



# Endometriosis



Dr. Bokor Attila  
egyetemi adjunktus

**Speciál Kollégium**  
**Semmelweis Egyetem ÁOK**  
**I. Szülészeti-Nőgyógyászati Klinika**



# Bevezetés



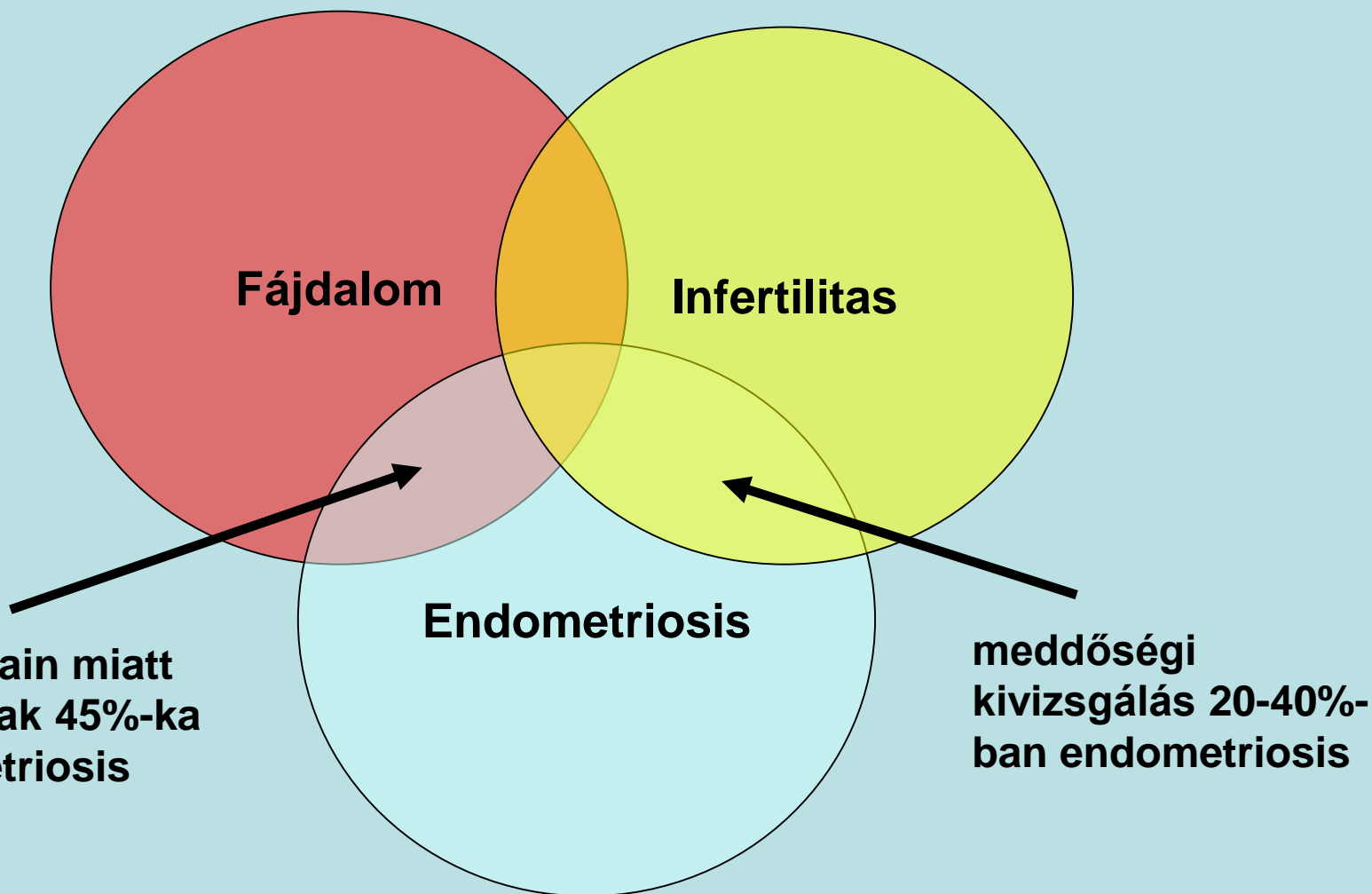
- Az endometriosis gyakori, benignus, ösztrogén dependens, krónikus nőgyógyászati betegség amely a reprodukzív korban lévő nők mintegy 10%-át érinti

(Giudice és mtsai., Lancet 2007)

- Hazánkban kb.180000, 15 és 39 év közötti nő
- Jellemző tünetei a dysmenorrhoea, krónikus kismencedencei fájdalom, dyspareunia, dyschezia, dysuria és meddőség



# Endometriosis tünetek





# Etiologia I.

- A legszélesebb körben elfogadott magyarázat, a Sampson által már a 1920-as évek elején leírt *transzplantációs elmélet*, mely szerint az endometriális sejtek/ szövetfragmentumok retrográd menstruáció során jutnak a hasüregbe.
- A coelomahám vagy a Müller járatok maradványainak *metaplasiája* szintén lehetséges magyarázata az endometriosis kialakulásának.



# Etiologia II.

- Az *immunológiai elmélet*, melynek alapja az endometriosisra jellemző szubklinikai peritoneális gyulladás.
- emelkedett koncentrációjú gyulladásos citokinek, növekedési faktorok, matrix metalloproteázok és angiogenezis-promoting faktorok jelenléte
- a peritoneális folyadék térfogatának és fehérvérsejt tartalmának növekedése (nagyreszt fokozott aktivitású makrofágok)



# Etiologia III.

- *genetikai oka* jelenleg nem ismert, ugyanakkor lehetséges genetikai tényezők szerepe is, érintett családokban 7x.
- Az endometriosis prevalenciájának, az utóbbi években észlelhető emelkedése mögött *környezeti hatások*, különösen a dioxinok szerepe is feltételezhető.



# Etiologia IV.

- A méhűr megnyitásával járó műtétek során méhnyálkahártya-sejt csoportok juthatnak a műtéti sebbe, vér és nyirokrekén keresztül *embolisatióval* kerülhetnek endometriumsejtek a szervezet bármelyik helyére (extragenitális endometriosis).
- Összefoglalásképpen elmondható, hogy az endometriosis olyan multifaktoriális betegség melynek minden megjelenési formáját egyetlen jelenleg ismert etiológiai tényező sem magyarázza.



# Megjelenési formái I.

- Az endometriosira jellemző, felszínesen terjedő, elváltozások leggyakrabban a kismedencei szerveken és peritoneumon jönnek létre (endometriosis externa)
- **fehérek, barnák, vörösek, kékek és feketék**, melyek kiterjedése apró petechiáktól (gunshot laesio) víztiszta bennékű papulákon át nagyméretű endometriális plakkokig és kiterjedt adhaesiokig változik.
- Specifikus megjelenési forma a petefészek endometriotikus cystája (endometrioma)





## Megjelenési formái II.

Az adenomyosisra (endometriosis interna) a myometriumban diffúzan vagy nodulárisan elhelyezkedő endometriális szövet jelenléte jellemző.

A 30-40 év közötti nőket érinti elsősorban.



# Extragenitalis endometriosis

- A genitális traktuson kívül előforduló endometriosis (endometriosis extargenitalis) 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 dysuriát és/vagy haematuriát.

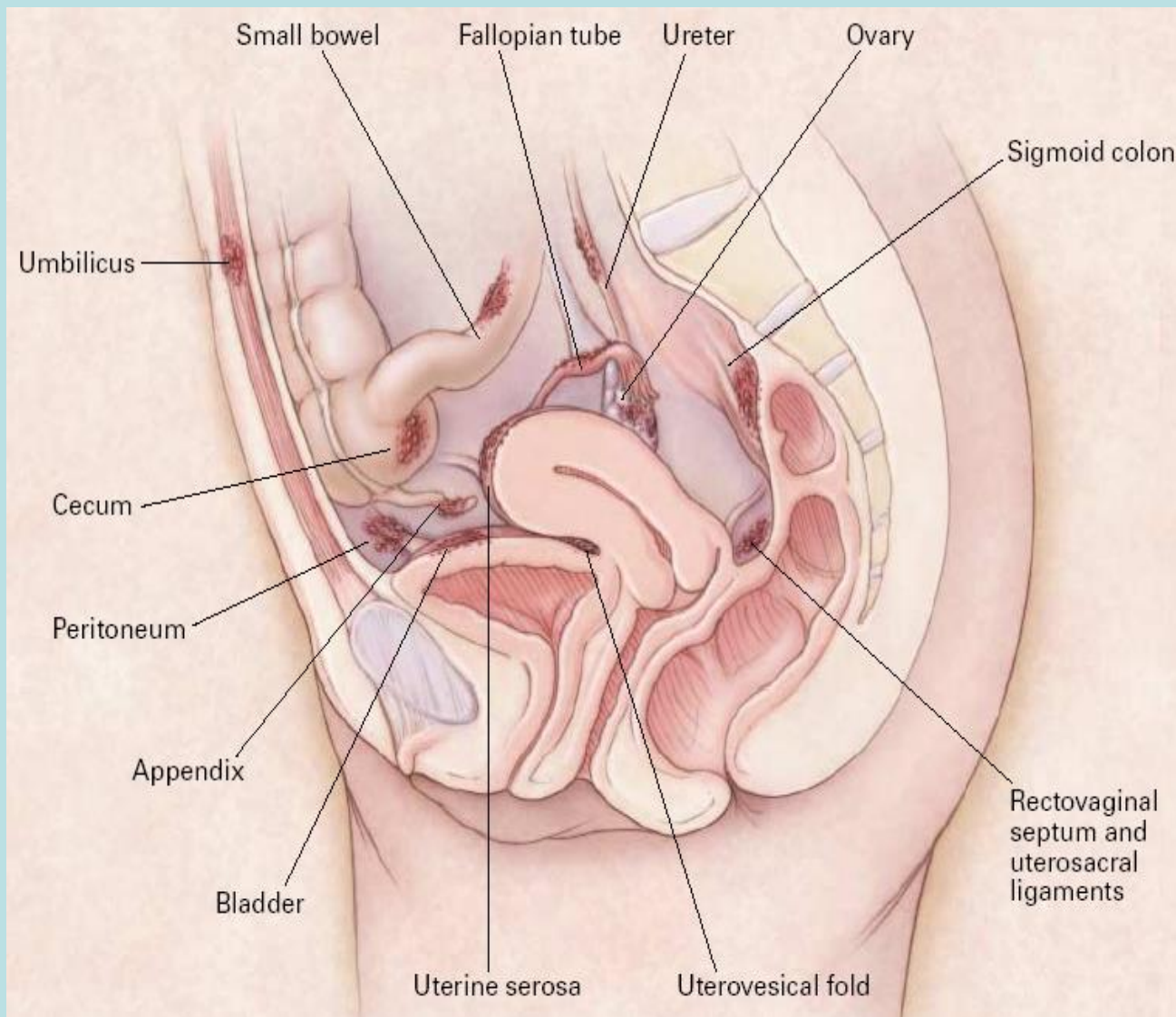


# Predilectiós helyek - DIE



**DIE=5mm vagy azt meghaladó mélységű infiltráció (ESHRE, ASRM)**

**Spatium rectovaginale  
Rectum-sigma  
Hólyag  
Ureter**





# Stádiumbeosztás



Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Stage I (Minimal) - 1-5      Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_

Stage II (Mild) - 6-15      Recommended Treatment \_\_\_\_\_

Stage III (Moderate) - 16-40

Stage IV (Severe) - >40

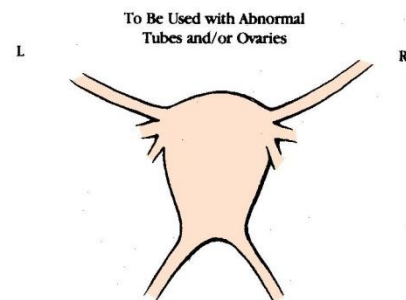
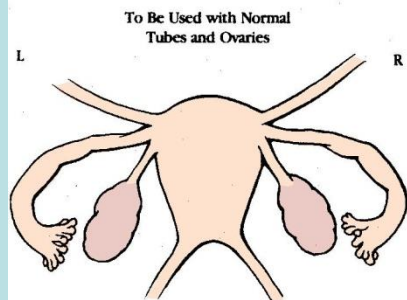
Total \_\_\_\_\_ Prognosis \_\_\_\_\_

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-5cm	> 5cm
	Superficial	1	2	4
Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CUL-DE-SAC OBLITERATION		Partial	Complete	
		4	40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
Dense	4	8	16	
TUBE	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

\*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_

Associated Pathology: \_\_\_\_\_



Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996.

(1997) Fertil Steril 67, 817–821.

ENZIAN-pontrendszer DIE-ban



# Az endometriosis diagnózisa



- Endometriosis diagnosztika = a kismedence laparoscopos áttekintése

Nem ismert hatékony non-invazív teszt

- Fizikális vizsgálat
- Képképző eljárások(TVS, MRI, IVP)- std III.-IV.
- Serum, plasma, vizelet

(Kyama és mtsai., 2009; Guo és mtsai., 2008)

- Endometrium?

(Tokushige és mtsai., 2006, 2007)



# ESHRE irányelvek



## ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis

### Diagnosis

C	For a definitive diagnosis of endometriosis visual inspection of the pelvis at laparoscopy is the gold standard investigation, unless disease is visible in the vagina or elsewhere.	Evidence Level 3
---	--	------------------

### Histology

GPP	Positive histology confirms the diagnosis of endometriosis; negative histology does not exclude it. Whether histology should be obtained if peritoneal disease alone is present is controversial: visual inspection is usually adequate but histological confirmation of at least one lesion is ideal. In cases of ovarian endometrioma (> 3 cms in diameter), and in deeply infiltrating disease, histology <b>should be obtained</b> to identify endometriosis and to exclude rare instances of malignancy.
-----	---

GPP	If the patient wants pain symptoms suggestive of endometriosis to be treated without a definitive diagnosis, then a therapeutic trial of a hormonal drug to reduce menstrual flow is appropriate ( <a href="#">see Empirical Treatment section</a> ).
-----	---

GPP	The management of severe/deeply infiltrating endometriosis is complex. Therefore, if disease of such severity is suspected or diagnosed, referral to a centre with the necessary expertise to offer all available treatments in a multi-disciplinary context, including advanced laparoscopic surgery and laparotomy, is strongly recommended.
-----	--





# Fizikális vizsgálat



- sacrouterin szalagok érzékenysége
- tömegesebb adnexumok
- fixált retroflectált uterus
- mélyen infiltráló endometriosisra jellemző fájdalmas nodularis elváltozás
- bőrt érintő vagy hüvelyi feltárás esetén szabad szemmel látható formák

Ballard K, et al. Fertil Steril. 2010 Jun;94(1):20-7.



# Non-invazív diagnosztikus módszer szükséges



**Tünetek kezdete → végleges diagnózis:  $\pm 8$  év UK és USA**  
(Sinai és mtsai., HumReprod, 2008)

**USA-ban az endometriosishoz köthető költségek \$22 milliárd/év**  
**Magasabb mint Crohn-betegség vagy a migrén esetében**  
(Simoens és mtsai., BJOG 2007)

**EndoCost-vizsgálat: Magyarországon az endo (direkt és indirekt) költségei**

**2009-ben = 2,294,170,500 EUR**





# Endometriális biomarkerek



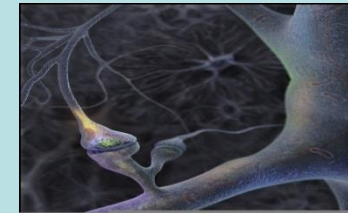
## Minimális–enyhe endometriosis

1.96±2.73 nf/mm<sup>2</sup>±SD

## Kontroll

0.14±0.46 nf/mm<sup>2</sup>±SD

**p<0.0001**



**C, Aδ** endometriális idegrost sűrűség **14 x ↑**

(Bokor és mtsai., HumReprod, 2009)



# C és A $\delta$ sensoros endometriális idegrostok

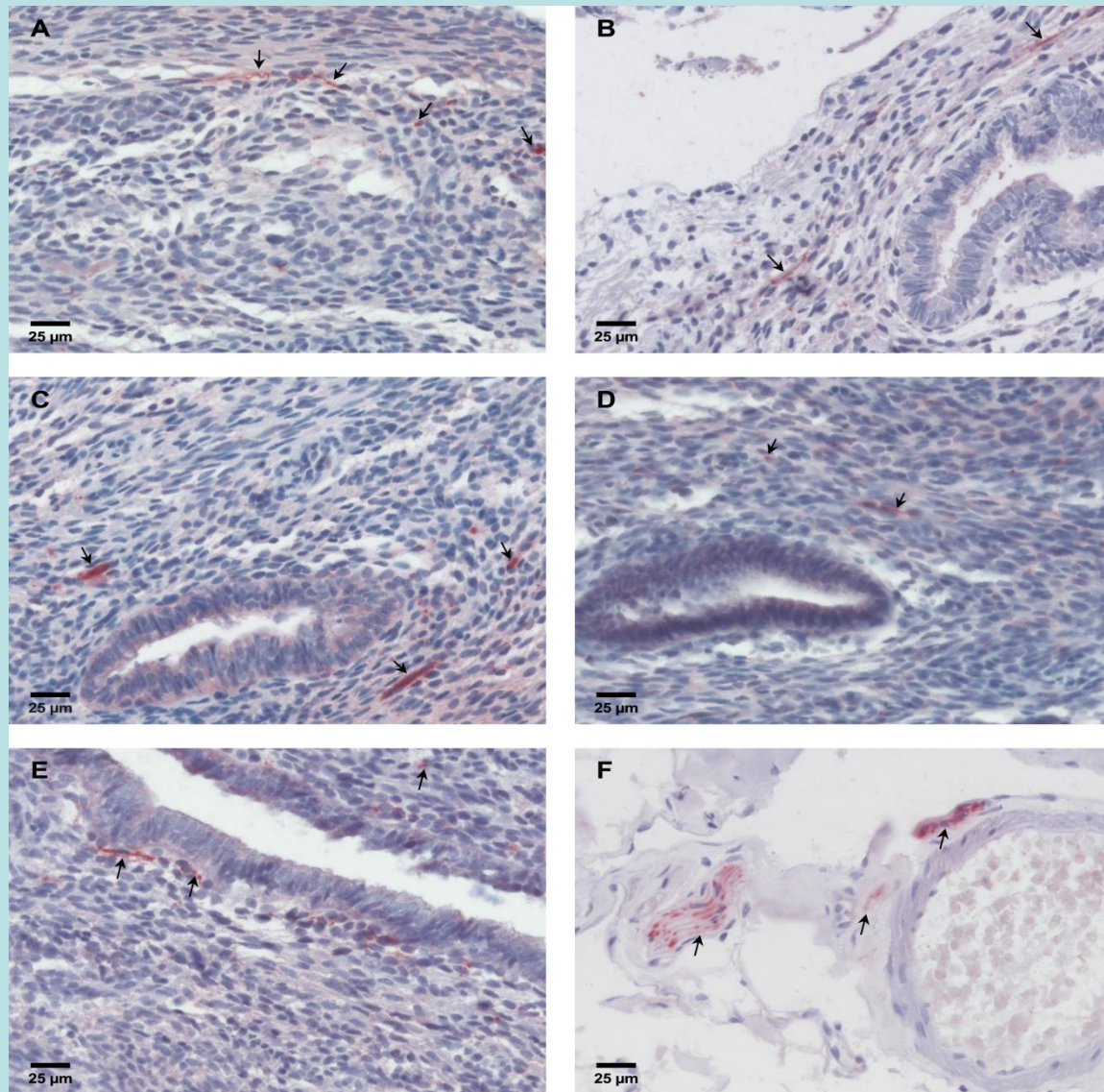


Anti- PGP9.5(A), VIP(B),  
SP(C) NPY(D) és CGRP(E).

Az F ábrán NF-pozitív  
perivascularis myelinizált rostok

400X nagyítás

Lépték 25 $\mu$ m.





# Non-invazív diagnózis?



## I.– II. stádiumú endometriosis **non-invazív diagnózisa**

95%-os sensitivitással, 100%-os specificitással és 97.5%-os diagnosztikus pontossággal felállítható.

(Bokor és mtsai., HumReprod, 2009)



# Szérum biomarkerek



## Glycoprotein markerek: CA-125, CA-19-9

- Cytokinek: IL-6, TNF-alpha, MCP-1;MIF
- Adhesios molekulák: sICAM-1
- Angiogenetikus faktorok: VEGF, Leptin
- Anti-endometrialis antitestek (AEA)
- CCR1 (G-protein-coupled cognate chemokine receptor)

May KE, et al. Hum Reprod Update. 2010 Nov-Dec;16(6):651-74.



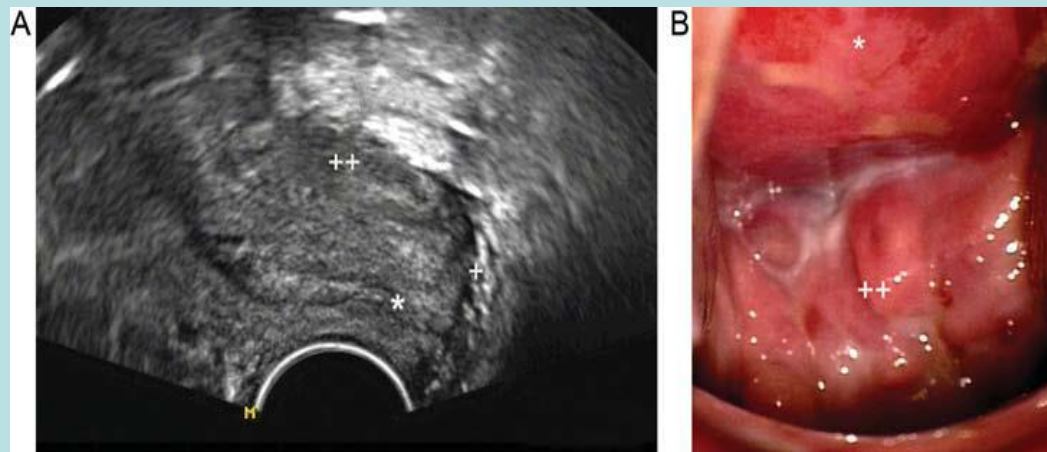
# TVS - ovariális endometriosis







# TVS - colorectalis DIE



A: TVS kép  
B: specimen

Hudelist G, et al.  
Hum Reprod. 2009 May;24(5):1018-24.

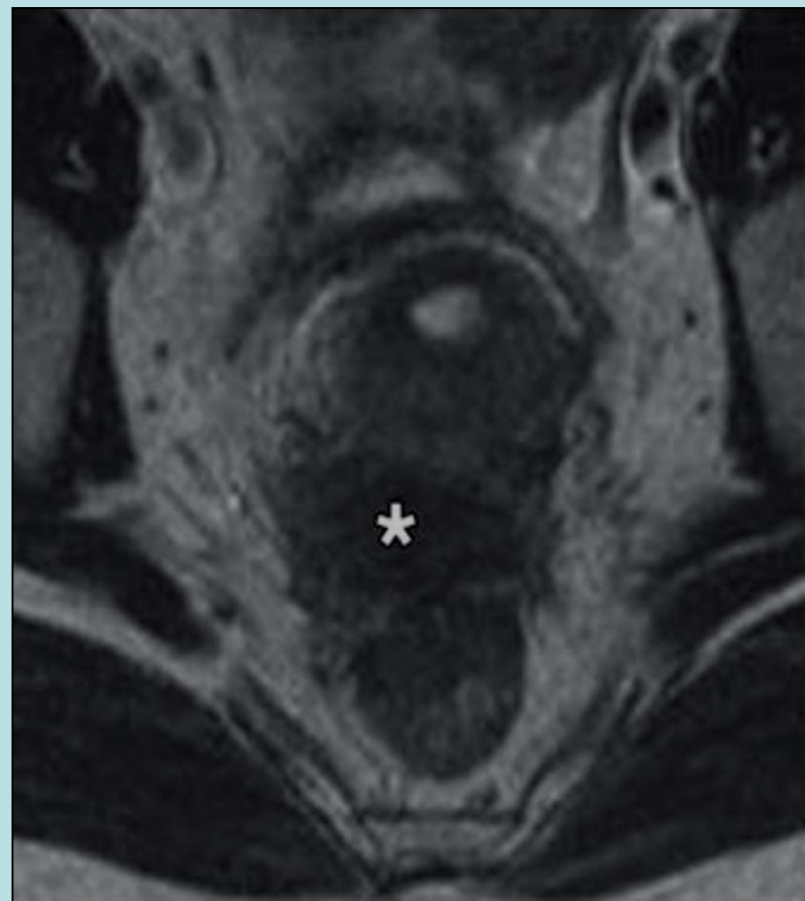
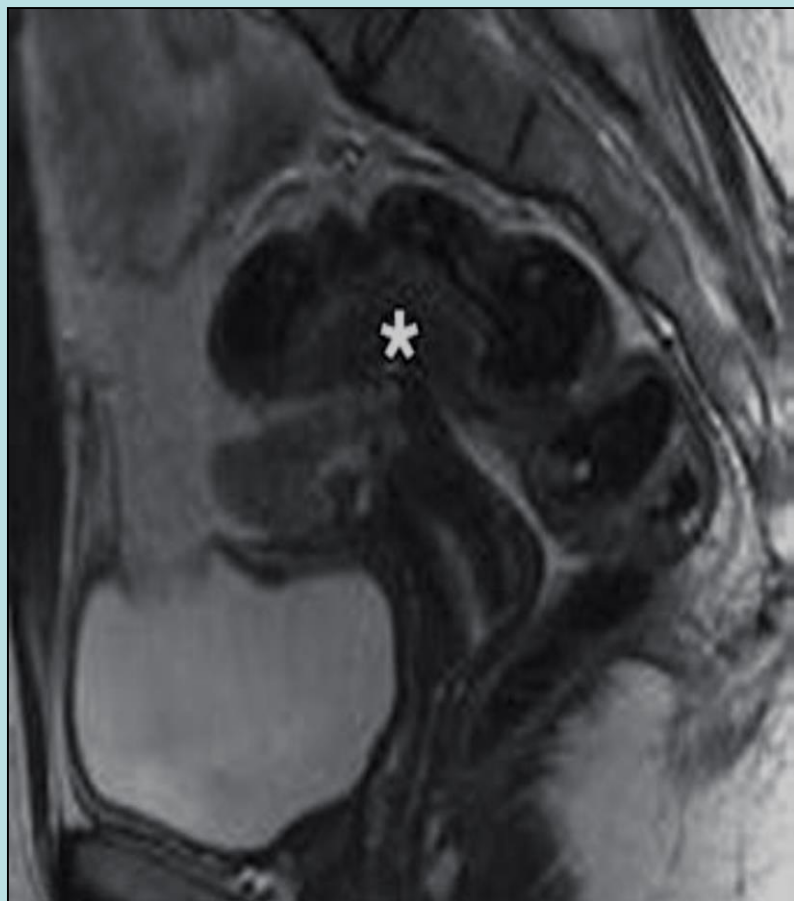


# TVS - hólyag DIE





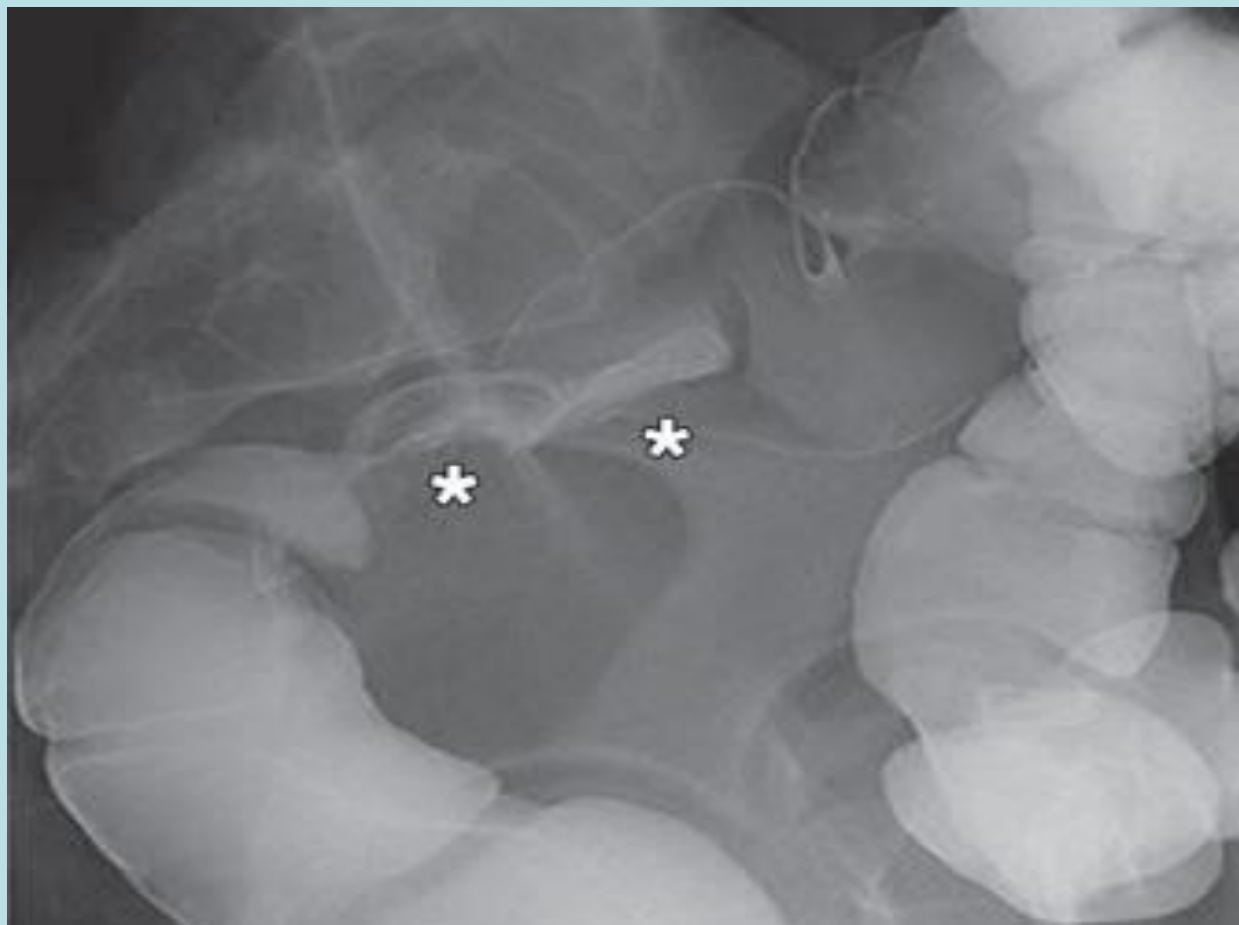
# MR-vizsgálat







# Irrigoscopia





# Colonoscopia



**Mucosa elváltozás**  
**Vizsgálat alatti**  
**fájdalom**  
**Fal keménysége**  
**Hirtelen megtöretés**  
**Szűkület**



# LSK - megjelenési formák I.

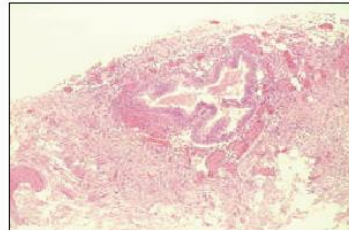
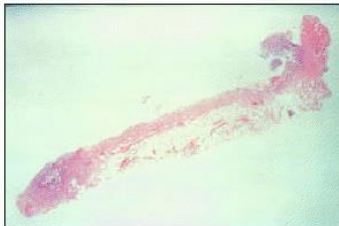


*Laparoscopic Appearance of Endometriosis*

*Peritoneal Pockets*



A small developing pocket is in the right lower cul-de-sac. In the rim, immediately above and to the left of the pocket is a small white lesion that is seen by direct visualization, by magnified video on monitors or by magnified photography. Panoramic monitors and photography can easily miss these.



A section across the rim and pocket revealed that the white lesion is a small area of endometriosis and there is stroma at the other margin of the pocket. Secretion into this type of glandular structure is a common feature.

## Solitaer vacuola+Alan-Masters syndroma

## Szövetteni kép

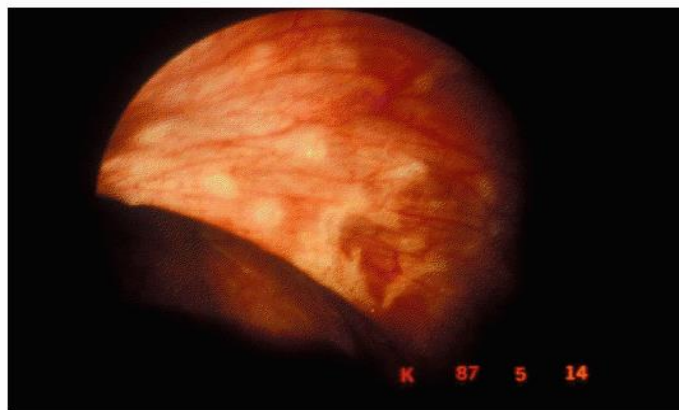


# LSK - megjelenési formák II.



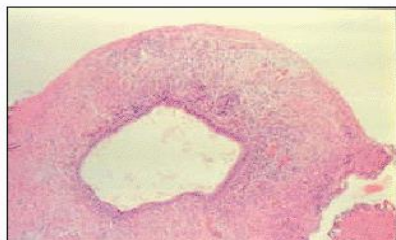
Laparoscopic Appearance of Endometriosis

Clear Lesions



The angle of light reflection was important in noting these clear and white lesions. Although lesions were initially seen at only three or four locations, when the angle of the view changed, more lesions were seen.

Tiszta bennékű vacuolák



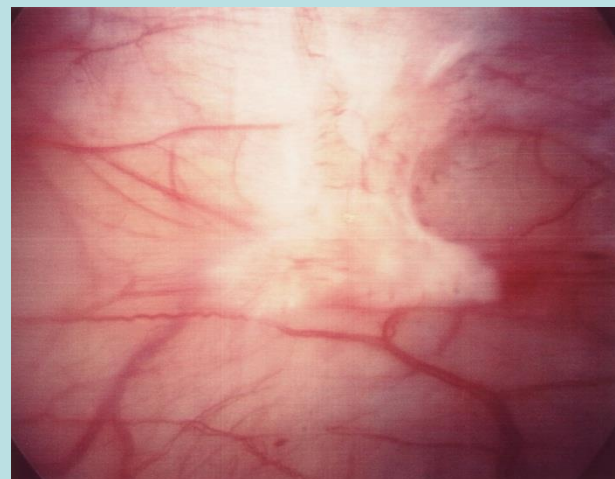
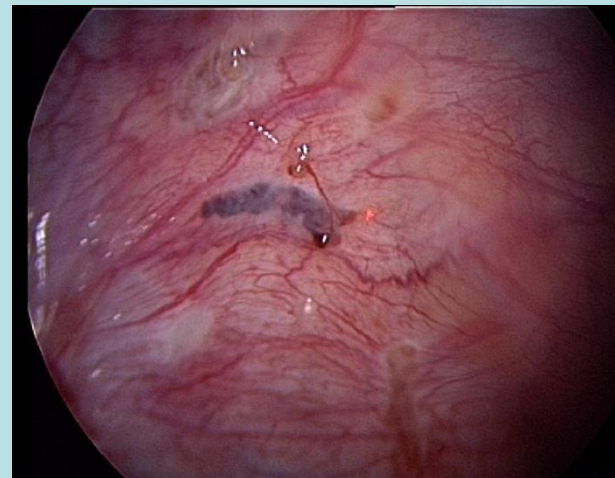
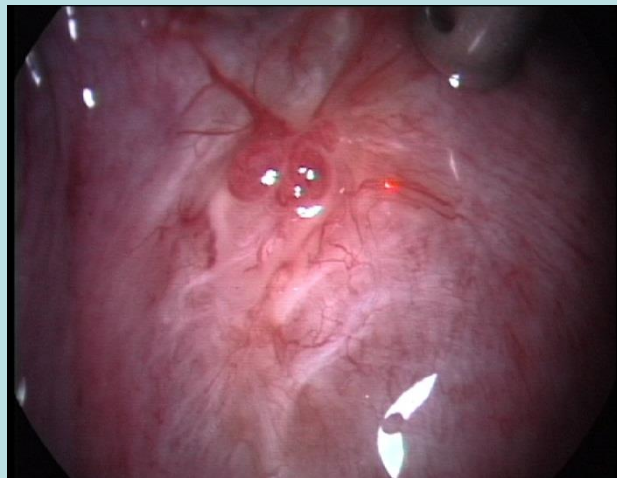
Szöveti kép

Some clear vesicles were dilated glands within fibrosis while other sections in the same patient showed both glands and stroma.



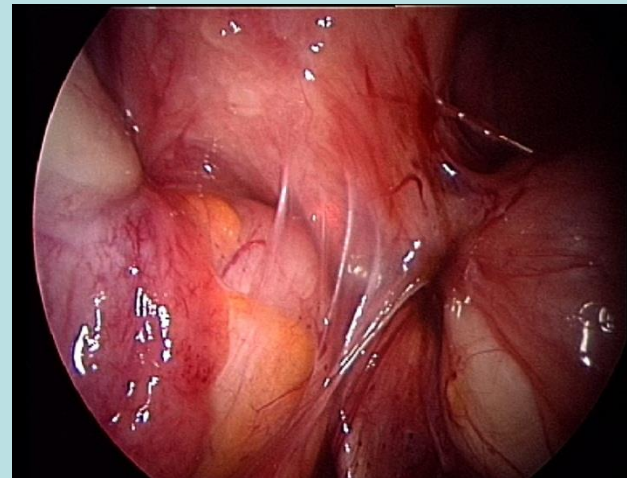
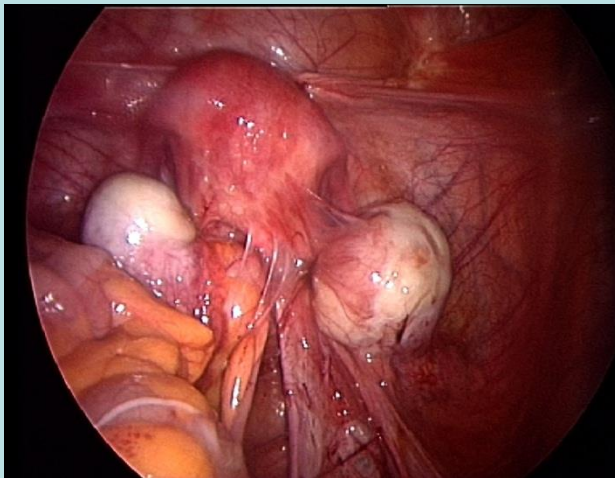
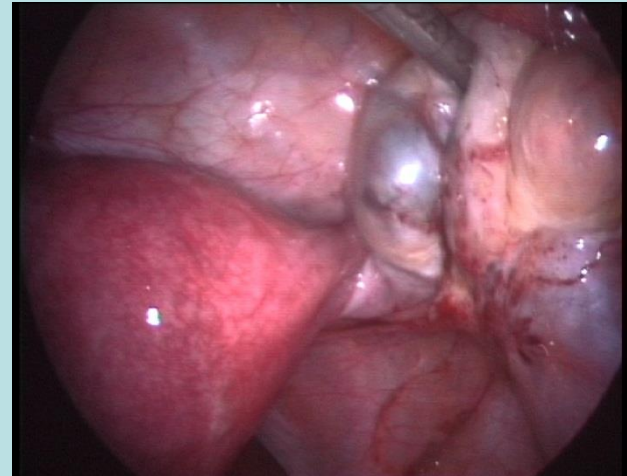
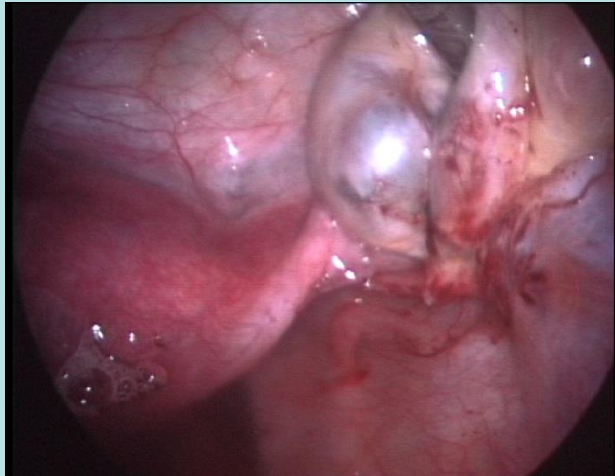


# Peritonealis endometriosis





# Kiterjedt kismencedencei endometriosis





# Szövetteni vizsgálat



Hystológiai eredmény negativitása nem zárja ki az endometriosis fennállását.

Szövetteni vizsgálat végzése javasolt:

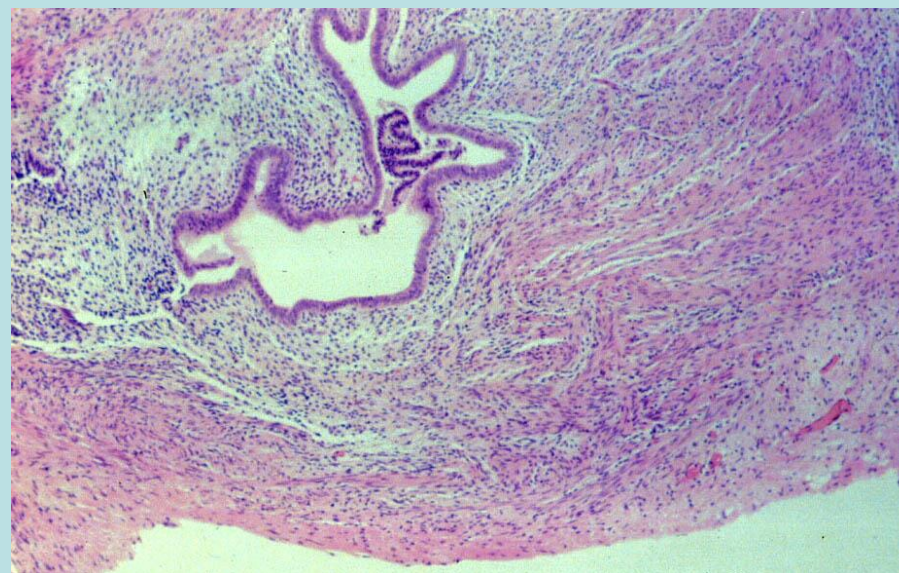
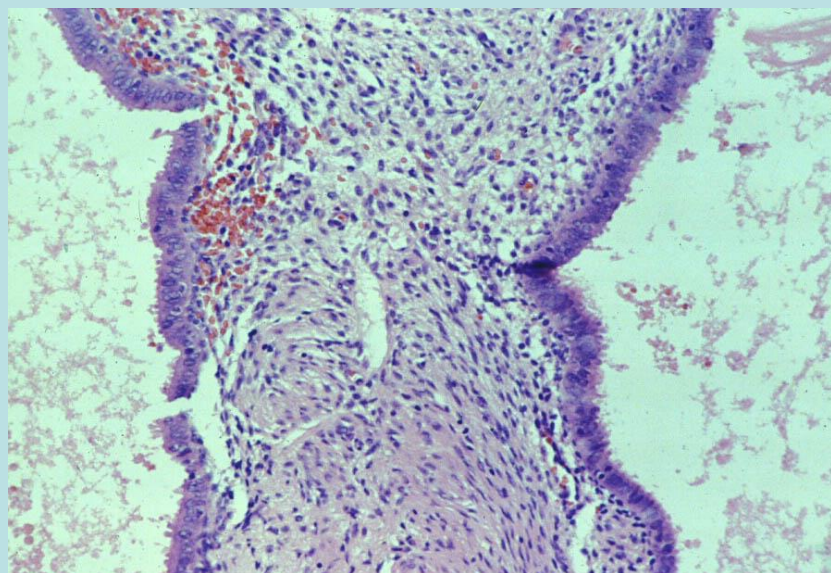
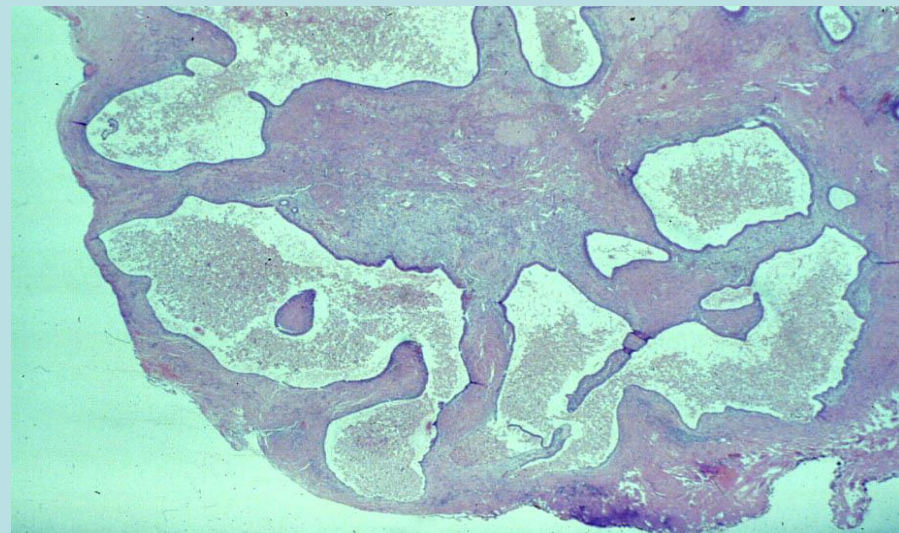
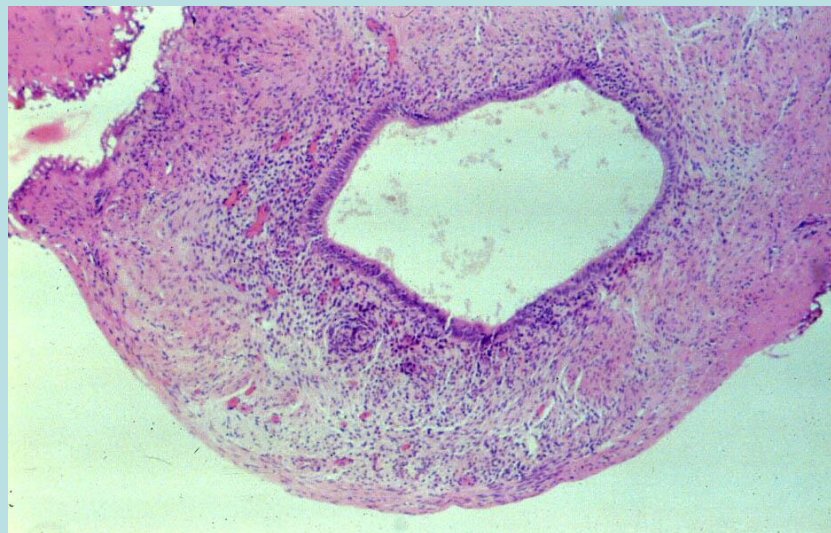
- **3cm-nél nagyobb endometriomák**
- **mélyen infiltráló endometriosis** esetében, a malignitás kizárása céljából.

ESHRE Guideline, 2008





# Szövetteni kép







# A jövő útjai



- CA-125+IL-8+TNF-alpha: 100% sensitivitas és 84,2% specificitás (Mihalyi et al., 2006, 2011)
- Új biomarkerek: heat-shock-protein-90-beta; annexin A2, A5; glycodelin; Apo A1; transgelin (Kyama et al., 2006, 2010; Fowler et al., 2007)



# Gyógyszeres kezelés

- Endometriosis gyanúja esetén, a kórkép definitív diagnózisáig, elkezdhető nonsteroid gyulladásgátló vagy rövid ideig tartó hormonális terápia.
- A hormonális terápia célja az ovariumok supressiója: orális anticoncipiensek, gestagének/ progesteron tartalmú IUD, danazol, GnRh-analóg, aromatáz gátlók
- Diagnosztizált endometriosis kezelésére 6 hónapig alkalmazott ovarium supressió kezelés hatásosan csökkenti a betegséghez társuló fájdalmat.



# Sebészi kezelés

Endometrioma-cystectomy

Peritonealis elváltozások: electrocoagulatio, vaporisatio, excisio

1cm-nél kisebb elváltozások/  
felszínesen terjedő formák



2cm-nél nagyobb endo csomó  
50%-ot meghaladó lumenszűkület  
Translumináris terjedés

CO2-laser shaving

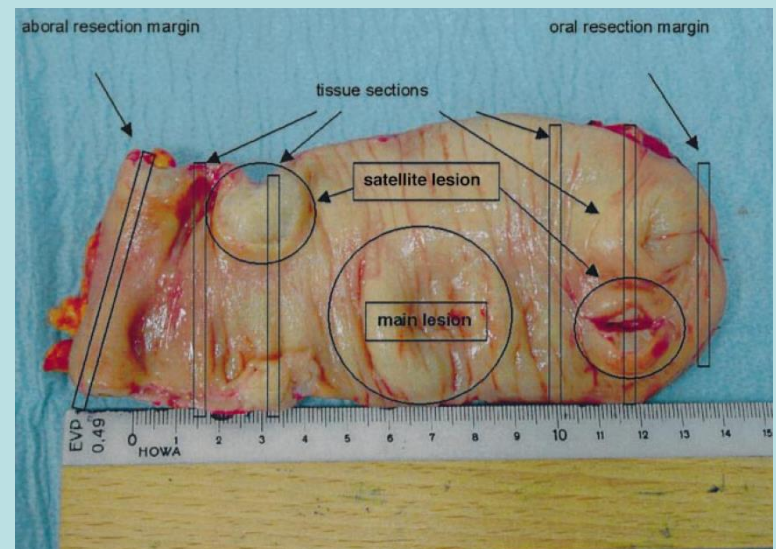
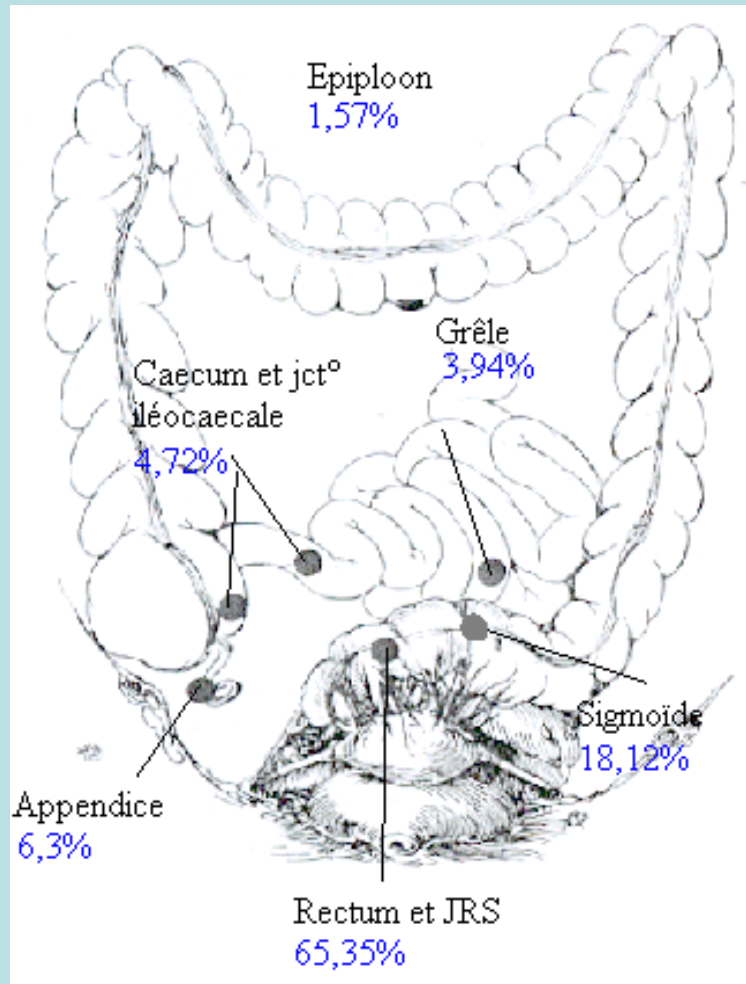
Segment resectio=anterior resectio

Nerve sparing - Plexus hypogastricus  
inferior

Discoid resectio - multifocalis laesiok?



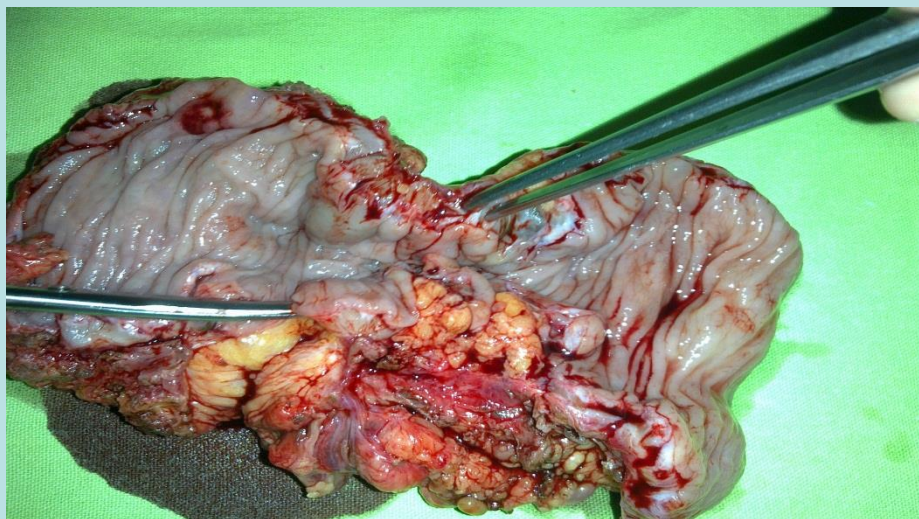
# Colorectalis DIE







# Specimen: rectumot érintő DIE





# Pre vs. postoperativ fájdalom score (VAS) anterior resectio esetén

		N	DM	DP	NCCPP
Anaf	2001	26	< 0.0001	< 0.001	< 0.001
Wright	2001	28	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Redwine	2001	67	< 0.0005	< 0.0005	<0.0005
Abbott – Garry	2003	135	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Thomassin – Daraï	2004	27	< 0.0001	0.0002	0.001
Chopin – Chapron	2005	152	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Ruffo	2011	750	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001



# DIE excisio - infertilitás

Source, year                      Pregnancies/total

Possover *et al.*, 2000

8/15

Redwine *et al.*, 2001

12/28

Fedele *et al.*, 2004

17/50

Thomassin *et al.*, 2004

4/15

Chopin *et al.*, 2005

42/78

Darai *et al.*, 2005

10/22

Fleisch *et al.*, 2005

4/17

Keckstein *et al.*, 2005

47/95

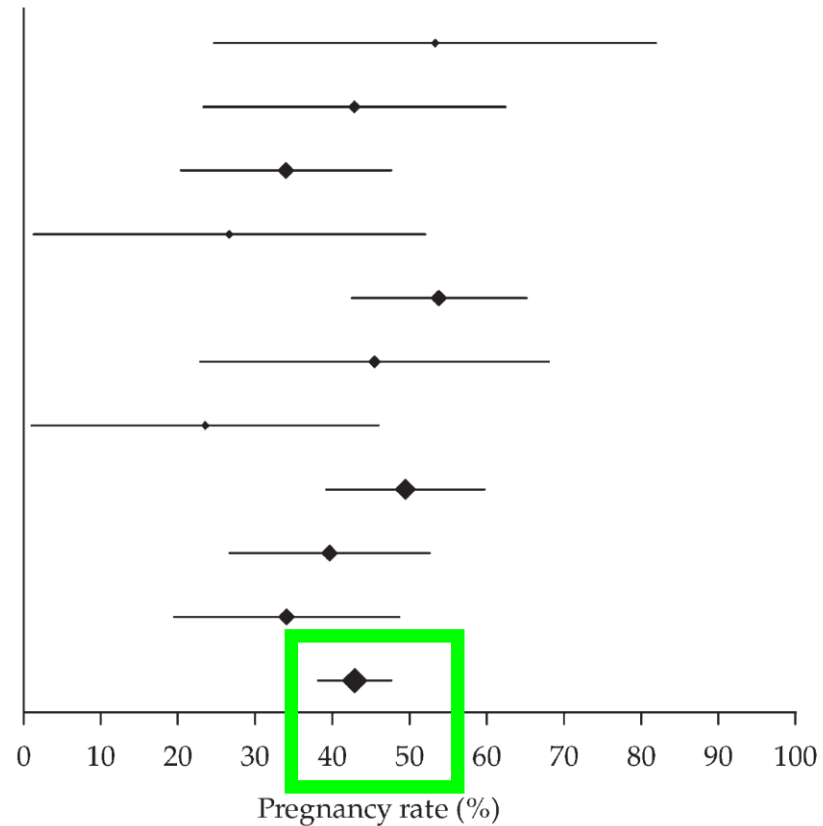
Mohr *et al.*, 2005

23/58

Vercellini *et al.*, 2006

15/44

Overall weighted mean





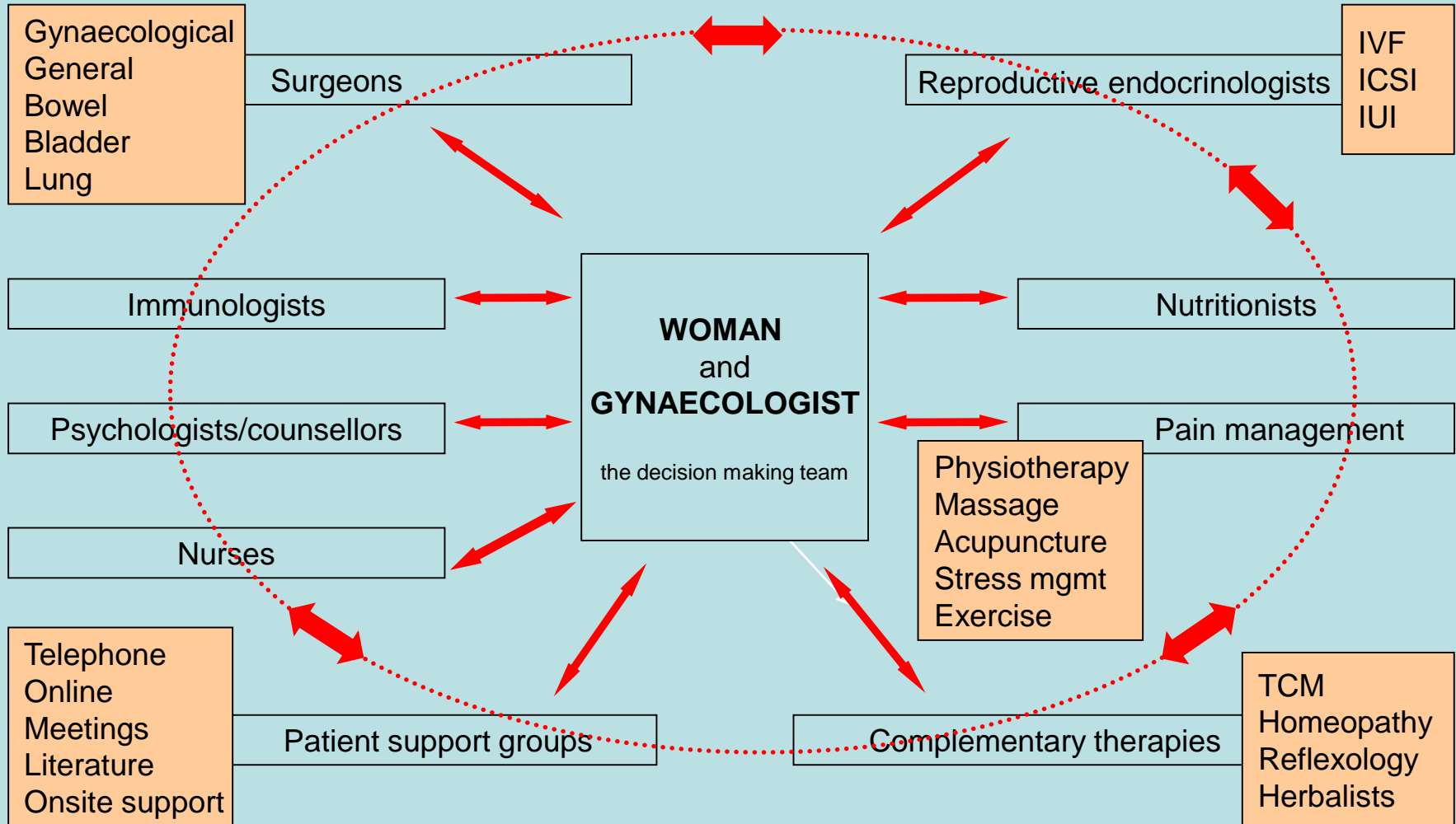
# Endometriosis és meddőség

- Az endometriotikus laesiok eltávolítása növeli a teherbeesési esélyeket
- Noha az endometriosis csökkenti az IVF kezelések eredményességét, súlyos endometriosishoz társuló meddőség esetén IVF kezelés a választandó eljárás különösen társindikációk egyidejű fennállása esetén.



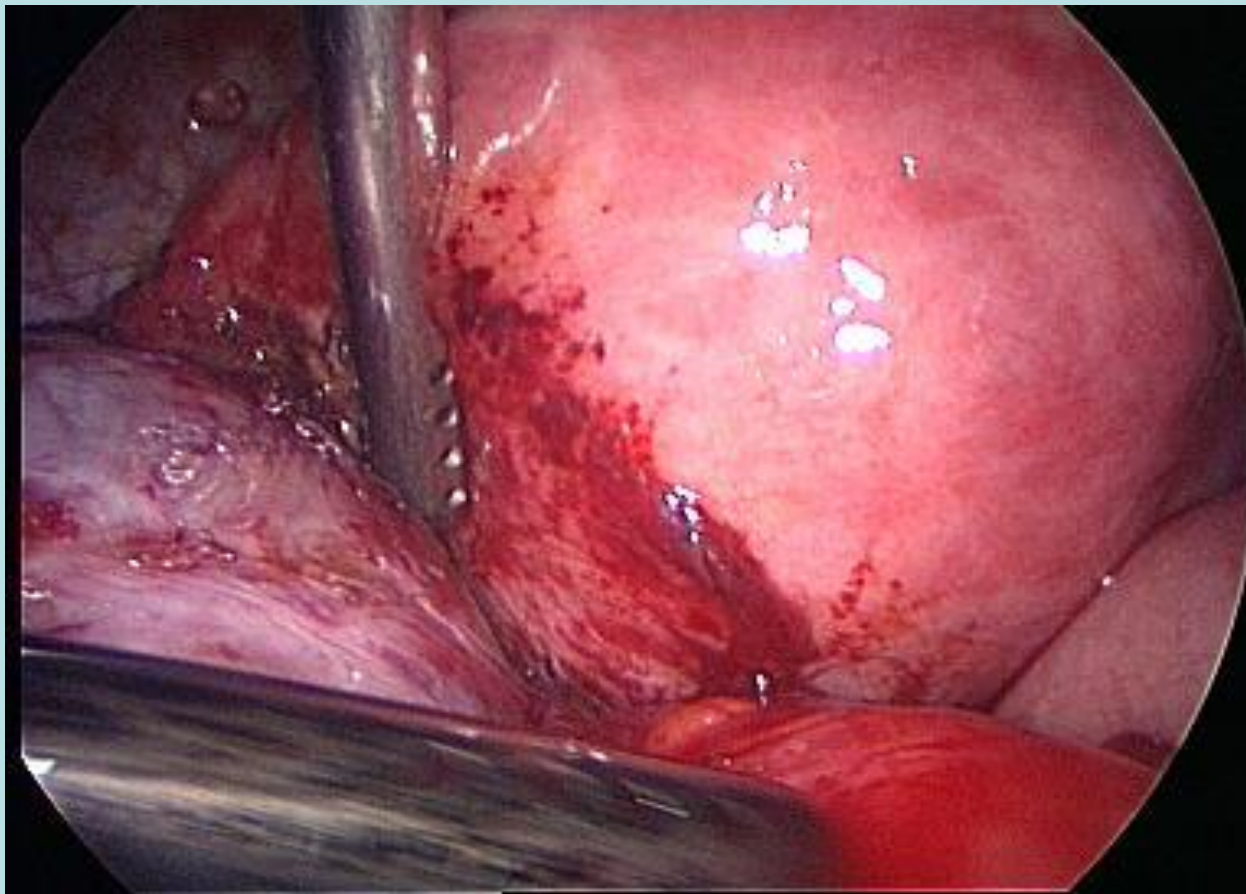


# The centre/network of excellence- Kiemelt központok jelentősége





# Adhaesiolyisis+ureterolysis+resectio recti anterior+ adhaesio barrier alkamazása





**Köszönöm a megtisztelő figyelmet!**