

Nika Troha¹, Eda Bokal Vrtačnik², Bojana Pinter³

Adenomioza – pregledni znanstveni članek

Adenomyosis – a Review Article

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endometrijoza, epidemiologija, patogeneza, klinična slika, diagnostika, neplodnost, zdravljenje

Adenomioza je kronična ginekološka bolezen, za katero je značilna prisotnost endometrijskih žlez in/ali strome v miometriju, njen vzrok in razvoj še nista bila povsem pojasnjena. Pojavlja se pri 20 do 35 % žensk v reproduktivni dobi, s starostjo pa naj bi njena incidenca še naraščala. Povezana je z nepravilnimi krvavitvami iz maternice, bolečimi menstruacijami (dismenoreja), bolečimi spolnimi odnosi (dyspareunia), neplodnostjo in zapleti v nosečnosti, v tretjini primerov pa naj bi bila asimptomatska. Kljub napredku pri slikovnih preiskavah ob uporabi transvaginalnega UZ in MR do danes še ni uveljavljenega standardiziranega sistema diagnostike in razdelitve adenomioze. Dokončno zdravljenje adenomioze je odstranitev maternice, kar glede na pogostost bolezni v populaciji mladih žensk pogosto ni primeren način zdravljenja. Kljub naraščajočemu raziskovalnemu in kliničnemu zanimanju za adenomiozo zaradi slabe odzivnosti na simptomatsko zdravljenje in slabše uspehe postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo ostajata diagnoza in zdravljenje te bolezni velika težava.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometriosis, epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, infertility, treatment

Adenomyosis is a chronic gynecological condition characterized by the presence of endometrial glands and/or stroma in the myometrium. Its etiopathogenesis remains unknown. Adenomyosis is present in 20 to 35% of women of reproductive age, whereas its incidence increases with age. The condition is clinically presented as abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea, dyspareunia, infertility, and obstetric complications, while about a third of women with adenomyosis seem to be asymptomatic. Despite the advances in imaging modalities with the use of transvaginal US and MR, a standard diagnostic and classification system has not yet been established. The definitive treatment for adenomyosis is hysterectomy which is often not an appropriate treatment given the high prevalence of the condition in the young population. Despite increasing research and clinical interest in adenomyosis, the condition remains a diagnostic and therapeutic problem due to poor response to symptom relief treatment and poor success in infertility treatment.

¹ Nika Troha, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nika0troha@gmail.com

² Prof. dr. Eda Bokal Vrtačnik, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Adenomioza je kronična benigna bolezen, pri kateri se endometrijske žleze in stroma nahajajo v miometriju, kar vodi v njegovo hipertrofijo, hiperplazijo in fibrozo (1). Prvi opis adenomioze se je pojavil leta 1860, ko je nemški patolog Carl von Rokitansky opisal endometrijske žleze v miometriju in jih tedaj poimenoval z besedo adenomiomi. Prvi sistematični opis invazije endometrija v miometriju je opravil kanadski ginekolog Thomas Cullen leta 1896 in s tem postavil temelje za dela nadaljnjih raziskovalcev (2). Predpostavljenih je več hipotez vzrokov in nastanka ter razvoja adenomioze, ki jim je skupna pomembnost hiperestrogenega lokalnega okolja in tkivne poškodbe. Adenomioza se klinično kaže s povečano maternico, nepravilnimi krvavitvami iz maternice, bolečimi menstruacijami (dismenoreja) in bolečimi spolnimi odnosi (disparevnija), tretjina žensk z adenomiozo pa je asimptomatskih (3). Diagnozo dokončno postavimo s histopatološkim pregledom maternice. V preteklosti je prevladovalo mišljenje, da je adenomioza bolezen starejših mnogorodnic z dejavniki tveganja, kot so predhodni operativni posegi na maternici, carski rez in z zdravili povzročene ter operativne prekinitve nosečnosti (3–5). Znapredkom slikovnih preiskav obstaja vedno več dokazov, da se adenomioza pojavlja pri velikem deležu žensk v reproduktivni dobi, v povezavi z neplodnostjo in slabšimi perinatalnimi izidi, tudi pri ženskah brez omenjenih dejavnikov tveganja (6). Do danes še nimamo standardiziranega sistema patohistološke opredelitve, slikovnih preiskav in razdelitve adenomioze. Zdravljenje z zdravili in operativno zdravljenje bolezni je usmerjeno k lajšanju simptomov, izboljšanju kakovosti življenja in zdravljenju neplodnosti. Obravnava, diagnostika in zdravljenje adenomioze ostajajo težavne, predvsem pri mladih bolnicah, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost, pri katerih odstranitev maternice ni primeren način zdravljenja.

EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA ADENOMIOZO

Epidemiološke značilnosti adenomioze je zaradi njenih neznačilnih in pogosto asimptomatskih kliničnih slik težko oceniti. Epidemiološki podatki o adenomiozi so bili pridobljeni predvsem s histopatološko potrditvijo bolezni pri bolnicah po odstranitvi maternice, zaradi česar je bila bolezen v preteklosti povezana z višjo starostjo (7). Prevalenca bolezni je v literaturi različna, sega med 5 in 70 %, njen širok razpon pa je posledica pomanjkanja standardiziranih meril slikovnih preiskav (4–6, 8). Glede na sodobnejše podatke, kjer je bila adenomioza klinično diagnosticirana z naprednejšimi slikovnimi metodami, naj bi se bolezen pojavljala pri 20 do 35 % žensk v reproduktivni dobi, z najpogostejšo diagnozo pri bolnicah v starosti od 32 do 38 let (5, 7, 9). Nedavna prospektivna opazovalna raziskava, opravljena v populaciji žensk s simptomi dismenoreje ob izključitvi sočasne endometrioze, starih od 18 do 30 let, je pokazala UZ-značilnosti adenomioze pri 34 % preiskovank (10). V populacijski raziskavi bolnic, starih 42 let, pa so z MR adenomiozo odkrili pri kar 59,9 % bolnic (11). V literaturi najdemo tudi nekaj prikazov o najdbi adenomioze v mladostništvu (12). Omenjeni izsledki raziskav dokazujejo, da se adenomioza neredko pojavlja v populaciji žensk tudi na začetku njihovega reproduktivnega obdobja, njena prevalenca pa s starostjo narašča. V skupini bolnic, ki se zaradi neplodnosti zdravijo s postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP), naj bi bila prevalenca adenomioze 20 do 25 % (3, 13).

Dejavnik tveganja, ki sta povezana s pojavnostjo adenomioze, sta mnogorodnost in anamneza predhodnih operativnih posegov na maternici, vključno s carskim rezom, abrazijo, operativnimi in z zdravili povzročenimi prekinitvami nosečnosti (4, 14–16). Nosečnost naj bi pospešila nastanek žarišč adenomioze zaradi invazivne narave trofoblasta ob raztezanju miometrija ob

sočasnem delovanju visokih koncentracij estrogenov (17–19). Operativni posegi na maternici naj bi povečali tveganje za nastanek adenomioze zaradi porušanja endometrijsko-miometrijske meje in s posledično invazijo endometrijskega tkiva, a so dokazi omenjenih pojavov v literaturi nedosledni (4, 20, 21). Danes je namreč znano, da se bolezen pojavlja tudi pri mlajših ženskah, ki so pogosto brez zgoraj omenjenih dejavnikov tveganja (10, 14).

Adenomioza se pogosto pojavlja sočasno z drugimi boleznimi maternice, najpogostejše z leiomiomi maternice in endometriozo, kar otežuje njeno prepoznavo in obravnavo. Pri obeh obolenjih se prevalenca adenomioze v literaturi močno razlikuje. Med bolnicami z leiomiomi naj bi se pojavljala v 16 do 62 %, pri bolnicah z endometriozo pa v 20 do 80 % (3, 16, 22, 23). Najpogostejše se pojavlja sočasno z globoko infiltrativno endometriozo, predvsem v obliki žariščne (fokalne) adenomioze v zunanjem miometriju (11). S transvaginalnim UZ adenomiozo z endometriozo sočasno odkrijemo v 22 do 89 % in v razponu 27 do 65 % pri bolnicah, diagnosticiranih z MR (11, 24). Pogostejša je pri bolnicah, ki se zdravijo zaradi neplodnosti in endometrioze (35 do 79 %) ter endometrioze s sočasno medenično bolečino ali bolečimi menstruacijami (38 do 87 %) (3, 25, 26). Zaradi sorodne prisotnosti ektopičnega endometrijskega tkiva in njegove hormonske odzivnosti je bila adenomioza v preteklosti imenovana notranja endometrioza (lat. *endometriosis interna*), a patogenetske povezave obeh bolezni do danes še niso dokazane (13).

Med drugimi dejavniki tveganja za pojav adenomioze so tudi zdravljenja s sredstvi, ki povzročajo hiperestrogeno stanje, npr. uporaba tamoksifena, kombiniranih hormonskih kontraceptivov ali uporaba antidepresivov, ki prek delovanja prolaktinskih receptorjev spodbujajo mitozo gladkih mišic v maternici, vendar bo treba slednje dejavnike natančneje raziskati v prihodnjih raziskavah (3, 27).

PATOGENEZA

Filogenetski in ontogenetski razvoj maternice je osnova za razumevanje patogenetskega ozadja adenomioze, ki ga kljub mnogim predpostavljenim teorijam do danes še ne poznamo. V miometriju, ki leži med endometrijem in serozno plastjo maternice, ločimo zunanjo vzdolžno plast in notranjo krožno plast gladkomišičnih celic, obdanih s stromalnimi celicami in žiljem. Endometrijsko-miometrijski stik (angl. *endometrial-myometrial interface*) je sluznično-mišična plast maternice brez bazalne membrane, zaradi česar je bazalna plast endometrija v neposrednem stiku z miometrijem (28). Notranji miometrij ali področje spoja, junkcijska cona (JC), je hormonsko odzivno subendometrijsko področje miometrija, ki ga z UZ vidimo kot hipoehogeno črto ali manj intenziven signal na MR (29). JC tako kot endometrij vznikne iz Müllerjevih vodov, zunanji miometrij pa je mezenhimskega izvora (30). Od zunanjega miometrija se razlikuje v razporeditvi estrogenskih in progesteronskih receptorjev in jo obravnavamo kot ločeno enoto delovanja maternice (31). Od tod namreč v nenoseči maternici izvirajo nizkoamplitudna krčenja, ki se spreminjajo glede na stopnjo menstruacijskega ciklusa. Med folikularno stopnjo ciklusa v nasprotni smeri potekajoče (retrogradno) krčenje spodbuja prenos semenčic, med menstruacijo pa naprej potekajoče (anterogradno) krčenje spodbuja luščenje endometrija. Frekvenca in amplituda skrčitev se znatno znižata v lutealni stopnji (30, 32). Prostornina JC se spreminja med menstruacijskim ciklusom, največji naj bi bil v zgodnji proliferativni do pozni sekretorni stopnji, medtem ko je debelina JC največja v menstruacijski stopnji (31, 33).

Patogeneza adenomioze je najverjetneje posledica več dejavnikov, pri čemer je pomembnih več mehanizmov: poškodba endometrijsko-miometrijskega stika, povečana invazija endometrija v miometrij,

metaplazija zarodnih celic v miometriju, vdor endometrijskih celic v nasprotni smeri s serozne strani, sprožitev adenomiotičnih žarišč zaradi sprememb lokalnih steroidnih in hipofiznih hormonov ter nenormalni razvoj maternice kot posledica genetskih in epigenetskih sprememb (30). Dosedanjim raziskavam je skupna ugotovitev, da je v patogenezi adenomioze pomemben vpliv steroidnih hormonov estrogena in progesterona. Za adenomiozo je značilno lokalno hiperestrogeno stanje, ki je ključno za razvoj bolezni. V menstruacijski krvi, ne pa tudi v sistemske krvnem obtoku, je bila namreč ugotovljena višja koncentracija estradiola v primerjavi z bolnicami brez adenomioze (34). Aromataza citokroma P450 je ključni encim v sintezi estradiola, ki je prekomerno izražena v ektopičnem endometrijskem tkivu bolnic z adenomiozo (35). Za adenomiozo je značilna zvišana lokalna koncentracija estradiola in estrogenskih receptorjev znotraj celotnega menstrualnega ciklusa v evtopičnem in ektopičnem endometrijskem tkivu ter znižano izražanje progesteronskih receptorjev v miometriju, kar je značilno za odpornost na progesteron (36). Hiperestrogenizem in odpornost na progesteron pospešujeta proliferacijo evtopičnih endometrijskih celic, proliferacijo gladkomišičnih celic v JC in miometriju, hkrati pa estradiol pospešuje vsaditev ektopičnega endometrija (37). Nedavne raziskave so pri bolnicah z adenomiozo pokazale tudi povišane koncentracije prolaktina in prolaktinskih receptorjev, katerih vlogo bo treba pojasniti z nadaljnjimi raziskavami (27, 30).

Predpostavljene je bilo več različnih teorij razvoja adenomioze. Med najbolj uveljavljenimi so teorija invaginacije, ki sloni na teoriji tkivne poškodbe in reparacije (angl. *tissue injury and repair*, TIAR), teorija metaplazije in teorija o invaziji endometrijskih celic z zunanje strani maternice zaradi v nasprotni smeri potekajoče menstruacije (30, 38–40).

Teorija invaginacije pojasnjuje, da je za razvoj adenomioze potreben neposreden vdor endometrija v miometriju prek spremenjene ali odsotne JC (41). To hipotezo podpirajo že omenjene povezave adenomioze s ponavljajočimi se abrazijami maternične votline, carskim rezom in drugimi ginekološkimi operacijami (3, 39). Prekinitev na mestu endometrijsko-miometrijskega stika pospeši vdor, vsaditev, vključitev in vzpostavitev endometrijskih kolonij v miometriju (42). Invaginacija bazalnega endometrija v miometriju je lahko tudi posledica spremenjenega imunološkega delovanja na endometrijsko-miometrijskem stiku. Makrofagi z aktivacijo celic T in B spodbujajo nastanek protiteles in citokinov, ki spremenijo JC (43). Kot že omenjeno, je tu pomemben tudi učinek estrogenov, ki pospešuje invaginacijo in rast endometrijskega tkiva v miometriju (37).

Teorija TIAR predpostavlja, da je za razvoj adenomioze potrebna poškodba na stiku endometrija in miometrija, ki je posledica ponavljajočih se cikličnih peristaltičnih dejavnosti maternice tekom reproduktivnega obdobja bolnic. Maternično peristaltiko sproža oksitocin prek oksitocinskih receptorjev, ki so uravnavani prek estrogenskih receptorjev. Pri adenomiozi je bilo ugotovljeno prekomerno izražanje oksitocinskih receptorjev v miometriju, kar prispeva k patološkemu vzorcu krčenja in poškodbi endometrijsko-miometrijskega stika (30, 44). Povečano krčenje maternice in povišan znotrajmaternični pritisk lahko vodita v selitev delov bazalnega endometrija v miometriju (45, 46). Tkivna poškodba maternice povzroča sproščanje interleukina (IL) 1, ki sproži encim ciklooksigenazo 2 (angl. *cyclooxygenase-2*, COX-2), ob tem nastajajo prostaglandini, npr. prostaglandin E2 (PGE2), ki v poškodovanem tkivu sprožijo akutno steroidogeno uravnavno beljakovino (angl. *steroidogenic acute regulatory protein*, StAR) in aromatazo citokroma P450. Ta proces povzroči nastajanje in aromati-

zacija testosterona, kar povzroči dodatno tvorjenje estrogenov in tako hiperestrogeno stanje prizadetega tkiva (42). V zdravem tkivu estradiol spodbuja obnavljanje tkiva po poškodbi po poti TIAR (39). Povišana koncentracija lokalnega estradiola, kot je to dokazano tako v evtopičnem kot tudi ektopičnem endometrijskem tkivu bolnic z adenomiozo, pa spodbuja peristaltiko maternice iz JC prek estrogenskih in oksitocinskih receptorjev, kar ob kroničnih poškodbah JC zaustavlja z estrogeni posredovan proces celjenja tkiva in povzroči dodatno poškodbo endometrijsko-miometrijskega stika (30, 47). S ponavljajočim se postopkom samopoškodbe ob povečani peristaltiki maternice in porušenju endometrijsko-miometrijskega stika se vzpostavi pozitivna povratna zanka, ki pospešuje invaginacijo bazalnega endometrija v miometrij in nastanek adenomiotičnih žarišč. K temu prispevajo tudi iatrogene poškodbe tkiva, kot so že omejeni invazivni posegi ali porod (39, 40).

Zaradi dokaza adenomiotičnih žarišč pri bolnici brez ustreznega delujočega endometrija z Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauserjevim sindromom se je pojavila teorija o metaplastičnem izvoru adenomioze (48). Teorija metaplazije razlaga *de novo* tvorbo adenomiotičnih žarišč z metaplazijo premaknjenih embrionalnih pluripotentnih progenitornih celic oz. ostankov Müllerjevih vodov ali iz diferenciacije odraslih endometrijskih zarodnih celic (38, 49). Med razvojem Müllerjevih vodov naj bi iz zarodnega tkiva, ki zastane v miometriju, prek metaplastičnih sprememb prišlo do razvoja adenomioze v odraslem miometriju (38). V bazalnem sloju endometrija je bila sicer dokazana prisotnost matičnih celic, ki naj bi bila ključna za obnovo in reparacijo celic (38). Endometrijske epitelijske progenitorne in mezenhimske zarodne celice, katerih označevalci so bili najdeni tudi v adenomiotičnih žariščih, se lahko tako diferencirajo v endometrijske mezenhimske in epitelijske celice oz. v ustrezno delujoči endome-

trij (50, 51). Opisanih je bilo tudi več domnevnih mehanizmov premika endometrijskih odraslih zarodnih celic v miometrij, ki so prek njihove aktivacije ob tkivni poškodbi, poškodbi ob povečani peristaltiki in hiperestrogenizmu sposobne prehoda JC (52). Dokazano je bilo tudi, da patološka diferenciacija endometrijskih mezenhimskih zarodnih celic povzroča hiperplazijo gladkomišičnih celic miometrija, enega od posebej značilnih znakov adenomioze (30, 53).

Poleg neposrednega ali posrednega vdora zarodnih celic v miometrij iz bazalnega endometrija se v literaturi pojavlja teorija o odlaganju zarodnih celic v miometrij iz serozne plasti maternice ob v nasprotni smeri potekajoči menstruaciji ali prisotnosti globoke infiltrativne endometrioze (54). Chapron in sodelavci so predpostavili teorijo, pri kateri lahko odrasle endometrijske ali zarodne celice vdrejo v serozno plast maternice in tako prodrejo v zunanji miometrij. To teorijo podpirajo pogoste sočasne najdbe žariščne adenomioze v zunanjem miometriju z globoko infiltrativno endometriozo (11). Redkeje omenjene teorije so tudi teorija znotrajmiometrijskega limfnega razsoja endometrija ali izvor endometrijskih celic iz premaknjenih celic kostnega mozga, ki kot preostali opisani mehanizmi nastanka in razvoja adenomioze potrebujejo nadaljnjo obravnavo in natančnejše raziskovanje (49).

KLINIČNA SLIKA

Adenomioza se klinično kaže z nepravilnimi krvavitvami iz maternice, v obliki podaljšanih, močnih in bolečih menstruacij, s kronično medenično bolečino, bolečimi spolnimi odnosi ter občutkom napihnjenosti ob povečani maternici (3, 16, 55). Novejše raziskave so s pomočjo UZ pokazale tudi povezavo adenomioze s simptomi prekomerno aktivnega sečnega mehurja (56). Adenomioza je ena od opredeljenih bolezni v razdelitvi vzrokov nepravilnih krvavitev iz maternice pri bolnicah v reproduktiv-

nem obdobju, ki jo je podprlo Mednarodno združenje ginekologov in porodničarjev (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) (57). Vzroki za nepravilnosti menstrualnega ciklusa pri adenomiozi naj bi bili povečana prostornina maternice s povečano ožiljenostjo endometrija, povečano peristaltiko maternice ob povečanem izražanju oksitocinskih receptorjev in povečani tvorbi estrogenov ter prostaglandinov (49, 58). Sum na adenomiozo je kljub napredku slikovnih metod zaradi zgoraj naštetih nespecifičnih simptomov preredko postavljen, tretjina bolnic pa je lahko celo asimptomatskih (3). Ker je bil slednji podatek v preteklosti pridobljen predvsem iz populacije starejših žensk pred opravljeno odstranitvijo maternice, je dejanski delež asimptomatskih žensk z adenomiozo najverjetneje nižji (3, 6, 59).

Ker se adenomioza pogosto pojavlja sočasno z drugimi obolenji maternice, kot so leiomiomi in endometrioza, je breme same adenomioze za omenjene simptome težko opredeliti. V nasprotju z leiomiomi maternice za bolnice z adenomiozo danes še ne obstaja uveljavljen in ovrednoten vprašalnik o za adenomiozo značilnih simptomih (55). Glede na nedavne raziskave se med bolnicami z adenomiozo in leiomiomi maternice simptomi bolečih menstruacij vendarle razlikujejo od simptomov bolnic, ki imajo osamljene leiomiome. V svoji raziskavi so Tarana in sodelavci namreč v skupini bolnic z dokazanima obema obolenjema ugotovili izrazitejšo boleče menstruacije, pogostejši so bili boleči spolni odnosi in medenična bolečina v primerjavi z bolnicami z osamljenimi leiomiomi. Ugotovljeno je bilo tudi, da so leiomiomi pri bolnicah s sočasno adenomiozo manjši, manj številčni in maternice lažje, kar nam priča o dopolnjujočem simptomatskem delovanju adenomioze (60). Dokazi povezanosti med UZ-sliko bolezni in izraženo simptomatiko so si v literaturi pogosto nasprotujoči (46). Nekateri raziskovalci pa so ocenili stati-

stično značilno povezavo med globino adenomiotičnih žarišč in obsežnostjo krvavitve iz maternice; obsežnost bolezni, opredeljene z UZ, je v eni od raziskav sovpadala z izraženo simptomatiko, v drugi pa se je število UZ-značilnosti adenomioze ujemalo z oceno bolečine pri bolnicah (11, 61). Te ugotovitve pričajo o pomembnosti natančne opredelitve tipa bolezni in njene obsežnosti z vedno dostopnejšimi naprednimi slikovnimi preiskavami.

ADENOMIOZA IN NEPLODNOST

V zadnjih letih se pojavlja več dokazov o povezavi adenomioze z neplodnostjo in zapleti v nosečnosti. V nedavnih raziskavah se pojavljajo podatki, da je prevalenca adenomioze v populaciji bolnic, ki se zdravijo zaradi neplodnosti, v starostni skupini nad 40 let ocenjena na 24,4 % in na 22 % pri bolnicah, starih manj kot 40 let (62). Pogosto se pojavlja sočasno z endometriozo, kar dodatno poslabša reproduktivni izid (11).

Vzroki za zmanjšano plodnost, neplodnost in slabši uspeh postopkov OBMP pri bolnicah z adenomiozo še niso bili povsem pojasnjeni. Glede na dosedanje raziskave lahko vzroke za neplodnost pri adenomiozi delimo na dve skupini; na motnje prenosa oplojene jajčne celice iz jajcevoda do maternice (uterotubarni prenos) in na endometrijske vzroke (63). Ti vzroki izvirajo iz za adenomiozo značilne spremenjenosti endometrijsko-miometrijske meje in slabše dovzetnosti (receptivnosti) endometrija za ugnezditev zarodka. Pri okvari JC namreč prihaja do motenj maternične peristaltike in okvare uterotubarnega prenosa, hkrati pa adenomioza vpliva na slabšo dovzetnost endometrija (63, 64).

Med pomembnimi vzroki za neplodnost je torej sama anatomska sprememba maternice zaradi njene velikosti in prisotnosti adenomiotičnih žarišč. Ti lahko vplivajo na ugnezditev, kot se je to izkazalo tudi ob drugih spremembah maternične votline (npr. v primeru leiomiotičnih žarišč) (64–66).

Mesto adenomiov v maternici bi lahko vplivalo tudi na prehodnost jajcevodov in prenos zarodka. Pri bolnicah z adenomiozo je normalna zgradba JC porušena zaradi invaginacije endometrijskega tkiva, v okolici ektopičnega tkiva pa se razrašča hiperplastično mišično tkivo, ki povzroča nepravilno delovanje maternične peristaltike s povišanim znotrajmaterničnim pritiskom (67). Pri tem pride do motenj krčljivosti maternice, ki izvirajo iz okvarjene JC, kar pa je poglaviti proces pri prenosu semenčic proti dominantnemu foliklu jajčnika (68). Povišana aktivnost JC, ugotovljena pred prenosom zarodkov v postopku zunajtelesne oploditve (angl. *in vitro fertilisation*, IVF), je bila namreč povezana z znižano stopnjo zanositve (69).

Za uspešno ugnездitev zarodka je potrebno primerno medsebojno delovanje zarodka in endometrija. Raziskovalci so pri bolnicah z adenomiozo dokazali več molekularnih kazalcev slabše endometrijske dovzetnosti in spremenjen endometrijski profil izražanja genov (64, 70). Opisano je bilo zmanjšano izražanje pokazateljev ugnездitvenega okna v endometriju, kot je levkemični zaviralni dejavnik (angl. *leukemia inhibitory factor*, LIF) (71, 72). V sekretorni stopnji endometrijskega ciklusa je pri adenomiozi tudi zmanjšano izražanje gena *Hox-10* (angl. *homeobox protein 10*), ki je poleg vloge v endometrijski dovzetnosti ključen tudi za razvoj zarodka in obnovo endometrija v menstruacijskem ciklusu (73). Ugotovljena je bila tudi okvara decidualizacije endometrijskih stromalnih vezivnih celic, pri čemer je pomemben dejavnik tega procesa, sproženje gena *FOX10A* (angl. *forkhead box 10A*) prek jedrnih receptorjev 4A (angl. *nuclear receptors 4A*, NR4A), pri bolnicah z adenomiozo manj izražen. Pri ugnездitvi zarodka so pomembne številne celične adhezijske molekule, kot so integrin, selektin in kadherin (74). Kot pomembni kazalci endometrijske receptivnosti so najbolj raziskani integrini (63). Pri bolnicah

z neuspešnimi prenosi zarodka (ob dokazani primerni kakovosti zarodka) je bilo ugotovljeno spremenjeno izražanje integrina podtipov α -5 in β -3 (75). V času endometrijske receptivnosti pričakovano višje vrednosti integrina β -3 in liganda, ki ga veže, osteoponina, so pri bolnicah z adenomiozo zmanjšane (74). K negativnemu vplivu na plodnost bolnic pri adenomiozi naj bi prispeval tudi ne-normalni vnetni odziv oz. lokalno vnetno stanje z višjo koncentracijo stromalnih tkivnih makrofagov, naravnih celic ubijalk ter IL-6 in IL-10 (63, 74, 76). V endometriju bolnic z adenomiozo je bila ugotovljena tudi povečana tvorba oksidativnih spojin, ki lahko delujejo toksično na plod in okvarjajo endometrijsko prekrvavljenost (77).

Pri adenomiozi je v endometriju spremenjena tudi presnova steroidnih hormonov (35). V ektopičnem tkivu adenomiotičnih žarišč in endometriju bolnic z adenomiozo je bila namreč dokazana povišana izraženost aromataze citokroma P450, ki omogoča pretvorbo androgenov v estrogene (78). V primeru povišanega izražanja aromataze citokroma P450 v endometriju in posledično višje lokalne koncentracije estrogenov je bila dokazana slabša uspešnost OBMP (34, 79). Zvišana koncentracija estradiola je povezana z zaviranjem izražanja progesteronskih receptorjev izooblike B, kar povzroča odpornost na progesteron in posledično motnje uravnavanja menstrualnega ciklusa (80).

Na UZ povečana maternica naj bi do 7,5-krat povečala možnosti za spontani splav (20). V svoji raziskavi so Puente in sodelavci prevalenco adenomioze v skupini bolnic s ponavljajočimi se spontanimi splavi ocenili na 38,2 % (62). Glede vpliva adenomioze na uspeh OBMP so si izsledki dosedanjih raziskav nasprotujoči. Več raziskav je ugotavljalo slabši izid postopkov OBMP ob spremljajoči diagnozi adenomioze (67, 81, 82). Z UZ ali MR ugotovljena zadebeljena JC (nad 7 mm) se

je izkazala za napovedni dejavnik slabšega izida postopkov OBMP (83). Sharma in sodelavci so v postopkih OBMP pri bolnicah z osamljeno adenomiozo ugotovili slabšo možnost za doseg klinične nosečnosti (t. i. UZ-najdba ploda, sposobnega za življenje, štiri tedne po prenosu zarodka) (23,4 % v primerjavi s 34,5 % pri nadzorni skupini z vzrokom neplodnosti v jajcevodih) in večjo stopnjo spontanih splavov (40 % proti 13 %) ter nižjo stopnjo živorojenosti otrok (12,5 % proti 27,4 %) (82). Puente in sodelavci so prevalenco adenomioze v skupini bolnic s ponavljajočimi se neuspešnimi ugnezditevami (angl. *recurrent implantation failure*) ugotovili v 38,2 % (62). Salim in sodelavci pri skupini bolnic z adenomiozo niso ugotovili statistično značilne razlike v številu pridobljenih jajčnih celic ali številu prenesenih zarodkov, statistično značilne razlike pa so bile v stopnji ugnezditev in klinično potrjene nosečnosti ter spontanih splavov v prvem trimesečju (84). V metaanalizi Vercelinnija in sodelavcev je bila adenomioza povezana z za 28 % nižjo možnostjo klinične nosečnosti pri neplodnih bolnicah z IVF ali postopku neposrednega vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice (angl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI) v postopku z lastnimi jajčnimi celicami (76). Negativni vpliv na zanositev je bil v omenjenih raziskavah izrazitejši pri razpršeni adenomiozi kot pri žariščni obliki (85). Vpliv adenomioze na plodnost pa zaradi nasprotujočih si podatkov v literaturi ni povsem jasn. Pojavljajo se namreč dokazi, da je uspešnost prenosa zarodkov pri asimptomatski obliki adenomioze enaka zdravim preiskovancem iz nadzorne skupine (86). Ena nedavnih raziskav, ki je upoštevala pojasnjevalne dejavnike bolezni, kot sta starost bolnic in anamneza kajenja, prav tako ni ugotovila statistično značilnega učinka adenomioze na živorojenost otrok po OBMP (87).

ADENOMIOZA IN PERINATALNI ZAPLETI

Pojavlja se vedno več dokazov o morebitnih negativnih vplivih adenomioze na nosečnost, porod in poporodno obdobje. Zaradi zgoraj razloženih endometrijskih hormonskih, celičnih in imunoloških sprememb je adenomioza povezana z motnjami decidualizacije in procesi razvoja posteljice. Glede na izsledke raziskav iz populacije bolnic v postopkih OBMP je adenomioza povezana z zapleti v zgodnji nosečnosti, kot je povečano tveganje za spontane splave (13, 20, 62, 81, 88). Podatkov o spontani zanositvi in posledičnem vplivu adenomioze na zgodnjo nosečnost za zdaj še nimamo (89). Nedavni sistematični pregledni članki in metaanalize so v populaciji bolnic z adenomiozo pokazali povečano tveganje za kasnejše zaplete v nosečnosti, kot so prezgodnji porod, majhna teža za gestacijsko starost ploda, povečano tveganje za prekinitev poroda s carskim rezom in za poporodno krvavitev ter preeklampsijo (89, 90). Metaanaliza dveh raziskav je ugotovila večje tveganje za nizko porodno težo novorojenčkov v skupini bolnic z adenomiozo (90). Ugotovljeno je bilo tudi povišano tveganje za prezgodnji porod in prezgodnji razpok plodovih ovojev (91). Ena od raziskav je pri bolnicah z adenomiozo ugotovila povečano tveganje za nosečnostno sladkorno bolezen in hipertenzivne bolezni v nosečnosti (92). Sharma in sodelavci so ugotovili povečano tveganje za zastoj rasti ploda (82). Omenjene metaanalize niso ugotovile večjega tveganja za znotrajmaternično smrt ali nižje ocene novorojenčka po točkovanju po Apgarjevi. Mochimaru in sodelavci so ugotovili pogostejši sprejem novorojenčkov v intenzivno enoto (93). Vzroki za omenjene obporodne zaplete naj bi bili v spremenjeni krčljivosti maternice ob vdoru trofoblasta v JC, slabši prilagoditvi spiralnih arterij v miometriju, posledično slabšem razvoju posteljice, sprožitvi lokalnih in sistemskih vnetnih poti ter povečanjem nastanku prostaglandinov (94, 95).

DIAGNOSTIKA IN RAZDELITEV ADENOMIOZE

Dokončno diagnozo adenomioze lahko postavimo le s histopatološko preiskavo maternice oz. njenega dela. Ker se bolezen vedno pogosteje diagnosticira v reproduktivni dobi žensk, kjer odstranitev maternice

ni predviden način zdravljenja, ustreza razdelitev z drugimi preiskovalnimi metodami postaja vedno bolj nujna. Kljub več poskusom pa v dosednji literaturi še ni uveljavljene razdelitvene sheme za opredelitev adenomioze (tabela 1). Za ovrednotenje razdelitvenih meril je potrebna potrditev

Tabela 1. Pregled literature predlaganih načinov razdelitve adenomioze (11, 54, 55, 98–100). JC – junkcijska cona.

Avtor in leto	Tip razdelitve
Kishi in sodelavci, 2012	Glede na tip invazije endometrijskega tkiva: • notranja (intrinzična) adenomioza (podtip 1), kjer vdor endometrija poteka iz bazalnega endometrija in vključuje notranji miometrij, • zunanja (ekstrinzična) adenomioza (podtip 2), kjer endometrijska žarišča vključujejo zunanji miometrij in je njihov izvor možen z zunanje strani maternice, • znotrajstenska oblika (podtip 3) in • četrti podtip, ki ne ustreza preostalim podtipom.
Grimbizis in sodelavci, 2014	Glede na klinično-histopatološko oceno: • razpršena oblika, ki vključuje zadebeljen JC in razširjeno adenomiozo, ki z endometrijskimi žlezami in stromo, razpršenimi po materničnem mišičju, sega v zunanji miometrij, • žariščna oblika, ki vključuje adenomiome in cistično adenomiozo, • polipoidna adenomioza in • posebne kategorije, kot so adenomiomi znotraj materničnega vratu ali adenomioza za potrebušnico.
Chapron in sodelavci, 2017	Splošna razdelitev na: • razpršeno adenomiozo notranjega miometrija (JC > 12 mm debeline in razmerje največje debeline JC ter debeline miometrija na isti ravni merjenja > 40 %) in • žariščno adenomiozo zunanjega miometrija z nejasno omejeno subserozno maso, ki sega v zadnjo ali sprednjo steno, omejeno od JC z zdravim miometrijem.
Gordts in sodelavci, 2018	Predlagan opis bolezni glede na: • prizadeto območje – notranji ali zunanji miometrij, • umestitev bolezni – sprednja, zadnja stena ali svod maternice, • vzorec žarišč – razpršen ali žariščni, • tip žarišč – mišični ali cistični in • prostornino žarišča, ocenjeno z velikostjo < 1/3, < 2/3, > 2/3 maternične stene.
Bazot in sodelavci, 2018	Delitev oblik adenomioze na: • notranjo adenomiozo (notranji miometrij) – površinska, žariščna in razpršena oblika, • zunanjo adenomiozo (subserozno miometrijsko maso, povezano z globokim endometrijskim žariščem), ki obsega zadnji ali sprednji del maternice, • znotrajstenske solidne adenomiome, • znotrajstenske cistične adenomiome, • submukozne adenomiome in • subserozne adenomiome.
Van den Bosch in sodelavci, 2019	Glede na prizadetost slojev maternice: • tip 1, ko je zajet le JC, • tip 2, ki obsega srednji miometrij (sloj med JC in žilnim lokom miometrija) in • tip 3, ko adenomiotična žarišča najdemo v zunanjem miometriju. Glede na obsežnost bolezni: • blaga (< 25-% prizadetost maternice), • zmerna (25- do 50-% prizadetost) in • huda oblika (> 50-% prizadetost).

povezave slikovne preiskave metod s končno histopatološko diagnozo, kar v praksi še ni bilo storjeno (96, 97).

Glede na razporeditev ektopičnega endometrija v miometriju tako ločimo razpršeno in žariščno obliko, slednja se najpogosteje nahaja v zadnji steni maternice in se pojavlja v obliki adenomiomov ali cist (težko rečemo cistična oblika adenomioze) (5, 32, 55). Adenomiotski vozliči ali adenomiomi so v primerjavi z leiomiomi manj ostro omejeni od okolice. Makroskopsko lahko vidimo tudi redkejšo obliko cistične adenomioze – juvenilno cistično adenomiozo, za katero so značilne večje cistične oblike heterotopnega endometrijskega tkiva v miometriju, ki se pojavlja pri mladostnicah in bolnicah, mlajših od 30 let (101). Poznamo tudi redkejšo polipoidno adenomiozo, ki se kaže v obliki značilnih ali neznačilnih polipoidnih adenomiomov, slednji vsebuje neznačilne endometrijske žleze s pogosto ploščatocelično metaplazijo (55). Skupni dogovor o histopatoloških merilih adenomioze do danes še ni bil dosežen. Najpogosteje predlagano merilo za opredelitev diagnoze adenomioze je najdba endometrijskih žlez in/ali strome, obdanih s hipertrofičnim in hiperplastičnim miometrijem, ki so od endometrijsko-miometrijske meje oddaljene vsaj 2,5 mm (5, 6, 15, 19, 40). Predlagana razdalja od JC do ektopičnega endometrija se v literaturi razlikuje med 2 mm in npr. eno tretjino maternične stene od JC, glede na različne avtorje (13, 46, 102).

Zaradi napredka slikovnih metod in vedno pogostejše pojavnosti bolezni v reproduktivni dobi se adenomioza danes iz histopatološke spreminja v klinično diagnozo. Kljub temu diagnostična merila slikovnih preiskav ostajajo nestandardizirana (46). Zaradi svoje dostopnosti in neinvazivnosti je slikovna preiskava prvega izbora transvaginalni UZ. Leta 2015 je skupina za oceno morfoloških UZ-značilnosti maternice (Morphological Uterus Sonographic

Assessment Group, MUSA) poenotila terminologijo in oblikovala naslednje opredelitve UZ-značilnosti adenomioze: asimetrično zadebeljene stene maternice, prisotnost miometrijskih cist in/ali hiper ehogenih otkov znotraj miometrija, ehogenih subendometrijskih črt in vključkov, pahljačastih senc miometrija, dopplerski znaki prekrvavljenosti adenomiotskih žarišč izven njihovih mej ter nepravilnosti ali prekinjenost JC (103). Nekateri raziskovalci omenjene UZ-najdbe skupno imenujejo sonografski dokazi adenomioze (angl. *sonographic evidence of adenomyosis*, SEOA), nedavno je bil zasnovan tudi enotni sistem UZ-opisovanja adenomioze (87, 99). Pri UZ-pregledu maternice naj bi tako ocenili izgled materničnega telesa – z vsemi merili MUSA, opisali umestitev adenomioze ali adenomiotskega žarišča (sprednja, zadnja, stranska leva in stranska desna stena ali svod maternice), tip žarišč (razpršena ali žariščna adenomioza), ocenili prisotnost cističnih sprememb (cistična in necistična adenomioza), ovrednotili stopnjo zajetosti maternične stene (bolezen zajema JC – tip 1, srednji miometrij – tip 2, zunanji miometrij – tip 3 in zajetost maternične serozne plasti) ter obseg bolezni (blaga bolezen manj kot 25 % prizadetega materničnega telesa, zmerna 25 do 50 % materničnega telesa in huda več kot 50 %). Adenomiotska žarišča lahko opišemo kot žariščna, če je več kot 25 % njihovega obsega obdanega z normalnim miometrijem, in razpršena, če je z zdravim miometrijem obdanega manj kot 25 % obsega. Pri prisotnosti več kot 2 mm velikih anehogenih cist v miometriju, ki so pogosto obdane z ehogenim obročem, adenomiozo opišemo kot cistično. Ob prisotnosti obeh tipov žarišč stanje opišemo kot adenomiozo mešanega tipa (99).

Sistematični pregledni članek in metaanaliza iz leta 2006 je specifičnost transvaginalnega UZ pri diagnostiki adenomioze izračunala v razponu med 65 in 100 %, občut-

ljivost pa v razponu med 65 in 81 % (104). Meredith in sodelavci so tri leta kasneje ugotovili občutljivost transvaginalnega UZ na 82,5 % in specifičnost na 84,6 %, s pozitivno napovedno vrednostjo 4,7 (3,1 do 7,0) in negativno napovedno vrednostjo 0,26 (0,18–0,39) (105). Andres in sodelavci so v novejši metaanalizi specifičnost 2D-transvaginalnega UZ pri diagnostiki adenomioze izračunali na 83,8 % in občutljivost na 63,9 % (106). Še bolj nedavna metaanaliza pa je z uporabo meril MUSA za diagnozo adenomioze celokupno občutljivost transvaginalnega UZ iz 32 raziskav ocenila na 81 %, specifičnost pa na 87 % (107). Pri UZ-preiskavi je koristna tudi uporaba dopplerskega signala, ki nam pomaga pri ločevanju leiomiomov in adenomiomov, pri slednjih žilje poteka izven meja žarišča. Pri tem je poveden signal jakostnega dopplera (angl. *power doppler signal*), ki pokaže žilje pravokotno na endometrijsko-miometrijsko črto, kar je zelo značilen znak za adenomiozo (108). 3D UZ-preiskava naj bi s svojim dodatnim presekom maternice v čelni ravnini omogočala boljšo preglednost JC in jasnejšo upodobitev endometrijskega prodora v miometrij (109). Andres in sodelavci so v že omenjeni metaanalizi ugotovili nekoliko večjo specifičnost 3D-preiskave (89 %), medtem ko je občutljivost pri obravnavi adenomioze nižja od 2D-transvaginalnega UZ (56 %) (106). Pri diagnostiki adenomioze uporabljamo tudi UZ- ali MR-metodo elastografije, ki s pomočjo zunanega pritiska preučevanega tkiva pokaže profil elastičnosti oz. togosti tkiva (46). Pri adenomiozi je uporabna predvsem v ločevanju med leiomiomi in adeno-miotičnimi žarišči. Elastografske najdbe adenomioze so si v literaturi nasprotujoče, nekateri raziskovalci jo povezujejo z značilnostmi mehkih tkiv, drugi opisujejo večjo togost adenomiotičnih žarišč (46, 110, 111). Za natančnejšo uporabo elastografije pri diagnostiki adenomioze pri kliničnem delu so potrebne nadaljne raziskave s podatkom

o ujemanju elastografskih rezultatov s histopatološkimi najdbami (46).

Pomožna slikovna preiskava v diagnostiki adenomioze je danes vedno bolj dostopna preiskava MR. Tudi tu nimamo enotnih diagnostičnih meril, preiskava je draga, specifičnost in občutljivost pa sta primerljivi s transvaginalnim UZ. Slednje je dokazalo več nedavnih sistematičnih pregledov in metaanaliz (100, 107, 109). V raziskavi Bazota in sodelavcev so primerjali občutljivost MR in transvaginalnega UZ, ki je bila pri MR 77 % proti 72 do 82 % pri transvaginalnem UZ, specifičnost obeh metod pa 89 % in 81 do 85 % (100). Že omenjena metaanaliza Liu in sodelavcev je pokazala boljšo občutljivost transvaginalnega UZ od MR (81 % proti 71 %), MR pa je imel višjo specifičnost (87 proti 91 %) (107). Tellum in sodelavci so v svoji metaanalizi prav tako primerjali diagnostično vrednost MR in 2D-transvaginalnega UZ ter 3D-transvaginalnega UZ in tako ugotovili občutljivost preiskav 78 % proti 74 % in 84 % ter specifičnost 88 % proti 76 % in 84 % (109). Prednost MR je v natančnejši oceni JC, ki je značilno zadebeljena. Kljub temu da je slednje ena najpogostejših najdb razpršene adenomioze na MR, sama zadebelitev JC ne dokazuje invazije endometrija v miometrij in je lahko fiziološka pri spodaj razloženih pogojih (55, 112). Za MR-preiskavo je ključna uporaba T2-obtežene sekvence, pri čemer se adenomiotična žarišča z gladko-mišično hiperplazijo prikažejo kot slabo omejeno področje nizke intenzitete signala (55). MR-merila za diagnostiko adenomioze uvrščamo med neposredne (opis endometrijskega tkiva v miometriju) in posredne (opis hipertrofije tkiva in debeline JC) (100). Posredna merila so povečana maternica z dobro omejenimi zunanji obrisi, zadebelitev JC za več kot 12 mm (ki je lahko slabše omejena, lahko obsega celotno JC ali le deloma), prisotnost hiperintenzivnih striatnih vej, ki segajo od bazalnega sloja endometrija proti miometriju, in povečano

razmerje med debelino JC in debelino celotnega miometrija (za več kot 40 %). Med neposredne kazalce adenomioze na MR uvrščamo prisotnost endometrijskih žlez znotraj miometrija v obliki miometrijskih cist in subseroznih miometrijskih žarišč, ki se od JC ločijo z zdravim miometrijem (100, 113). Predlagane so bile različne vrednosti debeline JC, pri čemer se je uveljavilo dejstvo, da je debelina JC, ki presega 12 mm, visoko značilna za adenomiozo, medtem ko je pri debelini JC manj kot 8 mm adenomioza manj verjetna (46, 100, 109, 114, 115). Pri oceni debeline JC je treba upoštevati, da nanjo vpliva menstrualni ciklus (najdebelejša 8. do 16. dan ciklusa in med menstruacijo), nosečnost (tanjša v nosečnosti), starost bolnice (tanjša v menopavzi) in uporaba hormonske kontracepcije ali agonistov gonadotropin sproščujočega hormona (angl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (tanjša) (100, 113, 116). Pri ovrednotenju JC je zato potrebna previdnost. K temu prispeva tudi podatek, da se pri 20 do 30 % žensk v reproduktivnem obdobju JC ne da oceniti (115). Pri diagnostiki adenomioze so neposredna merila zanesljivejša od posrednih, a manj pogosto uporabljena pri kliničnem delu. Kot primer lahko navedemo miometrijske ciste, ki so skoraj patognomonične za adenomiozo (z 98-% občutljivostjo, a 50- do 65-% specifičnostjo), a so glede na nekatere podatke zaznavne v le polovici primerov (100, 108, 116).

Zaradi vedno bolj razširjene uporabe histeroskopije kot neinvazivnega in celo ambulantnega orodja se poraja vprašanje o njeni uporabnosti v diagnostiki adenomioze. Histeroskopija, ki omogoča pregled maternične votline, je uporabna predvsem pri diagnostiki nepravilnih krvavitev iz maternice. Ker omogoča le pregled endometrija, diagnoze adenomioze na tak način, razen ob uporabi invazivnejših pristopov, ne moremo postaviti (117). Najpogostejše histeroskopske najdbe, ki postavljajo sum na adenomiozo, so povečana ožiljenost

endometrija, jagodast vzorec endometrija, endometrijske okvare in podsluznične krvave ciste temno modrih ali čokoladno rjavih barv, ki jih lahko vidimo tudi z odstranitvijo tkiv do globljega sloja notranjega miometrija (55). Histeroskopska biopsija endometrija s specifičnostjo 78,5 %, nizko občutljivostjo 54,3 % ter z visoko vrednostjo lažno negativnih primerov prav tako ni pokazala večje diagnostične vrednosti (55, 113, 118).

ZDRAVLJENJE ADENOMIOZE

Zdravljenje adenomioze prilagajamo glede na starost, željo po zanositvi, izraženost simptomov in pridružene bolezni bolnic ter je v grobem usmerjeno k zmanjšanju nastajanja endogenih estrogenov ali povzročitvi endometrijske diferenciacije s progestogeni (119).

Pri bolnicah, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost, je zdravljenje prvega izbora simptomatsko zdravljenje z zdravili. Pri tem uporabljamo pripravke, ki delujejo na različne dele hipotalamično-hipofizno-gonadne osi, kot so agonisti GnRH, oralni kontraceptivi, progestogeni v visokih odmerkih, danazol ali aromatazni zaviralci (13, 119). Ti lahko ustvarjajo hipoestrogeno stanje (agonisti GnRH in aromatazni zaviralci), hiperandrogeno stanje (danazol), hiperprogestogeno okolje (oralni kontraceptivi, progestini) ali pa povzročajo manjšo proliferacijo endometrija (120). Oralni kontraceptivi, ki se priporočajo v obliki neprekinjenega jemanja, so učinkoviti pri lažšanju menstrualnih bolečin in tako kot tudi progestogeni povzročajo decidualizacijo endometrija ter njegovo atrofijo. Danazol je sintetični steroid s protigonadotropnimi, protiestrogenskimi in androgenimi lastnostmi, ki deluje tudi neposredno na endometrijsko tkivo, kjer zavira sintezo DNA in spodbuja proces apoptoze. Agonisti GnRH so s svojim začasnim zaviranjem delovanja jajčnikov, ob sočasnem zaviranju vnetja in rasti žilja v adenomiotičnih tkivih, učin-

koviti pri lajšanju menstruacijskih bolečin in zmanjševanju prostornine maternice. Glede na izsledke nekaterih raziskav so se izkazali za učinkovito zdravljenje pred postopkom OBMP, predvsem pred prenosom zmrznjenih zarodkov (85, 121). Pri bolnicah, ki ne načrtujejo nosečnosti, pa je eno od najbolj priporočenih sredstev maternični vložek z levonorgestrelom. Le-ta vpliva na decidualizacijo endometrija, neposredno pa tudi na uravnavanje estrogenskih receptorjev (88). Slednje naj bi pripomoglo k zmanjševanju adenomiotičnih vozličev, izboljšalo krčenje maternice in z zmanjšano tvorbo lokalnih prostaglandinov zmanjšalo menstruacijsko krvavitev ter menstruacijske bolečine (122). Glede na izsledke nekaterih raziskav naj bi prispeval tudi k zmanjšanju prostornine maternice in zmanjšal debelino JC (za 24,2 %) (123, 124). Eden od novejših načinov zdravljenja adenomioze z zdravili je uporaba aromataznih zaviralcev, ki preprečujejo pretvorbo androstendiona in testosterona v estron in estradiol (88). Izkazal se je učinkovit pri zmanjšanju maternične prostornine in zmanjšanju adenomiomov (125, 126). Za simptomatsko zdravljenje se uporabljajo tudi nesteroidni antirevmatiki, ki pa so se izkazali za manj učinkovite za lajšanje simptomov čezmerne in podaljšane menstruacije (menoragija) v primerjavi z oralnimi kontraceptivi. Dosedanje raziskave so pokazale, da dokler z zdravili dosegamo odsotnost menstruacije (amenoreja), med njimi ni statistično značilnih razlik v lajšanju bolečine (88). Raziskuje se tudi morebitni učinek novih zdravil, kot so selektivni modulatorji progesteronskih receptorjev, valproična kislina in antitrombotično zdravljenje (125). Zdravljenje z zdravili ima nekatere že omenjene prednosti, hkrati pa je učinek zdravil pogosto prehodni, za bolnice pa so moteči tudi njihovi pogosti neželeni učinki (t. i. menopavzni simptomi, nepravilne krvavitve iz maternice, odsotnost menstruacije, pri danazolu tudi pridobitev telesne teže, akne

in hirsutizem) in redki, ampak resni neželeni učinki, kot je globoka venska tromboza (127).

Pri bolnicah, ki želijo ohraniti rodnost, pri zdravljenju pridejo v poštev tudi minimalno invazivne operativne tehnike zdravljenja prek laparotomijskih, laparoskopskih, histeroskopskih ali kombiniranih pristopov. Operativne tehnike zdravljenja adenomioze ločimo na tiste z izrezanjem tkiva (ekscizijske) in na tiste brez izrezanja tkiva (neekscizijske). Za tehnike zdravljenja z izrezanjem tkiva se pogosteje odločamo pri žariščnih oblikah adenomioze, saj je teh primerih manj tveganja za raztrganino maternice (127). Pri tem ločimo adenomiomektomijo, pri kateri odstranjujemo žariščne oblike, in miometrektomijo (citoreduktivni posegi ali delna adenomiomektomija), kjer zmanjšujemo obseg (angl. *debulking*) razpršene adenomioze z ohranitvijo celovitosti maternične stene. V primeru cistične oblike adenomioze govorimo o cistektomiji (98). Med citoreduktivnimi posegi so v literaturi opisane različne tehnike, npr. prečni H-rez maternice, klinasta odstranitev stene maternice, dvojni in trojni reženj ter asimetrične tehnike razreza maternice (127). Glede na podatke sistematičnega preglednega članka Grigorisa in sodelavcev obe obliki adenomiomektomije (delna in popolna odstranitev tkiva) pomembno pripomoreta k olajšanju simptomov bolečin (v 81 in 82 %), čezmernih in podaljšanih menstruacij (50 in 69 %) ter uspešne zanositve (47 in 61 %) (128). Med tehnike brez izrezanja tkiva štejemo ukrepe, kjer ne odstranjujemo adenomiotičnega tkiva (98). Sem spadajo histeroskopske operacije, laparoskopska elektrokoagulacija miometrija, laparoskopsko podvezovanje materničnih arterij, embolizacija materničnih arterij in ablacija žariščne adenomioze z visokofrekvenčnim UZ (angl. *high frequency ultrasound*, HIFU).

Histeroskopska ablacija ali odstranitev endometrija je uveljavljen način zdravljenja

različnih vzrokov prekomernih in podaljšanih menstruacij, kot je adenomioza, kjer se s selektivnim zaprtjem žilja ali UZ ali toplotno energijo lahko sproži nastanek nekroze žariščnih ali razpršenih oblik adenomioze (16). Več raziskav je potrdilo dejstvo, da histeroskopska ablacija endometrija pomembno zmanjša potrebo po odstranitvi maternice bolnic z adenomiozo. Poseg naj bi bil pri tem manj uspešen, če žarišča adenomioze segajo globlje od 2,5 mm od bazalnega sloja (129, 130). Raziskava Kima in sodelavcev je pokazala dolgoročno uspešnost perkutane embolizacije materničnih arterij pri lajšanju simptomov adenomioze v 57,4 % preiskovank, pri čemer se je prostornina maternice zmanjšala za 26,3 do 27,4 % (131).

Preostale tehnike, kot sta podvezovanje materničnih arterij ali miometrijska elektrokoagulacija žarišč adenomioze, so se pokazale za manj učinkovite (16). HIFU, ki s pomočjo UZ-energije ciljno uničuje žarišča adenomioze in kaže obetajoče rezultate, je zaradi svoje visoke cene, slabše dostopnosti in strogih meril za uporabo (žarišča,

manjša od 10 cm, primerna telesna masa bolnice in odsotnost zarastlin) le redko uporabljen način zdravljenja (127).

ZAKLJUČEK

Z napredkom slikovnih preiskav je bilo ugotovljeno, da adenomioza ni le bolezen starejših mnogorodnic, pač pa se pogosto pojavlja na začetku reproduktivnega obdobja žensk. Kljub mnogim dosedanjim ugotovitvam raziskav so še vedno potrebna nova dognanja glede vzrokov in nastanka ter razvoja adenomioze, ki bi lahko pojasnila raznolikost njene klinične slike, njen vpliv na plodnost in potek nosečnosti ter povezavo z drugimi ginekološkimi boleznimi. Zaradi pogosto neuspešnega zdravljenja adenomioze z zdravili je potrebna nadgradnja obetavnega konzervativnega operativnega in drugih manj invazivnih načinov zdravljenja. Pri nadaljnjem raziskovanju je za pridobitev kakovostnih prospektivnih primerjalnih raziskav nujna standardizacija histopatoloških in slikovnih meril adenomioze.

LITERATURA

1. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus – Revisited. *Am J Obstet Gynecol*. 1972; 112 (5): 583–93.
2. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20 (4): 449–63.
3. Upson K, Missmer SA. Epidemiology of adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020; 38 (2–03): 89–107.
4. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, et al. Adenomyosis at hysterectomy: A study on frequency distribution and patient characteristics. *Hum Reprod*. 1995; 10 (5): 1160–2.
5. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, et al. Adenomyosis: Epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20 (4): 465–77.
6. Loring M, Chen TY, Isaacson KB. A systematic review of adenomyosis: It is time to reassess what we thought we knew about the disease. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021; 28 (3): 644–55.
7. Bourdon M, Santulli P, Marcellin L, et al. Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021; 50 (10): 102228.
8. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A clinical review of a challenging gynecologic condition. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016; 23 (2): 164–85.
9. Abbott JA. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-a) – Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 40: 68–81.
10. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18–30-year-old nulligravid women without endometriosis: Association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46 (6): 730–6.
11. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod*. 2017; 32 (7): 1393–401.
12. Dietrich JE. An update on adenomyosis in the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010; 22 (5): 388–92.
13. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-283.
14. Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, et al. Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006–2015. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223 (1): 94.e1–10.
15. Levgur M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: Symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol*. 2000; 95 (5): 688–91.
16. Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, risk factors, clinical phenotype and surgical and interventional alternatives to hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013; 73 (9): 924–31.
17. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril*. 2008; 90 (2): 415–24.
18. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, et al. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of women's health across the nation (SWAN). *Fertil Steril*. 2009; 91 (1): 201–6.
19. Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: Review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011; 18 (4): 428–37.
20. Chiang CH, Chang MY, Shiau CS, et al. Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 1999; 16 (7): 369–72.
21. Panganamamula UR, Harmanli OH, Isik-Akbay EF, et al. Is prior uterine surgery a risk factor for adenomyosis? *Obstet Gynecol*. 2004; 104 (5): 1034–8.
22. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 181: 289–93.
23. Eisenberg VH, Arbib N, Schiff E, et al. Sonographic signs of adenomyosis are prevalent in women undergoing surgery for endometriosis and may suggest a higher risk of infertility. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 8967803.
24. Bazot M, Fiori O, Darai E. Adenomyosis in endometriosis – Prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2006; 21 (4): 1101–2; author reply 1102–3.
25. Kunz G, Beil D, Huppert P, et al. Adenomyosis in endometriosis – Prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2005; 20 (8): 2309–16.
26. Dior UP, Nisbet D, Fung JN, et al. The association of sonographic evidence of adenomyosis with severe endometriosis and gene expression in eutopic endometrium. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019; 26 (5): 941–8.
27. Sengupta P, Sharma A, Mazumdar G, et al. The possible role of fluoxetine in adenomyosis: An animal experiment with clinical correlations. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7 (7): 1530–4.

28. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG. Uterine junctional zone: Function and disease. *Lancet*. 1995; 346 (8974): 558–60.
29. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96 (6): 715–26.
30. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, et al. Adenomyosis: Mechanisms and pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2020; 38 (2–03): 129–43.
31. Tanos V, Lingwood L, Balami S. Junctional zone endometrium morphological characteristics and functionality: Review of the literature. *Gynecol Obstet Invest*. 2020; 85 (2): 107–17.
32. Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, et al. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod*. 1996; 11 (7): 1542–51.
33. Hoad CL, Raine-Fenning NJ, Fulford J, et al. Uterine tissue development in healthy women during the normal menstrual cycle and investigations with magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192 (2): 648–54.
34. Takahashi K, Nagata H, Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1989; 41 (11): 1849–50.
35. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod*. 1997; 57 (3): 514–9.
36. Mehaseb MK, Panchal R, Taylor AH, et al. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011; 95 (7): 2228–35, 2235.e1.
37. Huang JH, Duan H, Wang S, et al. Estrogen 17 β estradiol accelerates the proliferation of uterine junctional zone smooth muscle cells via the let 7a/LIN28B axis in adenomyosis. *Mol Med Rep*. 2021; 23 (5): 337.
38. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, et al. Pathogenesis of uterine adenomyosis: Invagination or metaplasia? *Fertil Steril*. 2018; 109 (3): 371–9.
39. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: Tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*. 2009; 280 (4): 529–38.
40. Antero MF, Ayhan A, Segars J, et al. Pathology and pathogenesis of adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020; 38 (2–03): 108–18.
41. Parrott E, Butterworth M, Green A, et al. Adenomyosis – A result of disordered stromal differentiation. *Am J Pathol*. 2001; 159 (2): 623–30.
42. Guo SW. The pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis. *J Clin Med*. 2020; 9 (2): 485.
43. Bourdon M, Santulli P, Jeljeli M, et al. Immunological changes associated with adenomyosis: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2021; 27 (1): 108–29.
44. Guo SW, Mao X, Ma Q, et al. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. *Fertil Steril*. 2013; 99 (1): 231–40.
45. Shaked S, Jaffa AJ, Grisar D, et al. Uterine peristalsis-induced stresses within the uterine wall may sprout adenomyosis. *Biomech Model Mechanobiol*. 2015; 14 (3): 437–44.
46. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, et al. Diagnosing adenomyosis: An integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020; 26 (3): 392–411.
47. Kunz G, Noe M, Herbertz M, et al. Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle: Effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin. *Hum Reprod Update*. 1998; 4 (5): 647–54.
48. Hoo PS, Norhaslinda AR, Reza JN. Rare case of leiomyoma and adenomyosis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2016; 2016: 3725043.
49. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: An update on molecular mechanisms. *Repr Biomed Online*. 2017; 35 (5): 592–601.
50. Schwab KE, Gargett CE. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum Reprod*. 2007; 22 (11): 2903–11.
51. Masuda H, Anwar SS, Bühring HJ, et al. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells. *Cell Transplant*. 2012; 21 (10): 2201–14.
52. Chan RWS, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod*. 2004; 70 (6): 1738–50.
53. Gargett CE. Uterine stem cells: What is the evidence? *Hum Reprod Update*. 2007; 13 (1): 87–101.

54. Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, et al. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207 (2): 114e1–7.
55. Gordts, S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril.* 2018; 109 (3): 380–8.e1.
56. Aydin GA, Yavuz A. Adenomyosis and urinary system symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 224: 74–6.
57. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113 (1): 3–13.
58. Kissler S, Zangos S, Kohl J, et al. Duration of dysmenorrhoea and extent of adenomyosis visualised by magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 137 (2): 204–9.
59. Benson RC, Sneed VD. Adenomyosis: A reappraisal of symptomatology. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 76 (5): 1044–57.
60. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, et al. Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: A case-control study. *Hum Reprod.* 2010; 25 (5): 1177–82.
61. McCausland AM. Hysteroscopic myometrial biopsy: Its use in diagnosing adenomyosis and its clinical application. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166 (6): 1619–26; discussion 1626–8.
62. Puente JM, Fabris A, Patel J, et al. Adenomyosis in infertile women: Prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14 (1): 60.
63. Harada T, Khine YM, Kaponis A, et al. The impact of adenomyosis on women's fertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2016; 71 (9): 557–68.
64. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and adenomyosis: Impact on reproductive outcome. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 5926470.
65. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, et al. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 1995; 10 (10): 2576–8.
66. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, et al. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: Results of a matched follow-up study. *Hum Reprod.* 1998; 13 (1): 192–7.
67. Kunz G, Beil D, Huppert P, et al. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2000; 15 (1): 76–82.
68. Birnholz JC. Ultrasonic visualization of endometrial movements. *Fertil Steril.* 1984; 41 (1): 157–8.
69. Lesny P, Killick SR. The junctional zone of the uterus and its contractions. *BJOG.* 2004; 111 (11): 1182–9.
70. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2019; 111 (4): 629–40.
71. Xiao Y, Sun X, Yang X, et al. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in the endometrium and uterine flushing fluid of patients with adenomyosis during implantation window. *Fertil Steril.* 2010; 94 (1): 85–9.
72. Yen CF, Liao SK, Huang SJ, et al. Decreased endometrial expression of leukemia inhibitory factor receptor disrupts the STAT3 signaling in adenomyosis during the implantation window. *Reprod Sci.* 2017; 24 (8): 1176–86.
73. Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril.* 2011; 95 (3): 1133–6.
74. Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: Adenomyosis and macrophages. *J Reprod Immunol.* 2012; 93 (1): 58–63.
75. Surrey ES, Minjarez DA, Schoolcraft WB. The incidence of aberrant endometrial $\alpha\text{v}\beta 3$ vironectin expression in high risk infertility population: Could prolonged GnRH agonist therapy play a role? *J Assist Reprod Genet.* 2001; 24 (11): 553–6.
76. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014; 29 (5): 964–77.
77. Ota H, Tanaka T. Stromal vascularization in the endometrium during adenomyosis. *Microsc Res Tech.* 2003; 60 (4): 445–9.
78. Lessey BA, Palomino WA, Apparao KB, et al. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006; 4 (Suppl 1): S9.
79. Brosens J, Verhoeven H, Campo R, et al. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod.* 2004; 19 (2): 352–6.
80. Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H, et al. Progesterone induction of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (9): 3292–6.

81. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: A meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017; 108 (3): 483–90.e3.
82. Sharma S, Bathwal S, Agarwal N, et al. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reprod Biomed Online*. 2019; 38 (1): 13–21.
83. Maubon A, Faury A, Kapella M, et al. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: A predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36 (3): 611–8.
84. Salim R, Riris S, Saab W, et al. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25 (3): 273–7.
85. Park CW, Choi MH, Yang KM, et al. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med*. 2016; 43 (3): 169–73.
86. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online*. 2014; 29 (5): 606–11.
87. Higgins C, Fernandes H, Da Silva Costa F, et al. The impact of adenomyosis on IVF outcomes: A prospective cohort study. *Human Reprod Open*. 2021; 2021 (2): hoab015.
88. Pontis A, D'alterio MN, Pirarba S, et al. Adenomyosis: A systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32 (9): 696–700.
89. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25 (5): 593–632.
90. Nirgianakis K, Kalaitzopoulos DR, Schwartz AS, et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021; 42 (1): 185–206.
91. Juang CM, Chou P, Yen MS, et al. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG*. 2007; 114 (2): 165–9.
92. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: Increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31 (3): 364–9.
93. Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, et al. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 41 (4): 529–33.
94. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, et al. Infertility and reproductive disorders: Impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update*. 2016; 22 (1): 104–15.
95. Martone S, Centini G, Exacoustos C, et al. Pathophysiologic mechanisms by which adenomyosis predisposes to postpartum haemorrhage and other obstetric complications. *Med Hypotheses*. 2020; 143: 109833.
96. Habiba M, Benagiano G. Classifying adenomyosis: Progress and challenges. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (23): 12386.
97. Munro MG. Classification and reporting systems for adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020; 27 (2): 296–308.
98. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014; 101 (2): 472–87.
99. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, et al. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 53 (5): 576–82.
100. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2018; 109 (3): 389–97.
101. Arya S, Burks HR. Juvenile cystic adenomyoma, a rare diagnostic challenge: Case reports and literature review. *F&S Rep*. 2021; 2 (2): 166–71.
102. Habiba M, Benagiano G. Classifying adenomyosis: Progress and challenges. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (23): 12386.
103. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: A consensus opinion from the Morphological uterus sonographic assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46 (3): 284–98.
104. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: A review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20 (4): 569–82.
105. Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201 (1): 107.e1–6.
106. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, et al. Transvaginal ultrasound for the diagnosis of adenomyosis: Systematic review and metaanalysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018; 25 (2): 257–64.

107. Liu L, Li W, Leonardi M, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: Systematic Review and meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2021; 40 (11): 2289–306.
108. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, et al. Diffuse adenomyosis: Comparison of endovaginal US and MR imaging with histo-pathologic correlation. *Radiology.* 1996; 199 (1): 151–8.
109. Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive diagnosis of adenomyosis: A structured review and meta-analysis of diagnostic accuracy in imaging. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27 (2): 408–18.e3.
110. Stoelinga B, Hehenkamp WJ, Brölmann HA, et al. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43 (2): 218–26.
111. Acar S, Millar E, Mitkova M, et al. Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis. *Ultrasound.* 2016; 24 (4): 205–13.
112. Tocci A, Greco E, Ubaldi FM. Adenomyosis and 'endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease' are two different entities. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17 (2): 281–91.
113. Graziano A, Lo Monte G, Piva I, et al. Diagnostic findings in adenomyosis: A pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (7): 1146–54.
114. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, et al. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: Systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89 (11): 1374–84.
115. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, et al. Uterine adenomyosis: Endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. *Radiographics.* 1999; 19: S147–60.
116. Bazot M, Cortez A, Darai E, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: Correlation with histopathology. *Hum Reprod.* 2001; 16 (11): 2427–33.
117. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Santangelo F, et al. The role of hysteroscopy in the diagnosis and treatment of adenomyosis. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 2518396.
118. Puttemans P, Molinas R, Gordts S, et al. Hysteroscopic images of an isolated lesion of unknown origin in a young infertile patient. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005; 12 (2): 104–5.
119. Tsui KH, Lee WL, Chen CY, et al. Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014; 53 (4): 459–65.
120. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, et al. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10 (5): 261–75.
121. Niu Z, Chen Q, Sun Y, et al. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29 (12): 1026–30.
122. Fong Y, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception.* 1999; 60 (3): 173–5.
123. Sheng J, Zhang Q, Zhang J, et al. The LNG-IUS study on adenomyosis: A 3 year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception.* 2009; 79 (3): 189–93.
124. Braghetto AM, Caserta N, Bahamondes L, et al. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception.* 2007; 76 (3): 195–9.
125. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018; 109 (3): 398–405.
126. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91 (4): 489–95.
127. Dessouky R, Gamil SA, Nada MG, et al. Management of uterine adenomyosis: Current trends and uterine artery embolization as a potential alternative to hysterectomy. *Insights Imaging.* 2019; 10 (1): 48.
128. Wang PH, Liu WM, Fuh JL, et al. Comparison of surgery alone and combined surgical-medical treatment in the management of symptomatic uterine adenomyoma. *Fertil Steril.* 2009; 92 (3): 876–85.
129. Levgur M. Therapeutic options for adenomyosis: A review. *Arch Gynecol Obstet.* 2007; 276 (1): 1–15.
130. Younes G, Tulandi T. Conservative surgery for adenomyosis and results: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25 (2): 265–76.
131. Kim MD, Kim S, Kim NK, et al. Long-term results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *AJRM Am J Roentgenol.* 2007; 188 (1): 176–81.