

## Az endometriosis etiológiája, klinikai jellemzői, megelőzése és kezelése

FÜLÖP VILMOS DR.<sup>1</sup>, BOKOR ATTILA DR.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Szülészeti-nőgyógyászati Osztály, Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

E-posta: fvilmos@gmail.com

### ■ ÖSSZEFOGLALÁS

Az endometriosis egy multifaktoriális betegség, ami leginkább a fogamzóképes korú nőket érinti, és dysmenorrhoeával, krónikus kismencedei fájdalommal, dyspareuniával, dyschesiával, illetve meddőséggel társul. A betegséget az endometrialis szövetek ectopiás helyen történő jelenléte és növekedése jellemzi. Hazánkban kb. 180 000, 15 és 39 év közötti nőt érint. A betegség kialakulásában a *Sampson* által leírt transzplantációs elmélet, a retrográd menstruáció széles körben elfogadott mechanizmus. Az utóbbi időben a gyulladást fontos tényezőnek tartják az endometriosis kórereditében. A gyulladást bakteriális endotoxinok is kiválthatják. Úgy tűnik azonban, hogy a nemi szervi vírusfertőzések visszaszorítják a gyulladást immunválaszt a méhnyakcsatornában, ami immunszuppresszív környezetet hoz létre, így kulcsszereplői a perzisztáló intracervicalis és felszálló (aszendáló) nemi szervi és kismencedei hashártyafertőzéseknek. Fontos körülmény, hogy a vírusfertőzésekben (pl. HPV) a proangiogén és mitogén hatásokkal rendelkező VEGF túlzott kifejeződését észlelték a betegekben. Alsó nemi szervi fertőzések eseteiben jelentősen nagyobb a kockázata az endometriosis kifejlődésének. Kimutatták, hogy az intrauterin mikrobás kolonizáció, amit szubklinikus méhfertőzésnek tartanak, sokkal gyakoribb endometriosisos nőkben, mint az egészséges kontrollcsoportban. A női nemi hormonok változó koncentrációi jelentős hatást gyakorolnak ezen fertőzések kifejlődésére. Ezek az adatok felhívják a figyelmet az alsó nemi szervi vírusfertőzések elleni védekezés továbbfejlesztésére (pl. vírus ellenes vakcinációval) és a hüvelyi bakteriális fertőzések gondos kezelésére, az endometriosis megelőzésében.

*Kulcsszavak:* endometriosis, cervicalis vírusfertőzés, felszálló bakteriális fertőzés, méhen belüli bakteriális kolonizáció

### ■ SUMMARY

#### THE ETIOLOGY, CLINICAL FEATURES, PREVENTION AND TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

Endometriosis is a multi-factorial disease, mostly affecting women of reproductive age and is associated with dysmenorrhoea, chronic pelvic pain, dyspareunia, dyschesia and infertility. Endometriosis is defined by the presence and growth of endometrial tissue on ectopic sites. Between 15-39 years of age 180000 patients are affected by this disease in Hungary. The most widely accepted hypothesis is Sampson's transplantation theory, the retrograde menstruation in the pathogenesis of endometriosis. Inflammation can also be triggered by bacterial endotoxins. It appears that genital viral infections down-regulate the pro-inflammatory response in the cervix and induce immunosuppressive environment, therefore may play a key role in the persistent intracervical and ascending genital and pelvic peritoneal infections. It is important that VEGF with its potent pro-angiogenic and mitogenic effect was found to be significantly over-expressed in patients with viral (eg. HPV) infections. Lower genital tract inflammation/infections significantly increase the risk of developing endometriosis. It was shown that intra-uterine microbial colonization, a subclinical infection, significantly greater in women with endometriosis than in the healthy control group. The varying concentrations of female sex hormones have significant effects on the development of these infections. These findings provide the importance of the improved control of lower genital tract infection (eg. anti-viral vaccination) and of careful treating of vaginal infections for preventing endometriosis.

*Keywords:* endometriosis, cervical viral infection, ascending bacterial infection, intra-uterine bacterial colonization

### ■ BEVEZETÉS

Az endometriosis többtényezős betegség, amely leginkább a fogamzóképes korú nőket érinti és fájdalmas havivérzéssel,

közösüléssel, idült kismencedei fájdalommal, nehézkes székeléssel és meddőséggel társul. A betegséget a méhnyálkahártya méhen kívüli jelenléte és növekedése jellemezi. A méhnyálkahártya telepei leginkább a női kismencedében található (petefészkekben, hashártyán, uterosacralis szalagokon, a Douglasz-szakban és a hüvely-végbél sövényben). A tünetmentes nők között az endometriosis előfordulási gyakorisága 2–22%, míg a dysmenorrhoeás nők között 40–60% (1). Ez a betegség a medencei fájdalom leggyakoribb okozója, a meddő nők 13–33%-ában fordul elő (2). Bár az endometriosis a leginkább tanulmányozott nőgyógyászati betegségek közé sorolják (3), ismereteink a betegség kórereditéről és kialakulásáról még mindig hiányosak. A betegség kialakulásában a *Sampson* által már a 1920-as évek elején leírt áthelyeződés elmélet, a „retrográd menstruáció” széles körben elfogadott; ez a méhnyálkahártya sejteji rendellenes elhelyezkedésének legjobb modellje (4). Azonban ez sem magyarázza meg azt a tényt, hogy a kóros helyen jelen lévő sejtek az endometriosisos nőkben élve maradnak, míg az egészségesekben nem. *D’Hooghe és munkatársai* (2) immunológiai/gyulladásos kórereditet feltételeznek, mivel kimutatták az aktivált makrofágok, citokinek, T- és B-sejtek fokozott jelenlétét (2). A leöklődő méhnyálkahártya foszlányai lerakódnak a hasüregben, beagyazódnak, szaporodnak, majd endometriosisos elváltozásokká fejlődnek. Az endometriosis kifejlődését a hasüregi folyadékban (PF) lévő endometrialis sejtek mennyisége és minősége, az immunfaktorok, köztük a PF megnövekedett gyulladásos aktivitása, a károsodott immunfelismerés, a méhnyálkahártya-sejtek elpusztítása és az ellenanyagok képződése befolyásolhatja. Hazánkban a betegség kb. 180 000, 15 és 39 év közötti nőt érint (5).

### ■ AZ ENDOMETRIOSIS KÓREDETE

A legszélesebb körben elfogadott magyarázat tehát az, mely szerint az endometrialis sejtek/ szövetfragmentumok retrográd menstruáció során, a petevezetéseken át jutnak a hasüregbe, majd a hashártyát infiltrálják, és ezt követően abba beagyazódnak, beterjednek, ezáltal létrehozva a medencei endometriosis (6, 7). Az ectopiás méhnyálkahártya-szövet hozzájárul a krónikus gyulladásos válasz kialakulásához (8, 9). Fontos azonban megjegyezni, hogy a retrográd menstruációval nem magyarázható az endometriosis összes esete. Ezekre tán az ilyen betegekben az endometriumszövet megtapadási helyén (bárhol) korábban vagy egyidejűleg jelen levő, elsősorban fertőzős (vagy más eredetű) gyulladásos környezet lehet a magyarázat. A petefészkekben, a rectovaginalis septumban vagy a hashártyán található endometrialis szövetek eltérő biokémiai és patológiai tulajdonságai arra utalnak, hogy az endometriosis különböző feltételek között jön létre. Az utóbbi időben a gyulladást fontos tényezőnek tartják az endometriosis patogenezisében (10, 11). Az ectopiás endometriotikus szövet különböző citokineket és kemokineket választ ki, ezáltal fokozza a gyulladást, és a makrofágokat a hasüregbe toborozza, ami tovább stimulálja a gyulladásos választ (12). Az endometriosisos betegek hasüregében megnövekedett számú aktivált makrofág található, és a monocyta-kemotaktikus fehérje-1 (MCP1), az interleukin 8 (IL8), az IL6 és a tumornecrosis faktor alfa (TNF $\alpha$ ) megemelkedett kifejeződési szintjeit figyelték meg (13, 14).

A gyulladást bakteriális endotoxinok is kiválthatják, ezáltal elősegítve a gyulladásos citokinek és kemokinek kiválasztását

(15). *Bailey és mtsai* megfigyelték, hogy az endometriosisban szenvedő rhesus majmokban a bél mikroflórája kórosan megváltozott, alacsonyabb koncentrációban kifejezve a lactobacillusokat, de magasabb koncentrációban tartalmazva a Gram-negatív baktériumokat (16).

Ismert, hogy a méhnyak-csatornában a humán papilloma vírus (HPV), a herpes simplex vírusok (HSV1 és HSV2) és a cytomegalovírus (CMV) okozta aktív fertőzés korai stádiumaiban a természetes immunválasz a természetes immunsejtek összetoborzásával egy gyulladásos hálózatot alakít ki. A keratinocyták Toll-szerű receptorainak (Toll-like receptor – TLR) aktiválása olyan citokinek termelését segíti elő, mint az IL1 $\beta$ , IL6, IL8, IL12 interleukinok (IL), a tumornecrosis faktor (TNF-alfa), valamint az interferonok (IFN-ek), és ezáltal egy erős, hatékony gyulladásos környezetet hoz létre (17). Úgy tűnik azonban, hogy a fenti vírusfertőzések az immunválaszt kikerülő mechanizmusokkal, elsősorban az olyan természetes immunreceptorok, mint a TLR-ek manipulációjával később módosítani tudják ezeknek a citokineknek a kifejeződését, aminek eredményként visszaszorítják a gyulladásos immunválaszt a méhnyakcsatornában. Számos bizonyíték van arra vonatkozólag, hogy a gazda immunológiai tulajdonságai és a helyi (méhnyakcsatorna) HPV (és a fent említett többi vírus) fertőzés – ami immunsuppresszív környezetet hoz létre – kulcs szereplői a perzisztáló intracervicalis és felszálló (aszcedáló) genitális és kismencedei hashártyafertőzéseknek. Fontos körülmény, hogy HPV-fertőzésekben a proangiogén és mitogén hatásokkal rendelkező VEGF szignifikánsan túlzott kifejeződését észlelték a betegekben (17).

A hasüregtől distalisabban elhelyezkedő nemi szervekből (hüvely, cervix) felszálló bakteriális fertőzések a méhüregi infekció leggyakoribb útvonalának tekinthetők. Ennek megakadályozásában a női reproduktív szervek közül a méhnyaknak különleges szerepe van. A méhüreget (és így a hasüregét is) a méhnyak mikrokozmosza védi a felszálló (aszcedáló) fertőzésektől azáltal, hogy cervixnyák, gyulladásos citokinek és mikrobaellenes fehérjék (anti-microbial peptides – AMP-k) termelésével szabályozza és korlátozza a mikrobák behatolását. A nem terhes nőkben viszkózus méhnyaknyák tölti ki a nyakcsatornát. A méhnyakcsatorna epitheliumában (hengerhám) a kórokozók konzervatív (nem változó) mintázatát (pl. bakteriális lipopoliszacharidok – LPS) felismerő receptorok, úgynevezett Toll-szerű receptorok (Toll-like receptor – TLR) fejeződnek ki, amelyek azzal a képességgel rendelkeznek, hogy érzékelik a mikroorganizmusok jelenlétét, és az AMP-k, valamint citokinek termelésével természetes immunválaszt váltanak ki (18). Ha ez a barrier károsodik, a baktériumok behatolhatnak a méhüregbe. Innen a méhkürtökön át a hasüregbe juthatnak, ahol lokális, sokszor tünetszegény vagy tünetmentes kismencedei krónikus hashártyagyulladás okozhatnak. Ehhez a gyulladt hashártyához a retrográd menstruációból származó méhnyálkahártya sejtek, szövetdarabok könnyen kitapadhatnak (szemben az egészséges hashártyával) és érújdonképződés (VEGF és más érképző faktorok segítségével) útján beagyazódnak, mint endometriotikus laesiók (17, 18). Egér modellen kimutatták, hogy a méhnyak vírusfertőzése a nyakcsatornában a természetes immunválasz jellegének megváltoztatásával redukálja a női reproduktív szervek (hüvely,

cervix) azon képességét, hogy megvédjék a méhet a baktérium fertőzésektől. Ez elsősorban a megváltozott TLR és AMP kifejeződéssel és működéssel áll összefüggésben (18). Ezáltal fogékonyra teszik a méhüreget a felszálló intrauterin fertőzésekre. A vizsgálati adatok szerint azokban a nőkben, akiknél alsó nemi szervi fertőzések alakulnak ki, szignifikánsan nagyobb a kockázata az endometriosis kifejlődésének (19).

A normális kontrollcsoporttal összehasonlítva, a menstruációs vér nagyobb arányú bakteriális fertőzöttségét és a menstruációs váladék, valamint a peritonealis folyadék megnövekedett endotoxin szintjeit figyelték meg az endometriosisos nőkben. Kimutatták, hogy az intrauterin mikrobás kolonizáció (baktériumtelepek kialakulása: pl. *Gardnerella*, alfa *Streptococcus*, *Enterococcusok*, *E. coli*), amit szubklinikus méhfertőzésnek tartanak, szignifikánsan gyakoribb endometriosisos nőkben, mint az egészséges kontrollcsoportban. Az irodalmi adatok szerint a megnövekedett méhen belüli mikrobás kolonizáció az akut endometriosis egyidejű előfordulásával társult (18). A hüvelyi ökológia a fogamzóképes korú nőkben a normális hüvelyflóra részeként sok Gram-pozitív és Gram-negatív aerob és fakultatív anaerob mikrobát tartalmaz (19). Úgy vélik, hogy amikor a mikrobák felszálló migrációval betérjednek a méhüregbe, az endometriosisos és nem endometriosisos nőkben egymástól különböző méhüregi környezet hatása alá kerülnek. Ezek közül néhány mechanizmus, ami az endometriosisos nők méhüregében a megnövekedett mikrobás kolónia kialakulását elősegíti:

1. az endometriosisos nők menstruációs váladékának és hashártya folyadékának magasabb PGE2 (prostaglandin-E2) szintjei és ezek közvetlen hatása a baktériumok reduplikációjára; valamint
2. a PGE2 közvetett immun-suppresszív hatása (20).

Valójában az endometriosisos nőkben erősebb PGE2 közvetítette immun-suppresszív hatást mutattak ki a lymphocytákon, mint az egészséges kontroll női csoportban (20). A legfrissebb adatok szerint nagyon valószínű, hogy a *Gardnerella vaginalis*-sal társuló, csupán csak az *E. coli* okozta néma uterinalis fertőzés is szerepet játszhat az endometriosis kialakulásában (21).

Az endometriosisos betegekben nagyobb számú *E. coli* található a menstruációs váladékban, magasabb endotoxinszintek figyelhetők meg a menstruációs vérben és a hashártyafolyadékban. Az endotoxinok a Toll-szerű receptor 4 (TLR4) fehérjén keresztül a macrophagokat aktiválni képesek, ami fokozza a gyulladásos citokinek kiválasztását (22). A humán alsó nemi szervek állandóan különböző baktériumok hatásai alatt állnak, és ennek a mikroflórának az egyensúlyzavara fertőzést okozhat, ami azután a felső nemi szervekbe migrálhat (22).

Az ösztrogén és a progeszteron változó koncentrációi módosítják a menstruációs ciklus során a humán méhnyálkahártya növekedését. Ezen női nemi hormonok változó koncentrációi jelentősen befolyásolják a fertőzések kialakulását. Például a progeszteron gátolja a lymphocytaproliferációt a méhben, ami növeli a bakteriális fertőzés valószínűségét. Ezzel szemben az ösztrogénhiány fontos szerepet játszik az urogenitalis rendszer

fertőzéseinek kifejlődésében. A magasabb koncentrációjú ösztradiol több makrofagot toboroz össze, amelyek infiltrálják az endometriumot, ezáltal támogatva a bakteriális fertőzések elleni küzdelmet. A *Chlamydia trachomatis* vagy a *Mycoplasma genitalium* által okozott nemi fertőzések cervicitis, urethritis és hüvelygyulladás formájában jelennek meg, azonban ezeknek a fertőzéseknek némelyike tünetmentes. A kezeletlen fertőzések felvándorolhatnak a női nemi csatornán a felsőbb nemi szervekbe, ezáltal endometritist okozva, ami fontos kockázati tényező az endometriosis kialakulásában. Jelentős számú bizonyíték utal arra, hogy az ösztrogén felerősíti a *Chlamydia trachomatis* és a *Mycoplasma genitalium* fertőzéseket, ami fokozhatja az endometriosis kialakulásának a kockázatát. Az endometriosis a reprodukív korú nők közismert betegsége. Az ösztrogénkoncentráció fokozatosan csökken az utolsó menstruációig (cessatio mensium). A legtöbb nőnek 45 és 55 éves kora között köszönt be a menopausája. Az 50–55 év közötti nők a 20–29 éves nőkkel összehasonlításban védettek az endometriosisal szemben. A 40 évesnél idősebb nőkben az ösztrogén alacsonyabb szintű koncentrációja ezáltal csökkenti a fertőzés által kiváltott gyulladásos válaszokat, ami csökkenti az endometriosis kialakulásának kockázatát (22).

Az endometriosis hormonfüggő gyulladásos betegségként definiálják, mivel tüneteit az ösztrogén és a progeszteron befolyásolja. Mindazonáltal az endometriosis endometrium-carcinomával társulhat, mivel az ösztrogénstimuláció és a krónikus gyulladás egyaránt közös etiológiai mechanizmus kialakulásukban (23). Az endometriosisos laesio növekedését elsősorban az ösztrogénreceptorokon keresztül ható ösztradiol hatása fokozza, mely következményesen növeli a laesio méreteit, folyadéktartalmát és az epithelialis proliferációt. Az ösztrogén az eutopiás és az ectopiás endometriumban egyaránt növeli a vaszkuláris endothelialis sejtnövekedési faktor (VEGF) kifejeződési szintjeit, ezáltal fenntartva az endometriosis progresszióját. Az ösztrogén hatásán túlmenően a fent leírtak alapján a bakteriális endotoxinok, így a lipopoliszacharid is elősegíti az eutopiás és ectopiás endometrialis szövet növekedését. A korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a bakteriális endotoxinok az endometrialis stromasejtekben és a macrophagokban egyaránt szignifikánsan növelik a hepatocytá növekedési faktor, a VEGF, az IL6, az IL8 és a TNF-alfa kifejeződési szintjeit (22).

A kombinált ösztradiol és lipopoliszacharid kezelés hatása alatt is kimutatták az endometrialis stromasejtek proliferációjának szignifikáns növekedését. Ezen felül az endometriosisban szenvedő betegekből izolált macrophagokban megfigyelték az olyan gyulladásos citokinek, mint az IL6 és a TNF-alfa magasabb szintű kiválasztódását. Az előzőekben említett adatok arra utalnak, hogy a női nemi hormonok kóros változásai növelik a bakteriális fertőzések kockázatát, és fokozzák az ectopiás és eutopiás endometrioticus szövetek növekedését, ami súlyosbítja az endometriosis (22).

A lactobacilus az egyik legfontosabb baktérium, ami az egészséges női hüvelyben található; azonban az egészséges nők egy része olyan mikrobióta flórával rendelkezik, amely nem tartalmaz szignifikáns mennyiségű lactobacillust. Ravel és mtsai megfigyelték, hogy a 396 4,5-nél nagyobb hüvelyi pH-val ren-



delkező tünetmentes, szexuálisan aktív nők 27%-ában nagyobb mennyiségű anaerob baktérium, köztük a *Prevotella distalister*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Egerthelia*, *Aerococcus*, *Finegoldia* és *Mobiluncus* baktérium fordult elő, mint a 4,5-nél kisebb pH-jú hüvelyflórával rendelkező női csoportban. Valójában a humán hüvelyben a mikrobióta szintek változása igen dinamikus, ennek következtében a lactobacillus koncentráció a menstruációs ciklus során változhat (24). Brotman és mtsai a mikrobióta állományban gyors változásokat mutattak ki, ami időlegesen hüvelyi fertőzéshez vezethet, spontán gyógyulással. Eszerint a hüvelyi pH és a mikrobióta rendszer változásai növelhetik az alsó nemi szervek fertőzéseinek valószínűségét és a társuló endometriosis kockázatát (25). Az alsó nemi szervi fertőzések a szubklinikus (tünetmentes) medencegyulladás (PID) kockázatát is fokozhatják, ami egy másik ismert kockázati tényezője az endometriosis kialakulásának. Ezek az adatok felhívják a figyelmet az alsó nemi szervi fertőzések gondos kezelésére az endometriosis megelőzésében (22).

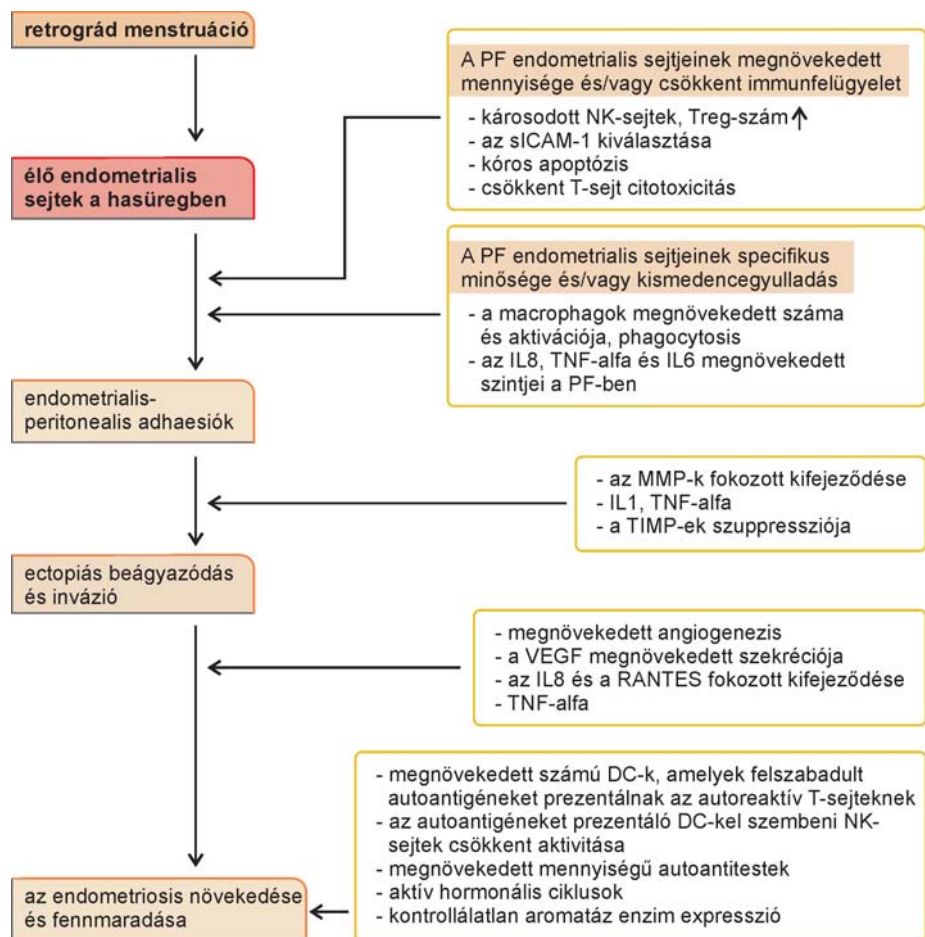
Az immunológiai elmélet, melynek alapja az endometriosisra jellemző szubklinikai peritonealis gyulladás, amelyhez emelkedett koncentrációjú gyulladásos citokinek, növekedési faktorok, matrix-metalloproteázok és angiogenezis-promoting faktorok jelenléte, valamint a peritonealis folyadék térfogatának és fehérvérsejt-tartalmának növekedése (nagy részt fokozott aktivitású macrophagok) társul, további lehetséges magyarázata a kórkép kialakulásának. A peritonealis folyadék hemoglobin eredetű nem fehérje partikulumai, hemtartalma és vasionból álló magja prooxidáns és proinflammatorikus anyagokként ismertek, és szerepet játszhatnak az endometriosis patogenezisében több, általuk kiváltott folyamat, mint például az oxidatív stressz indukciójával, a sejtadhaesio stimulálásával és a macrophagok általi citokin-termeléssel (1. ábra, 1. táblázat) (14).

A méhür megnyitásával járó műtétek során méhnyálkahártyasejt-csoportok juthatnak a műtési sebbe, vér- és nyirokereken keresztül, embolizációval kerülhetnek

1. táblázat. Az endometriosis kialakulásával kapcsolatba hozható kórosan szabályozott immun- és gyulladásos faktorok

Faktorok	A kóros szabályozás iránya endometriosisban
TNF $\alpha$ -, IL8-, IL6-, TGF $\beta$ -szintek	↑
RANTES-, VEGF-szintek	↑
B-sejt-működés	↑
Hemopexinellenes T-szerű autoantitestszint	↑
MMP-k szintjei	↑
TIMP-k szintjei	↓
IL4-, IL10-, sICAM-1-szintek	↑

TNF: tumornekrozis faktor, IL: interleukin, RANTES: regulated on activation normal T expressed and secreted, VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor, MMP: matrix metalloproteinase (enzim), TIMP: tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, sICAM-1: szolubilis intracelluláris adhaesio molekula-1



1. ábra. Egyszerűsített vázlat az immunrendszer szerepéről az endometriosis kialakulásában és fenntartásában. Az ábra azon események sorrendjét mutatja, amely a hashártyán az endometriosisos sejtek életben maradásához, megtapadásához, beágyazódásához, inváziójához és a betegség progressziójához vezetnek. PF: peritonealis folyadék

endometriumsejtek a szervezet bármely helyére (extragenitalis endometriosis).

A coelomahám vagy a Müller-járatok maradványainak metaplasziája szintén lehetséges magyarázata az endometriosis kialakulásának. Az indukciós elmélet a coelomahám-metaplaszia elmélet kiterjesztése, mely szerint a peritoneum mesenchymalis sejtei, külső tényezők hatására, endometrialis sejtekké alakulnak át.

A napjainkban folyó intenzív kutatások ellenére a betegség genetikai oka jelenleg nem ismert, ugyanakkor lehetséges genetikai tényezők szerepe is. Az érintett családokban a betegség előfordulási gyakorisága hétszerese az átlagpopulációénak. Ez kapcsolatban lehet az érintett egyén fent említett fertőzésekre adott válaszkészségével, „immunreaktivitásával”, mely genetikailag meghatározott (és örökölhető), ugyanis az emberi nem jelentős genetikai változatossággal és bármelyik megadott antigénnel (fertőzéssel stb.) szemben létrejövő rendkívül változatos immunológiai reakciókkal jellemezhető. További problémát jelent e tekintetben, hogy a népesség egy része genetikailag károsodott lehet (nem megfelelő táplálkozás, élvezeti szerek hatása, nem megfelelő életmód stb.) (26)

Az endometriosis gyakoriságának utóbbi években észlelhető emelkedése mögött környezeti hatások, különösen a dioxinok szerepe is feltételezhető. Ezek szerint elfogadható (normálisnak tekinthető) dioxin-környezetkontamináció mellett a magasabb dioxin-plazmakoncentráció hatásának kitett női csoportban nagyobb kockázata van az endometriosis kifejlődésének, mint az alacsonyabb dioxin-plazmakoncentrációval rendelkező nők esetében (27).

A méhür megnyitásával járó műtétek során méhnyálkahártyasejt-csoportok juthatnak a műtéti sebbe, vér- és nyirokereken keresztül, embolizációval kerülhetnek endometriumsejtek a szervezet bármely helyére (extragenitalis endometriosis).

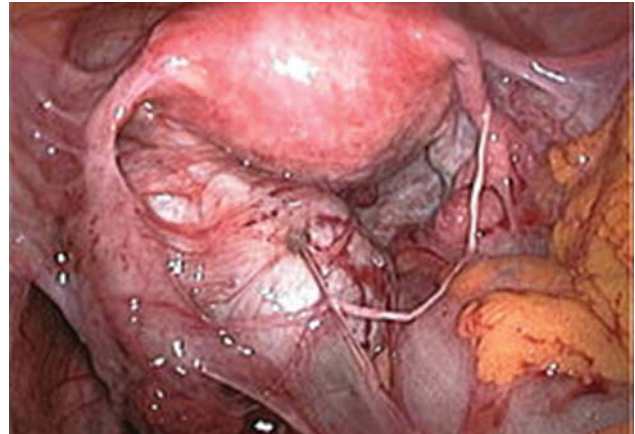
Összefoglalásképpen elmondható, hogy az endometriosis olyan multifaktoriális betegség, melynek minden megjelenési formáját egyetlen jelenleg ismert etiológiai tényező sem magyarázza.

### ■ MEGJELENÉSI FORMÁI

Az endometriosisra jellemző, felszínesen terjedő elváltozások leggyakrabban a kismedencei szerveken és peritoneumon jönnek létre (endometriosis externa), igen változó megjelenési formában. A laesiók lehetnek fehérek, barnák, vörösek, kékek és feketék, melyek kiterjedése apró petechiáktól (gunshot laesio) víztiszta bennékű papulákon át nagyméretű endometrialis plakkokig és kiterjedt adhaesióig változik (2. ábra).

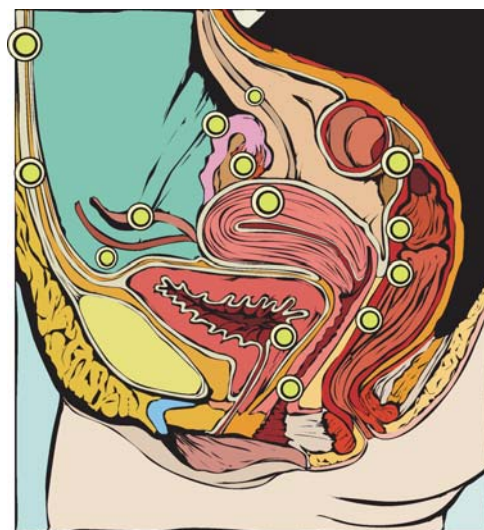
Specifikus megjelenési forma a petefészek endometrioticus cystája (endometrioma), ami csokoládéra emlékeztető, dekomponált vér tartalmú bennékéről kapta a csokoládécysta elnevezést.

Mélyen infiltráló endometriosisnak nevezzük az 5 mm-t meghaladó mélységben infiltráló endometriosisist. Predilekciós he-



2. ábra. Súlyos fokú endometrioticus összenövések és laesiók laporoszkópos képe a kismedencéről (bal oldali hydrosalpinx)

lye a spatium rectovaginale, rectum, sigma és a húgyhólyag. Klinikai szempontból a betegség legsúlyosabb formájának tekinthető (3. ábra).

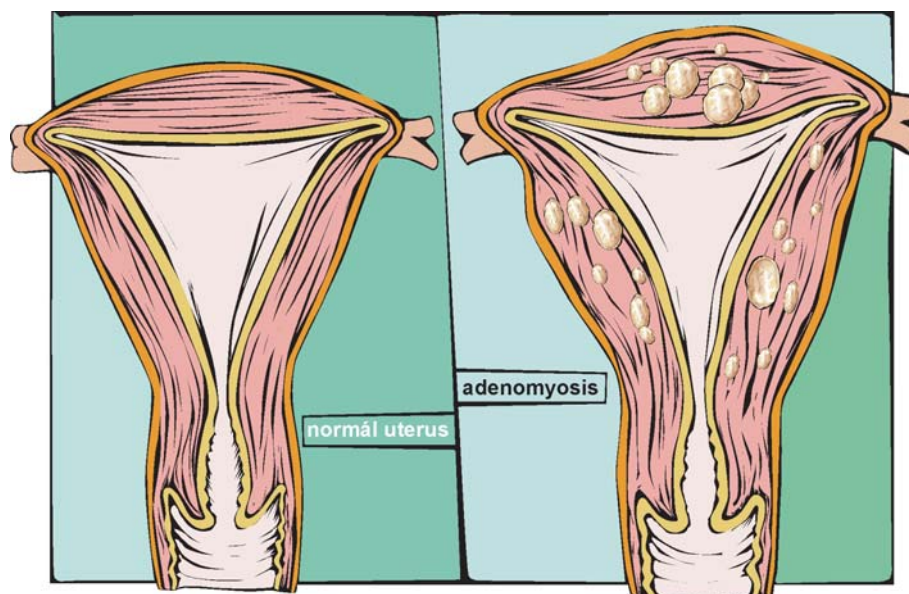


3. ábra. Az endometriosis leggyakoribb előfordulási helyei a kismedencében és a hasfalban

Az adenomyosisra (endometriosis interna) a myometriumban diffúzan vagy nodulárisan elhelyezkedő endometrialis szövet jelenléte jellemző. A 30–40 év közötti nőket érinti elsősorban (4. ábra).

A genitális traktuson kívül előforduló endometriosis (endometriosis extragenitalis) jellemzője, hogy az érintett szervre specifikus, rendszerint catamenialisan jelentkező tünetekkel jár.

A rectumot és sigmabelet érintő formák dyschesiát és/vagy haematochesiát okozhatnak, a húgyhólyagot, illetve az uretert érintő endometriosis pedig dysuriát és/vagy haematuriát.



4. ábra. Az adenomyosis megjelenése a méhizomzatban

Egyéb lokalizációban ritkán fordul elő endometriosis, a cecumot, appendixet, rekeszizmot, mellkasi peritoneumot, tüdőt, májat, hasi és kismedencei nyirokcsomókat, valamint a központi idegrendszert is érintheti. Műtéti beavatkozás nyomán az uterus megnyitásával járó műtétek, császármetszés, valamint episiotomia hegében jelentkezhet.

#### ■ AZ ENDOMETRIOSIS TÜNETEI

Endometriosisra kell gondolni meddőség, dysmenorrhoea, krónikus kismedencei fájdalom, dyspareunia, dyschesia/haematochesia, diarrhoea, tenesmus, dysuria/haematuria, pollakisuria, deréktáji fájdalom és idült fáradtság miatt jelentkező betegek esetén. Ugyanakkor a betegség előrehaladott formái is teljesen tünetmentesek lehetnek.

Az endometriosishoz társuló kismedencei fájdalom oka lehet a peritonealis ürben zajló krónikus gyulladás, adhaesiók kialakulása, valamint az endometriosis által érintett területek specifikus innervációja. Míg a fájdalom mértéke a betegség mélyen infiltráló formájával egyértelmű összefüggésben van, addig a felszínesen terjedő formák súlyossági foka és a fájdalom mértéke között kevés összefüggés mutatható ki.

Alhasi fájdalom miatt vizsgált betegek 40–50%-ában, míg meddőség miatt kezelt betegek 20–40%-ában fordul elő endometriosis. Az endometriosis és a meddőség kapcsolata – a súlyos kismedencei adhaesiókkal járó formákon kívül, melyek rendszerint a tubafunkció károsodását okozzák – nem tisztázott.

#### ■ AZ ENDOMETRIOSIS KÓRISMÉZÉSE

Az endometriosis diagnózisának „gold standard” eljárása a kismedence laparoszkópos áttekintése, melyet ideális esetben szövettani vizsgálattal egészítünk ki, jóllehet a hisztológiai eredmény negativitása nem zárja ki az endometriosis fennállását. Szövettani vizsgálat végzése javasolt a 3 cm-nél nagyobb

endometriomák és mélyen infiltráló endometriosis esetében, a malignitás kizárása céljából (5).

Fizikális vizsgálat során a sacrouterin szalagok érzékenysége, tömegeesebb adnexumok, fixált, retroflektált uterus vagy mélyen infiltráló endometriosisra jellemző fájdalmas nodularis elváltozás felveti az endometriosis lehetőségét. A bőrt érintő vagy hüvelyi feltárás esetén szabad szemmel látható formák esetén a betegség könnyen diagnosztizálható.

Neminvazív diagnosztikai módszer hiányában a tünetek kezdete és a definitív diagnózis között átlagosan 8 év telik el, ezért gyakran találkozunk kiterjedt endometriosisban szenvedő betegekkel. A kései diagnózis, amennyiben a betegség kezelés nélkül marad, éveken át tartó szenvedéshez, illetve meddőséghez vezethet.

Az ezen a téren észlelhető jelentős fejlődés ellenére sem ismert elfogadható fajlagosságú és érzékenységű, a betegség diagnosztikájában használható laboratóriumi vizsgálat. A perifériás vérből kimutatott biomarkereken (pl. CA-125) alapuló neminvazív diagnosztikai eljárások hatékonysága elégtelen, értékük emiatt korlátozott. Az utóbbi időben kimutatták, hogy a menstruációs ciklus szekréciós fázisa idején és a menstruáció alatt levett szérummintákban hat kiválasztott biomarker (IL6, IL8, CA125, CA19-9, TNF-alfa, hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein) szérumszintjeinek értékeit feldolgozó megfelelő kombinációs statisztikai analízis (Kruskal–Wallis-teszt, Mann–Whitney-teszt, LSSVM) magas szenzitivitással és klinikailag elfogadható specificitással egyaránt lehetővé teszi a minimális-enyhe és a mérsékelt-súlyos endometriosis neminvazív diagnózisát (14).

A képalkotó eljárások közül a betegség előrehaladott eseteiben kielégítő specificitással, szenzitivitással, pozitív és negatív prediktív értékkel csak az MR- és a speciális felkészültséget igénylő transvaginalis és transrectalis UH-vizsgálat bír.

A húgyutak érintettségének tisztázásában intravénás pielográfia (IVP) és cisztoszkópia, míg a gyakoribb bélérintettség kórismézésében a kolonoszkópia, valamint a kolonográfia nyújt segítséget.

Általában elmondható, hogy betegség enyhe formáiban a fent említett eljárások korlátozott értékűek és a laparoszkópia az egyetlen diagnosztikus lehetőségünk.



## AZ ENDOMETRIOSIS OSZTÁLYOZÁSA

Korlátai ellenére az egyetlen nemzetközileg elfogadott stádiumbeosztás az rAFS (Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis) osztályozási rendszer. Négy stádiumot (minimális, enyhe, mérsékelt, súlyos) különböztet meg a betegség a peritoneumot és az ovariumokat érintő kiterjedése, mélysége, valamint az adnexumokat érintő összenövések típusa alapján. Külön megítélés alá esik a Douglas-üreg érintettségének mértéke. A klasszifikáció az endometrioticus laesiók színét három kategóriában (vörös, fehér és fekete) javasolja rögzíteni.

### ■ A MEGELŐZÉS SZEMPONTJAI

Ha azt vesszük, hogy a megelőzés jobb, mint a kezelés, néhány probiotikum és/vagy antibiotikum védelmet nyújthat a szubklinikus hüvelyi/méhnyak/méhüregi fertőzések ellen, és ezáltal megakadályozhatja az endometriosis kialakulását és kiújulását. A tinédzserkorban adott multivalens vírus vakcináció a fentiek értelmében szintén szignifikánsan csökkentené az endometriosis megjelenését az oltott generációban. Már magában a jelenleg alkalmazott bivalens, kvadrivalens és multivalens HPV vakcinációnak is várhatóan tapasztalható lesz a kedvező hatása az endometriosis gyakoriságára a felnövekvő fiatal generációban. A vakcináció továbbfejlesztése és a fent említett többi vírusra történő kiterjesztése tehát mindenképpen javasolt (19).

### ■ AZ ENDOMETRIOSIS TERÁPIÁJA

Az endometriosis kezelése a betegség stádiumának, a vezető tüneteknek (fájdalom vagy meddőség) és a páciens családtervezési szándékának függvénye, ezért individuálisan, a betegség komplexitását figyelembe véve kell megválasztani (5).

#### KEZELÉS FÁJDALOM SZIMPTÓMÁK ESETÉN

Mivel a meddőség kialakulása annál valószínűbb, minél tovább van jelen a betegség, ajánljuk a mielőbbi gyermekvállalást.

#### 1. Kezelés a diagnózis felállítását megelőzően

Endometriosis gyanúja esetén, a kórkép definitív diagnózisáig az első lépés a műtéti beavatkozás előtt az endometriosis okozta legfőbb tünet, a fájdalom kezelése. Az endometriosis okozta fájdalom megjelenési formái a dysmenorrhoea, a dyspareunia, a dysuria, a dyschesia és a ciklustól független kismencedei fájdalom. Ezek kezelésére nemszteroid gyulladáscsökkentők használhatók. A mindennapi gyakorlatban leggyakrabban ibuprofen, nimesulid vagy naproxen tartalmú tabletták ajánlhatók a betegeknek. A nemszteroid gyulladásgátlók általános, nem specifikus fájdalomcsökkentést jelenthetnek az endometriosisban. Ezek a hatóanyagok nem törzskönyvezettek az endometriosis kezelésében, hiányoznak az alkalmazásukat alátámasztó kontrollált klinikai vizsgálati adatok és nincs bizonyíték arra, hogy bármelyik NSAID hatásosabb lenne, mint a többi. Az NSAID-ok mellett a klinikai gyakorlatban az orális fogamzásgátlók (OAC) ciklikus alkalmazása is jelentősen csökkenti az endometriosis okozta fájdalmat. A legtöbb országban azonban erre az indikációra nem engedélyezettek e készítmények. Hiányoznak azok a klinikai vizsgálati bizonyítékok, amelyek alátámasztanák a kombinált fogamzásgátló tabletták endometriosisban történő alkalmazását, és a kezelési irányelvek emiatt

csak korlátozott útmutatást tudnak adni adagolásukról. A két gyógyszeres terápia párhuzamos alkalmazása is lehetséges a tünetek csökkentése érdekében. Az NSAID-ok gyakori alkalmazása esetén fontos a gyomrot és a cardiovascularis rendszert károsító hatást is figyelembe venni, és mérlegelni az adagolás gyakoriságát (28).

#### 2. Gyógyszeres kezelés műtét után, meddőség esetén IVF-kezelés javallatával

Amennyiben a betegnek aktív gyermekvállalási terve van és a műtétet követően spontán teherbeesésre van lehetőség, a gyógyszeres terápia nem indokolt. Abban az esetben, ha meddőségi kivizsgálás keretében belül történik a laparoszkópos beavatkozás és endometriosis okozta lezárt petevezeték-diagnosztizálunk, a megtermékenyülés csak in vitro fertilisatio (IVF) segítségével történhet. Ilyen esetekben a választandó terápia a gonadotropin releasing hormon agonista (GnRHa) kezelés. Az endometriosis ezen kezelési lehetősége már több mint 20 éve ismert. A kezelés ajánlott időtartama 3–6 (de inkább 6) hónap. A GnRHa (goserelin, buszerelin) kezelés gátolja a petefészkeket stimuláló gonadotropinok (LH, FSH) felszabadulását, így csökkenti a szervezetben az ösztrogénszintet és megakadályozza a menstruáció kialakulását. A lehetséges mellékhatások az alacsony ösztrogénszint miatt alakulnak ki, amiért menopausaszerű mellékhatásoknak is nevezzük őket. Leggyakrabban (10%-nál gyakrabban) hőhullámokról és éjszakai izzadásról panaszkodnak a betegek, de gyakori (10%-nál ritkább) az álmatlanság, a csökkent libidó, a fejfájás, a hangulatingadozások és a hüvelyszárazság. Kevesebb, mint 1%-ban fordulnak elő csont-, ízületi és izomfájdalmak, illetve depresszió. A mellékhatásokat eredményesen lehet csökkenteni az úgynevezett „add-back” terápiával. Ennek során SERM (tibolon) vagy ösztrogén és/vagy progeszteron alkalmazható a kezelés kiegészítéseként (29).

A GnRH-analóg terápiával végzett ovariumszuppressziós kezelés következtében kialakuló depresszív hangulat szelektív szerotoninreceptor-blokkolókkal (pl. sertraline) kezelhető. Ismert, hogy a GnRH-előkezelés növeli az IVF eredményességét.

Speciális megfontolást igényel az ovarialis rezerv nagymértékű csökkenésével járó petefészkekcysta műtétek két lépésben történő végzése. A 6 cm-nél nagyobb endometrioma, kétoldali 4 cm-nél nagyobb petefészkekcysta esetén, illetve amennyiben a kórelőzményben több petefészken végzett műtéti beavatkozás szerepel, az első lépésben alkalmazott fenestrációt követően 3 hónapig GnRHa kezelés javasolható, melyet követően második lépésben kerül sor cystectomiára. Ezzel a módszerrel jelentősen csökkenthető az endometrioma ismételt kialakulásának esélye, és az ovarialis rezerv nagyobb arányú megőrzésére van lehetőség.

#### 3. Konzervatív terápia a diagnózis felállítása után, gyermekvállalási szándék hiányában

Amennyiben a betegnél a műtétet követően nem áll fenn gyermekvállalási szándék, többféle gyógyszeres ovariumszuppressziós kezelésre van lehetőség (30). Abban az esetben, ha a beteg még nem szült, kombinált orális fogamzásgátló tabletták (OAC) folyamatos szedése javasolt. Az OAC megfelelő meg-

választásánál figyelembe kell venni a készítmény hormonösszetételét. Gesztagén-túlsúlyos vagy „progestine only” tablettát ajánlott alkalmazni. Az OAC ciklus nélküli, folyamatos szedése a menstruáció megszűnéséhez és így a tünetek csökkenéséhez vezet. Egy prospektív tanulmányban összehasonlították a folyamatos OAC szedést a konvencionális ciklikus alkalmazással. Az OAC folyamatos használata jobban csökkentette az endometriosis okozta dysmenorrhoeát, mint a konvencionális ciklikus OAC alkalmazás.

Egy közelmúltban végzett tanulmány a hormonális hüvelygyűrű (15 µg etinilösztadiol és 120 µg etonorgestrel, a desogestrel biológiailag aktív származéka) és a transdermalis tapasz (60 µg etinilösztadiol és 6 mg 17-deacetyl-norgestimat, a norgestimat elsődleges aktív metabolitja) terápiás hatékonyságát hasonlította össze. A hüvelygyűrűt használók 71%-ában, valamint a tapaszt alkalmazók 48%-ában csökkent a 3 vezető tünet, a dysmenorrhoea, a dyspareunia és a krónikus kismencedei fájdalom. Endometriosis kezelésére a hüvelygyűrű sincs törzskönyvezve.

Az endometriosis kezelésében gesztagének is alkalmazhatók (pl. a medroxy-progeszteron). Ez a szintetikus gesztagén gátolja az ovulációt, a menstruáció kialakulását, az endometriosis szövetek növekedését, ezáltal a tünetek mértéke is csökken. Mellékhatásaként testsúlynövekedés, peccételő vérzés és rossz közérzet jelentkezhet. A nők életminőségét figyelembe véve, nem ajánlható alkalmazása.

Egy másik kezelési lehetőség az aromatázgátlók használata. Az aromatázgátlók az androgének ösztrogénné és ösztadiollá történő átalakítását gátolják, ezzel csökkentve a vér és különböző szövetek ösztrogéntartalmát. Elsősorban emlőrák kezelésében használják. Több tanulmány is bebizonyította, hogy ezek a szerek rectovaginalis endometriosisban alkalmasak a panaszok csökkentésére, ha más sebészi vagy gyógyszeres kezelés nem bizonyul hatásosnak. A mellékhatások (hüvelyszárazság, hőhullámok, osteoporosis) miatt ajánlatos orális antikoncipienselemmel vagy gesztagénnel kombinálva alkalmazni őket.

Adenomyosisban számos nemzetközi szakmai irányelv szerint levonorgestrel kibocsátó méhen belüli rendszer (LNG-IUS) felhelyezése is mérlegelendő, habár a LNG-IUS-ek endometriosis kezelésére nincsenek törzskönyvezve. A menstruáció mennyisége és fájdalmassága szignifikáns mértékben csökken egy LNG-IUS alkalmazásával.

A napjainkban alkalmazott legújabb terápia a dienogest hormon alkalmazása. A dienogest egy szintetikus gesztagén, mely 2 mg-os adagban alkalmazható (Visanne). Antiandrogén hatású, nem rendelkezik ösztrogén, antiösztrógen vagy androgén-szerű hatásokkal. Napi 2 mg dienogest alkalmazása szignifikánsan csökkenti az endometriosis fájdalommal járó tüneteit, csökkenti az endometriosis laesiók méretét, összességében javítja az életminőséget (31). Több tanulmány is igazolta, hogy a 2 mg-os dienogest terápia hatásosságában a GnRH-analóg kezeléssel egyenértékű, de nem jelentkeznek olyan súlyos mellékhatások, mint az osteoporosis vagy a lipidprofil kedvező

zötlen változásai. Lehetséges mellékhatásai a peccételő vérzés és a testsúly növekedése, ami a betegek kevesebb, mint 10%-ánál jelentkezik, de a gyógyszer hosszú távú alkalmazása esetén ezek a nem kívánt hatások elmúlnak. A betegek kevesebb, mint 1%-ánál jelentkezik hüvelyszárazság. Vizsgálatok folynak a dienogest hosszú távú alkalmazását illetően, jelenleg 15 hónapnál nem hosszabb kezeléssel állnak rendelkezésre kellően nagy esetszámú tapasztalatok. Elérhetőek olyan nagyon alacsony esetszámú tanulmányok is, amik során ezt a terápiás eljárást biztonsággal alkalmazták 2,5 évig.

A gyógyszeres kezelés abbahagyása után a tünetek rendszerint visszatérnek.

A fenti gyógyszeres kezelések a terhesség létrejöttéig vagy menopausáig folytathatóak.

Hastükrözés során valamennyi látható endometrioticus laesio eltávolítása csökkenti az endometriosishoz társuló fájdalmat, a kezelés minimális stádiumú endometriosis esetén a legkevésbé eredményes. Az uterus beidegzésének laparoszkópos ablatiója (LUNA) nem indokolt. A műtéti technikákat összehasonlítva elmondható, hogy a laesiók elektrokoagulációja vagy lézeres vaporizációja hasonlóan eredményes, mint az elváltozások kiemlése (32).

Sebészeti lézerek (CO<sub>2</sub>, KTP, Yag, Dióda) alkalmazása lehetővé teszi a nagy kockázatot jelentő lokalizációban (bél, ureter, hólyag) elhelyezkedő elváltozások eltávolítását.

A napjainkban uralkodó konzerváló sebészi szemlélethez társuló kiújulási arány 7–40% közötti.

A mélyen infiltráló endometriosis rectumra, sigmabélra, ureterre, májra és rekeszizomra terjedő eseteiben multidiszcipináris sebészeti kezelés javasolt.

Definitív megoldást a méh és az adnexumok eltávolítása jelent.

### **MEDDŐSÉGGEL JÁRÓ ENDOMETRIOSIS**

Minimális és enyhe endometriosis esetén, meddőség kezelése céljából alkalmazott hormonális terápia nem javítja a teherbeesési esélyeket. Ugyanakkor ezekben a stádiumokban a laparoszkópos adhaesiolysis és az endometriosis laesiók eltávolítása eredményesen alkalmazható a meddőség kezelésére, harmadik és negyedik stádiumú endometriosis esetén a sebészeti kezelés eredményessége kérdéses. Kiterjedt adhaesiolysist követően, adhaesio barrierék alkalmazása csökkenti a műtét utáni összenövések kialakulásának esélyét.

Noha az endometriosis csökkenti az IVF kezelések eredményességét, súlyos endometriosishoz társuló meddőség esetén IVF kezelés a választandó eljárás, különösen társjavallatok egyidejű fennállása esetén.

A pszichoterápia, a komplementer medicina, a tradicionális kínai orvoslás, valamint az akupunktúra kiegészítő terápiaként alkalmazható az endometriosis kezelésében. Végül, de nem



utolsó sorban kiemelten fontos szerep jut a betegek önszegélyező kisközösségeinek a betegséggel vívott, néha reménytelennek látszó küzdelemben.

## IRODALOM

1. Farquhar CM. Extracts from the clinical evidence. *Endometriosis*. *BMJ* 2000; 320:1449–52.
2. D’Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21:243–54.
3. Guarnaccia M, Olive DL. The structure and future of endometriosis research. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:455–65.
4. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422–69.
5. Bokor A. Semi-invasive Diagnosis of Endometriosis. PhD thesis. Budapest Semmelweis University - Lauven Carholic University, 2010.
6. 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.
7. D’Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update* 2002; 8:84–8.
8. Laux-Biehlmann A, d’Hooghe T, Zollner TM. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36:270–6.
9. Khoufache K, Michaud N, Harir N, et al. Anomalies in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences: a review. *Minerva Endocrinol* 2012; 37:75–92.
10. Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S, et al. New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27:73–9.
11. Bertschi D, McKinnon BD, Evers J, et al. Enhanced inflammatory activity of endometriotic lesions from the rectovaginal septum. *Mediators Inflamm* 2013; 2013:450950.
12. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:1–10.
13. Bedaiwy MA, Falcone T. Peritoneal fluid environment in endometriosis. Clinicopathological implications. *Minerva Ginecol* 2003; 55:333–345.
14. Mihályi A, Gevaert O, Kyama M, Simsa P, Pochet N, De Smet F, et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum Reprod* 2010; 25:654–64.
15. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, et al. Toll-like receptors in innate immunity: role of bacterial endotoxin and toll-like receptor 4 in endometrium and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:40–52.
16. Bailey MT, Coe CL. Endometriosis is associated with an altered profile of intestinal microflora in female rhesus monkeys. *Hum Reprod* 2002; 17:1704–8.
17. Zanolta N, Tornesello ML, Annunziata C, Stellato G, Buonaguro FM, Comar M. Candidate Soluble Immune Mediators in Young Women with High-Risk Human Papillomavirus Infection: High Expression of Chemokines Promoting Angiogenesis and Cell Proliferation. *PLOS ONE* 2016; 11: e0151851.
18. Racicot K, Cardenas I, Wunsche V, Aldo P, Guller S, Means M, et al. Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection. *J Immunol* 2013; 191:934–941.
19. Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Nakashima M, Masuzaki H. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis. *Human Reprod* 2014; 29:2446–2456.
20. Khan KN, Kitajima M, Yamaguchi N, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, Masuzaki H. Role of prostaglandin E2 in bacterial growth in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2012; 27:3417–24.
21. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Yamaguchi N, Katamine S, Matsuyama T, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, Masuzaki H. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 94:2860–63.
22. Lin WC, Chang CY, Hsu YA, Chiang JH, Wan L. Increased Risk of Endometriosis in Patients With Lower Genital Tract Infection: A Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95:e2773.
23. Yu HC, Lin YC, Chang WC, Shen BJ, Chang WP, Chuang CM. Increased Association Between Endometriosis and Endometrial Cancer. A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *International J Gynecol Cancer* 2015; 25:447–52.
24. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (Suppl1):4680–87.
25. Brotman RM, Ravel J, Cone RA, et al. Rapid fluctuation of the vaginal microbiota measured by Gram stain analysis. *Sex Transm Infect.* 2010; 86:297–302.
26. Petrányi Gy, Dobozy A, Gergely P, Pálóczi K, Szegedi Gy, Szemere P. *Klinikai Immunológia*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2000.
27. Guo SW, Simsa P, Kyama CM, Mihályi A, Fülöp V, Othman EE, D’Hooghe TM. Reassessing the evidence for the link between diroxin and endometriosis: from molecular biology to clinical epidemiology. *Mol Hum Reprod*. 2009; 15:609–24.
28. Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Pelvic Pain Study Group. Obstet Gynecol*. 1999; 93:51–58.
29. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, d’Hooghe T, de Bie B. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29:400–412.
30. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:2389–98.
31. Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Sasaki T, Nagamitsu Y, Kato R, Isaka K. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Sep; 42(9):1152-8. doi: 10.1111/jog.13023. Epub 2016 May 26. PMID:27225336
32. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Nov; 215(5):589.e1-589.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.029. Epub 2016 May 27.

# FOLYAMATOS ORVOSTOVÁBBKÉPZÉS

## Az adenomyosis kóreredete, diagnosztikája, fogamzóképessegre gyakorolt hatásai és korszerű terápiája

CSIBI NOÉMI DR., BOKOR ATTILA DR., RIGÓ JÁNOS JR. DR.

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

E-posta: cs.noemi88@gmail.com

### ■ ÖSSZEFOGLALÁS

A képalkotó diagnosztika fejlődésével, illetve az endometriosis előfordulási gyakoriságának emelkedésével napjainkban az adenomyosis diagnózisa sem kizárólag az előfordulási gyakoriság csúcsát jelentő 40-es, 50-es multipara korosztályt érinti. Egyre több alkalommal derül fény a meddőség hátterében adenomyosissal, esetenként egyéb, társuló kórképek mellett. A korszerű diagnosztika ellenére a kórkép kezelését illetően nincs egységes álláspont. A gyógyszeres terápia az esetek jelentős részében tünetmentességhez vezet, azonban a kezelés felfüggesztését követően a panaszok kiújulásával kell számolnunk. Hatékonyabb kezelést jelenthetnek a laparoszkópos, illetve esetenként laparotomiás behatolásból végzett műtéti beavatkozások, melyek kivitelezése azonban technikailag sok esetben jelentős kihívást jelent. Az elmúlt években több minimál invazív kezelési lehetőség is előtérbe került. Összefoglaló tanulmányunkban az adenomyosis diagnosztikájával és terápiájával kapcsolatos aktuális kérdések áttekintése a célunk.

*Kulcsszavak:* adenomyosis, infertilitás, gyógyszeres kezelés, konzervatív műtéti terápia

### ■ SUMMARY

#### PATHOGENESIS AND DIAGNOSTICS OF ADENOMYOSIS, IT'S IMPACT ON FERTILITY AND IT'S UP-TO-DATE TREATMENT

By the development of different modern imaging modalities and also with the rising incidence of endometriosis adenomyosis seems to be diagnosed not only in cases of the mostly affected multiparous 40 to 50 aged women but also in earlier ages. In the process of understanding the underlying causes of infertility adenomyosis is often seen among other pathologies. Despite the good quality of imaging techniques the ideal therapy recommended in cases of adenomyosis still remains contradictory. Different drug therapies might relieve pain symptoms but after quitting their administration symptoms will most likely reappear. As a definitive treatment surgical

therapy by either laparoscopy or laparotomy can be performed but surgical technique in case of adenomyosis can be challenging. In the last couple of years a few minimally invasive therapeutic approaches have been proposed. In our paper our goal is to give a summary of the up to date diagnostics and treatment alternatives in case of adenomyosis.

*Keywords:* adenomyosis, infertility, medical treatment, conservative surgical treatment

### ■ DEFINÍCIÓ

Adenomyosis (endometriosis interna) esetén endometriumra jellemző mirigy- és stromaállomány helyezkedik el elszórtan, szabálytalanul a méhizomzatban. Ehhez az endometriumszigeteket körülvevő simaizom hypertrophiája és hyperplasiája társul (1). Ismert, hogy az endo-myometrialis határfelület egyenetlensége, az endometrium bazális rétegének kiskökű be-türemkedése a myometriumba életteni jelenség. Adenomyosis esetén az ectopiás endometriumszigetek a határzónától leg-alább a teljes myometrium vastagság 25%-ának megfelelő tá-volságára helyezkednek el. Az adenomyosis esetén észlelt simaizomsejt-szaporulat hátterében az ectopiásan elhelyezke-dő endometrium elhelyezkedés növekedésének kontrolljára irányuló „reaktív” proliferáció, illetve az endometriumszige-tek térfoglalásának következtében kialakuló sejtömörülés, „relatív szaporulat” is állhat (2).

Szövegtani feldolgozás kapcsán a méhizomzatban endometri-alis mirigyek megjelenését elsőként *Karl Freiherr* és *von Rokitanisky* írta le 1960-ban, ők a kórképet sarcoma carcinoi-des uterinumnak, a mirigyek cysticus degenerációjának jelen-léte esetén cystosarcoma adenoides uterinumnak nevezték (2, 3). Az első, napjainkban is helytálló definíció, amely egy dif-fúzan megnagyobbodott méhet említ az endometrium myo-metriumra terjedő jóindulatú inváziójával, 1972-ben született, és *Bird* és *mtsainak* nevéhez fűződik (1, 3). Míg korábban az adenomyosis diagnózisát általában az eltávolított méh szövet-

tani feldolgozását követően állították fel, napjainkban egyre nagyobb jelentősége van a fogamzóképes és gyermekvállalási szándékkal bíró betegek esetén születő kórismének, amely a nőgyógyászati képkalkító diagnosztika fejlődésével és az endometriosis kapcsán végzett laparoszko-pos beavatkozások számának emelkedésével párhuzamosan egyre gyakoribb.

### ■ GYAKORISÁG, KÓRREDET, PATOGENEZIS

Az adenomyosis diagnózisa általában a 40-es, 50-es éveikben járó, multipara nők esetén kerül felállításra. Ugyanakkor ismert, hogy míg a kórkép ebben az életkorban kifejezett tünetekkel jár, fiatalabb életkorban enyhébb tünetekkel, vagy akár teljes panaszmentességgel társulhat (2, 3). Összességében az adenomyosis prevalenciáját 20–25%-ra becsülik, melynek 80%-a a 40-es, 50-es évekre tehető (4).

Napjainkban három, az adenomyosis kialakulását magyarázó elmélet olvasható az irodalomban (1). Méhnyálkahártya sejtenyészeteiken végzett kísérletek az endometrium invazív képességét vetették fel, amely magyarázhatja az endomyometrialis migrációt. Eszerint az adenomyosis kialakulásának hátterében a bazális endometrium myometriumba történő betüremkedése állhat (2). Más szerzők a parabazálisan elhelyezkedő nyirokrendszer útján történő endomyometrialis invázió lehetőségét hangsúlyozzák. A harmadik hipotézis a myometriumban metaplasia útján, de novo képződő endometriumszigetek kialakulásával magyarázza az ectopiás endometrium jelenlétét (1).

A simaizom csökkent ellenállása hajlamosíthat az endometrium myometriumba történő inváziójának kialakulására. Azonban arra vonatkozóan, hogy a csökkent ellenállás egy elsődleges „gyengeség” következménye-e, vagy műtéti traumát követően (curettagé, myomaenucleatio, császármetszés), másodlagosan léphet fel, nincs egységes álláspont (2, 3). Az emelkedett méhúri nyomás szintén elősegítheti az endomyometrialis invaginációt, melyben állatkísérletes eredmények alapján a relatív ösztrogéntúlsúly, illetve magasabb prolaktinszint is szerepet játszhat, az endomyometrialis határfelület gyengeségének előidézése révén (2). Terhesség során a trofoblastininvázió a subendothelialis myometriomot érintve utat nyithat az endomyometrialis irányú invázióknak, mely magyarázhatja a multipara nőkben tapasztalt gyakoribb előfordulást (3). Az immunsejtek kóros, akár csökkent (az endometriumszigetek ectopiás növekedésére adott elégtelen immunválasz révén), akár fokozott működése (autoantitestek termelése, illetve következményes immundepozitumok felhalmozódása révén) szintén hozzájárulhat az adenomyosis kialakulásához (2).

### ■ TÜNETEK

Az adenomyosisban szenvedő betegek 35%-a teljes panaszmentességről számol be. Panaszok elsősorban 40 év feletti betegek esetén fordulnak elő, melyek a következők: hypermenorrhoea (50–65%), dysmenorrhoea (30%), metrorrhagia (20%), ritkábban dyspareunia és krónikus kismedencei fájdalom (2, 3, 5). Az adenomyosishoz társuló vérzészavarok hátterében a méhizomzat csökkent összehúzódnó képessége állhat, mely az endometriumszigetek myometrialis elhelyezkedésére vezethető vissza. Az endometriosisal ellentétben adenomyosis esetén a kórkép kiterjedése és a tünetek súlyossága közötti

összefüggés egyenesen arányos (2, 4). Az adenomyosis és a terhesezési esélyek összefüggését illetően ellentmondásos eredmények állnak rendelkezésre, azonban számos vizsgálat a betegség fogamzóképességére gyakorolt kedvezőtlen hatásáról számol be (6).

### ■ AZ ADENOMYOSISSAL ÖSSZEFÜGGŐ CSÖKKENT FOGAMZÓKÉPESÉG HÁTTERE. ADENOMYOSISSAL SZÖVŐDÖTT TERHESÉG

Az angol nyelvű irodalomban alkalmazott nevezéktannak megfelelően junkcionális zónának (JZ) nevezett subendothelialis myometriumréteg szerepét az adenomyosishoz társuló csökkent fogamzóképeség kialakulásában egyre több vizsgálat támasztja alá. Nem terhes állapotban a méh élettani perisztaltikus aktivitása elősegíti a spermiumok transzportját. A follicularis fázisban és az ovulációt közvetlenül megelőzően a méhösszehúzódnások a méhnyak felől a fundus irányába hatnak, és az ovulációhoz közeledve ezek növekvő amplitúdót és frekvenciát mutatnak. Kísérletes körülmények között azt is igazolták, hogy a kontrakciós hullámok a domináns folliculusnak megfelelő oldali tubaszájadék irányába mutatnak. Ezzel szemben a sárgatestfázisban a perisztaltika alacsony frekvenciájúvá és rendezetlenné válik. Ismert továbbá, hogy megtermékenyülést követően, a méhlepény kialakulása során a trofoblastininvázió a JZ-t is eléri, magában foglalja (1).

A méh kóros perisztaltikájának szerepét az adenomyosis esetén megfigyelt csökkent fogamzóképeséggel összefüggésben több szerző hangsúlyozza. Ennek hátterében egyrészt az ectopiás endometriumszigeteket körülvevő simaizom-hyperplasia, az endomyometrialis határfelület beidegzési zavara, illetve a JZ vastagságának és szerkezetének eltérései állhatnak. Úgy tűnik, hogy az in vitro fertilizáció (IVF) sikere adenomyosis fennállása esetén szoros összefüggést mutat a JZ vastagságával. Piver és mtsai szerint míg 10 mm alatti JZ-vastagság esetén egy IVF-ET ciklust követő terhesezési arány 45%, addig 10–12 mm között ez az arány 16%, 12 mm felett pedig 5% volt. Technéciummal jelölt spermiumok domináns folliculus oldaliságának megfelelő cervicotubalis transzportja adenomyosis esetén a betegek mindössze 8%-ában valósul meg (1).

Adenomyosis esetén az endometriumot ellátó kapillárisok száma nagyobb, mint egészségesekben. Az endometrium hipervaszkularizációja magyarázhatja a betegséggel gyakran társuló vérzészavarokat. Emellett emelkedett helyi gyulladásos immunválaszt is észleltek adenomyosisban. Mindezek kedvezőtlenül befolyásolják a beágyazódást. Adenomyosis esetén az implantációért felelős fehérjék csökkent termelése, a deciduálizáció folyamatának zavara, fokozott oxidatív stressz, illetve egyes gének szabályozásának zavara is ismert, amelyek szintén hozzájárulhatnak a csökkent fogamzóképeséghez (1).

Adenomyosissal szövődött terhesség esetleges szövődményeiről kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Egyes szerzők az adenomyoticus elváltozások igen gyors ütemű növekedéséről számoltak be. Adenomyosis esetén gyakoribb a spontán vetélés, a koraszülés, a méhen belüli növekedési elmaradás, illetve szülés során a méhrepedés. Tekintettel a myometriumban lévő rétegének szerkezetében igazolható eltérésekre, a méhlepény ki-



alakulása során a spirális artériák remodellingje is zavart szenvedhet, amely emelkedett érellenálláshoz és így a praeeclampsia gyakoribb előfordulásához is vezethet (6).

### ■ A MÉH EGYÉB KÓROS ÁLLAPOTAINAK ÖSSZEFÜGGÉSE AZ ADENOMYOSISSAL

Az adenomyosisban szenvedő betegek 80%-ában myoma, 6–20%-ában endometriosis egyidejű jelenléte figyelhető meg (2, 3). Endometriosisban szenvedő betegek 27–70%-ában figyelték meg egyidejű adenomyosis jelenlétét (1). Méheltávolítást követően endometrialis polyp, hyperplasia, illetve carcinoma mellett a szövettani vizsgálat során szintén gyakrabban észleltek adenomyosist, mint más okból elvégzett méheltávolítások esetén. Ennek hátterében a kórképre jellegzetes relatív hiperösztrogenémia állhat. Szintén a hormonális egyensúlyzavar magyarázhatja az esetenként adenomyoticus endometriumra korlátozódo atípiát és hyperplasia jelenlétét (2).

### ■ DIAGNOSZTIKA

Adenomyosis esetén a bimanuális vizsgálat során, a *Bird és mtsai* által leírt definíciónak megfelelő diffúzan megnagyobbodott, felpuhult méhet tapintunk. Gyanús vizsgálati lelet esetén, illetve meddőség, adenomyosis, endometriosis gyanújaakor további képalkotó vizsgálatok elvégzése segítséget nyújthat a pontos diagnózis felállításában (1).

A transvaginalis ultrahangvizsgálat érzékenysége 80–86%, fajlagossága 74–100% adenomyosisban (5). Szabálytalan, heterogén echoszerkezetű myometrium, a myometrium aszimmetrikus (mellső vagy hátsó fali dominanciájú) megvastagodása, cisztikus felritkulások jelenléte, echomentes, illetve echodenz csíkozottság a myometrium állományában, az endometrialis határfelület elmosódottsága a 2D transvaginalis ultrahangvizsgálat során adenomyosissra utalhat. A JZ vastagsága háromdimenziós ultrahangvizsgálattal mérhető (1, 3, 5, 7).

Fogamzóképes korú egészséges nőkben, T2 súlyozott MR-vizsgálat során a méhben három réteg különíthető el. Az első a magas jelintenzitású endometrium, közvetlenül subendothelialis helyre helyezkedik el a JZ, a külső myometrialis réteg pedig az előzőnél szintén magasabb jelintenzitással ábrázolódik. Ismert, hogy fogamzóképes korú, egészséges nők 20%-ában a JZ MR-vizsgálat során nem különíthető el. Amennyiben ábrázolódik, a JZ rétegvastagsága ciklusfüggő (átlagosan 4 mm), a ciklus különböző szakaszaiban ettől  $\pm 0,9$  mm-es eltérés lehetséges. A legnagyobb rétegvastagság a ciklus 8–16. napja között figyelhető meg. A jelenlegi álláspont szerint adenomyosis fennállására utal, ha a JZ rétegvastagsága 12 mm vagy annál nagyobb. Ugyanakkor 12 mm-es JZ vastagság alatt is felállítható a diagnózis, amennyiben a méh szerkezetében egyéb, adenomyosissra jellegzetes morfológiai eltérések (szabálytalan szerkezetű, rétegvastagságú JZ, illetve a myometrium állományában észlelhető, magas jelintenzitású pontok) figyelhetők meg (1, 3).

Az adenomyosis MR-kép alapján történő klasszifikációja szerint három megjelenési forma különíthető el:

- I. JZ hyperplasia: a JZ vastagsága a normálértéknél vastagabb, de 8 mm alatti;
- II. részleges/diffúz adenomyosis: a JZ vastagsága 8–12 mm közötti, a myometriumban magas jelintenzitású pontok, illetve cysticus felritkulások ábrázolódnak;
- III. adenomyoma: körülírt, de bizonytalan határú göb (1). Utóbbi különleges megjelenési formája az irodalmi ritkaságként számon tartott cysticus adenomyoma, mely az endometriomákhoz hasonló megjelenésű, üregében dekomponált vért tartalmaz (8).

### ■ TERÁPIA

Az adenomyosis kezelésére vonatkozóan a nemzetközi irodalomban sem áll rendelkezésre egységes álláspont. Az alkalmazott kezelés jelentősen függ a beteg gyermekvállalási terveitől. Perimenopausában jelentkező panaszok és felállított diagnózis esetén, amennyiben a méh konzerválása nem cél, a méheltávolítás végleges megoldást jelenthet. Amennyiben a beteg méhmegőrző megoldást szeretne, akkor is több gyógyszeres kezelési lehetőség áll rendelkezésre. Nehezebb a döntés abban az esetben, ha a betegnek gyermekvállalási szándéka van. Az irodalomban számos, alacsony esetszámú vizsgálat áll rendelkezésre az adenomyosis műtéti kezelésének alternatíváira vonatkozóan. Azonban tekintettel arra, hogy az elváltozások gyakran nehezen vagy egyáltalán nem körülhatárolhatóan helyezkednek el a myometriumban, az operatív megoldás sikere kétséges, a myometriumon ejtett sérülés pedig igen nagy lehet. A későbbi terhesség során a myometriumban keletkező, kiterjedt hegyszövet miatt a méhrepedés veszélye emelkedik. Mindezek miatt a műtéti kezelés első vonalbeli terápiaként semmiképpen nem javasolható. Lehetőség szerint gyógyszeres kezelést (például levonorgestrel tartalmú IUD-t) javasolunk.

### GYÓGYSZERES KEZELÉS

A vérzészavarok, illetve az adenomyosishoz társuló fájdalom csillapítása céljából többféle gyógyszeres terápia alkalmazható. Elsőként választandó gyógyszeres kezelésként a levonorgestrel kibocsájtó intrauterine eszköz javasolható, amely kedvező hatású mind a dysmenorrhoeára, mind a hypermenorrhoeára nézve (5). Ovariumszuppresszió útján GnRH analógok, illetve kombinált orális fogamzásgátló tabletták alkalmazása is jótékony hatással bírhat, továbbá danazol alkalmazása is lehetséges. Alacsony esetszámú, kísérletes eredmények a dextroamfetamin-szulfát jótékony hatásáról is beszámolnak, főként az adenomyosishoz kapcsolódó fájdalomra nézve (9). A gyógyszeres kezelések nem vezetnek a méh térfogatának jelentős csökkenéshez, ugyanakkor az adenomyosishoz kapcsolódó vérzészavarokat és fájdalmat kedvezően befolyásolják, így tüneti terápiaként alkalmazhatók (5).

Az adenomyosissal összefüggő fájdalomra és vérzési rendellenességeken túl gyógyszeres kezelés is szóba jön a csökkent fogamzóképeség javítása érdekében is: hat hónapos GnRH-analóg kezelést követően a teherbeesési esélyek jelentős javulását tapasztalták. Ugyanakkor fontos, hogy a teherbeesési esélyek GnRH kezelést követő javulásának időablaka rövid: siker fogamzás minden esetben a terápiát követően 1 éven, illet-

ve a menstruáció visszatérését követően 6 hónapon belül jött létre (6).

### MŰTÉTI KEZELÉS

Az adenomyosis kezelésének célja a teherbeesési esélyek javítása, illetve a panaszok csökkentése. A műtéti kezelés az adenomyosis típusától függően 1-es típusú (adenomyomectomy), illetve 2-es típusú sebészeti kezelés (diffúz adenomyosis esetén történő citoreduktív célú terápia) lehet.

A beteg életkora a teherbeesési esélyt a műtéti terápiát követően jelentősen befolyásolja. *Kuan Hao Tsui és mtsai* szerint, konzervatív sebészeti kezelést követően a 39 évnél fiatalabbak esetén a betegek 41%-ában, míg 39 éves kor felett csupán 4%-ában jött létre terhesség. A gyermekvállalási esélyek javítása céljából tehát méhmegtartó, konzervatív sebészeti beavatkozás 39 év alatti életkor esetén jön szóba. Műtétet követően 3-6 hónapos gyógyulási idő javasolt a gyermekvállalási kísérlet megkezdése előtt (6, 7).

Adenomyoma esetén 1-es típusú sebészi kezelés (adenomyomectomy), a leiomyomákhoz hasonló technikával végzett enukleáció végzendő. Ismert ugyanakkor, hogy az adenomyomának nincs tokja és nincs jól körülírt határ, amely elválasztaná azt az egészséges myometriumtól. Így a műtét technikai kivitelezése jelentősen nehezebb a myomaenucleationál, az elváltozás eltávolításának hatékonysága pedig átlagosan 50% alatti marad (1).

Az adenomyomectomyt, illetve a kombinált, sebészi és gyógyszeres kezelést összehasonlítva a betegek mindkét kezelési alternatívát követően a panaszok jelentős csökkenéséről számoltak be. Ugyanakkor a kombinált kezelést követően ritkábban fordult elő kiújulás, mint a csupán műtéti kezelésben részesülteknél (1). Adenomyomectomyt követően a betegek 48–77,5%-a esett teherbe, 27–69% viselte ki terminusig a terhességét, a spontán vetélés kockázata az átlagosnál magasabb volt (3, 6).

*Scarperi és mtsai* a noduláris adenomyosis alternatív laparoszkópos kezeléséről számoltak be. Céluk az adenomyomectomyt követő kiterjedt hegesezés elkerülése volt. Egy tüelektródát és 7 másodlagos elektródát magában foglaló műszerükkel 5 cm-es sugárban végezték el az elváltozások termikus ablációját radiofrekvenciás energiát alkalmazva olyan betegeknél, akiknek bár gyermekvállalási szándéka nem volt, a felajánlott méheltávolítást elutasították. A beavatkozás átlagosan 15–40 percig tartott. Az egyéves utánkövetés végén a betegek kedvező klinikai állapotáról, panaszmentességéről, illetve 3 alatti Vizuális Analóg Skála (VAS) értékeiről számoltak be (4).

Panaszokat okozó, diffúz adenomyosis esetén az érintett myometriumon 2-es típusú (citoreduktív) sebészeti beavatkozás kísérhető meg. A korrekt sebészeti beavatkozás elvégzése igen nagy kihívást jelent, hiszen a laesiók nem körülhatároltak és eltávolításukkal együtt járhat az egészséges myometrium kiterjedt excisiója is. A kiterjedt excisiót követően a sebszéklet megfelelő egyesítése újabb problémát vet fel. Ismert, hogy az

adenomyosis konzervatív sebészeti kezelését követően viselt terhességek gyakrabban szövődnek méhrepedéssel. Adenomyosis-specialista sebészeti csapatok több új műtéti technikát dolgoztak ki a sebészeti kezelést követő szövödmények előfordulási gyakoriságának csökkentése céljából (3, 10, 11).

Diffúz adenomyosis klasszikus sebészeti kezelése során vertikális vagy horizontális metszésből az érintett területek körültekintő excisiója, esetenként az érintett myometrium ékresectiója az első lépés (3, 10). A sebszéklet egyesítése általában két rétegben (nagy defektus esetén háromban), mind a myometriumban, mind a perimetriumban esetén felszívódó, csomós öltésekkel történik (10).

Diffúz adenomyosis műtéti kezelésének alternatívája a transzverzális H-metszés, amelyet *Fujishita és mtsai* fejlesztettek ki. A beavatkozást minden esetben laparotomiás behatolásból végezték. A vérzés mértékének csökkentése érdekében vazopresszin-infiltrációt, illetve átmeneti a. uterina ligaturát alkalmaztak. A műtét során a méh felszínén először hosszanti metszést ejtettek, majd ennek felső és alsó határán ejtett egy-egy transzverzális metszés révén képezték a technika névadó „H” metszését. A serosát a metszéseknek megfelelően 5 mm-es vastagságban lepreparálták a myometrium felszínéről, majd a myometrium adenomyosis által érintett területeit kimetszték. Annak érdekében, hogy észleljék a méhür esetleges megnyílását, chromopertubatiót végeztek. A myometriumot egy, nagyobb defektus esetén több rétegben zárták felszívódó öltésekkel, majd a serosaborítást is egyesítették, szintén felszívódó öltésekkel. Kis esetszámú összehasonlító tanulmányuk szerint az átlagos műtéti idő hosszabb és a vérvesztés is nagyobb volt, ugyanakkor intraoperatív méhátfűródés ritkábban fordult elő a H-metszéssel operáltak, mint a klasszikus műtéti technika alkalmazása esetén. Összefüggést észleltek a preoperatív ovariumszuppressziós kezelés és a méhür nem tervezett megnyílása között: a műtétet megelőzően alkalmazott gyógyszeres kezelés nehezítette az egészséges myometrium és az adenomyosis közötti határfelület felkeresését, és a méhür minden esetben megnyílt. A fájdalom intenzitásának csökkenése a H-metszéssel operált csoportban kifejezettebb volt, mint a klasszikus citoreduktív műtétet követően. A gyermekvállalási szándékot illetően is a H-metszés alkalmazásának előnyeit hangsúlyozták: míg a konvencionális műtéti beavatkozást követően az öt operált betegből egynél sem jött létre sikeres terhesség, a 6 H-metszéssel operált beteg egyike a műtétet követően 4 hónappal teherbe esett. A terhesség kiviselésének sikeréről nem számoltak be tanulmányukban (3, 10).

További, szintén laparotomiás behatolásból végzett, alternatív műtéti technikáról számoltak be *Osada és mtsai*. A vérzés fokának csökkentése érdekében a szerzők átmeneti a. uterina ligaturát alkalmaztak. Az érintett méhfalon először hosszanti metszést ejtettek egészen az endometriumig, így az méhür minden esetben megnyílt. Ezt követően az adenomyosis által érintett területet úgy metszték ki, hogy mind az endometriumhoz, mind a serosafelszínhez kötődően 1–1 cm-es ép szegélyt hagytak. Majd az endometriumot felszívódó csomós öltésekkel egyesítették, a myometrium defektusát pedig egy ún. „triple flap” technikával zárták annak érdekében, hogy az

endometriális varratsorok átfedését elkerülik. Az eredeti hosszani metszés egyik oldalát transzverzális, a másikat longitudinális irányban zárták. A defektus méretétől függően a myometrium zárása egy vagy több rétegben, felszívódó, csomós öltésekkel történt. Összesen 104 beteg esett át az általuk ismertett új műtéti beavatkozáson. A műtétet követően a betegek 5,8%-ánál hematómát észleltek a myometrium állományában, amely minden esetben 1 cm alatti volt és minden esetben spontán felszívódott a 2 hónapos utánkötés végére. Az utánkötés kapcsán a betegek 3,8%-a számolt be a tünetek kiújulásáról. A gyermekvállalási szándékkal rendelkező betegek 61,5%-a esett teherbe (javarészt IVF-ET-t követően, kisebb hányaduk spontán). A kívánt terhességek 87,5%-át viselték terminusig, spontán vetélés csupán 2 esetben következett be (11).

### KOMBINÁLT SEBÉSZETI ÉS GYÓGYSZERES KEZELÉS

A kombinált kezelés optimális sorrendjét illetően az álláspontok ellentmondásosak. Egyes szerzők a citoreduktív műtétet követő azonnali ovariumszipressziót (GnRH-analógok alkalmazását), mások a preoperatív gyógyszeres kezelést követő műtét végzését javasolják. Mindkét terápiás terv esetén javuló teherbeesési esélyekről számoltak be. Ugyanakkor egyes adenomyosis-specialista csapatok GnRH-kezelést követően a műtét technikai kivitelezésének nehézségeit hangsúlyozzák (1, 10).

### ARTERIA UTERINA EMBOLISATIO (UTE)

Az arteria uterina embolisatio alacsony invazivitásának köszönhetően vonzó terápiás alternatíva lehet. Az UTE alkalmazását illetően elsősorban myomák kezelésében áll rendelkezésre nagyobb esetszámú tapasztalat, azonban az elmúlt néhány évben egyre több munkacsoport számolt be a módszer terápiás hatékonyságáról adenomyosisban is. A beavatkozás során folyamatos fluoroszkópiás ellenőrzés mellett 500–700 µm-es szemcséket juttatnak az a. uterinába. Veseelégtelenség, illetve kontrasztanyag-érzékenység a kezelés ellenjavallatát képezi (12, 13).

UTE-t követően a betegek a fájdalom és a vérzészavarok jelentős mérséklődéséről és a hypermenorrhoeával társuló praemenstrualis szindróma (PMS) tüneteit illetően is jelentős javulásról számoltak be (3). Ugyanakkor izolált, menorrhagia nélküli esetekben az UTE a PMS tüneteiben nem hozott érdemi változást (14).

Az UTE-t követően végzett kontroll képalkotó vizsgálatok a beavatkozást megelőzőhöz képest a méh térfogatának, illetve a JZ vastagságának csökkenéséről számoltak be (12, 15). *Wang és mtsai* 117 adenomyosis miatt UTE-n átesett beteg MRI utánkötése során, a beavatkozást követően 12 hónappal a kiinduló méhtérfogat átlagosan 51%-os csökkenését figyelték meg (12). Egyes szerzők az uterus volumencsökkenésének mértéke (az embolisatio során előidézett necrosis foka) és a tünetek csökkenése, illetve a panaszmentesség fennmaradása közötti összefüggésről számoltak be. *Bae és mtsai* szerint, amennyiben az előidézett necrosis és a következményes méhtérfogat csökkenés 34,3%-osnál kisebb fokú, a tünetek kiújulása jelentősen magasabb arányban fordul elő (16).

Az embolisatiót követően átmeneti, enyhe (kismencedei fájdalom, hányinger, láz), illetve ritkán súlyos (vérzés, fertőzés, sürgős sebészeti beavatkozás szükségessége) szövődmények léphetnek fel. Mindezek mellett az embolisatio a petefészkek vérellátására nézve is kedvezőtlen hatású lehet, így gyermekvállalási szándék fennállása esetén a módszer nem javasolható. További kedvezőtlen tapasztalat, hogy a panaszok csökkenése sok esetben átmeneti, a tünetek kiújulása átlagosan 17 hónap múlva várható (3).

### ENDOMETRIUMABLATIO

Az adenomyosishoz kapcsolódó vérzészavarokat egyes munkacsoportok endometriumablációval kísérelték meg kezelni. *Wood és mtsai* a hypermenorrhoea jelentős javulását észlelték, ugyanakkor a dysmenorrhoea a betegek túlnyomó többségében a kezelést követően is fennmaradt. A jelenlegi tapasztalatok szerint az endometriumablatio nem tekinthető optimális kezelési alternatívának adenomyosis esetén (3).

### MAGAS INTENZITÁSÚ, FÓKUSZÁLT ULTRAHANG-KEZELÉS (HIFU – HIGH INTENSITIVY FOCUSED ULTRASOUND THERAPY)

A kezelés alapelve képalkotó (UH, illetve MRI) ellenőrzés mellett célzott, ultrahangenergiával történő termikus hatás közvetítése. A fókuszált energiát mind a serosafelzínről, mind az endometrium felszínéről minimum 1,5 cm-es távolságra közvetítik. A termikus hatás révén előidézett necrosis mértékét kontrasztanyag ultrahangvizsgálat során ábrázoló áramlásmentes terület-aránnyal (NPV – nonperfused volume) jellemzik. A kezelés átlagos időtartama megközelítőleg 20 perc (17). A beavatkozást követően elvégzett kontrasztanyag UH-vizsgálat által véleményezett NPV mértéke egyenes arányosságot mutat a beteg klinikai állapotának javulásával. *Shui és mtsai* mind a VAS (visual analogue scale) pontértékeinek, illetve a menstruációs vérvesztés mérékének jelentős csökkenését észlelték HIFU kezelést követően, és a módszer klinikai hatékonysága a két éves utánkötés végén is kimutatható volt (18). A panaszok mértékének határozottabb csökkenését észlelték alacsonyabb BMI, továbbá 40 évnél idősebb betegek HIFU-kezelését követően (19).

A tünetek kiújulása HIFU-kezelést követően a betegek 26%-ában volt kimutatható, és az esetek többségében a beavatkozást követő három éven belül jelentkezett. Magasabb testtömeg-indexű betegek esetén a kiújulás előfordulási valószínűsége nagyobb volt (19).

A HFU kezelés mellékhatásai az előfordulási gyakoriság sorrendjében a következők voltak: bőségesebb hüvelyváladék (9%), alhasi fájdalom (2%), sacrumba sugárzó fájdalom (0,76%), lázas állapot (0,4%), akut veseelégtelenség (0,3%), különböző súlyosságú égési sérülések (0,26%), bélperforáció (0,2%), hüvelyi vérzés (0,2%), átmenetileg fellépő homályos látás (0,2%), illetve vizeletretenció (0,16%) (17). Égési sérülések jelentősen gyakrabban léptek fel abban az esetben, ha a beteg korábbi hasműtétének hege az alkalmazási területbe esett (20). További mellékhatásként bőrirritációról, alsó végtagi, lágyéktáji fájdalomról és alsó végtagi zibbadásról is beszámol-



tak. A bőségebb hüvelyváladékozást tapasztaló betegek panasza átlagosan 3 hónap alatt szűnt meg, az alsó végtagi zsidbadás szintén körülbelül 3 hónap alatt oldódott. A legsúlyosabb égési sérülések gyógyulási ideje 14 nap volt (19, 21). Mellékhatások magasabb előfordulási gyakoriságát tapasztalták azoknál a betegeknél, akik a beavatkozás kapcsán kontrasztanyag ultrahangvizsgálaton is átestek (19).

*Cheng és mtsai* 2604 HIFU kezelést követően, kontrasztanyag ultrahanggal kiegészített kezeléseik 0,1%-ában számoltak be akut veseelégtelenség jelentkezéséről. Ismert hypertóniás, illetve rendszeresen nemsteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID) szedő betegek esetén ezért a kezelést követően a vese-funkció monitorizálását javasolták (21).

A HIFU-t követően vállalt terhességről kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Az első beteg, aki HIFU kezelést követően esett teherbe, terhességét sikeresen kiviselte (3).

### EGYÉB TERÁPIÁS ALTERNATÍVÁK

*Wang és mtsai* laparoszkópos behatolásból végzett a. uterina klippelést követően a méh térfogatának 0,4–74%-os, és a vérzészavarok jelentős csökkenéséről, eu-, illetve hypomenorrhoeáról számoltak be. Ugyanakkor a betegek 45%-a krónikus, menstruációtól független alhasi fájdalmat panaszolt. Összességében a betegek 15%-a ítélte kielégítőnek a posztoperatív eredményeket (3).

Az adenomyosis által érintett területek laparoszkópos behatolásból történő elektrokoagulációja könnyen kivitelezhető, alacsony invazivitású terápiai alternatívát kínál. A koagulációt követő szövethalás és következményes hegszövetképződés kifejezettebb, mint a klasszikus, kimetszést alkalmazó sebészeti beavatkozásokat követően. Így terhesség vállalása esetén a méhrepedés nagyobb veszélyével kell számolnunk. Az irodalomban a myometrium elektrokoagulációját illetően kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Általánosságban elmondható, hogy elsősorban 40 éves kor felett javasolják, amennyiben a betegnek nincs gyermekvállalási szándéka, ugyanakkor a kiterjesztettebb sebészeti beavatkozásoktól, illetve a méheltávolítástól elzárkózik (22).

### IRODALOM

- Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online* 2012; 24:35–46.
- Ferenczy A: Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998, 4:312–22.
- Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013; 73:924–31.
- Scarperi S, Pontrelli G, Campana C, Steinkasserer M, Ercoli A, Minelli L, Bergamini V, Ceccaroni M. Laparoscopic Radiofrequency Thermal Ablation for Uterine Adenomyosis. *JSLs* 2015; 19(4); e2015.00071.
- Park DS, Kim ML, Song T, Yun BS, Kim MK, Jun HS, Seong SJ. Clinical experiences of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in patients with large symptomatic adenomyosis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54:412–5.
- Tsui KH, Seow KM, Chang WC, Wang JW, Chen SU, Hsiang-Tai Chao, Yen MS, Wang PH. Conservative surgical treatment of adenomyosis to improve fertility: Controversial values, indications, complications, and pregnancy outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54:635–40.
- Hong HC, Chen CH, Chen CY, Tsui KH, Liu WM, Wang PH, et al. Uterine-sparing surgery for adenomyosis and/or adenomyoma. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014; 53:3–7.
- Koukoura O, Kapsalaki E, Daponte A, Pistofidis G. Laparoscopic treatment of a large uterine cystic adenomyosis in a young patient. *BMJ Case Rep* 2015; doi:10.1136/ebcr-2015-210358.
- Check JH, Jaffe A. Resolution of pelvic pain related to adenomyosis following treatment with dextroamphetamine sulfate. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42:671–2.
- Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Ishimaru T. Modified reduction surgery for adenomyosis. A preliminary report of the transverse H incision technique. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57:132–8.
- Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online* 2011; 22:94–9.
- Wang S, Meng X, Dong Y. The evaluation of uterine artery embolization as a nonsurgical treatment option for adenomyosis. *Int J Gynaecol Obstet*; 2016, 133:202–5.
- Bérczi V KI, Várbiro Sz, Antony-More P, Ács N. A myomák radiológiai kezelése: a méhverőér elzárása (arteria uterina embolisatio). *Nőgyógy Onkol* 2009; 14:106–10.
- Jang D, Kim MD, Lee SJ, Kim IJ, Park SI, Won JY, Lee do Y. The effect of uterine artery embolization on premenstrual symptoms in patients with symptomatic fibroids or adenomyosis. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25:833–38 e1.
- Nijenhuis RJ, Smeets AJ, Morpurgo M, Boekkooi PF, Reuwer PJ, Smink M, et al. Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis with polyzene F-coated hydrogel microspheres: three-year clinical follow-up using UFS-QoL questionnaire. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38:65–71.
- Bae SH, Kim MD, Kim GM, Lee SJ, Park SI, Won JY, Lee do Y. Uterine Artery Embolization for Adenomyosis: Percentage of Necrosis Predicts Midterm Clinical Recurrence. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26:1290–96 e2.
- Chen J, Chen W, Zhang L, Li K, Peng S, He M, Hu L. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: A review of 9988 cases. *Ultrason Sonochem* 2015; 27:671–6.
- Shui L, Mao S, Wu Q, Huang G, Wang J, Zhang R, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: Two-year follow-up results. *Ultrason Sonochem* 2015; 27:677–81.
- Liu X, Wang W, Wang Y, Wang Y, Li Q, Tang J: Clinical Predictors of Long-term Success in Ultrasound-guided High-intensity Focused Ultrasound Ablation Treatment for Adenomyosis: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(3):e2443.
- Xiong Y, Yue Y, Shui L, Orsi F, He J, Zhang L. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for the treatment of patients with adenomyosis and prior abdominal surgical scars: A retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2015; 31:777–83.
- Cheng CQ, Zhang RT, Xiong Y, Chen L, Wang J, Huang GH, et al. Contrast-enhanced ultrasound for evaluation of high-intensity focused ultrasound treatment of benign uterine diseases: retrospective analysis of contrast safety. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(16):e729.
- Wood C. Adenomyosis: difficult to diagnose, and difficult to treat. *Diagn Ther Endosc* 2001; 7:89–95.



# Komplex megoldás a méhnyakrák diagnosztikában

## Szűrés

### cobas<sup>®</sup> HPV Test

14 magas kockázatú HPV kimutatása és a HPV 16/18 azonosítása citológiai mintából<sup>1,2</sup>

- magas negatív prediktív (NPV) érték
- nagy szenzitivitás
- klinikailag validált
- CE jelöléssel ellátott és FDA által engedélyezett



## Megerősítés

### CINtec<sup>®</sup> PLUS

p16 és Ki67 fehérjék kimutatása citológiai mintából<sup>3,4,5,6</sup>

- magas pozitív prediktív (PPV) érték
- nagy specificitás
- 50%-kal csökkenti a szükségtelen kolposzkópiák számát



## Diagnózis

### CINtec<sup>®</sup> HISTOLOGY

p16 fehérje kimutatása parafinba ágyazott szöveti mintán<sup>7</sup>

- $\geq$  CIN2 jelenlét megerősítése vagy kizárása
- növeli a diagnózis pontosságát
- nagymértékben reprodukálható



#### Referenciák:

1. cobas<sup>®</sup> HPV test [package insert, US]: Branchburg, NJ, Roche Molecular Systems, Inc; 2011;135:468-475.
2. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study [published online August 23, 2011]. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):880-890.
3. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, et al. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 dual-stained cytology. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):505-509.
4. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, et al; European CINtec Cytology Study Group. p16/Ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer Cytopathol.* 2011;119(3):158-166.
5. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):810-819
6. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, et al. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 dual-stained cytology. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):505-509
7. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, et al; European CINtec Histology Study Group. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(3):395-406.

Roche (Magyarország) Kft.  
Molekuláris és Szöveti  
Diagnosztikai Üzletág  
2040 Budaörs, Edison u. 1.  
Tel.: 06 23 446 871  
Fax: 06 23 446 870  
www.roche-diagnostics.hu