

Endometriosis

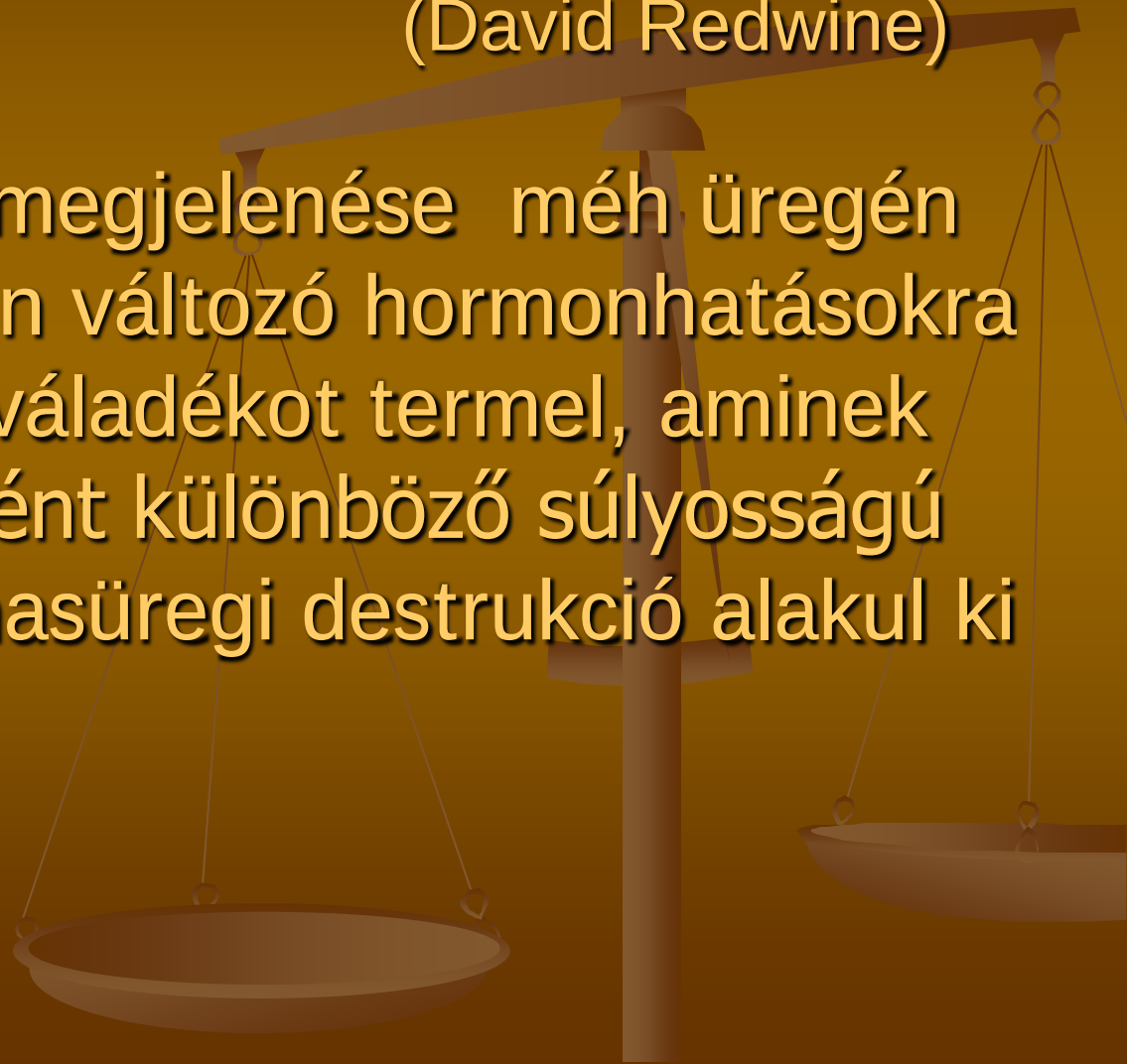


Dr. Fekete István
klinikai tanársegéd
2010

”Az endometriosis gyógyíthatatlan”

(David Redwine)

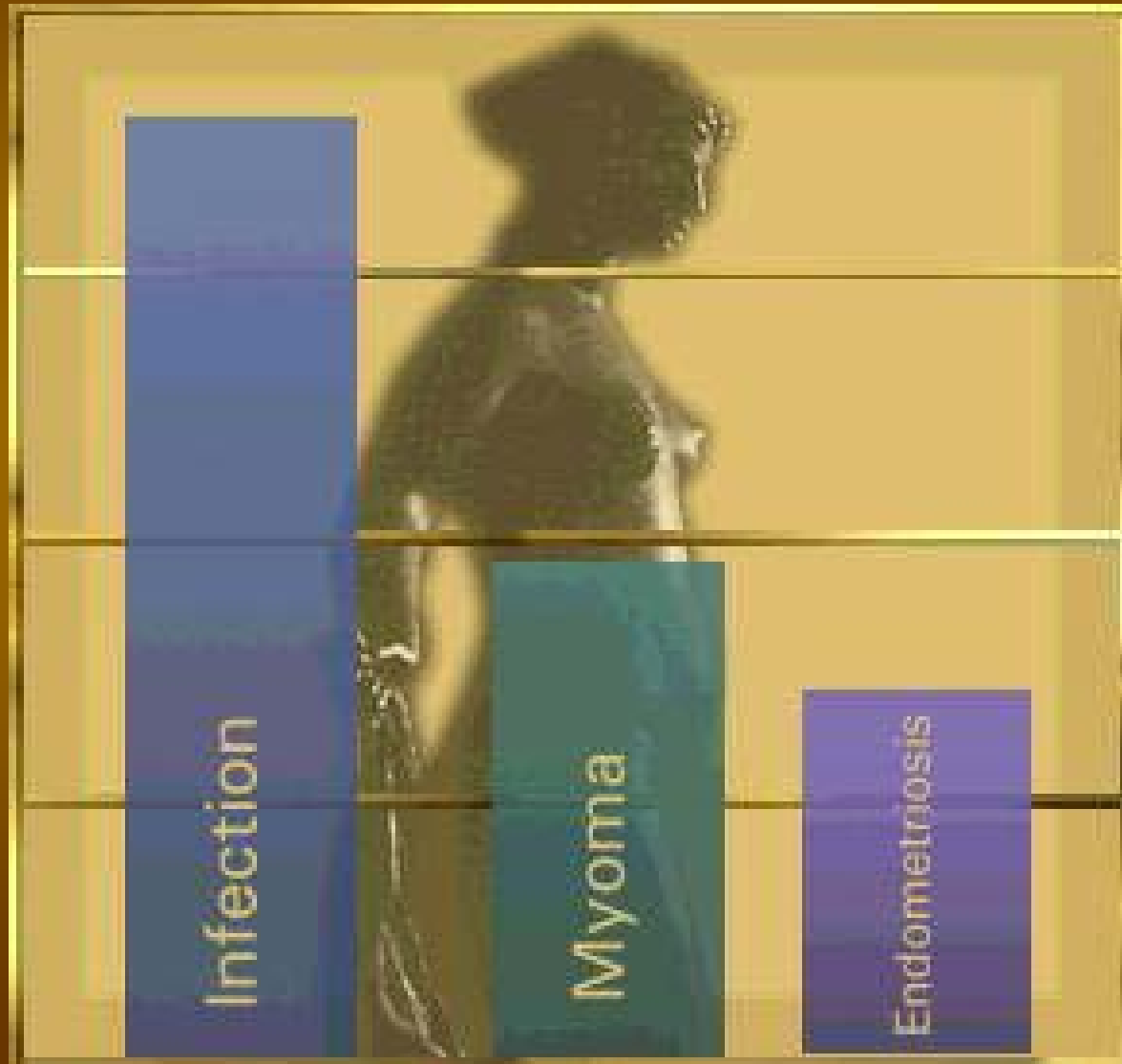
méhnyálkahártya megjelenése méh üregén kívül. A ciklusosan változó hormonhatásokra ez menstruatios váladékot termel, aminek következményeként különböző súlyosságú kismedencei és hasüregi destrukció alakul ki





Endometrium szövet a méh üregén kívül

Előfordulási gyakoriság



Endometriosis tünettana

- **krónikus alhasi fájdalom**
 - dysmenorrhoea
 - dyspareunia
 - keresztcsonti fájdalom
- **vérzési rendellenességek**
 - végbél vérzés, haematúria
 - hasmenés, tenesmus
- **meddőség**

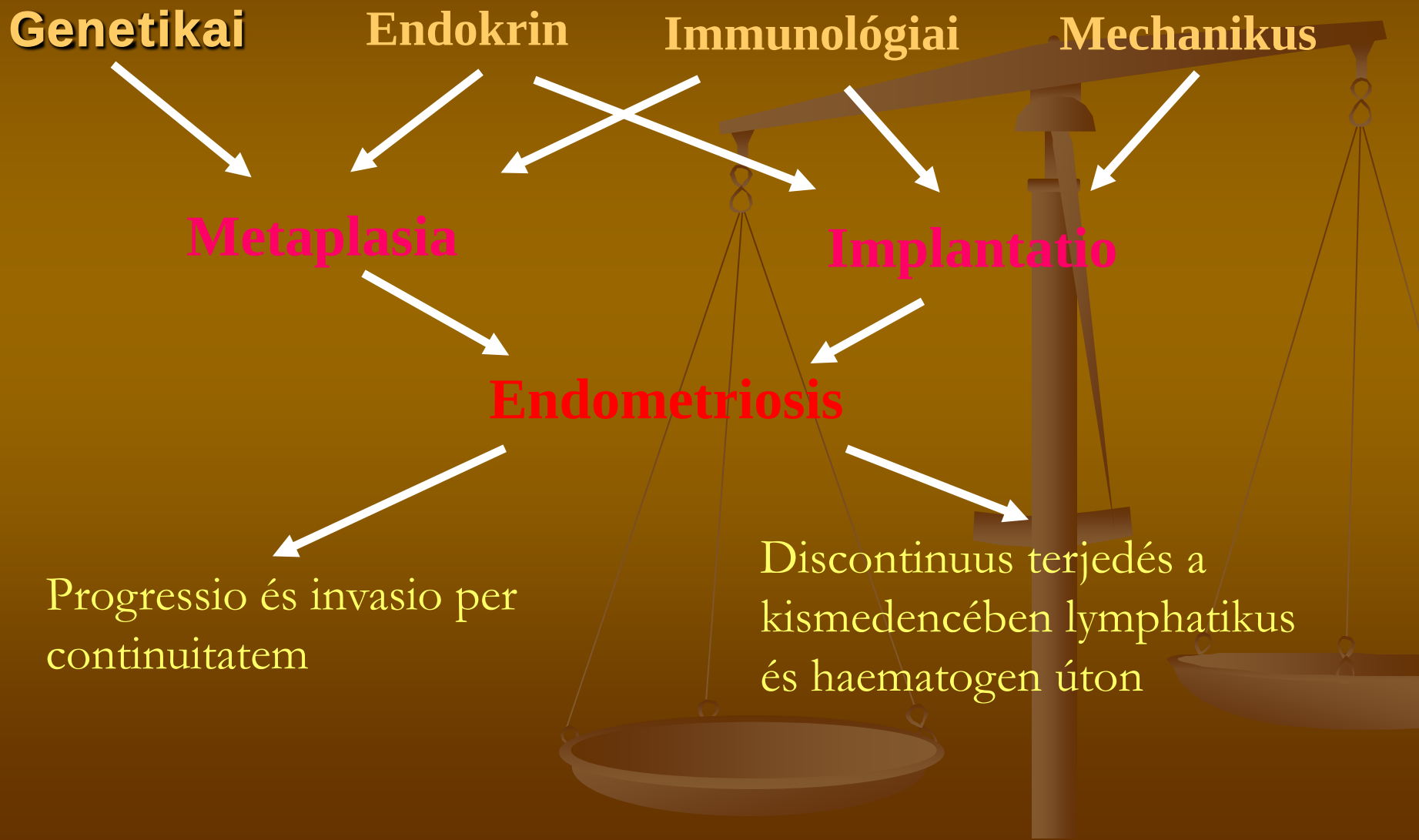


Endometriosis stádiumbeosztása az American Fertility Society klasszifikációja alapján

Peritoneum	Endometriosis	< 1 cm	1–3 cm	> 3 cm
<i>Ovarium</i>	Felületes	1	2	4
	Mély	2	4	6
	J. o. Felületes	1	2	4
	J. o. Mély	4	16	20
	B. o. felületes	1	2	4
	B. o.mély	4	16	20
	Cul de sac fedettség	Részleges 4		Teljes 40
Ovarium	Adhézió	< 1/3 kiterjedés	1/3-2/3 kiterjedés	> 2/3 kiterjedés
<i>Tuba uterina</i>	J. o. filmszerű	1	2	4
	J. o. sűrű	4	8	16
	B. o. filmszerű	1	2	4
	B. o. sűrű	4	8	16
	J. o. filmszerű	1	2	4
	J. o. sűrű	4	8	16
	B. o. filmszerű	1	2	4
	B. o. sűrű	4	8	16

- I. stádium (minimális): 1–5 pont
- II. stádium (enyhe): 6–15 pont
- III. stádium (közepes): 16–40 pont
- IV. stádium (súlyos): > 40 pont

Az endometriosisis kialakulása



Különböző eredet- különböző kezelés?

Peritoneális felrakódás – implantatio, retrográd
menstruatio szerepe

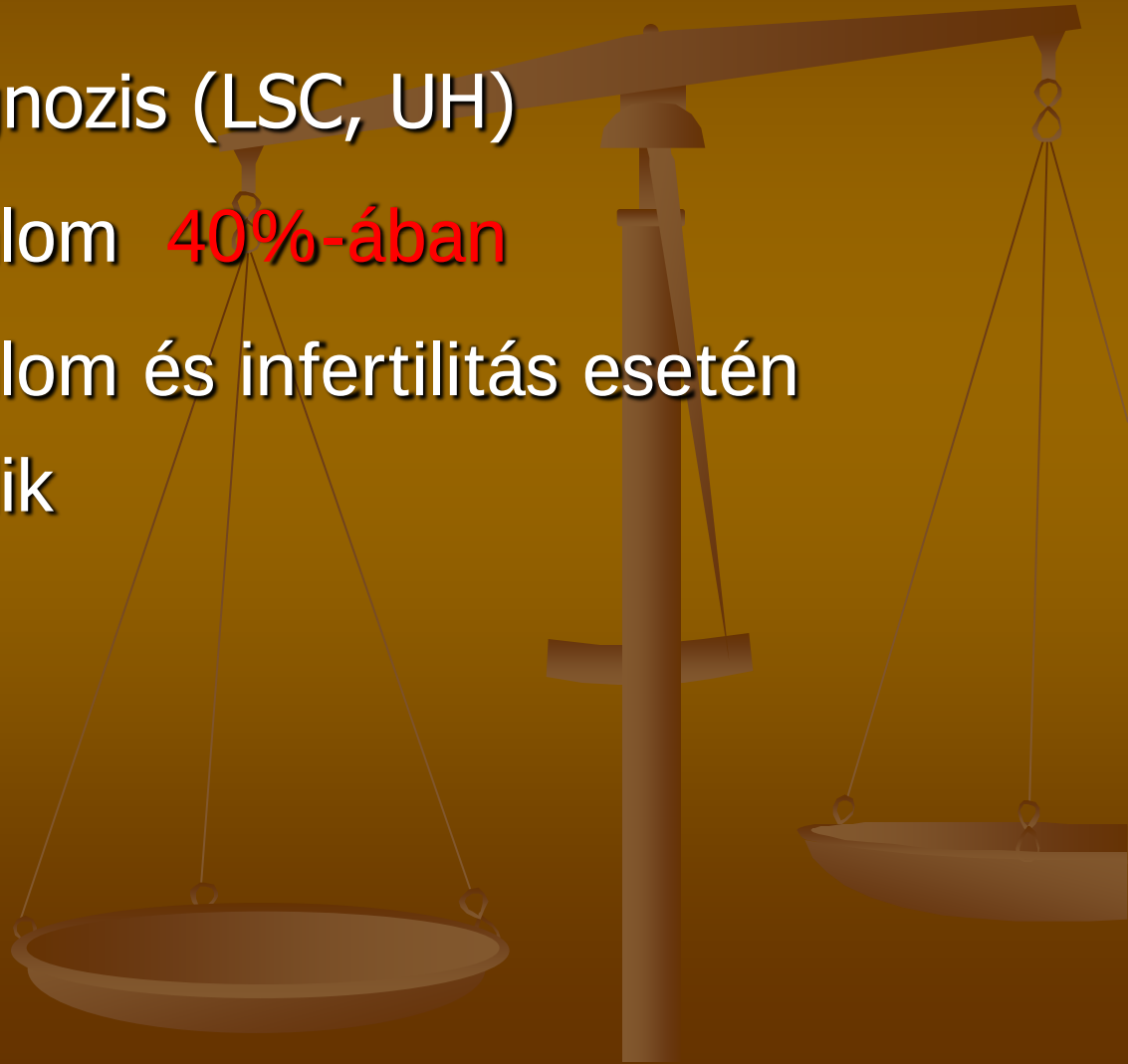
Ovarialis endometrioma – metaplasia

Retrocervicalis endometriosis – coeloma hám



Endometriosis

- Véletlenszerű diagnózis (LSC, UH)
- Kismencedei fájdalom **40%-ában**
- Kismencedei fájdalom és infertilitás esetén **70%-ban** igazolódik



Az kezelés céljai

- A fájdalom megszüntetése
- A fertilitás helyreállítása és megőrzése
- A kiújulás megakadályozása
 - malignizálódás megelőzése

(Endometriosis and ovarian cancer: A review. Gynecol Endocrinol. 2009 Aug 28)

KÖZÖS tulajdonságok: invazivitás

ösztrogén indukálta növekedési képesség

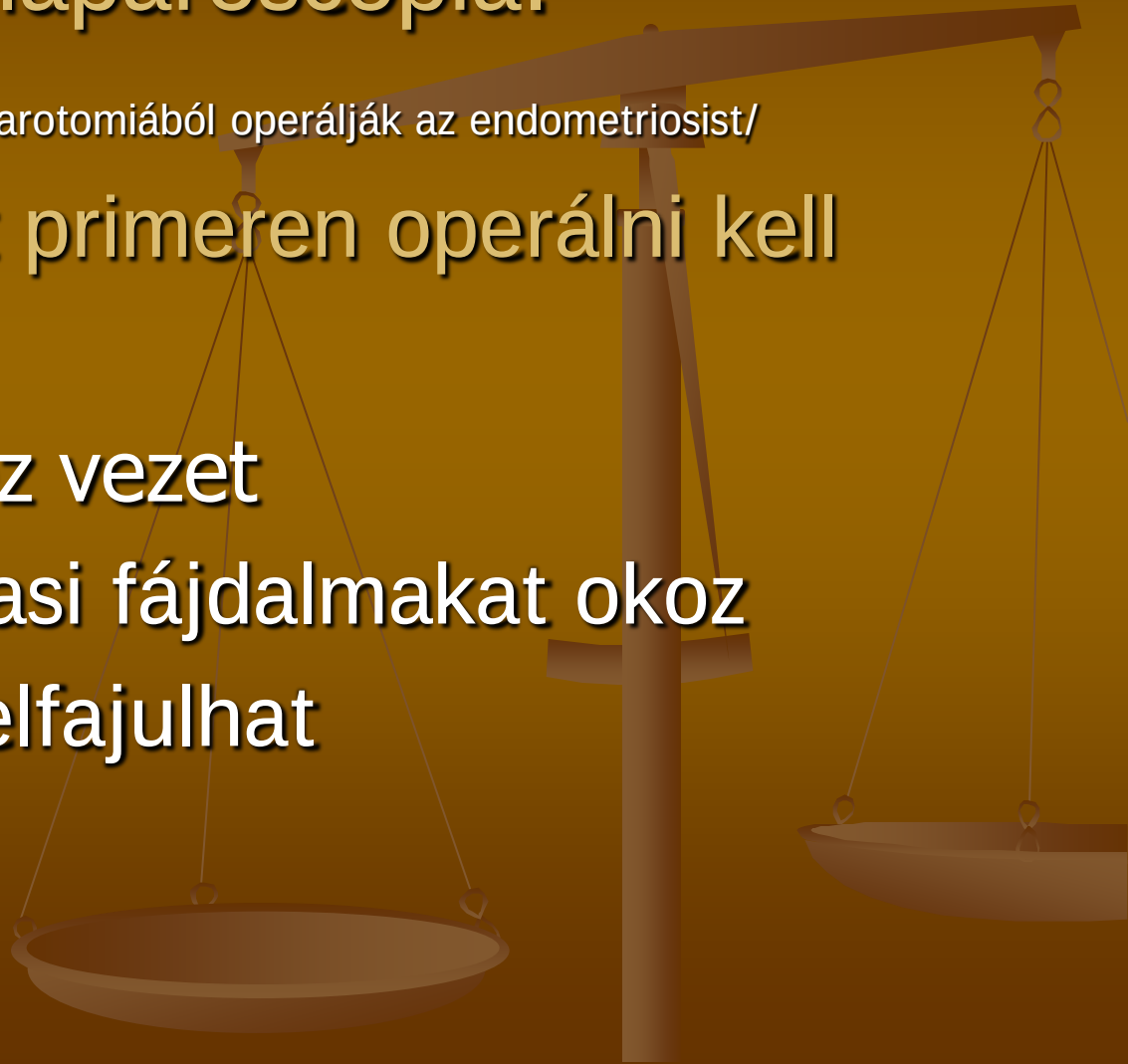
apoptozissal szembeni resistencia

A diagnózis és a kezelés „gold standardja” a laparoscopia.

/angol adat: közel 40%-ban laparotomiából operálják az endometriosiszt/

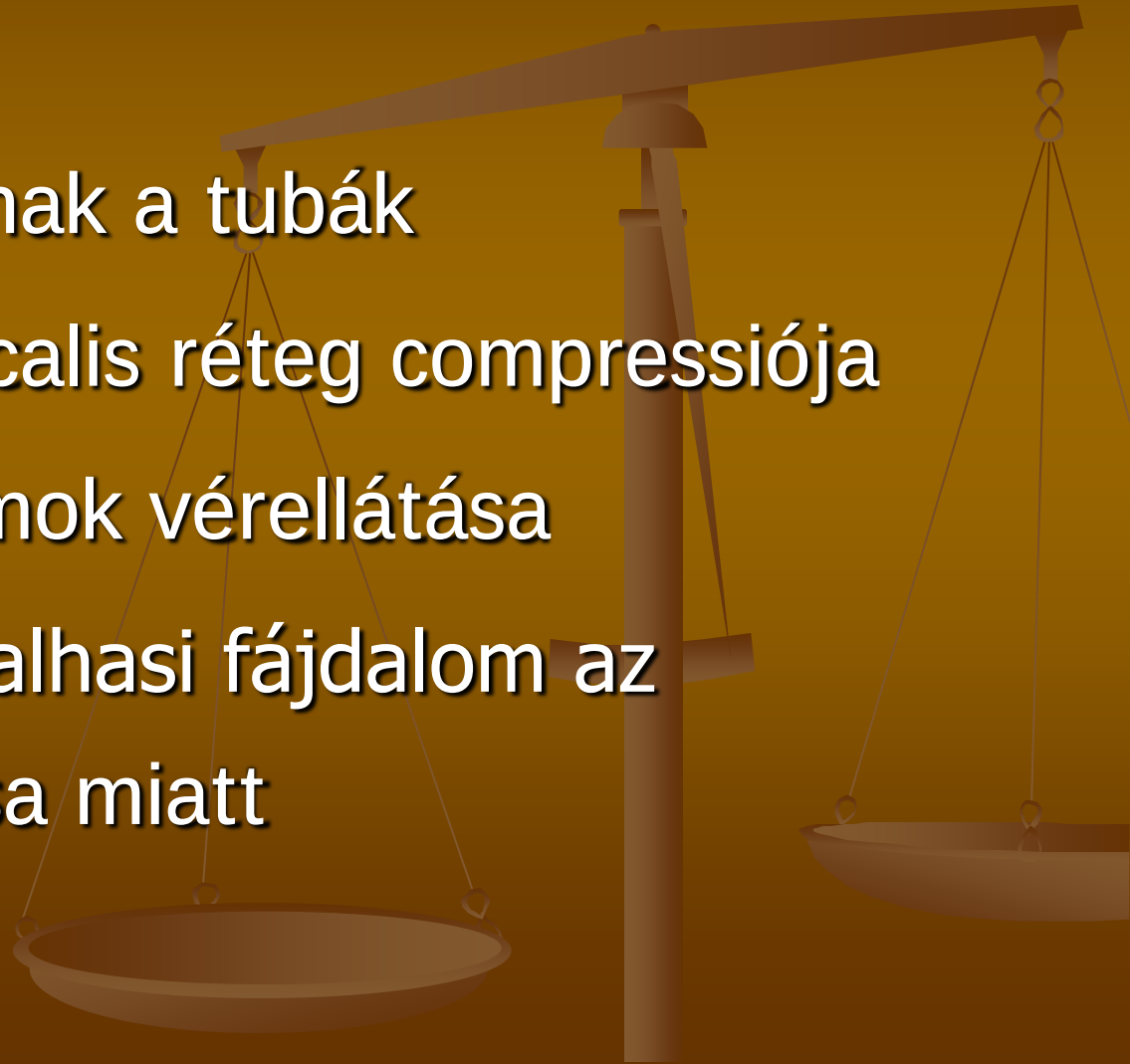
Az endometriosiszt primeren operálni kell mert...

- Meddőséghez vezet
- Krónikus alhasi fájdalmakat okoz
- Malignusan elfajulhat



LSC után javul a fertilitás

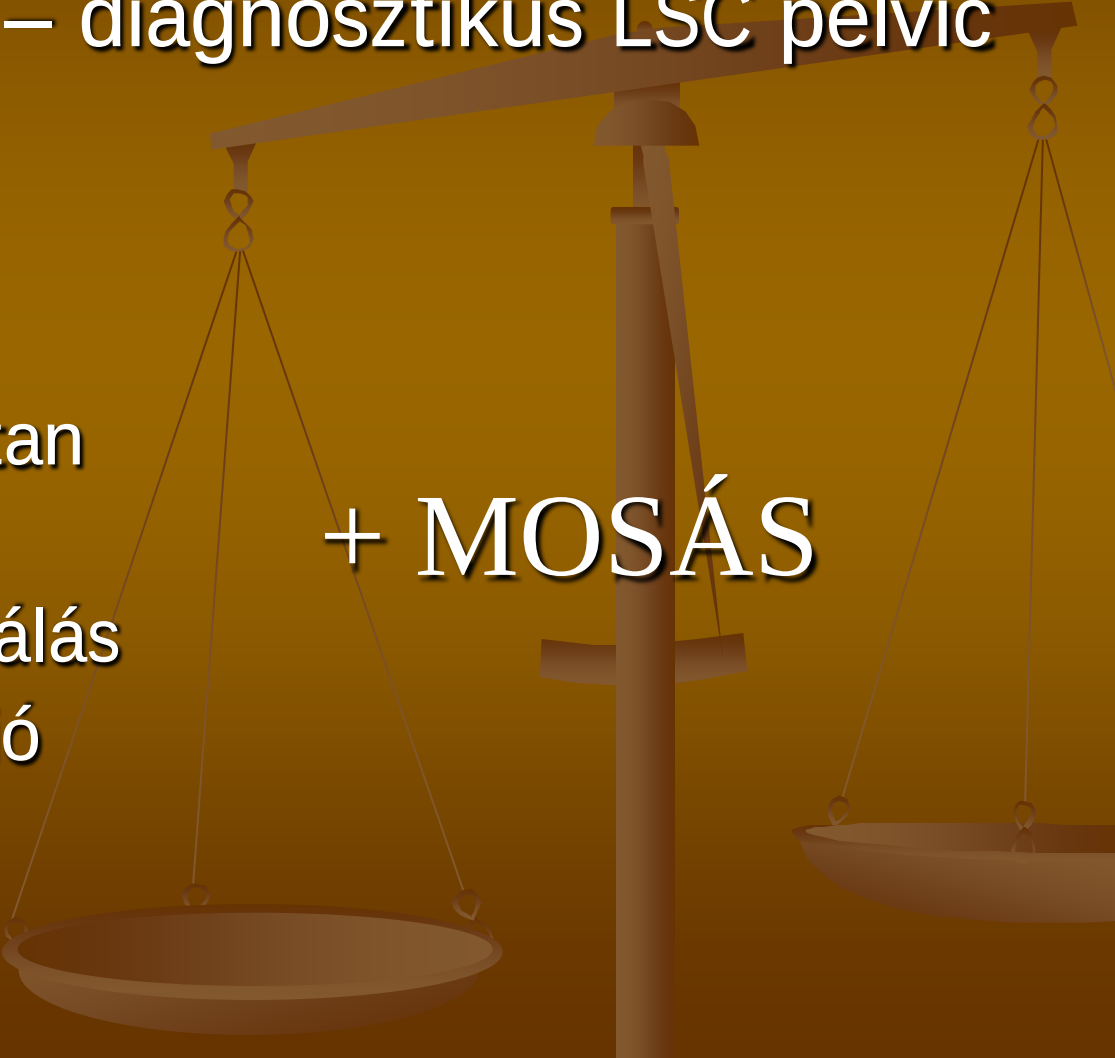
- Átjárhatóvá válnak a tubák
- Csökken a corticalis réteg compressiója
- Javul az ovariumok vérellátása
- Mérséklődik az alhasi fájdalom az adhaesiok oldása miatt



Peritoneális endometriosis kezelése

- Gondolni kell rá – diagnosztikus LSC pelvic pain esetén
- Kezelése
 - Excisio - szövettan
 - Pontkoagulálás
 - Bipoláris koagulálás
 - Laser vaporizáció

+ MOSÁS



Endometrioma kezelése



FR 33Hz
RS

2D
78%
C 56
P Off
Res



÷ 10.30cm

LT ADN TR

Retroperitoneális endometriosis kezelése

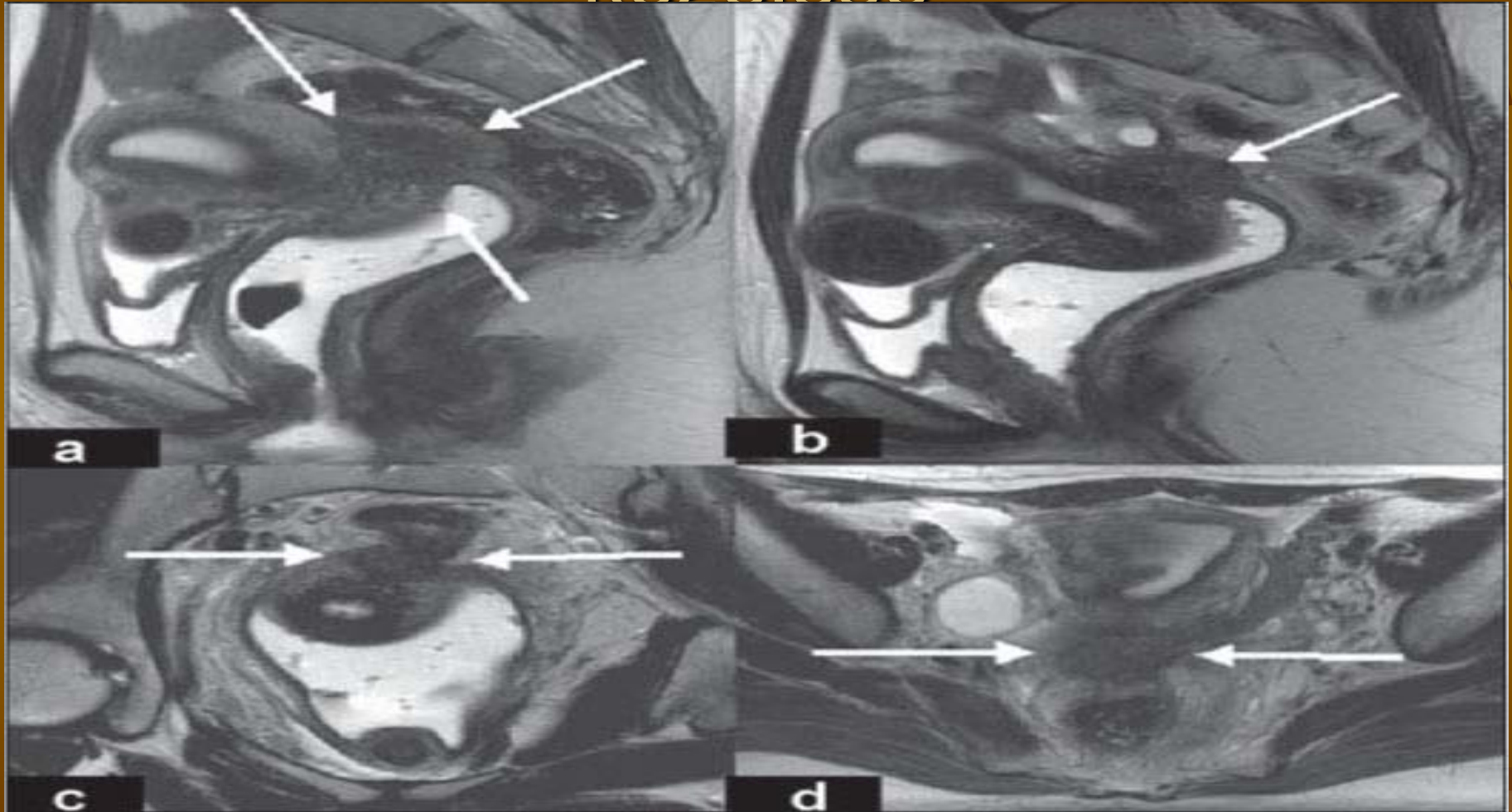
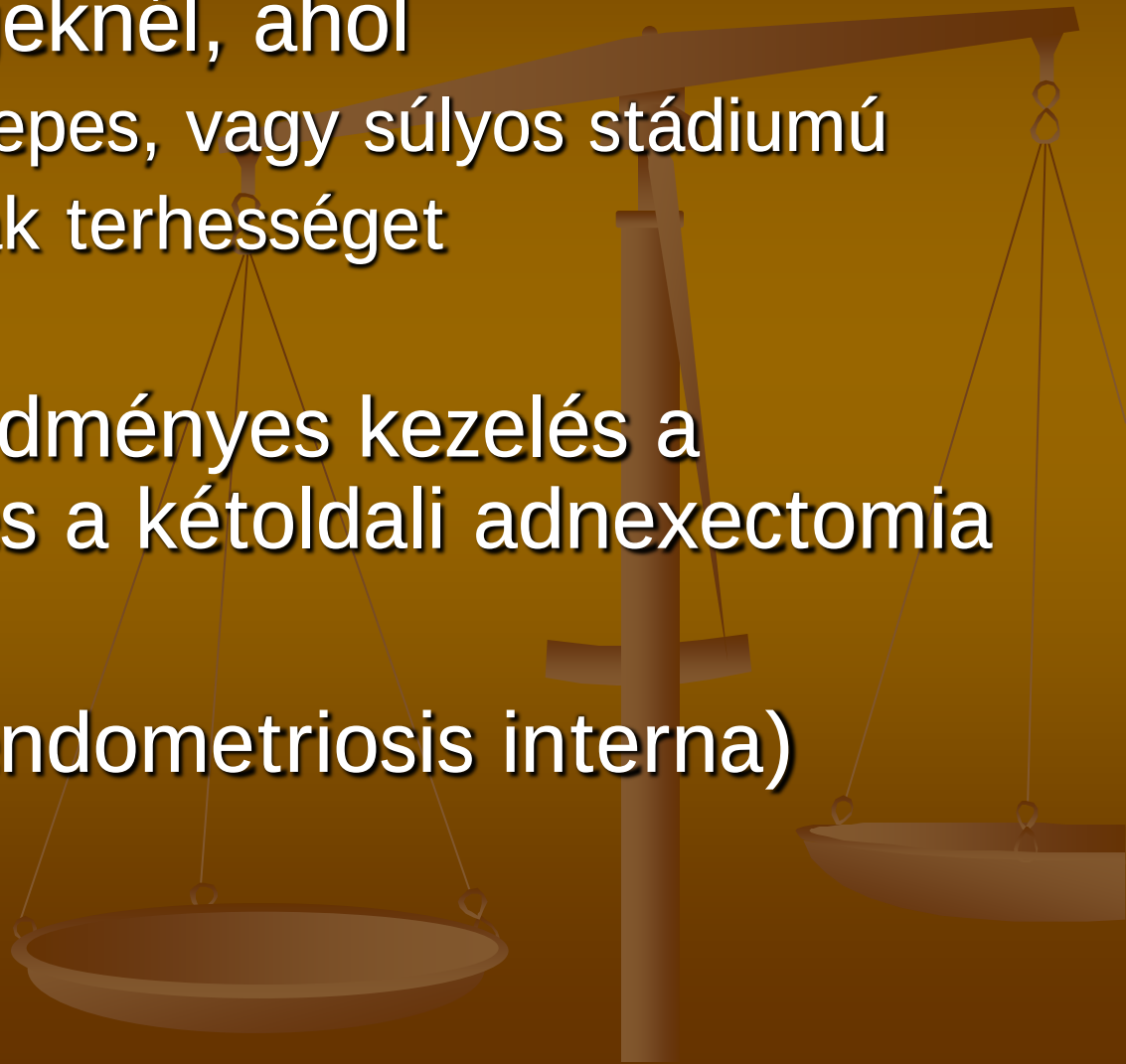


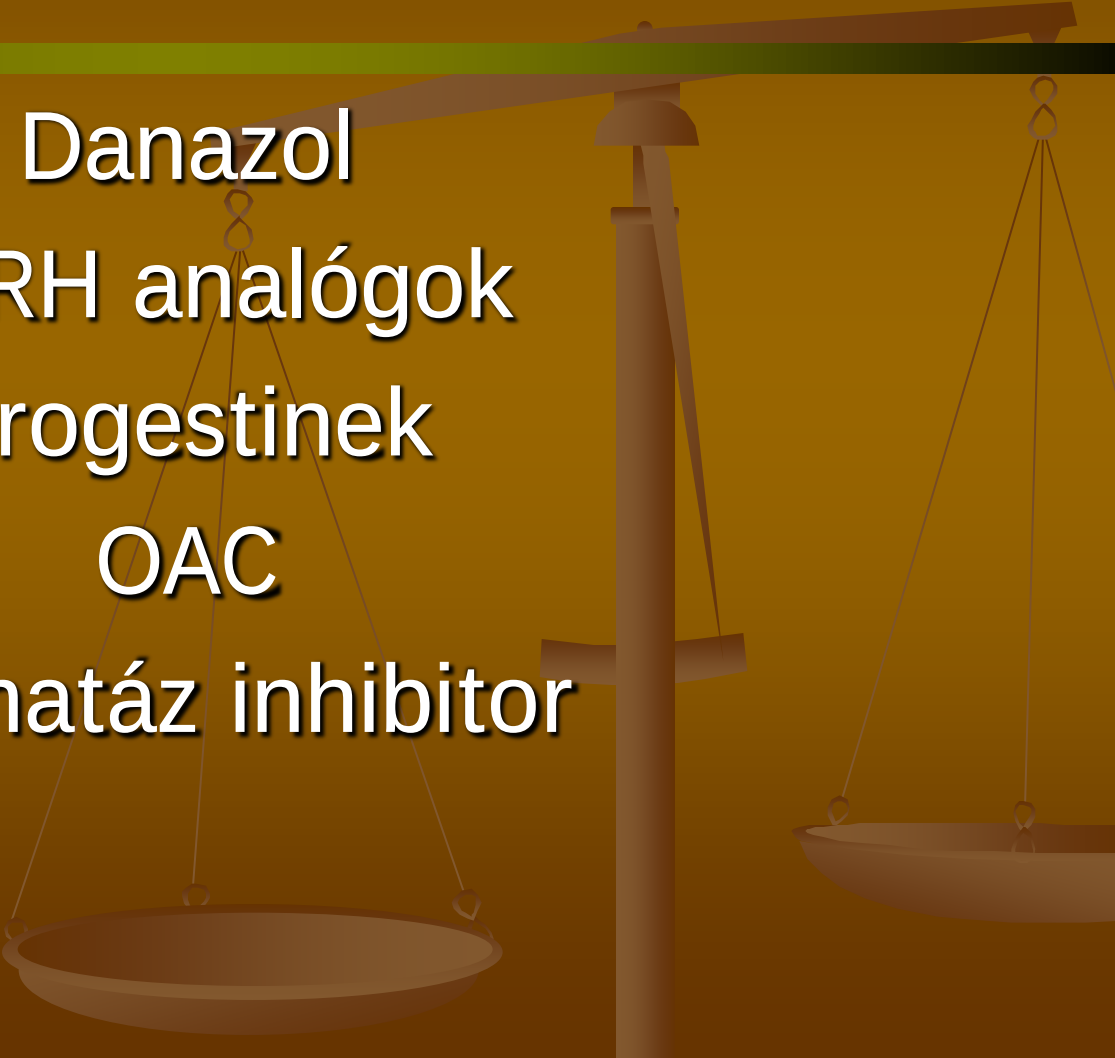
Figure 8. T2-weighted, sagittal (**a,b**), coronal (**c**) and axial (**d**) images demonstrate endometriosis involving the posterior compartment, vaginal fornix and rectovaginal septum. MRI shows hypointense, infiltrative, nodular lesion with ill-defined margins on T2-weighted sequences, affecting the retrocervical region, vaginal fornix, posterior cul-de-sac, anterior rectal wall, and upper portion of the rectovaginal septum (arrows). Additional findings: subserous myoma, focal adenomyosis of the anterior corpus region and cyst in the left ovary.

Hysterectomy

- Azoknál a betegeknél, ahol
 - A betegség közepes, vagy súlyos stádiumú
 - És nem kívánnak terhességet
- Végleges és eredményes kezelés a hysterectomy és a kétoldali adnexectomy
- Adenomyosis (endometriosis interna)



Az endometriosisis gyógyszeres kezelése



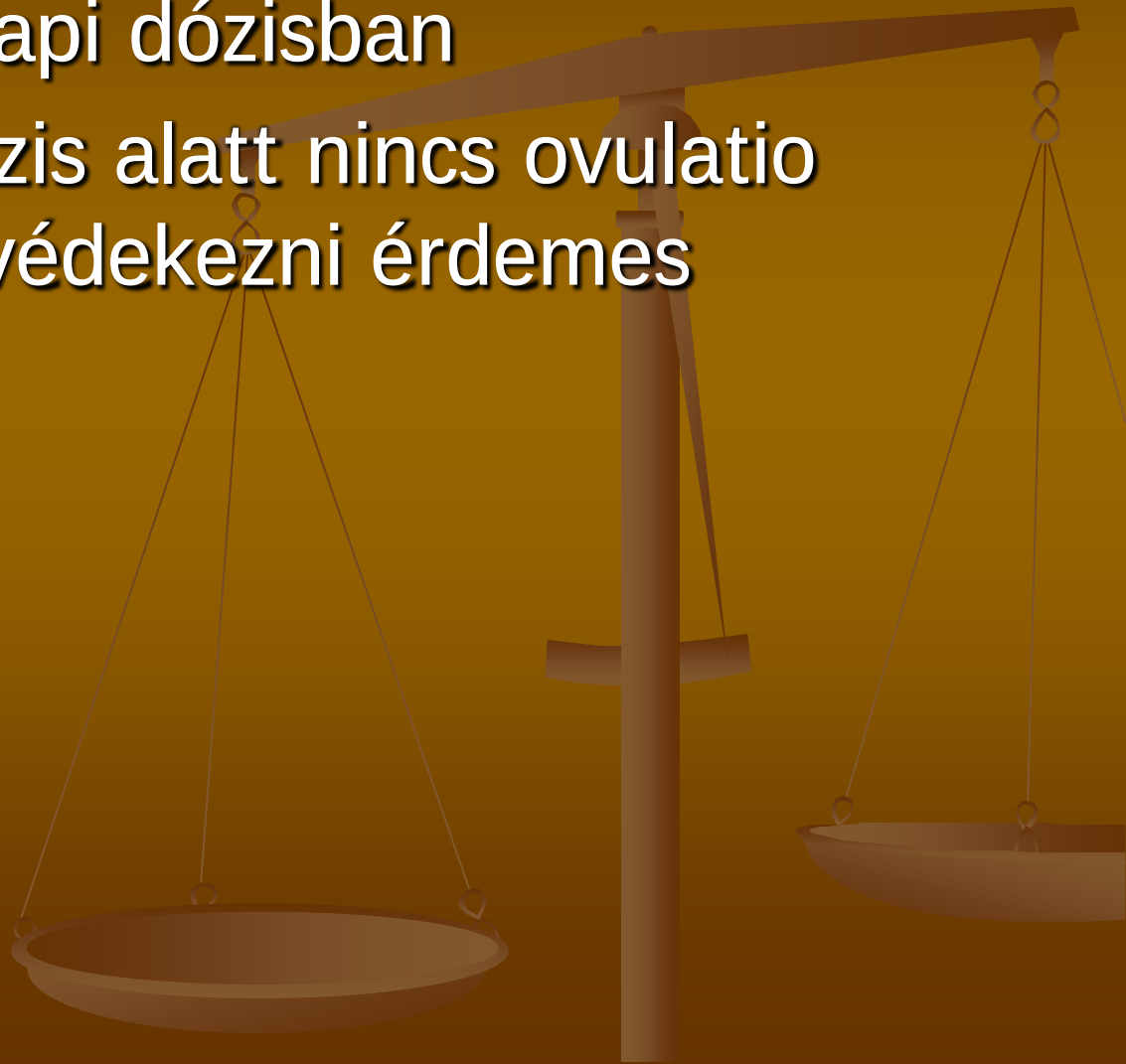
Danazol
GnRH analógok
Progestinek
OAC
Aromatáz inhibitor

danazol

- 17-alpha ethinyltestosteron származék
- Hatása: anovuláció, relatív ösztrogén hiány (hypothalamo-hypophysealis és ovarialis szinten is gátló hatású),
- jó fájdalomcsillapító hatás
- mellékhatás: anabolikus és androgén hatások
- Alkalmazás: per os, vaginálisan, IUD

danazol

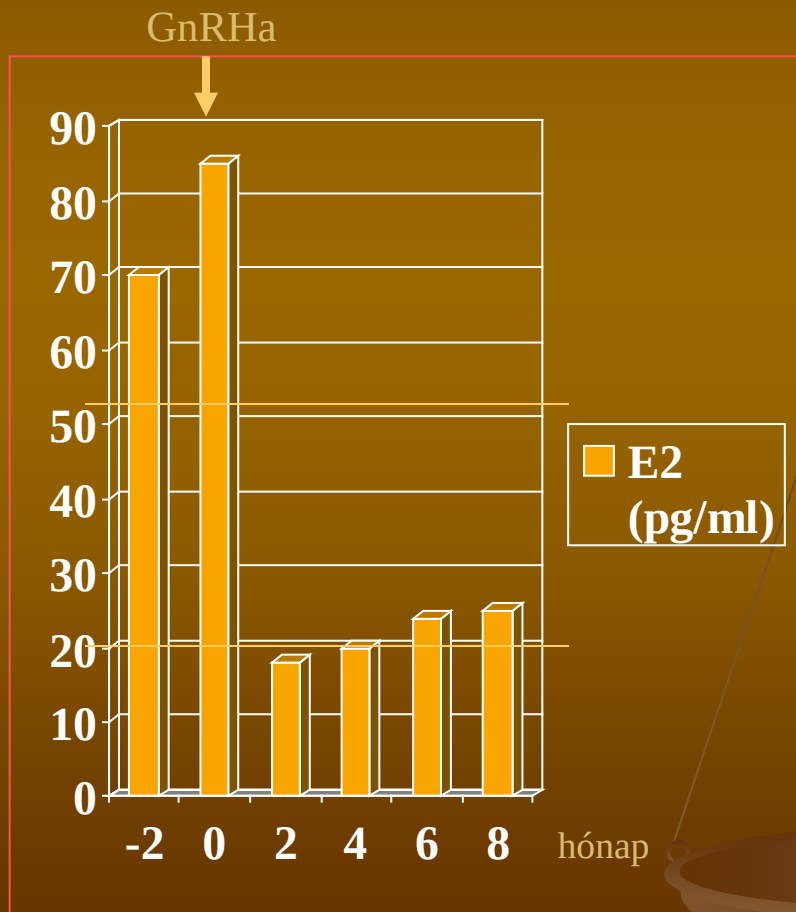
- 200 mg x2,x4 napi dózisban
- 400 mg napi dózis alatt nincs ovulatio gátló hatása - védekezni érdemes



GnRH analógok

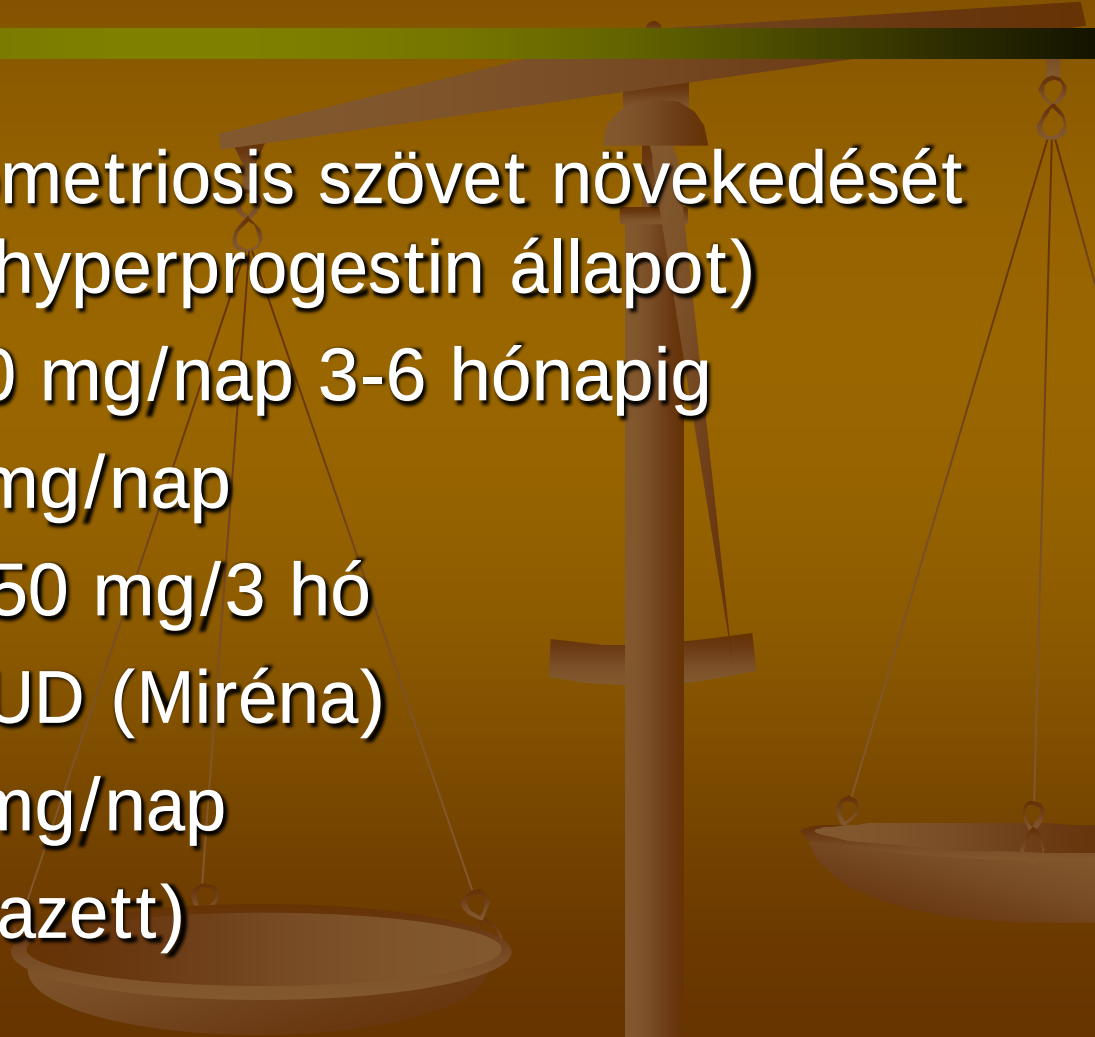
- GnRH agonista analógok (havi, 3 havi, napi injectio, orrspray), GnRH antagonisták, nem peptid per os. GnRH analógok
- Hatás: ösztrogén képzés gátlása, de direkt endometrialis hatás is van.
- Mellékhatás: csontdenzitás csökken, urogenitalis atrophia, vasomotor reakciók
- Add back terápia: E2+gestagén, tibolon

A GnRH analógok hatása az ösztrogén szintre



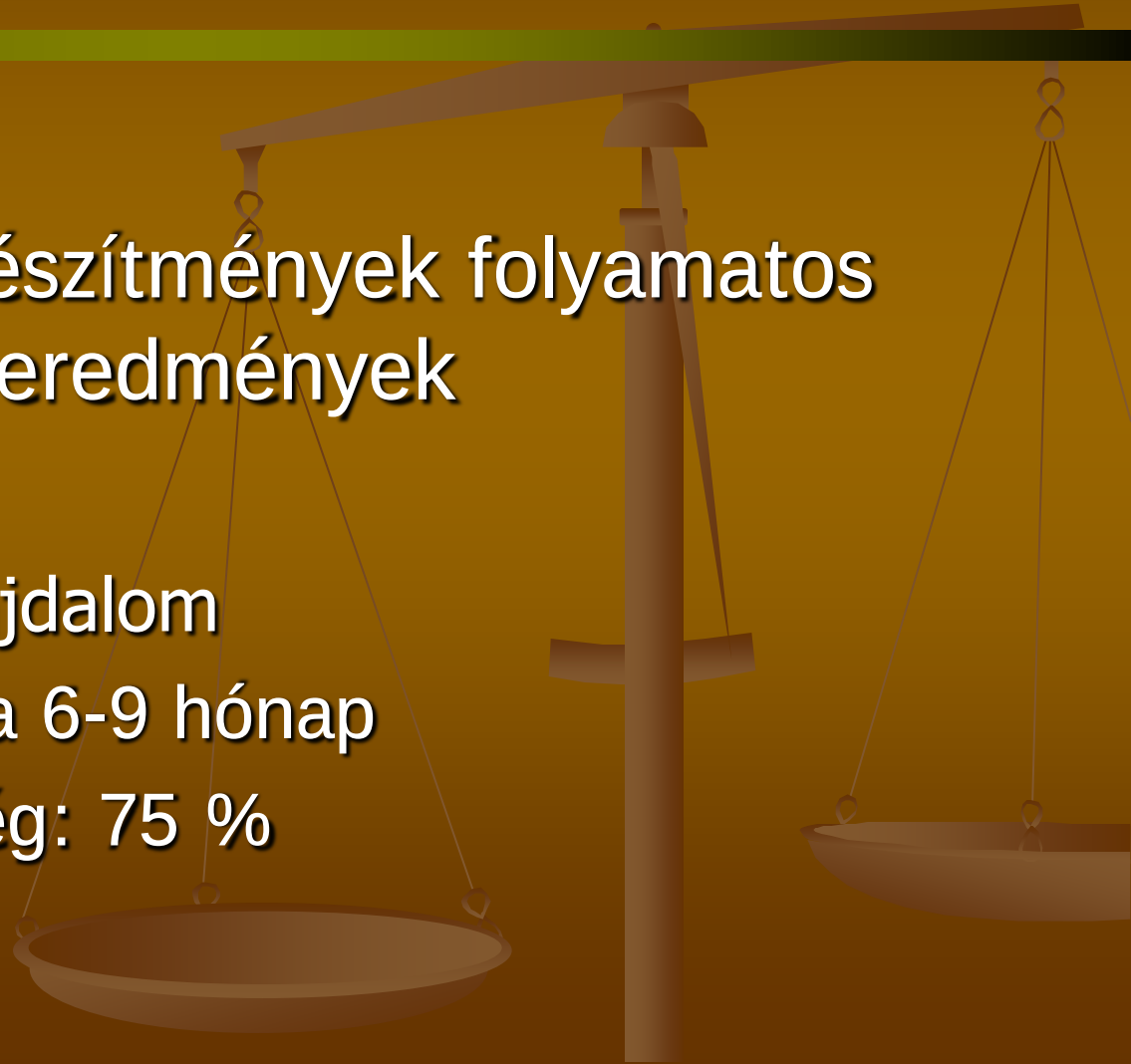
- A GnRH agonista analógok hatására az ösztrogén szint flare-up hatás után terápiás szintre csökken.
- 20 pg/ml szint alatt sok a mellékhatás

Progestinek

- Gátolják az endometriosis szövet növekedését (hypooestrogen-hyperprogestin állapot)
 - **Duphaston** 10-30 mg/nap 3-6 hónapig
 - **Provera** 30-100 mg/nap
 - **Depot-Provera** 150 mg/3 hó
 - **Levonorgestrel** IUD (Miréna)
 - **Dienogest** 2-20 mg/nap
 - **Desogestrel** (Cerazett)
- 

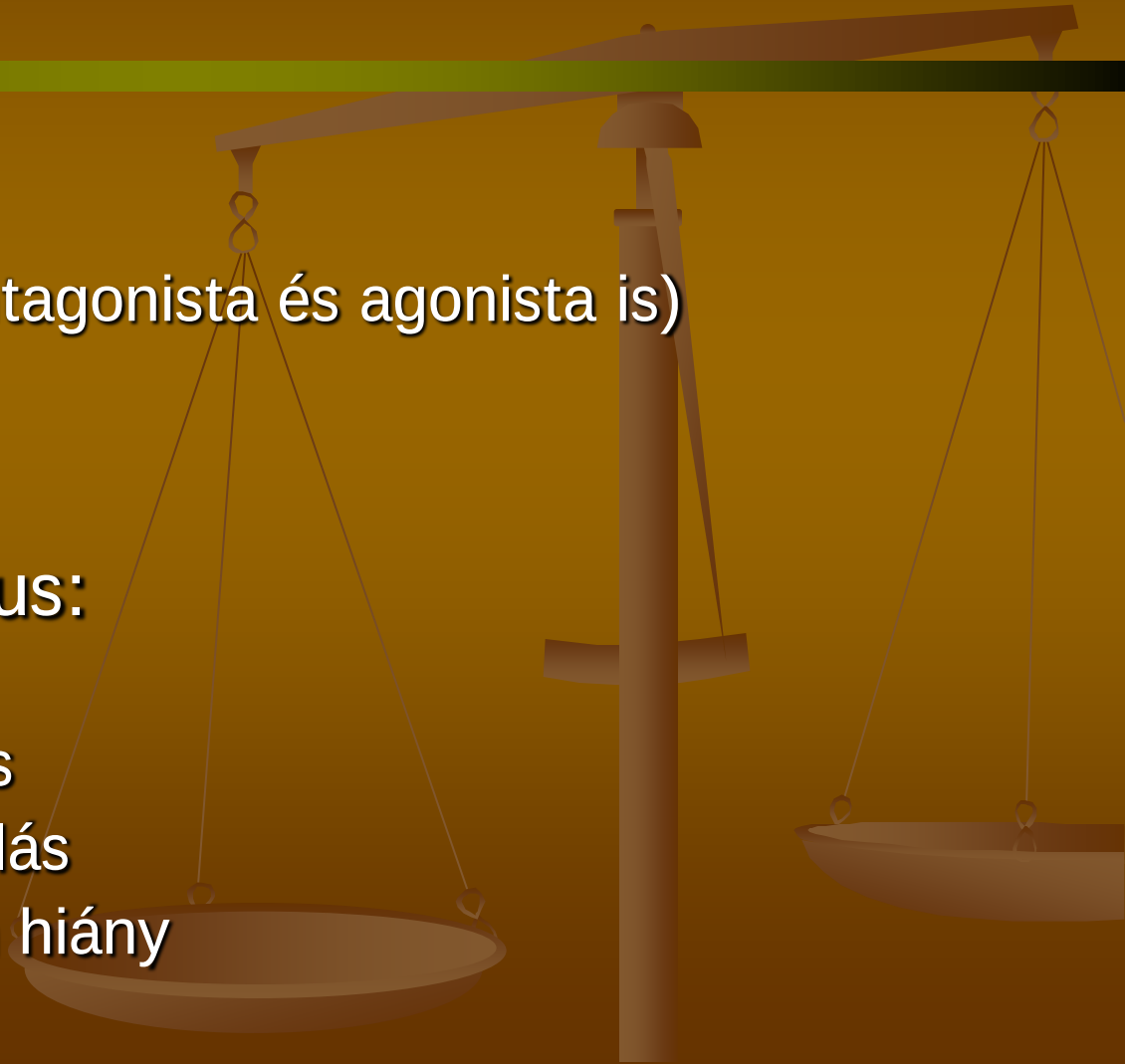
Oralis antikoncienciensek

- Monofázisos készítmények folyamatos adásával jobb eredmények
- OAC
 - fő panasz a fájdalom
 - kezelés hossza 6-9 hónap
 - eredményesség: 75 %



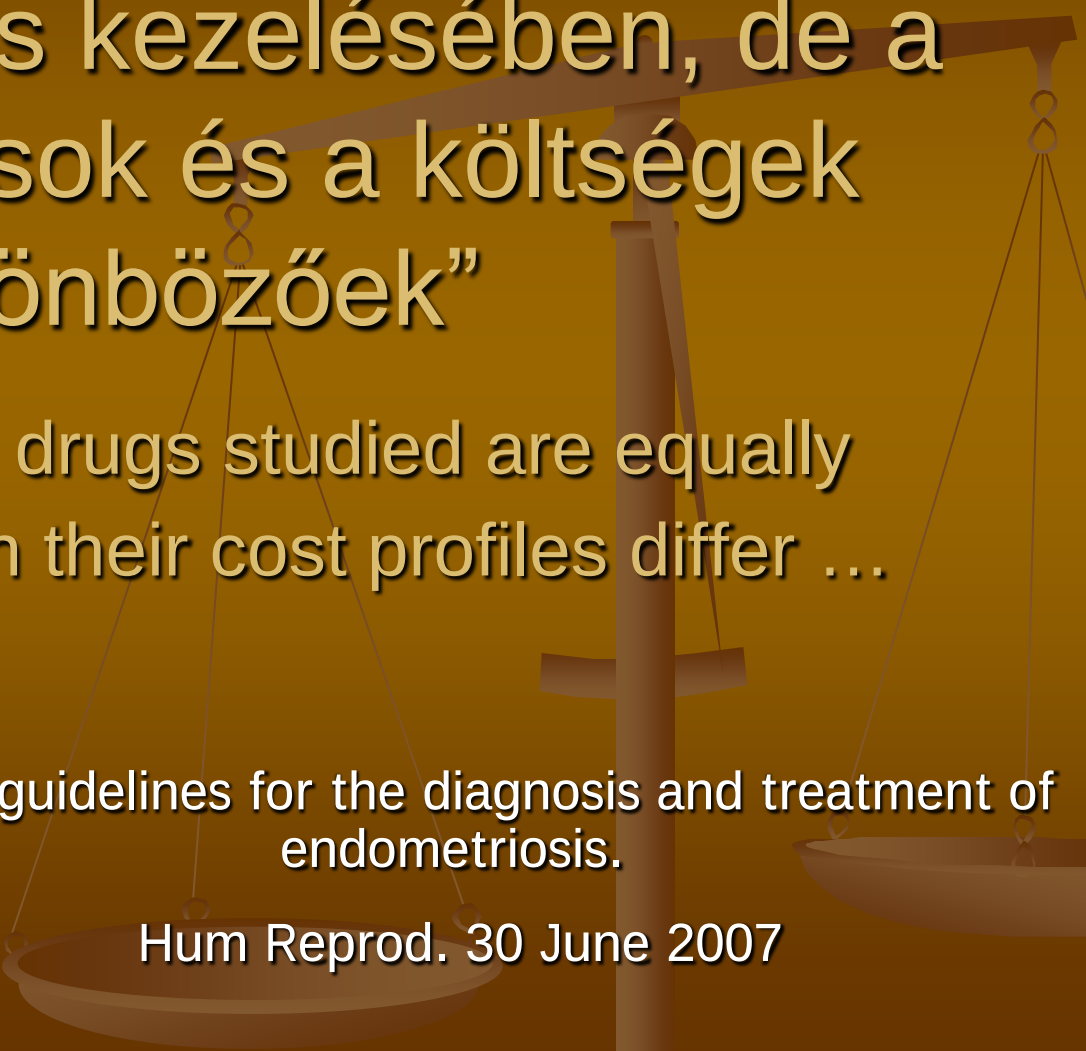
Specifikus progeszteron receptor modulátorok (SPRM) és antigesztagének

- SPRM:
 - mifepriston (antagonista és agonista is)
 - Gestrinon
- Hatásmechanizmus:
 - Ovuláció gátlás
 - Proliferáció gátlás
 - Angiogenezis gátlás
 - Relatív ösztrogén hiány



Aromatáz inhibitorok (letrozole, anastrozole)

- Ösztrogén bioszintézis gátlása (ovariumban és zsírban, endometriosisban is)
- Egyelőre csak phase II. vizsgálatok vannak
- Premenopausában GnRH analógokkal, OC-vel, gestagénekkal kombinálva adják.
- Mellékhatás: osteoporosis, hőhullám, csökkent libidó



„Valamennyi hormonkészítmény
egyformán hatásos az
endometriosis kezelésében, de a
mellékhatások és a költségek
különbözőek”

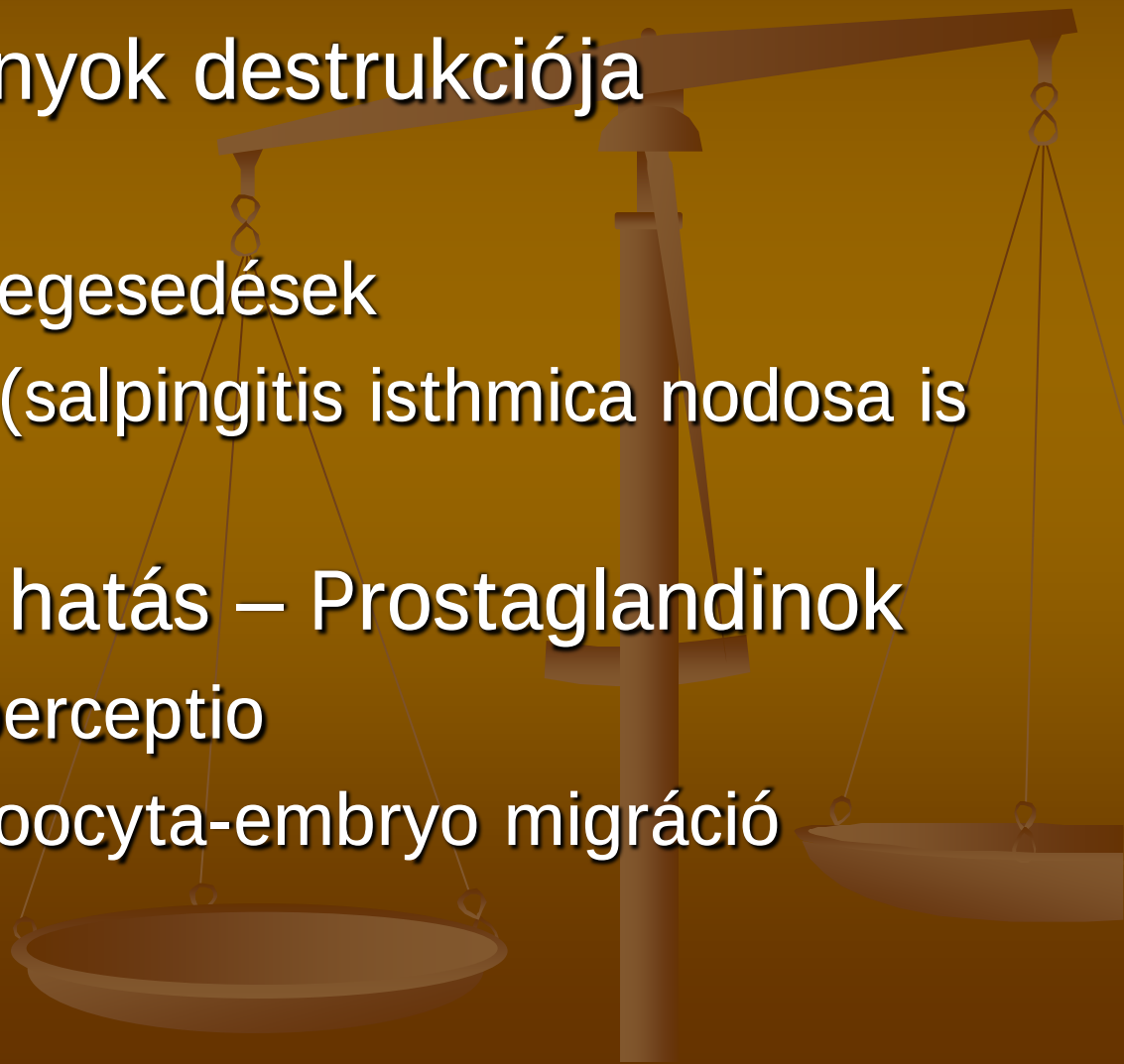
...all hormonal drugs studied are equally
effective although their cost profiles differ ...

Eshre guidelines for the diagnosis and treatment of
endometriosis.

Hum Reprod. 30 June 2007

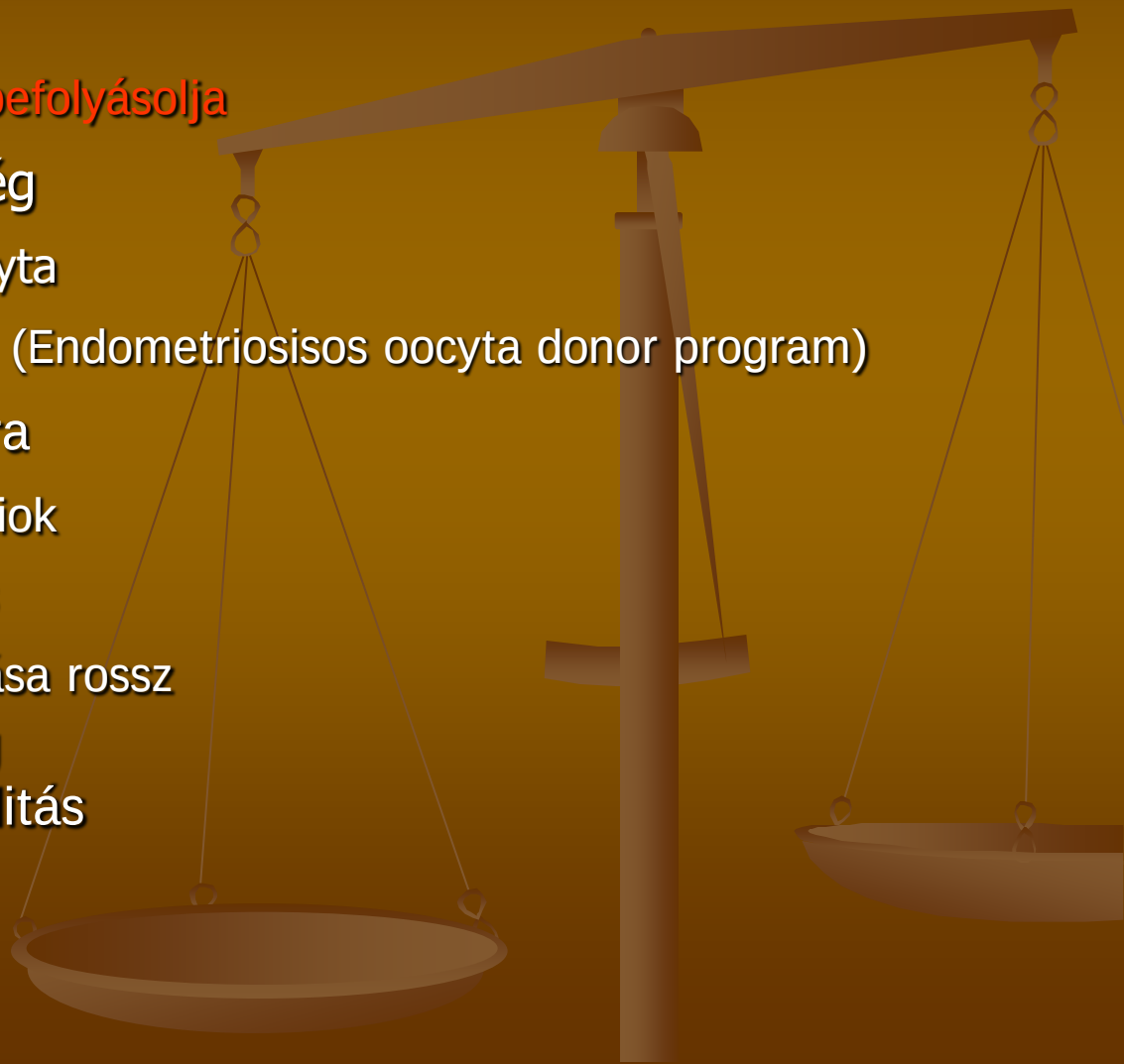
Az endometriosis hatása a fertilitásra I.

- **Anatómiai viszonyok destrukciója**
 - Adhaesiok
 - Gyulladások - hegesedések
 - Tuba occlusiok (salpingitis isthmica nodosa is endometriosis)
- **Dysfunkcionális hatás – Prostaglandinok**
 - Romlik a pete perceptio
 - Megváltozik az oocyta-embryo migráció



Az endometriosis hatása a fertilitásra II.

- Romlik a fertilisatio
 - convencionális IVF-ban
 - ICSI eredményeit nem befolyásolja
- Romlik az embryo minőség
 - Rosszabb minőségű oocyta
 - Fragmentáltabb embryo (Endometriosisos oocyta donor program)
- Embryo implantatio zavara
 - Fundocervicalis kontraktiok
 - Integrin szint csökkenés
 - Endometrium receptivitása rossz
- Csökkent stimulálhatóság
- Rosszabb spermium motilitás

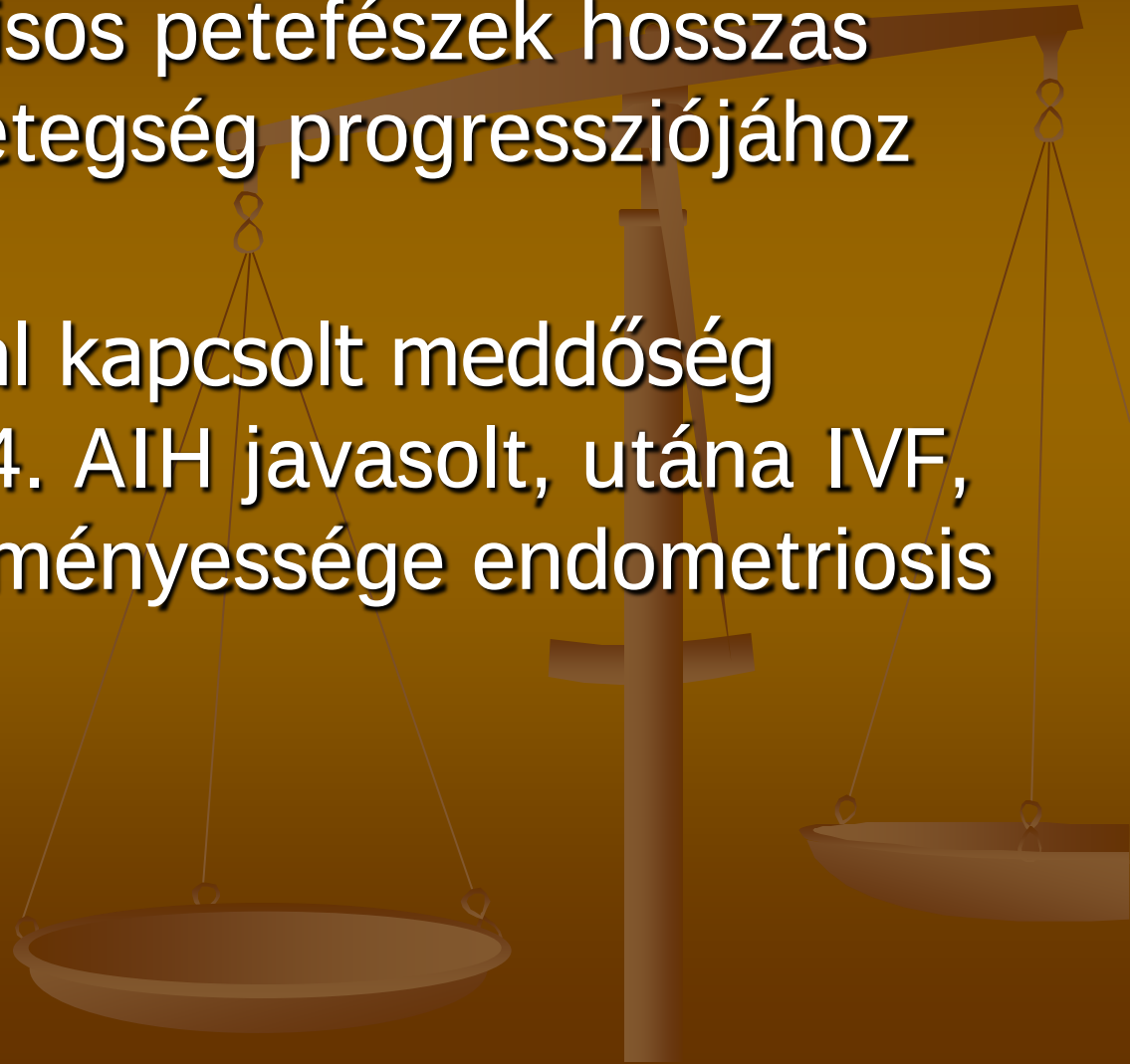


Az endometriosisis kezelésével...

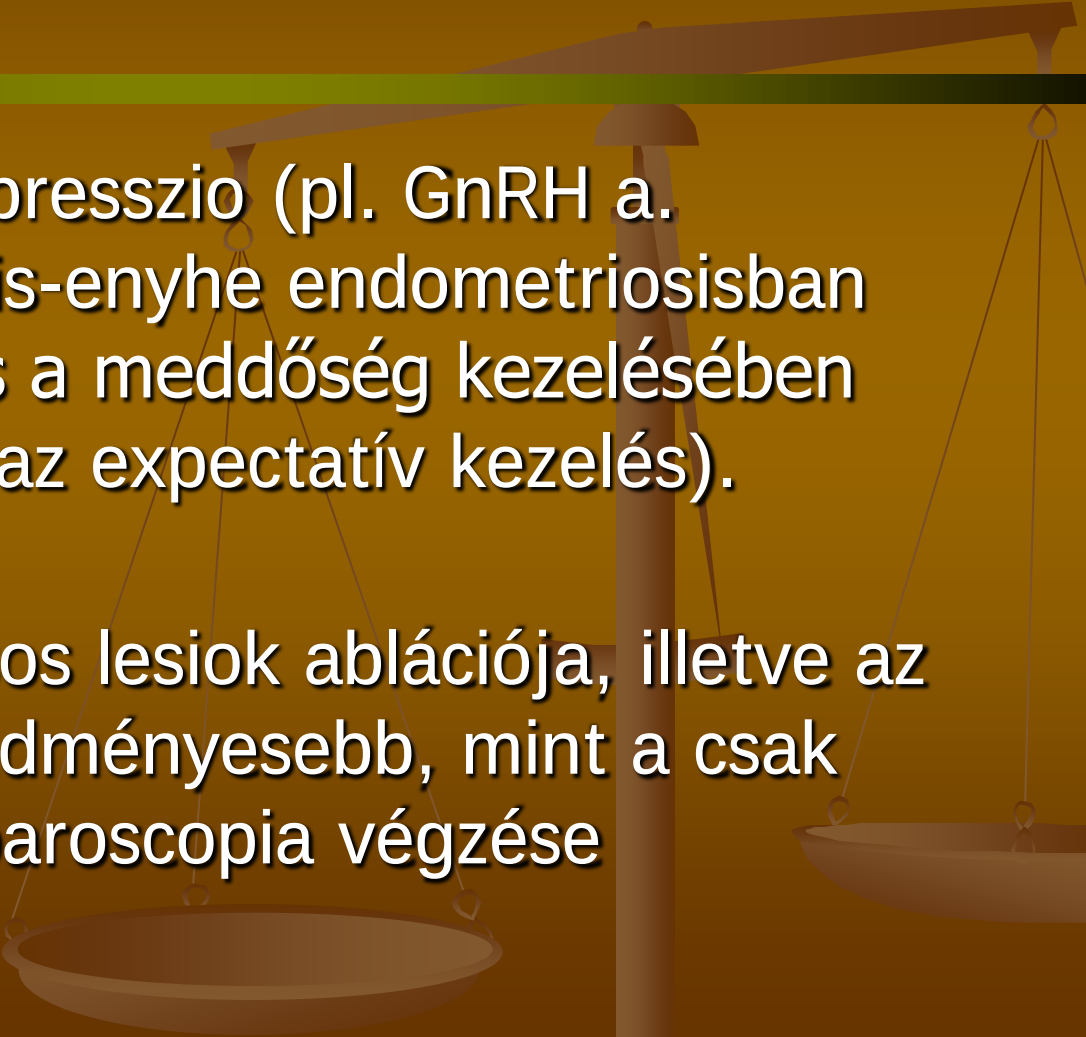
- A sikeres kezelés helyreállíthatja, de mindenképpen javítja a fertilitást.
- Spontán terhesség 1 éven belül 30-50 %-ban fogan.
- Javítja a stimulálható petefészek állapotát, csökkenti a cyto-embryotoxicus hatásokat.
- Amennyiben sikeres kezelés után 1 év alatt nem fogan terhesség és más kóroki tényező nincs, IVF végzése indokolt.

Stimuláció és az endometriosis

- Az endometriosisos petefészek hosszas stimulálása a betegség progressziójához vezethet.
- Endometriosissal kapcsolt meddőség esetén MAX. 3-4. AIH javasolt, utána IVF, mert annak eredményessége endometriosis esetén 6x-os.



Hormonális valamint sebészi kezelés meddőségben I. (ESHRE guidelines)

- Az ovarialis szuppresszio (pl. GnRH a. kezelés) minimalis-enyhe endometriosisban nem eredményes a meddőség kezelésében (nem jobb, mint az expectatív kezelés). (1a evidencia)
 - Az endometriosisos lesiok ablációja, illetve az adhaesiolysis eredményesebb, mint a csak diagnosztikus laparoscopia végzése (1a evidencia)
- 

Hormonális valamint sebészi kezelés és meddőség II.

(ESHRE guidelines)

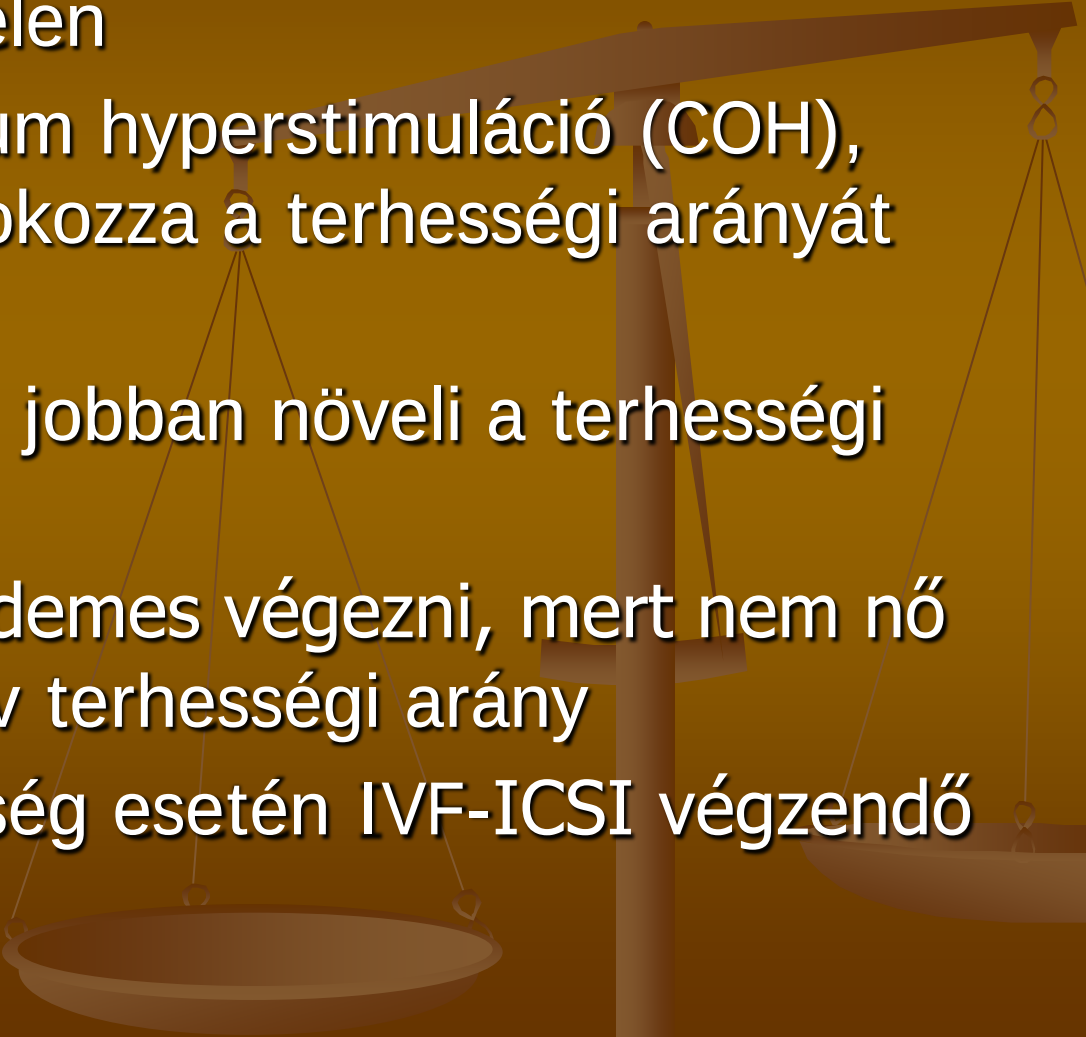
- Negatív korreláció van az endometriosis súlyossága és a spontán terhességi ráta között.
- Nem ismert, hogy súlyos endometriosis sebészi kezelése növeli-e a spontán terhességi rátát (3. szintű evidencia)
- A 4 cm-nél nagyobb endometrioma excíziója javítja a terhességi arányt (1b evidencia)

ART és endometriosis

(ESHRE guidelines)

- Az IUI javítja a fertilitást enyhe endometriosisban (1b evidencia)
- IVF a megfelelő kezelés, ha a kürt érintett, férfi eredetű meddőség is jelen van, és/vagy az egyéb kezelés eredménytelen volt (2b evidencia)
- Az IVF terhességi ráta alacsonyabb endometriosisban, mint kürt eredetű meddőségben (1a evidencia)
- Tartós GnRH agonista előkezelés javasolt súlyos endometriosisnál a jobb eredmények miatt (1b)

Tennivaló: Enyhe esetben I-II. st.

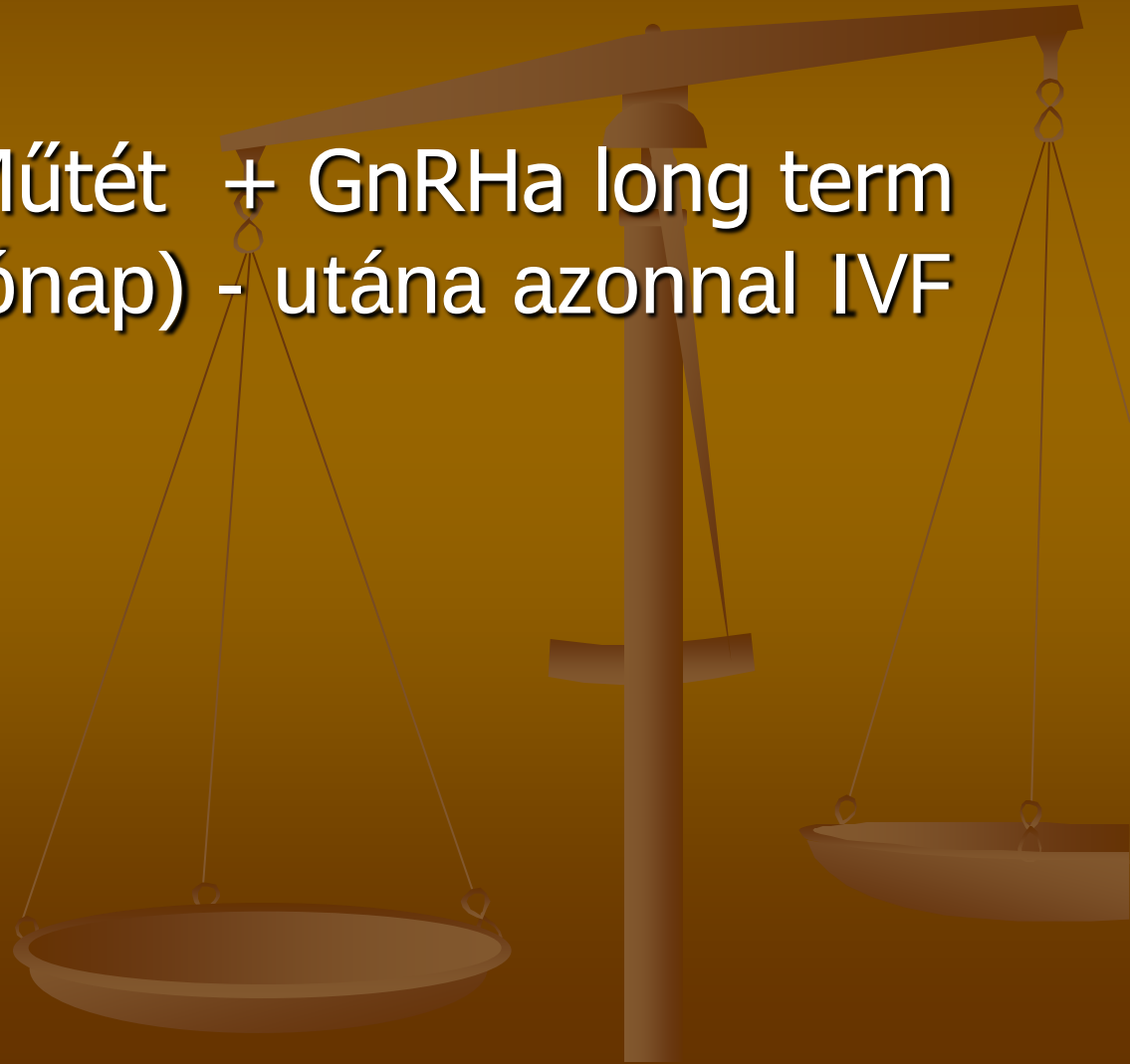
- A várakozás helytelen
 - A kontrollált ovarium hyperstimuláció (COH), gonadotropinnal fokozza a terhességi arányát (Fedele)
 - A COH +AIH még jobban növeli a terhességi arányt (Deaton)
 - Max.3-4 AIH-ot érdemes végezni, mert nem nő tovább a kumulatív terhességi arány
 - Utána - sikertelenség esetén IVF-ICSI végzendő
- 

Tennivalók: III-IV.st.

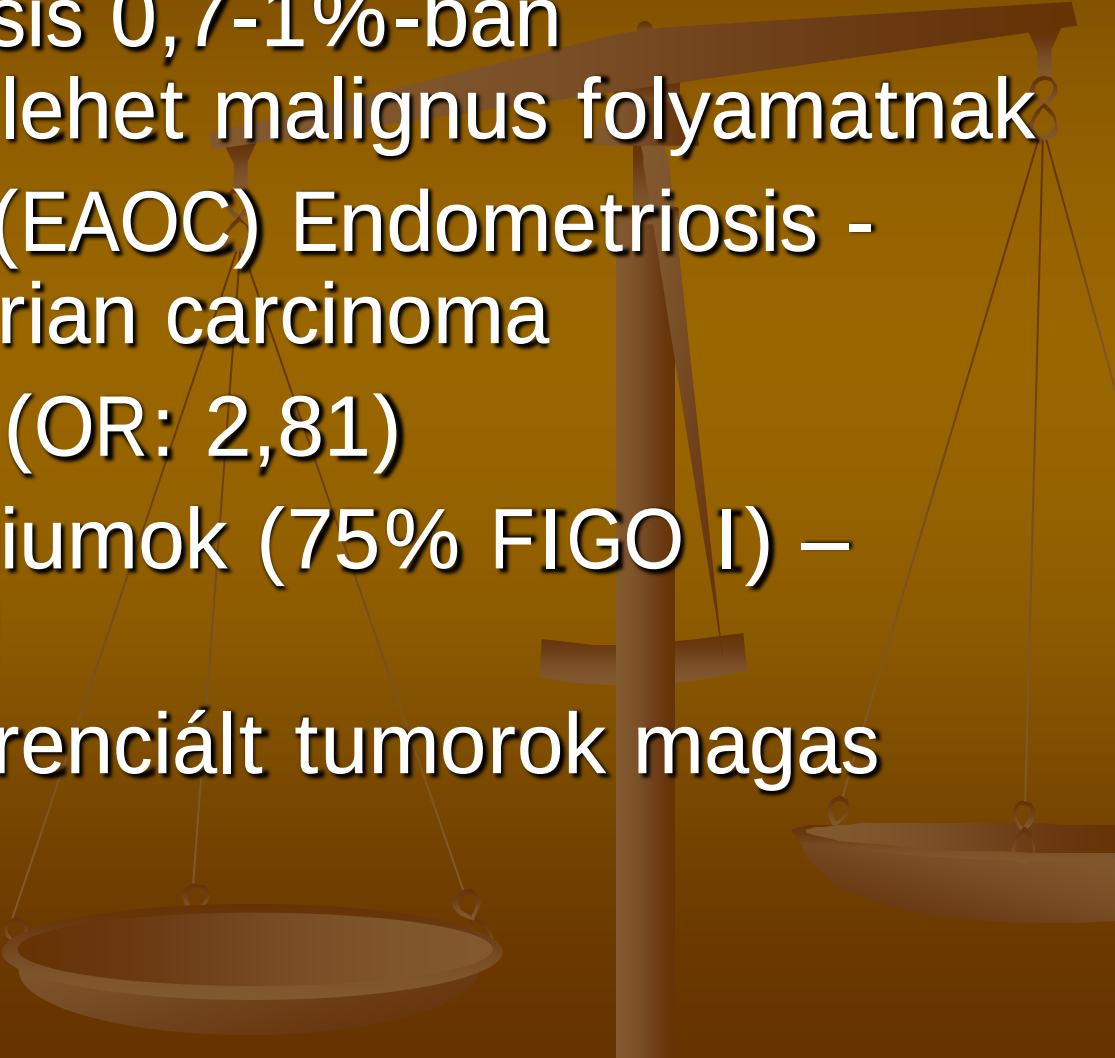
- a GnRH analóggal végzett long protokoll - jó hatással van a endometriosisra és visszafejleszti részben azt
- Retrospectív tanulmányok utalnak arra, hogy 2-6 hónap előzetes kezelés GnRH a-val javítja az IVF eredményét.
- A súlyos esetben végzett műtét (pl. endometrioma eltávolítás) nagy jelentőségű, de sok függ az operatórtól, maradjon vissza működőképes ovarium állomány is

Tennivalók: III-IV.st.

- (GnRH a.) + Műtét + GnRHa long term
therápia (3-6 hónap) - utána azonnal IVF



Az endometriosisz malignizálódása

- Az endometriosisz 0,7-1%-ban kiindulópontja lehet malignus folyamatnak
 - Önálló entitás (EAOC) Endometriosis - associated ovarian carcinoma
 - Jobb túlélés (OR: 2,81)
 - Korábbi stádiumok (75% FIGO I) – tünetet ad!!!
 - Jobban differenciált tumorok magas aránya.
- 

- Köszönöm a figyelmet !

