusor izomzatának relaxációjáért és a m. sphincter urethrae kontrakciójáért (4, 9). Az S2-4-ből eredő nn. splanchnici az előzőekkel ellentétes irányban hatnak: a detrusor kontrakciójával és az urethrasphincter relaxációjával a hólyagürülésért felelős paraszimpatikus ingert közvetítik, a



2. ábra.
 (1) plexus hypogastricus superior
 (2) promontorium
 (3) az egymás mellett futó a. et v. sacralis media

plexus hypogastricus inferiorba csatlakozásuk révén (4, 9). Ismert, hogy az abdominalis behatolásból végzett kismedencei beavatkozások – idegsérülés esetén – elsősorban a hólyagürülés és a székletürítés zavarához vezetnek, míg a perianalis behatolásból végzett, idegkíméletre nem törekvő műtétek a sphincterbeidegzések sérülésével vizelet- és székletinkontinenciát okozhatnak (8).

PLEXUS HYPOGASTRICUS SUPERIOR, N. HYPOGASTRICUS DEXTER ET SINISTER

A plexus hypogastricus superior egy háromszög alakú fonat, melynek oszlása a Waldeyer-féle praesacralis térben található, a promontorium magassága alatt, a peritoneum által fedetten (4, 10) (2. ábra). Ebből ered a n. hypogastricus dexter et sinister, melyek a mesorectum lateralis széle mentén haladnak lefelé egy 8–10 cm-es szakaszon, majd az uretertől caudalisan és 2–3 cm-re dorsalisán haladnak előre a kétrétegű visceralis fasciában és a lig. sacrouterinum lateralis széléből lépnek be a parametrium állományába (4) (3. ábra).

Preparálási technika: Az ureter és az a. iliaca communis kereszteződésétől 1–2 cm-re medial felé megnyitva a peritoneumot, a plexus hypogastricus superior lateralis része látótérbe hozható (4). A Waldeyer-féle praesacralis tér zsírszövetében distalis irányban haladó tompa preparálással a hypogastricus idegeket a sacrum lateralis részén, az ureterek lefutásától 5–20 mm-re caudalisan identifikálhatjuk (10, 11). A hypogastricus idegek vizualizációja a jobb oldalon technikailag könnyebb tekintettel a bal oldalon elhelyezkedő sigmabélre és a beleket kísérő fiziológias összenövésekre (4).

NN. SPLANCHNICI ÉS A MEDENCEFALI ANATÓMIAI STRUKTÚRÁK

A foramina sacralia pelvina S2-4-es szegmentumaiból erednek a paraszimpatikus beidegzést ellátó idegek, melyek a Douglas-üreg legmélyebb pontjából körülbelül 2–4 cm-re distalisán és lateralisán helyezkednek el (10, 12). Dorsalisán erednek a rectalis nn. splanchnici, melyek a sacralis hypo-



3. ábra.
 (1) n. hypogastricus dexter

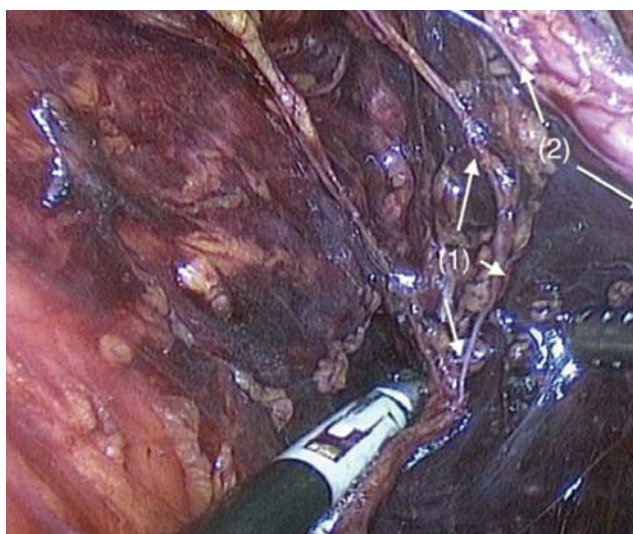
gastricus fasciát átfúrva anasztomizálnak a plexus hypogastricus inferiorral a rectum szintjében; míg a vesicalis nn. splanchnii ventralisabban erednek, vertikálisabb lefutást mutatnak a sacralis hypogastricus fascia lateralis oldalán haladva, majd ezek is anasztomizálnak a plexus hypogastricus inferior vagina, illetve hólyag szintjében elhelyezkedő részével (8).

Preparálási technika: A medialis pararectalis térbe a lig. latum uteri hátsó lemezén keresztül juthatunk, majd a retrorectalis térben laterocaudalis irányban folytatva a preparálást – követve a sacrum görbületét – a sacralis S2-4 paraszimpatikus plexusok láthatóvá válnak (10).

PLEXUS HYPOGASTRICUS INFERIOR

A plexus hypogastricus inferior a n. hypogastricus dexter és sinister szimpatikus, továbbá a nn. splanchnici pelvini paraszimpatikus rostjainak anasztomózisából képzett, sagittális sűrű fonat, amely a vagina dorsolateralis és a rectum anterolateralis része között helyezkedik el, a rectalis lateralis szalagoktól ventralisan és caudalisan (10, 11). Mérete körülbelül 15–20×10–20 mm-es, és keresztezi az a. és v. rectalis media (11).

Preparálási technika: Idegkímélő műtéti technika alkalmazása esetén a sacroterin szalagok izolálását és az ureterek kipreparálását követően, az uterust az isthmus magasságában anterior irányba billentve a plexus az ureterekkel párhuzamos lefutást mutatva látótérbe hozható (9). Sacrouterin szalag resectio szükségessége esetén azt peritoneum borításától megszabadítva, az ideglefutást az előzőekben ismertetett módon követve a lateralis, nervosus állomány intaktsága biztosítható és *Trimbos és munkatársainak* ajánlása szerint a medialis, fibrosus állomány mentén a resectio biztonsággal elvégezhető (9) (4. ábra).



4. ábra.

- (1) plexus hypogastricus inferior sinister
- (2) lig. sacrouterinum sinister

■ TÁJANATÓMIA – AZ ANTERIOR, LATERALIS ÉS POSTERIOR PARAMETRIUM ANATÓMIÁJA

Napjaink új nómenklatúrája anterior, lateralis és posterior parametriumot különböztet meg. Az anterior parametrium a vesicouterin és vesicocervicalis teret jelenti, mely a hólyag lepreparálását követően válik láthatóvá. Az ureter mediocranialis és laterocaudalis részre osztja (11). A lateralis parametrium a paravesicalis és pararectalis terek megnyitását követően válik láthatóvá. A lig. cardinale tartalmazza az uretertől cranialisan elhelyezkedő a. uterinát és az azt kísérő v. uterina superficialist. Az ettől caudalisan elhelyezkedő paracervix cranialis és caudalis részre osztható: előbbi lymphovascularis, utóbbi neuralis elemeket tartalmaz, melyek között a határt a v. uterina profunda képezi (11). A posterior parametrium további három részre tagolható: cranialis (sacrouterin szalag), caudalis (rectovaginalis tér), továbbá lateralis rész (lateralis rectalis szalagok). A cranialis részt a cervix–isthmus határa és a sacrum ventralis felszíne között húzódó sacrouterin szalag alkotja. Caudalis része a rectovaginalis szalag, mely a hüvely dorsalis és a rectum anterior falát köti össze, és mélységét tekintve egészen a medencefenékgig terjed. Lateralis részét a lateralis rectalis szalagok adják, melyek a sacrum S2-4 közötti régiójától és a m. pyriformist és m. obturator fedő fasciájától a rectum visceralis peritoneumáig és az ahhoz csatlakozó mesorectumig terjednek (11).

A Douglas legmélyebb pontjától 1–2 cm-re caudalisan helyezkednek el a lateralis rectalis szalagokban futó nn. splanchnici, melyek 3–5 fonatból állnak és a nn. hypogastricikkal anastomosist képezve képezik a plexus hypogastricus inferiort.

A plexus efferens rostjai három fonatba rendeződnek: a medialis, rectalis fonat az a. v. rectalissal a végbél felé halad, a cranialis fonat a lig. cardinaleban – a lateralis parametrium cranialis részében – haladva cervicalis és uterinaris efferenciát biztosítja, az anterior fonat pedig caudalis irányú lefutással a hüvely és a hólyag, továbbá az anterior parametrium vegetatív beidegzéséért felelős (6, 11).

■ ANATÓMIAI MEGFONTOLÁSOK BÉLRESECTIO SZÜKSÉGESSÉGE ESETÉN

Mindkét oldali ureter biztos identifikálása után, a praesacralis tér megnyitását követően szisztematikusan felfelé haladva a plexus mesentericus inferior felkereshető, egészen az a. mesenterica inferior aortából történő eredéséig (4, 10). A magasabb régióban elhelyezkedő szimpatikus idegek vizualizációja DIE gastrointestinalis lokalizációja esetén nem kerülhető el, hiszen bélresectio szükségessége esetén, az a. és v. mesentericák ellátása előtt, azok ventralis irányba történő felszabadításával és mobilizálásával biztosítható a plexus mesentericus inferior konzerválása (10).

Distalisabb bélresectio esetén, a belek teljes mobilizációja érdekében a medialis (Okabayashi) és a lateralis (Latzko) pararectalis tér feltárására van szükség. Az Okabayashi-tér medialis határa a rectouterin szalag, lateralis határa a mesoureter, mely a Latzko-tér mediális határát képezi, lateralis széle pedig az a. iliaca interna. A medialis pararectalis térbe a lig.

latum uteri hátsó lemezén keresztül juthatunk (10). Rectum-resectio esetén a hypogastricus szimpatikus fonatok és az ureterek vizualizációját követően a mesorectum mentén az Okabayashi-tér aljág lefelé haladva, a plexus hypogastricus rostjait a sacrouterin és a rectovaginalis szalagoktól leválasztva, a bélresectio a hypogastricus idegek és a sacralis paraszimpatikus plexusok megőrzése mellett biztonsággal elvégezhető. Fontos, hogy a mesorectum lefogása a rectumhoz közel kell, hogy történjék a hypogastricus idegek középső és distális részének, illetve a lehető legtöbb paraszimpatikus ideg védelmének érdekében (10). Az említett anatómiai megfontolásokat figyelembe véve idegsérülés csupán az eltávolítandó bélszakasz területén várható, így jelentős rectalis denervációval nem kell számolnunk (10).

■ ANATÓMIAI MEGFONTOLÁSOK A HÁTSÓ PARAMETRIUM ÉRINTETTSÉGE ESETÉN

A lateralis és hátsó parametrium, a lig. cardinale, a lig. uterosacrale, a lig. rectovaginale, továbbá a lateralis rectalis szalagok érintettsége esetén az idegkímélő technika kulcs lépését képezi a hypogastricus idegek plexus hypogastricussal történő anastomosisának identifikálása, mely a rectum anterolateralis határán, a hátsó parametrium által fedetten keresendő (10). A lig. cardinale biztonságos resectiója előtt az a. hypogastrica ágainak, különös tekintettel az a. uterina identifikálása is szükséges (10). A hátsó parametrium szalagjainak dissectiójához az ureter lateralis irányú mobilizálása szükséges. A sacrouterin szalag resectiójának szükségessége esetén a plexus hypogastricus vizualizációját követően a szalag átvágása a medialis szakaszon biztonsággal elvégezhető (9). Amennyiben a posterior parametrium mélyebb régióját is érinti az endometriosis, akkor a rectum medialis irányú és az inferior hypogastricus plexus lateralis irányú mobilizációja által végezhető csak el a léziók biztonságos resectiója (10). A rectalis lateralis szalagok resectiója esetén figyelmet érdemel, hogy a rectum anterolateralis részéhez a sacralis paraszimpatikus rostok igen közel futnak, így csak ezek, illetve a plexus hypogastricus inferior rostjainak preparálását és látótérbe hozását követően, a szalagok mediális irányba mozdítása mellett lehet az idegkímélő resectiót elvégezni (10). Amennyiben a rectovaginalis spatium is érintett, annak biztonságos eltávolítása érdekében a peritoneum megnyitását követően tompán laterocaudalis irányban kell preparálnunk az uterosacralis szalag alatt, majd onnan mélyen lateromedialis irányban haladva kell megkerülnünk az endometrioticus csomót az ép perirectalis zsírszövetben haladva. Ekkor az eltávolításra kerülő szövet csak a cervixhez és a rectum anterior falához kapcsolódik, a cervixről óvatos intrafascialis preparálással leválászható. Amennyiben hüvelyfali infiltrációt is észlelünk, a csomó épben történő eltávolítása csupán hüvelyfali resectióval lehetséges (10).

Anterior parametrialis érintettség esetén további tompa preparálással látótérbe hozható a plexus hypogastricus inferior distalis része, mely az uretertől lateralisan és caudalisan helyezkedik el. A vesicouterin szalag teljes átvágása csak ezt követően tekinthető biztonságosnak, melyhez az ureter hólyagig történő teljes preparálása és szabaddá tétele is szükséges (10).

■ ANATÓMIAI MEGFONTOLÁSOK MEDENCEFALI INFILTRÁCIÓ ESETÉN

A nn. splanchnici, a n. ischiadicus és a n. pudendus infiltrációja esetén a plexus sacralis látótérbe hozása érdekében a peritoneumot az uretertől medialisán, a sacrouterin szalagtól lateralisan nyitjuk meg (13). Az Okabayashi-térben laterocaudalis irányú tompa preparálással, a hypogastricus fascia megnyitását követően a m. pyriformis felszínén a plexus sacralis S1 gyök látótérbe hozható, majd további distalis irányú preparálással az S2-3 is kipreparálható (13). Az utóbbiakból kilépő finom idegfonatok splanchnicus idegek, melyek kímélete a paraszimpatikus beidegzés megőrzése érdekében kiemelt jelentőségű (13). A distalis irányú preparálás során az a. hypogastrica kisebb ágai és az a. obturatoria feláldozhatók, ugyanakkor különös figyelmet kell fordítani a glutealis és pudendalis érképletek megőrzésére (11, 12). Amennyiben a n. pudendust is érinti az infiltráció, esetenként a lig. sacrospinusum átvágása is szükségessé válhat (11, 12).

Nem kétséges, hogy az idegkímélő technika speciális eszköz-igénye és az operátor speciális képzettségének szükségessége miatt nem lehet általános elvárás a magyar nőgyógyászati osztályokon. Ugyanakkor a fiatal életkorban diagnosztizált cervicalis carcinomák, illetve a mélyen infiltráló endometriosisban szenvedő fiatal nőbetegek emelkedő száma miatt, e betegek posztoperatív életminőségének optimalizálása céljából a kismedencei neuroanatómiát részletesen ismerő, idegkímélő műtéti technikában jártas, megfelelő felszereléssel rendelkező centrumokra van szükség.

IRODALOM

1. Garabedian C, Merlot B, Bresson L, Tresch E, Narducci F, Leblanc E. Minimally Invasive Surgical Management of Early-Stage Cervical Cancer: An Analysis of the Risk Factors of Surgical Complications and of Oncologic Outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:714-21.
2. Wolthuis AM, Tomassetti C. Multidisciplinary laparoscopic treatment for bowel endometriosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:53-67.
3. Meuleman C, Tomassetti C, Wolthuis A, Van Cleynenbreugel B, Laenen A, Penninckx F, Vergote I, D'Hoore A, D'Hooghe T. Clinical outcome after radical excision of moderate-severe endometriosis with or without bowel resection and reanastomosis: a prospective cohort study. *Ann Surg* 2014;259:522-31.
4. Kavallaris A, Banz C, Chalvatzas N, Hornemann A, Luedders D, Diedrich K, Bohlmann M. Laparoscopic nerve-sparing surgery of deep infiltrating endometriosis: description of the technique and patients' outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284: 131-5.
5. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Buyens A, Van Cleynenbreugel B, Fieuws S, Penninckx F, Vergote I, D'Hooghe T. Clinical outcome after CO(2) laser laparoscopic radical excision of endometriosis with colorectal wall invasion combined with laparoscopic segmental bowel resection and reanastomosis. *Hum Reprod* 2011;26: 2336-43.
6. Fujii, S. Anatomic identification of nerve-sparing radical hysterectomy: a step-by-step procedure. *Gynecol Oncol* 2008;111(2 Suppl):S33-41.
7. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama C. M, Fassbender A, Bokor A, Schols D, Huskens D, Meuleman C, Peeraer K, Tomassetti C, Gevaert O, Waelkens E, Kasran A, De Moor B,

D'Hooghe T. M. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Hum Reprod 2012;27:2698-711.

8. Possover M, Quakernack J, Chiantera V. The LANN technique to reduce postoperative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery. J Am Coll Surg 2005;201:913-7.

9. Volpi E, Ferrero A, Sismondi P. Laparoscopic identification of pelvic nerves in patients with deep infiltrating endometriosis. Surg Endosc 2004;18:1109-12.

10. Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi M. L., Roviglione G, Minelli L. Ruffo G. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the

Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. Surg Endosc 2012;26:2029-45.

11. Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G, Ruffo G. Neuro-anatomy of the posterior parametrium and surgical considerations for a nerve-sparing approach in radical pelvic surgery. Surg Endosc 2013;27:4386-94.

12. Ceccaroni M, Clarizia R, Alboni C, Ruffo G, Bruni F, Roviglione G, Scioscia M, Peters I, De Placido G, Minelli L. Laparoscopic nerve-sparing transperitoneal approach for endometriosis infiltrating the pelvic wall and somatic nerves: anatomical considerations and surgical technique. Surg Radiol Anat 2010;32:601-4.

13. Zanatta A, Rosin MM, Machado RL, Cava L, Possover M. Laparoscopic dissection and anatomy of sacral nerve roots and pelvic splanchnic nerves. J Minim Invasive Gynecol 2014;21:982-83.

FŐ TÉMÁK

1. Cervical cancer epidemiology in Europe
2. New tools in cervical cancer screening
3. Practical aspects of colposcopy
4. Primary prevention of cervical cancer- Vaccination
5. Treatment and follow up of CIN

MEGHÍVOTT KÜLFÖLDI ELŐADÓK

Christine Bergeron	Simon Leeson
Charles Redman	

TUDOMÁNYOS - SZERVEZŐ BIZOTTSÁG

Koiss Róbert (elnök)	Járay Balázs
Adorján Gusztáv	Vesna Kesic
Maggiorino Barbero	Simon Leeson
Böszte Péter	Pálfalvi László
Drazen Butorac	Pete Imre
Goran Dimitrov	Charles Redman
Göcze Péter	Rigó János
Christine Bergeron	Spela Smrkolj

HELYSZÍN

Budapest Marriott Hotel
1052 Budapest Apáczai Csere János u. 4.

A továbbképzést a Budapest Marriott Hotelben rendezzük, ahol a vendéglátás árai összhangban vannak a GYEMSZI és az Innovatív Gyógyszergyártók Egyesülete ajánlásával.

AKKREDITÁCIÓ

A továbbképzést a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar akkreditálja. Kreditpont-értéke az OFTEX-portálon (várhatóan július végétől) megtekinthető.

TUDOMÁNYOS INFORMÁCIÓ

Dr. Koiss Róbert Ph.D.
Szent István Kórház Nőgyógyászat
H-1096 Budapest, Nagyváradi tér 1.
E-mail: koiss.robort@eszszk.hu

SZERVEZÉSI INFORMÁCIÓ

Bagdi Károly
Convention Budapest Kft.
H-1036 Budapest, Lajos u. 66.
Fax: 06 1 299 0187, mobil: 06 30 996 7091
E-mail: kbagdi@convention.hu

**ONLINE REGISZTRÁCIÓ:
WWW.CONVENTION.HU**

**NEMZETKÖZI
KOLPOSZKÓPOS
ÉS MÉHNYAKSZÜRÉS
TOVÁBBKÉPZŐ
TANFOLYAM**

**2016. november 25-26. | Marriott Budapest
www.convention.hu**

Az endometriosis és a daganatos megbetegedések

BRUBEL RÉKA DR., BOKOR ATTILA DR., DOBÓ NOÉMI DR., CSIBI NOÉMI DR.,
RIGÓ JÁNOS JR. DR.

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

E-posta: brubel.reka@noi1.sote.hu

■ ÖSSZEFOGLALÁS

Az endometriosis a fogamzóképes korban lévő nők 10–15%-át érinti, egy jóindulatú betegség, melyben endometriumszerű szövet található a méh üregén kívül. Főbb tünetei a krónikus kismencedei fájdalom, a fájdalmas közösülés, a fájdalmas menstruáció és a meddőség. Az endometriosis betegség egyes tulajdonságai rosszindulatú sajátosságot mutatnak. Ezért vizsgálták összefüggését petefészekrák, emlőrák és méhtrák, valamint egyéb nem nőgyógyászati daganatok kialakulása között. Valódi kapcsolatot azonban csak a petefészekrák bizonyos formái esetében lehet kimutatni.

Kulcsszavak: malignus tumorok, endometriosis

■ SUMMARY

Endometriosis affects 10-15% of women in the reproductive age, it is a benign disease, when endometrial-like tissue is outside the uterine cavity. It's leading symptoms are chronic pelvic pain, dyspareunia, dysmenorrhoea and infertility. Certain features of endometriosis indicate malign distinctions. Therefore was the connection between endometriosis and ovarian-, endometrial-, and breast cancer widely investigated. Detectable association can only be shown in some histological forms of ovarian tumor.

Keywords: malignant cancer, endometriosis

Az endometriosis egy jóindulatú nőgyógyászati elváltozás, melyben endometriumszerű szövet található a méh üregén kívül, elsősorban a hashártyán vagy a petefészkekben. A fogamzóképes korban lévő nők 10–15%-át érinti, vezető tünetei közé tartozik a krónikus kismencedei fájdalom, a dyspareunia, a dysmenorrhoea és az infertilitás (1). A krónikus kismencedei fájdalommal vagy meddőséggel küzdő, reprodukív korban lévő nők körülbelül 90%-a küzd valamilyen stádiumú endometriosisal (2, 3). A betegek egy része tünetmentes, ezen felül a betegség súlyossága nem korrelál a tünetek mértékével (4). Az endometriosis kórereditét tekintve számos lehetséges teória létezik, mint a retrográd menstruáció, a coeloma eredetű sejtek metaplasziája, embrionális sejt maradványok, nyirok- és

vascularis disseminatio, illetve iatrogén eredet, azonban legvalószínűbb, hogy az etiológiája multifaktoriális (5, 6).

Az endometriosisnak klinikailag három megjelenési formája különíthető el. Peritonealis endometriosis esetében az endometriumszerű szövet a kismencedei hashártyán vagy a petefészkek felszínén helyezkedik el. Másik formája az ovarialis endometriosis, mely csokoládé-cysta formájában jelenik meg. Ha a peritonealis felszín alatt 5 mm-t meghaladó mélységben infiltrál az endometrium-szerű szövet, mélyen infiltráló endometriosisnak (DIE) nevezzük. Ha az endometriosis utóbb említett formája zsír- és fibromuscularis szövetrel keveredve a végbél és a hüvely között helyezkedik el, rectovaginalis csomóról beszélünk (7). Jóllehet, az endometriosis egy jóindulatú betegségnek tartjuk, mégis egyes tulajdonságai rosszindulatú sajátosságot mutatnak. Mint például határokat nem respektáló növekedési tendencia, fokozott érújdonképződés, apoptosissal degeneráló sejtek számának csökkenése, illetve a nemcsak lokális, hanem ritkább esetben az extraperitonealis terjedés. A malignus léziók tulajdonságaival ellentétben, azonban az endometriosis nem mutat folyamatos proliferációs hajlamot, vagy katabolizmust, és ritkán halálos (8). Fontos kiemelni, hogy az endometriosis egy gyulladásos folyamattal járó állapot, mely fokozott kockázatot jelenthet rosszindulatú elváltozások kialakulásához. Molekuláris vizsgálatok bizonyították, hogy endometriosisban szenvedő nők hasüregi folyadékában macrophagok, gyulladásos citokinek, mint a TNF α , IL β , IL6 mennyisége emelkedett (9-11). Ezen citokinek szintjének szignifikáns emelkedése volt megfigyelhető például epithelialis petefészekdaganat sejtkultúrákban is (12).

Az ösztrogén jelenléte, főleg bizonyos hiperösztrogén állapotok, csökkent aromatázaktivitás és növekedett ösztrodiol-expresszió jelentősen befolyásolja az ectopiás endometrioticus szigetek proliferatív aktivitását, illetve a gyulladás által indukált sejtproliferáció nagy kockázatot jelent az atípusos endometriosis kialakulásában (13-15), mely szövettani tulajdonságait tekintve – mint a nagy hyperchromaticus sejtmag, megnövekedett sejtmag-citoplazma arány (16) – sem egyértelműen benignus, sem malignus elváltozásnak tekinthető.

Egyes közlemények szerint az atípusos endometriosisból kialakuló endometriosis-asszociált malignus elváltozások (EAM) egy köztes állapot a rák kialakulása előtt. Emellett,

számos genetikai változás, mint az ugyanazon allélok heterozigóta formájának elvesztése (loss of heterozygosity), PTEN (Phosphatase and tensin homolog), ARID1A (AT-rich interactive domain-containing protein 1A), és p53 mutáció megtalálható mind az endometriosisban, mind az EAM-ben (17-19).

Az endometriosis asszociált malignus elváltozások körülbelül 80%-a az ovariumban található, míg 20% extragonadalis elhelyezkedésű, mint például belek, rectovaginalis septum, hasfal, pleura (20).

Az endometriosisban szenvedő nők között két-háromszor gyakrabban fordulnak elő epithelialis eredetű ovarialis rosszindulatú daganatok (3, 21).

A petefészekrák jár a legnagyobb mortalitással a nőgyógyászati daganatos megbetegedések közül. Ennek oka, hogy a betegség aszimptomatikus és korai stádiumban nehezen diagnosztizálható. Először 1925-ben *Sampson és munkatársai* írtak a lehetőségről, hogy petefészekrák kialakulhat endometriosisból (22).

Molekuláris és hisztopatológiai tulajdonságok alapján a petefészekrákok öt fő kategóriába csoportosíthatók: high-grade serosus, endometrioid, világos sejtes, mucinosus és low-grade serosus carcinomák. A leggyakoribb altípus a high-grade serosus carcinoma (70%), endometrioid (10%) és a világos sejtes (10%). Az endometrioid, illetve a világos sejtes carcinomák általában korai stádiumú betegségek, jól differenciáltak (23). Az endometriosis-asszociált malignus elváltozások az utóbbi két szövettani alcsoportba tartoznak (24, 25).

Több tanulmány is igazolta, hogy endometrioid és világos sejtes carcinomás esetek megközelítőleg felében atípusos endometriosis lézió is jelen volt a vizsgált személyekben. *Ogawa és munkatársai* 127 petefészekdaganatban szenvedő beteg esetében 37 betegnél diagnosztizáltak endometriosis is: ezeknél a betegeknél 70%-ban igazolódott világos sejtes carcinoma (70%), 43%-ban endometrioid carcinoma, 7%-ban serosus adenocarcinoma, és egyetlen esetben sem igazolódott mucinosus carcinoma. 33 esetben igazolódott hisztopatológiailag típusos endometriosis, míg 29 esetben atípusos endometriosis volt tapasztalható. (25 esetben mindkettő jelen volt). Típusos endometriosisból atípusossá történő átalakulás 22 esetben volt jelen, míg atípusosból carcinomává történő átalakulás 23 esetben. Egyetlen esetben figyeltek meg típusos endometriosis-carcinoma átalakulást (26).

Összefoglalva, bizonyos endometriosisban szenvedő betegek esetén a hisztopatológiai átalakulás endometriosisból epithelialis petefészekdaganattá a következő lépésekben írható le: (I) típusos vagy atípusos endometriosis, (II) epithelialis petefészekdaganat endometriosisal, (III) teljes átalakulás endometrioid carcinomává (hormonális és gyulladáshoz vezető folyamatok hatására) vagy világos sejtes carcinomává (menstruációk, oxidatív stressz hatására kialakult akut gyulladáshoz vezető folyamatok hatására) (27).

Endometriosisban és EAM-ben szenvedő pácienseknél számos kutatás vizsgálta a kockázati tényezőket. *Kobayashi és mtsai* tanulmánya alapján az endometriosisos betegek petefészekdaganatának kialakulásában mind az endometrioma mérete, mint a postmenopausa állapot egymástól függetlenül prediktív faktorként szerepelnek (28). *Zanetta és mtsai* kutatása szerint kockázati tényező jelent EAM kialakulásában a hiperösztrógen állapot, az obesitas, a méheltávolítás utáni hormonpótló kezelés (29). Más kutatások szerint azonban mind a hormonális fogamzásgátlás, a terhesség, a hysterectomia, a petevezető leköttése csökkenti a petefészekdaganat kialakulásának kockázatát endometriosisban szenvedő betegek esetében (30, 31). Több munkacsoport is leírta, hogy azon petefészekrákban szenvedő betegek, akiknél a rosszindulatú petefészek folyamattal egyidőben endometriosis is diagnosztizáltak, betegségük jobb prognózisa lett, mint az endometriosis nélküli ovariumtumoros betegek esetében (27, 32, 33).

Más daganatos megbetegedések gyakoriságát is vizsgálták endometriosisban szenvedő nők esetében.

Endometriumcarcinoma kialakulásában kockázati tényezőt jelent a megnövekedett testtömegindex, a vérben keringő magas ösztrogénszint, az ovulációdisszfunkció, melyek közül számos jelen lehet endometriosisban is (3, 34). Bár nagy összefogó tanulmányok pozitív kapcsolatot vélelmeztek az endometriosis és az endometriumcarcinoma között, tekintettel arra, hogy az endometriosisnak, illetve bizonyos nőgyógyászati rosszindulatú folyamatoknak számos közös kockázati tényezője van, további vizsgálatok szükségesek a közös tényezők kizárása céljából.

Az emlődaganat a leggyakrabban előforduló nőgyógyászati daganatos megbetegedés. Az endometriosisos betegek eltérő hormonális és gyulladásos milióval rendelkeznek, mely alapot adott emlődaganat előfordulási gyakoriságának vizsgálatára ezen betegek esetében. Kimutatták, hogy azoknál az endometriosisos nőknél, akiket korábban meddség miatt is kezeltek, nagyobb eséllyel alakul ki jóindulatú emlődaganat (35).

Mogensen és mtsai kutatásában endometriosis és emlőrák kialakulásának kockázata között nem találtak összefüggést, azonban azon nők esetében, akiknél 50 éves kor után fedezték fel az endometriosisot az emlőrák kockázata növekedett (36).

Számos szerző vetette fel az endometriosis és egyéb nem nőgyógyászati daganatok, mint melanoma, agy-, pajzsmirigy-, vesetumor kapcsolatát, azonban további kutatások szükségesek a probléma tisztázására (3).

Összességében elmondható, hogy valódi összefüggést endometriosis és daganatos megbetegedések között csak petefészekrák esetében találtunk. Az endometriosisban szenvedő nők esetében két, háromszor nagyobb az epithelialis petefészekdaganatok kialakulásának esélye, mint a normál populációban (21). Figyelembe véve az endometriosis fentebb említett tulajdonságait, elengedhetetlen a páciens tájékoztatása az

endometrioid, illetve világos sejtes petefészek-daganatok kialakulásának fokozott kockázatáról.

IRODALOM

- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.
- 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;101:331-41.
- Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader AN. Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2017;35:110-6.
- Roman H, Ness J, Cuciu N, Bridoux V, Gourcerol G, Leroi AM, Tuech JJ, Ducrotté P, Savoye-Collet C, Savoye G. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod* 2012;27:3440-9.
- Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993;328:1759-69.
- Gazvani R, Templeton A. New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76:117-26.
- Meuleman C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Beks N, D'Hooghe T. Outcome after multidisciplinary CO₂ laser laparoscopic excision of deep infiltrating colorectal endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2009;18:282-9.
- Swiersz LM. Role of endometriosis in cancer and tumor development. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:281-92.
- Kats R, Collette T, Metz CN, Akoum A. Marked elevation of macrophage migration inhibitory factor in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:69-76.
- Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, OdemRR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 1988;50:573-9.
- Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:593-7.
- Szlosarek PW, Grimshaw MJ, Kulbe H, et al. Expression and regulation of tumor necrosis factor alpha in normal and malignant ovarian epithelium. *Mol Cancer Ther* 2006;5:382-90.
- Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol* 2012;124:164-9.
- Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril* 1999;72:961-9.
- Ness RB. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:280-94.
- Thomas EJ, Campbell IG. Molecular genetic defects in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50(suppl 1):44-50.
- Vigano P, Somigliana E, Chiodo I et al. Molecular mechanisms and biological plausibility underlying the malignant transformation of endometriosis: a critical analysis. *Hum Reprod Update* 2006; 12:77-89.
- Martini M, Ciccarone M, Garganese G et al. Possible involvement of hMLH1, p16(INK4 a) and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. *Int J Cancer* 2002;102:398-406.
- Nezhat F, Cohen C, Rahaman J et al. Comparative immunohistochemical studies of bcl-2 and p53 proteins in benign and malignant ovarian endometriotic cysts. *Cancer* 2002;94:2935-40.
- Krawczyk N, Banys-Paluchowski M, Schmidt D, Ulrich U, Fehm T. Endometriosis-associated malignancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76:176-81.
- Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril* 2004; 82:405-14.
- 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.
- McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420-32.
- Pearce CL, Templeman C, Rossing MA et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385-94.
- Kim HS, Kim TH, Chung HH et al. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:1878-90.
- Ogawa S, Kaku T, Amada S, et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2000;77(2):298-304.
- Acién PI, Velasco I, Acién M, Capello C, Vela P. Epithelial ovarian cancers and endometriosis *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:126-35.
- Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:37-43.
- Zanetta GM, Webb MJ, Li H et al. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol* 2000;79:18-22.
- Modugno F, Ness RB, Allen GO et al. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:733-40.
- Merritt MA, De Pari M, Vitonis AF et al. Reproductive characteristics in relation to ovarian cancer risk by histologic pathways. *Hum Reprod* 2013; 28:1406-17.
- Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS: Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010;171:45-53.
- Melin A, Lundholm C, Malki N, Swahn ML, Sparen P, Bergqvist A: Endometriosis as a prognostic factor for cancer survival. *Int J Cancer* 2011;129:948-55.
- Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 2009;114:121-7.
- Farland LV, Tamimi RM, Eliassen AH, Spiegelman D, Hankinson SE, Chen WY, Missmer SA. Laparoscopically Confirmed Endometriosis and Breast Cancer in the Nurses' Health Study II. *Obstet Gynecol* 2016;128:1025-31.
- Mogensen JB, Kjær SK, Møllerkjær L, Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol* 2016;143:87-92.