

**Univerzita Karlova  
1. lékařská fakulta**

**Studijní program:** Postgraduální doktorské studium biomedicíny  
**Studijní obor:** Experimentální chirurgie



**UNIVERZITA KARLOVA  
1. lékařská fakulta**

**MUDr. Kristýna Hlinecká**

**Adenomyóza a děložní myomy: terapie a vliv na fertilitu**

**Adenomyosis and uterine fibroids: treatment and impact on fertility**

**Doktorská disertační práce**

**Školitel:** doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D., MHA, LL.M

**Konzultant:** prof. MUDr. Michal Mára, CSc.

**Praha, 2022**

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 1.12.2022

MUDr. Kristýna Hlinecká

## Identifikační záznam

HLINECKÁ, Kristýna. *Adenomyóza a děložní myomy: terapie, vliv na fertilitu*. [Adenomyosis and uterine fibroids: treatment and impact on fertility]. Praha, 2022. 74 stran, 4 přílohy. Doktorská disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK. Školitel Bláha, Jan.

## Poděkování

V první řadě bych ráda poděkovala svému školiteli doc. MUDr. Janu Bláhovi, PhD., MHA, LL.M. a prof. Michalovi Márovi, CSc. za předání bohatých zkušeností v rámci anesteziologie a reprodukční chirurgie. Taktéž děkuji za pomoc v publikační činnosti, možnosti zahraniční prezentace a také jejich spolupráci při přípravě této disertační práce. Dále bych poděkovala prof. MUDr. Davidu Kuželovi, CSc., doc. MUDr. Michaelovi Fantovi, CSc. a prof. MUDr. Davidu Cibulovi, CSc. za cenné akademické i praktické klinické rady. Rovněž bych ráda poděkovala celému endoskopickému týmu Gynekologicko – porodnické kliniky VFN a 1.LF UK. V neposlední řadě děkuji prof. MUDr. Aloisi Martanovi DrSc. za umožnění realizace klinické a vědecké práce na pracovišti.

Dále děkuji kolegům ze spolupracujících pracovišť: Ústavu patologie a I. chirurgické klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

## OBSAH

<b>OBSAH</b> .....	<b>3</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b> .....	<b>5</b>
<b>SOUHRN</b> .....	<b>6</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>8</b>
<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>10</b>
1.1 INCIDENCE A ETIOPATOGENEZE .....	10
1.1.1 Incidence a etiopatogeneze děložních myomů.....	10
1.1.2 Incidence a etiopatogeneze adenomyózy .....	10
1.2 DIAGNOSTICKÉ METODY.....	11
1.3 FARMAKOTERAPIE .....	19
1.3.1 Farmakoterapie myomatózy.....	19
1.3.2 Farmakoterapie adenomyózy .....	20
1.4 CHIRURGICKÁ TERAPIE.....	22
1.4.1 Chirurgická terapie myomů .....	22
1.4.2 Chirurgická terapie adenomyózy (Hlinecká et al., 2022).....	24
1.5 NEINVAZIVNÍ METODY TERAPIE .....	25
1.6 RADIOLOGICKÁ MINIMÁLNĚ INVAZIVNÍ LÉČBA.....	27
1.7 SOUČASNÉ POZNATKY VLIVU ADENOMYÓZY A MYOMATÓZY NA FERTILITU.....	28
1.7.1 Vliv myomatózy na fertilitu ženy .....	28
1.7.4 Vliv adenomyózy na fertilitu ženy .....	34
<b>2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY</b> .....	<b>38</b>
2.1 Hypotéza .....	38
2.2 Cíle studie .....	38
<b>3. METODIKA</b> .....	<b>39</b>
3.1 Popis souboru a výběr pacientek.....	39
3.2 Operační postup .....	39
3.3 Dotazníkové šetření .....	41
3.4 Statistické zpracování .....	41
<b>4. VÝSLEDKY</b> .....	<b>42</b>
4.1 Klinické výsledky .....	42
4.2 Reprodukční výsledky, srovnání jednotlivých operačních metod .....	49

<b>6. DISKUZE .....</b>	<b>54</b>
6.1 Adenomyóza a radikalita cytoredukční resekce adenomyózy.....	54
6.2 Přínosy a limity studie.....	57
<b>7. ZÁVĚR .....</b>	<b>58</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>61</b>
<b>8. PŘÍLOHY .....</b>	<b>79</b>
8.1 Seznam publikovaných článků a oceněná přednáška k tématu disertace .....	79
8.1.1 Publikace v časopisech s IF se vztahem k tématu disertace.....	79
8.1.2 Publikace v časopisech bez IF se vztahem k tématu disertace.....	79
8.1.3 Mezinárodní přednáška s oceněním se vztahem k tématu disertace .....	79
8.1.4 Publikace v časopisech s IF bez vztahu k tématu disertace.....	80
8.1.5 Publikace v časopisech bez IF bez vztahu k tématu disertace.....	80

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AD – adenomyóza

AUB – abnormal uterine bleeding

BMP protein – bone morphogenetic protein

COC – combined oral contraceptive

COMT – katechol-O-metytransferáza

COX 2 – cyklooxygenáza 2

DNG – dienogest

DIE – deep infiltrated endometriosis

ETRS – endometrióza

GnRH a – agonista gonadotropin – uvolňujícího hormonu

GnRH ant – antagonist gonadotropin-uvolňujícího hormonu

HIFU – high intensity focused ultrasound

IL – interleukin

IM – intramurální

IVF – in vitro fertilizace

JZ – junkční zóna

LIF – leukemia inhibitory factor

LM – laparoskopická myomektomie

LNG-IUS – levonorgestrel-releasing intrauterine system

MRI – magnetická rezonance

NETA – norethidron acetat

NGF – nerve growth factor

NKFB – control of nuclear factor kB

PAS – placenta accreta spectrum

PGE 2 – prostaglandin E 2

R – relugolix

RM – robotická myomektomie

SM – submukózní

TAS – transabdominální sonografie

TIAR proces – tissue injury and repair hypothesis

TVS – transvaginální sonografie

UF – uterine fibroid

UPA – ulipristal acetát

RNA Seq – RNA sekvenace

## SOUHRN

### Úvod

V posledních letech pozorujeme nový společenský trend spočívající v oddalování reprodukčních plánů do pozdějšího věku ženy. S rostoucím věkem fertilita žen všeobecně klesá, naopak výskyt patologií děložní svaloviny (myometrálních lézí) stoupá. Vliv nejčastějších lézí (děložní myomy a adenomyóza) na plodnost ženy není dosud zcela objasněn. Prevalence jejich výskytu u žen v reprodukčním věku je okolo 20 a 30 %. Léčebných metod existuje široká škála, a to od farmakologických po operační. Zatímco u děložní myomatózy v léčbě žen plánujících graviditu dominuje chirurgické odstranění myomů (myomektomie), u adenomyózy je situace o poznání složitější. Adenomyomektomie za účelem cytoredukce tkáně adenomyózy, je prováděna teprve v posledních letech. U obou těchto operací však chybí jednoznačné objasnění jejich vlivu na reprodukční výsledky, zejména jejich srovnání s kontrolními skupinami v dobře postavených, prospektivních studiích. Cílem této studie bylo porovnání 2 různých operačních metod na myometriu, zhodnocení jejich bezpečnosti ve vztahu k následující graviditě a zejména zhodnocení jejich vlivu na fertilitu.

### Metody

Do studie bylo zařazeno 55 žen referovaných k laparoskopické či laparotomické resekci difúzní či fokální adenomyózy (skupina A). Kontrolní skupinu tvořilo 55 žen operovaných pro intramurálně lokalizovaný myom (skupina B). Pooperačně jsme vyseletovali podskupinu žen s difúzním typem adenomyózy (skupina AD). V letech 2004-2019 byly pacientky indikovány k operaci na základě klinického a ultrasonografického vyšetření, a jejich prohlášení, že plánují graviditu (bez bližšího časového údaje).

### Výsledky

Ačkoliv všechny ženy zařazené do studie udávaly brzké nebo budoucí reprodukční plány, pouze 28 žen ze skupiny A (skupina A1) a 24 žen ze skupiny B (skupina B1) nakonec usilovalo o otěhotnění. Frekvence diagnostikovaných těhotenství a frekvence porodů (pregnancy rate resp. delivery rate) ve skupině A1 byla 46.4 % (13/28) a 75.0 % (21/28). Ve skupině B1 96.0 % (23/24) a 70.8 % (17/24). Porovnáním těchto dvou operačních metod jsme nezjistili žádné

statisticky významné rozdíly v reprodukčních výsledcích. Pouze po selekci žen se závažnější, difúzní formou adenomyózy (skupina AD1) byl pregnancy rate v porovnání se skupinou B1 signifikantně nižší (12/23, 52% vs. 23/24, 96%,  $p < .01$ ). Také proporce gravidit po mimotělním oplodnění (IVF) byla významně vyšší ve skupině AD1 (75.0 % vs. 34.8%). Riziko konverze primárně laparoskopicky vedeného výkonu na laparotomii bylo vyšší ve skupině A (47.3 % vs. 16.4 % - A vs. B;  $p < .01$ ), což odpovídá infiltrativnímu charakteru léze u adenomyózy, kde na rozdíl od děložních myomů obvykle chybí jasná hranice oproti zdravému myometriu.

## **Závěr**

Tato práce byla zaměřena především na proveditelnost a bezpečnost technicky vysoce náročné resekce adenomyózy a jejího vlivu na reprodukci. Reprodukční výsledky takto léčených žen byly porovnávány s výsledky pacientek, které podstoupily myomektomii, tedy zákrok technicky snažší a standardizovaný, prováděný na stejné cílové tkáni (myometriu). Ženy, které podstoupily tyto dvě odlišné operace na děložní svalovině měly srovnatelné reprodukční výsledky. U pacientek s difúzní formou adenomyózy a dosud neúspěšně léčenou sterilitou, se adenomyomektomie zdá být slibnou léčebnou alternativou.



## **SUMMARY**

### **Introduction**

In times of postponing the first pregnancy into the fourth or even fifth decade, there is a growing demand for fertility-saving procedures for these uterine diseases. As women age, fertility generally declines. The etiology of both diseases, as well as their relationship to infertility, remains uncertain. The prevalence of fibroids and adenomyosis is around 30 and 20 %. Treatment methods vary from pharmacological to surgical. In this study, we tried to compare two groups of patients with different types of fertility-sparing uterine surgeries and evaluate their reproductive outcomes. While myomectomy (the control group) can be considered a well-established procedure with standardized surgical steps and predictable fertility outcomes, resection of severe adenomyosis represents a newer and more controversial alternative to conservative therapy.

### **Methods**

Patients of reproductive age with focal or diffuse adenomyosis who are planning pregnancy were included in the study. The diagnosis was performed ultrasonographically. Between 2004 and 2019, a total of 110 women underwent laparoscopic or open uterus-sparing surgery for clinically significant uterine adenomyosis (group A), diffuse adenomyosis (group AD), or fibroids (group B).

### **Results**

Two groups of women who underwent different fertility-saving procedures were compared. We performed 55 resections of adenomyosis (group A) through laparoscopy or laparotomy. The control group included 55 women who underwent laparoscopic or open myomectomy for intramural fibroid (group B). Although all women entering the study had declared their wish to conceive, only 28 patients (group A1) and 24 women (group B1) finally aimed toward pregnancy. The pregnancy and delivery rates were, respectively, 75.0 % and 46.4 % in group A1 vs. 96.0 % and 70.8 % in group B1, with no significant differences between the two groups. When 44 women with resection of a more severe form of adenomyosis (diffuse adenomyosis, group AD) were compared with patients after myomectomy, the groups showed no significant differences in fertility outcomes, except for lower pregnancy rate and a higher proportion of

post-IVF pregnancies in the group AD1. The open surgical approach was significantly more frequently employed in group A (47.3% vs.16.4%;  $p < .01$ ).

## **Conclusion**

This study aimed to investigate the safety, feasibility, and fertility outcomes of patients with uterus-sparing surgical treatment of adenomyosis in comparison with patients treated with myomectomy. This is a novel report comparing reproductive function and outcomes between these two reproductive procedures. Despite the technical challenges, resection of adenomyosis seems to be a feasible option for women with severe adenomyosis and reproductive plans. Especially women of reproductive age with severe symptoms that are non-responsive to pharmacotherapy and with failure of infertility treatment may be candidates for laparoscopic or open adenomyomectomy. Women in the study who underwent surgery on the uterine muscularity, including both myomectomy and adenomyomectomy, had comparable reproductive outcomes with no significant differences.

# 1. ÚVOD

## 1.1 INCIDENCE A ETIOPATOGENEZE

### 1.1.1 Incidence a etiopatogeneze děložních myomů

Děložní myomy (UF – uterine fibroids) se řadí k nejčastějším benigním tumorům, které postihují myometrium dělohy. U žen africko-amerického původu okolo 35 let věku dosahuje prevalence výskytu až 60 %. U žen bělošského původu je to přibližně 40 % (Baird et al., 2003). Přesnou incidenci není možné určit. Velké množství žen je asymptomatických, tudíž je celková prevalence výskytu nejspíše vyšší (Stewart, 2001; Stewart et al., 2017). Děložní myomy jsou multifaktoriálně podmíněné. Spouštěcím faktorem může být genetická mutace uvnitř buňky hladké svaloviny. Nejen genetické a epigenetické faktory, ale i vliv steroidních hormonů, cytokinů, růstových faktorů a dalších má vliv na růst děložních myomů. Vznik a růst myomů je hormonálně dependentní. Hlavní roli hraje progesteron. V sekreční fázi cyklu je prokázána vyšší mitotická aktivita myomu (Cermik et al., 2002; Kawaguchi et al., 1989). Existují dvě izoformy progesteronového receptoru – PR-A a PR-B. Jejich koncentrace je významně zvýšena u pacientek s myomatózou (Aharoni et al., 1988; Marelli et al., 1989). Také v prvních deseti týdnech těhotenství je prokázána vyšší intramyomatózní proliferační aktivita, což může vést k většímu růstu myomu v prvním trimestru. Ve druhém a třetím trimestru tato proliferační aktivita klesá (Aharoni et al., 1988; Hammoud et al., 2006; Neiger et al., 2006). Taktéž hladina aromatázy je významně zvýšena. Tento enzym konvertuje testosteron na estradiol. U pacientek s myomatózou je výrazně zvýšena jeho exprese (Ishikawa et al., 2009). Dalším zkoumaným parametrem je katechol-O-metytransferáza (COMT) a její podíl v metabolismu estrogenu. COMT metabolizuje estrogen na neaktivní formu, která může hrát roli v inhibičním účinku na růst myomu (Worda et al., 2003; Salama et al., 2009).

### 1.1.2 Incidence a etiopatogeneze adenomyózy

V posledních letech je adenomyóza velmi diskutovaným tématem, a to zejména v oblasti reprodukční medicíny. První zmínka sahá do roku 1860 (Rokitansky, 1860). U žen v reprodukčním věku dosahuje incidence až 20 % (Devlieger et al., 2003). Etiopatogeneze endometriózy a adenomyózy je nejspíše odlišná (Kissler et al., 2006). Pravděpodobně vzniká na podkladě tzv.

autotramatizace (TIAR proces – tissue injury and repair) (Leyendecker et al., 1998; Leyendecker et al., 2009; Leyendecker a Wildt, 2011). Během menstruačního cyklu dochází ke zvýšené kontraktilitě myometria, což přispívá k traumatizaci v endometriální a subendometriální oblasti. Toto poškození vede k zvýšené up-regulaci enzymu COX – 2 (cyklooxygenáza 2), což vede k tvorbě zánětlivého mediátoru PGE 2 (prostaglandin E2). Tato kaskáda indukuje tvorbu estrogenu, který podporuje angiogenezi, proliferaci a peristaltiku dělohy. Důsledkem hyperperistaltiky je invaginace endometria do myometria a traumatizace v oblasti junční zóny, která vede ke vzniku adenomyotických lézí. Zvýšenou expresivitou oxytocinových receptorů vlivem estrogenu se zabývali Guo a spol. v roce 2012. Vyšší exprese a senzitivizace receptorů vede k hyperperistaltice myometria, která je bolestivě vnímána v průběhu menstruačního cyklu (Leyendecker et al., 2009; Leyendecker a Wildt, 2011; Guo et al., 2013; Kunz et al., 1998). Jedna z posledních publikovaných studií zaměřená na původ onemocnění, poukazuje na možné genetické a epigenetické faktory, které ovlivňují změny endometria u žen s adenomyózou. Hlavním studovaným markerem receptivity je HOXA 10 protein a role IL –10 (interleukin 10) v možné regulaci hladiny tohoto markeru. β ang a spol. prokázali jasnou vzájemnou korelaci. U pacientek s AD je výrazně snižena hladina IL–10 i HOXA 10, což vede k výraznému poklesu implantability endometria (Wang et al., 2018).

U odebraných vzorků eutopického a ektopického endometria byla taktéž zjištěna vysoká exprese KCNK9 (gen kódující K + kanály), což nebylo pozorováno u kontrolní zdravé skupiny žen. Cílená terapie protilátkami by mohla přinést naději na nehormonální terapii žen s adenomyózou (Chu et al., 2022).

## 1.2 DIAGNOSTICKÉ METODY

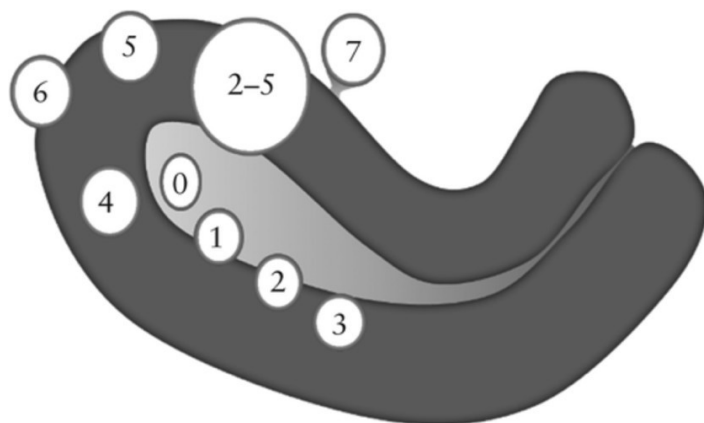
Základní metodou diagnostiky adenomyózy a myomatózy je expertní ultrazvukové vyšetření, případně doplněné magnetickou rezonancí. Diagnostika adenomyózy a myomatózy patří do rukou zkušeného lékaře.

### *Expertní ultrazvukové vyšetření*

Nejnámější klasifikace používaná k popisu myometrální léze byla publikována v roce 2015 Van den Boshem a spol. (Van Den Bosch et al., 2015). U myometrální léze popisujeme míru postižení myometria (lokalizované nebo difúzní) a homogenitu či heterogenitu myometria pomocí sonografické echogenity. Myomy bývají na rozdíl od adenomyózy jasně ohraničené,

v literatuře označované jako well – defined (u adenomyózy hranice není zcela jasná, ill – defined). Sonograficky popisujeme lokalizaci, velikost a echogenitu myometrální léze, obrázek č.1. (Van Den Bosch et al., 2015; Munro et al., 2011).

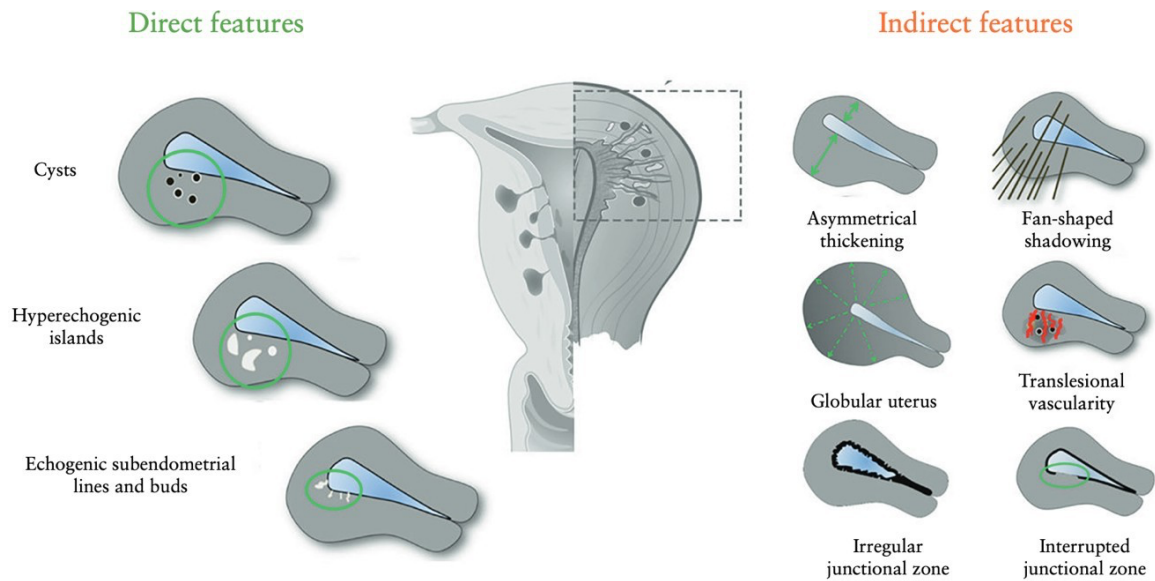
**Obrázek 1: FIGO klasifikace myomatózy** (Van Den Bosch et al., 2015, Munro et al., 2011).



*FIGO klasifikace myomatózy: 0 = pedunkulující myom, 1 = submukózní myom (<50% intramurálně), 2 = submukózní (>50% intramurálně), 3 = 100 % intramurálně lokalizovaný (v kontaktu s endometriem), 4 = intramurální, 5 = subserózní (> 50% intramurálně uložený), 6 = subserózní (< 50% intramurálně uložený), 7 = subserózní pedunkulující, 8 = ostatní ( cervikální, parazitární, atd.)*

Sonografické popisy myometrálních lézí publikované v předchozích letech nebyly přesné (Exacoustos et al., 2011; Bazot et al., 2001). V roce 2022 tuto klasifikaci zrevidoval a upravil Harmsen a spol., kteří popsali přímé a nepřímé sonografické znaky adenomyózy (Harmsen et al., 2022). Mezi přímé řadíme: přítomnost cyst, hyperechogenních okrsků, subendometriálně uložených echogenních linií a pupenů (buds). Mezi nepřímé patří asymetrické zluštění děložních stěn, stínování (tzv. fan – shaped shadowing), kulovitě zvětšená děloha, fokálně zvýšená vaskularizace myometria, porušená, nepravidelná či rozšířená junkční zóna. Sonografický popis adenomyózy je popsán na obr. 2.

**Obrázek 2: Přímé a nepřímé sonografické znaky adenomyózy (Harmsen et al., 2022).**



**Figure 5** Schematic representation of direct and indirect Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of uterine adenomyosis (not endometriosis), according to modified Delphi procedure. Adapted from Van den Bosch *et al.*<sup>6</sup>.

V roce 2018 Lazzeri a spol. publikovali nový skórovací systém, kde se pokusili klasifikovat závažnost nálezu. Toto schéma má přesně určit velikost postižení myometria. Je otázkou, zda takto složitý popis je využitelný v běžné praxi. Systém hodnocení je uveden v tabulce č.1 (Lazzeri et al., 2018).

**Tabulka 1: Mapovací schéma závažnosti adenomyózy (Lazzeri et al., 2018).**

<b>Skóre</b>	<b>DIFUZNÍ ADENOMYÓZA</b> - difúzní postižení myometria a ztluštění děložních stěn	<b>DIFUZNÍ ADENOMYÓZA JUNKČNÍ ZÓNY</b> - ztluštění junkční zóny	<b>FOKÁLNÍ ADENOMYÓZA</b> - fokální léze v zevní oblasti myometria	<b>FOKÁLNÍ ADENOMYÓZA JUNKČNÍ ZÓNY</b> - fokální léze v junkční zóně	<b>ADENOMYOM</b>
<b>1</b>	Postižení 1 stěny, ztluštění <20 mm	Šíře JZ >6 mm a <8 mm Difúzní infiltrace JZ v délce <20 mm	1 fokální intramyometrální léze <10 mm	1 fokální hyperchogenní léze JZ nebo cystické ložisko <10 mm	Adenomyom <20 mm
<b>2</b>	Postižení 2 stěn, ztluštění <20 mm, nebo ztluštění 1 stěny >20 mm a <30 mm	Šíře JZ >8 mm Difúzní infiltrace JZ v délce <20 mm nebo celkové postižení <50 %	>2 fokální intramyometrální léze <10 mm nebo 1 fokální intramyometrální léze >10 mm a <20 mm	>2 fokální léze JZ <10 mm nebo 1 fokální léze >10 mm a <20 mm	2 adenomyomy s největší velikostí <20 mm nebo 1 o velikosti >20 mm a <30 mm
<b>3</b>	Postižení 1 stěny, ztluštění >30 mm nebo postižení 2 stěn a ztluštění >20 mm a <30 mm	Difúzní infiltrace JZ v rozsahu >50 % a <80 %	>2 fokální intramyometrální léze >10 mm a <20 mm nebo 1 fokální intramyometrální léze >20 mm	>2 fokální léze JZ >10 mm a <20 mm nebo 1 fokální léze >20 mm	2 adenomyomy s největší velikostí >20 mm a <30 mm nebo 1 adenomyom >30 mm a <40 mm
<b>4</b>	Postižení 2 stěn, ztluštění >30 mm nebo globální zvětšení dělohy	Difúzní infiltrace JZ v rozsahu >80 %	>2 fokální intramyometrální léze >20 mm	>2 fokální léze JZ >20 mm	1 a více adenomyomů o velikosti >40 mm

Pozn.: JZ – junkční zóna

V případě nejasného sonografického nálezu doplňujeme magnetickou rezonanci (MRI) k upřesnění diagnózy. MRI (magnetic resonance imaging) je využívána zejména u pacientek s hlubokou infiltrující endometriózou (deep infiltrated endometriosis – DIE) a adenomyózou (Obrázek 3 a 4). Mezi hlavní diagnostické znaky AD řadíme: ztluštění junkční zóny (JZ), hypertrofii svaloviny či přítomnost endometriálních žlázek uvnitř myometria (Exacoustos et al., 2014; Vannuccini a Petraglia, 2019). Anatomickou strukturou dělohy na T2 váženém obraze se zabývá hned několik prací (Hricak et al., 1983; Lee et al., 1985; Scoutt et al., 1993). Jiné publikace popisují lepší vizualizaci jednotlivých zón v děloze pomocí T1 váženého zobrazení či T1 váženého zobrazení s vizuálním potlačením tuku (Mccarthy et al., 1989).

Typické snímky adenomyózy zobrazují atypické ztluštění stěny dělohy (zejména zadní části a fundu), asymetrický tvar dělohy a rozšíření JZ. Na T2 váženém obraze vidíme rozšířený pruh nízké intenzity nacházející se v oblasti junkční zóny. Mezi další popsaná kritéria pro diagnózu AD řadíme: JZ 8-12 mm a více,  $JZ_{max} - JZ_{min} > 5$  mm, poměr maximální šíře JZ a celkové šíře myometria  $> 40\%$ . Větší hodnota JZ nám predikuje vysokou pravděpodobnost přítomnosti AD (Bazot et al., 2001; Champaneria et al., 2010). Dle některých autorů je toto tvrzení kontroverzní. Šíře JZ je ovlivněna fází menstruačního cyklu. Během menstruace dochází k jejímu fyziologickému ztluštění, což může napodobovat znaky adenomyózy u jinak zdravých pacientek. Při srovnání MRI metody s expertním ultrazvukovým vyšetřením je magnetická rezonance výhodnější zejména díky její nezávislosti na vyšetřující osobě, vysoké senzitivitě a specificitě. Nevýhodou je jistě cena, omezená dostupnost, horší tolerabilita ze strany pacientek a potřeba edukace vyšetřujícího personálu vzhledem ke specificitě onemocnění (Novellas et al., 2011). V porovnání s ultrazvukem ovšem chybí dynamická složka vyšetření, která se využívá zejména k vyloučení adhezivního procesu v případě hluboké infiltrující adenomyózy.

Studie z roku 2018 publikovaná Bazotem a spol. uvádí jednoznačně větší senzitivitu MRI oproti expertnímu ultrazvukovému vyšetření. Senzitivita, specificita a pozitivní poměr pravděpodobnosti (MRI vs. US) udává - 0.77 vs. 0.72-0.82, 0.89 vs. 0.85-0.81 a 4.67-3.7 vs. 6.5. Negativní prediktivní pravděpodobnost MRI je téměř nulová (0.2). MRI klasifikace je uvedena na obrázku 5 (Bazot a Darai, 2018). Porovnání jednotlivých zobrazovacích metod je shrnuto v tabulce č. 2.



**Tabulka 2: Přesnost magnetické rezonance v porovnání s ultrazvukem (Indrielle-Kelly et al., 2019).**

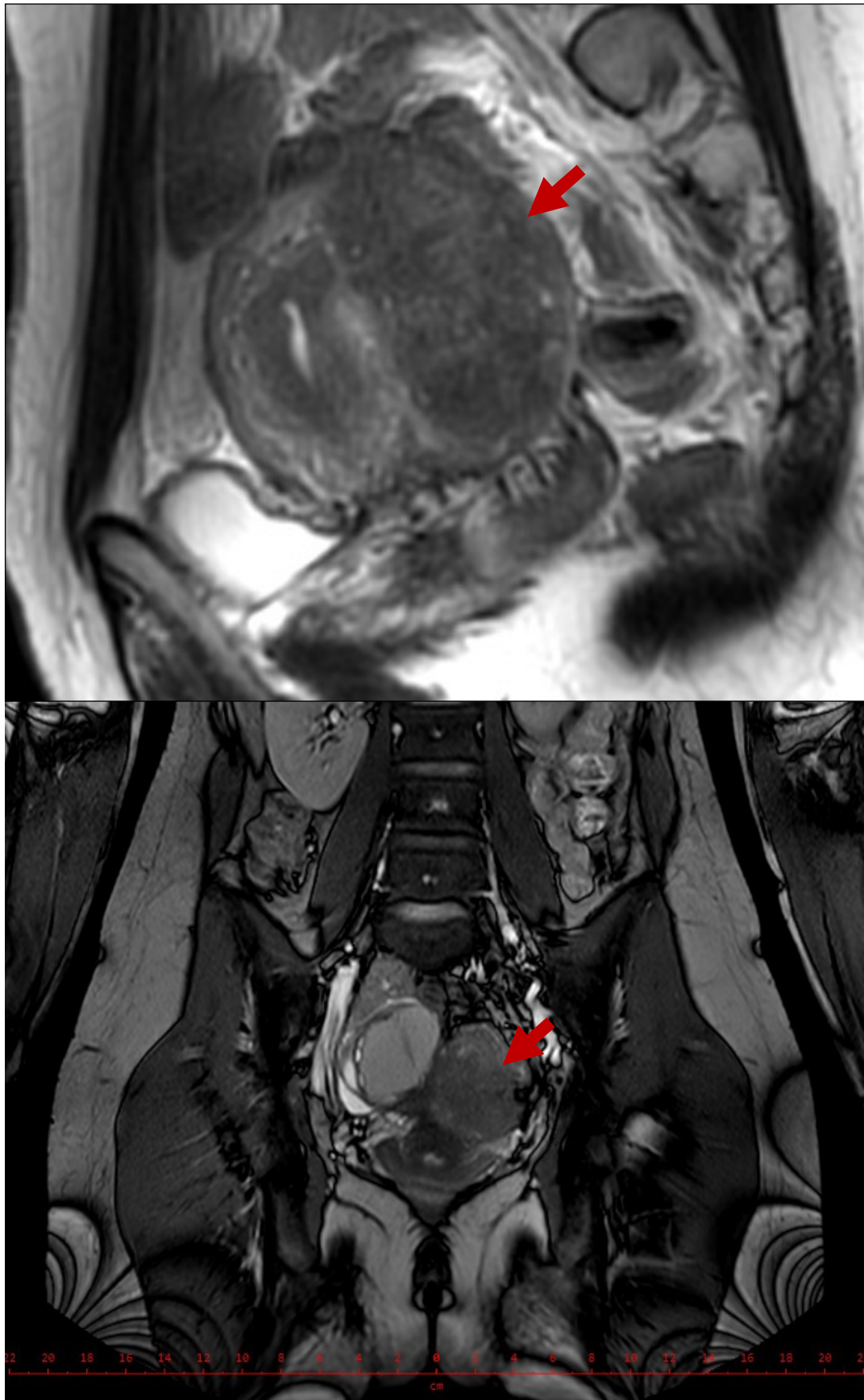
	Zobrazovací metoda	Senzitivita (%)	Specifická (%)	Autor, rok publikace
<b>Adenomyóza</b>	TAS	32	95	Bazot et al., 2001
	TVS	65 82	77 85	Bazot et al., 2001 Meredith et al., 2009
	MRI	97	92	Bazot et al., 2001

*Pozn.: TAS - transabdominální sonografie, TVS -transvaginální sonografie, MRI – magnetická rezonance*

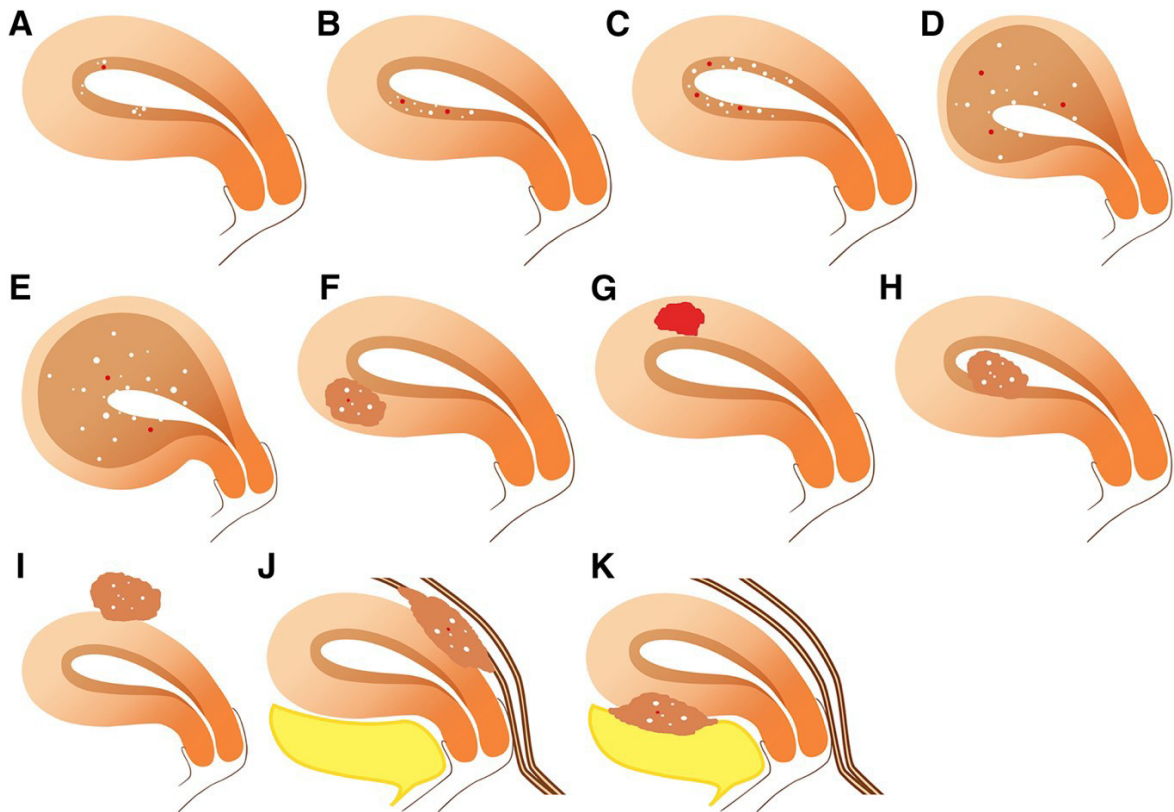
**Obrázek 3: MRI snímky pacientky s difúzní formou adenomyózy (označeno červenou šipkou).**



**Obrázek 4: MRI snímek pacientky s difúzní adenomyózou, DIE. Šipkou označena difúzní adenomyóza a endometriom pravého ovaria.**



**Obrázek 5: MRI klasifikace adenomyózy – interní adenomyóza, externí adenomyóza, adenomyom (Bazot a Darai, 2018).**



*Pozn.: (A) interní adenomyóza zahrnující fokální a multifokální ložiska adenomyózy, (B) povrchová asymetrická či (C) symetrická adenomyóza, (D) difúzní asymetrická nebo (E) symetrická adenomyóza, (F) solidní intramurálně uložený, (G) cystický, (H) submukózně nebo (I) subserózně lokalizovaný adenomyom, externě uložená adenomyóza lokalizovaná na zadní stěně dělohy (J) nebo přední stěně asociovaná s hluboce infiltrující adenomyózou postihující vezikouterinní pliku a stěnu močového měchýře.*

## 1.3 FARMAKOTERAPIE

### 1.3.1 Farmakoterapie myomatózy

#### ***Hormonální antikoncepce***

Kombinovaná hormonální antikoncepce (COC) má vliv na redukci krvácení, nicméně efekt na redukci objemu myomu, který je kauzální ve vlivu na fertilitu, je minimální. Z hlediska krvácivých symptomů má v porovnání s COC větší vliv hormonální nitroděložní tělísko. Dle publikovaných výsledků studie má větší vliv na redukci průměrné krevní ztráty vztažené na menstruační cyklus (91 % vs. 13 %;  $P < .001$ ) (Sayed et al., 2011).

#### ***Ulipristal acetát (UPA)***

UPA se řadí mezi selektivní modulátory progesteronových receptorů (SPRM – selective progesterone receptor modulator). Hlavním cílem jeho působení je zabránit další proliferaci a růstu buněk myomu bez ovlivnění hladin estrogenu E2. Taktéž má využití v oblasti emergentní kontracepce, a to při dávce 30 mg denně. V Evropě se takto využívá od roku 2009. O rok později získal povolení i ve Spojených státech amerických. Hlavním efektem je tedy zmenšení objemu myomu a zmírnění k tomu sdružených symptomů. U pacientek, které podstoupily myomektomii a byly předlčeny tímto preparátem, se může struktura myomu lišit, což může ovlivňovat snadnost enukleace myomu (Mara et al., 2021). V roce 2018 vyšlo doporučení Evropské lékové agentury, které obsahuje pokyny pro lékaře před zahájením terapie ulipristal acetátem. Při terapii tímto preparátem (Esmya – UPA) byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. U 8 pacientek (8/750 000) došlo k závažnému poškození jater. U jedné pacientky bylo nutné provést transplantaci jater. Proto je doporučeno vyšetření jaterních testů (před/ během, i po zahájení terapie) (EMA, 2020).

Kounidas et al. shrnul studie, které se zabývaly vlivem UPA na jaterní parametry (Kounidas et al., 2021; Irahara et al., 2020; Donnez et al., 2012; Liu et al., 2018). Z analýzy dat nebyla zjištěna žádná přímá korelace mezi dávkou léčiva a vlivem na jaterní funkce. U všech případů došlo k nepředvídatelnému zhoršení stavu a poškození jater.

***GnRH antagonisté + add back terapie***

*Ryeqo* [relugolix 40 mg (R), estradiol 1,0 mg (E2), norethindron acetát 0,5 mg (NETA)] je nový perorálně účinný antagonist gonadotropin-uvolňujícího hormonu (GnRH ant) s přídatkem estrogenu a progestinu. E2 + NETA pomáhá předcházet hypoestrogennímu účinku, zejména ztrátě minerální hustoty kostí. Tato kombinovaná léčba má příznivý vliv jak na pokles menstruačních ztrát, tak i na redukci objemu myomu. *Ryeqo* má také inhibiční vliv na ovulaci. Po vysazení preparátu dochází k rychlé obnově ovulačního cyklu (Ali et al., 2022). Dosud máme pouze omezené množství informací o tomto léčivu, a to zejména jeho vlivu na plodnost a průběh těhotenství. Dle dosavadních zkušeností se tento typ terapie zdá být vhodný pro ženy s drobnou mnohočetnou myomatózou, které neplánují graviditu během následujícího roku.

V současnosti jsou GnRH agonisté nebo SPRM neúčinnější aplikovanou léčebnou terapií s nejvíce důkazy o symptomatickém zlepšení menstruačního krvácení a redukci objemu léze (Osuga et al., 2019).

***GnRH agonisté***

Dlouhodobé podávání GnRH agonistů vede k menopauzálním projevům, zejména poklesu kostní denzity, ztrátě libida, suchosti pochvy, pocení, návalům. Nicméně jejich krátkodobé podávání má příznivý vliv na krevní ztrátu a redukci objemu myomu před operací (Donnez, 2018; Lethaby et al., 2002; Tan a Lethaby, 2013).

**1.3.2 Farmakoterapie adenomyózy**

Farmakoterapie je všeobecně považována za velmi účinnou, ovšem riziko rekurence po jejím vysazení je poměrně vysoké (Kho et al., 2021). Je založena na inhibici ovulačního cyklu, potlačení menstruace a navození hormonální rovnováhy. Předpokládá se stejná odpověď eutopického i ektopického endometria na léčbu. Princip léčby pacientky s endometriózou a adenomyózou je tedy založen na stejném principu (Vercellini et al., 2014).

***GnRH agonisté***

GnRH dekaeptid je k dispozici od roku 1971, kdy byl poprvé izolován a analyzován (Hayden, 2008). Díky negativním vedlejším účinkům je jejich dlouhodobé užívání špatně tolerováno. Jin-fang a spol. popsali kazuistiku, kde se snaží poukázat nejenom na vliv GnRH na výrazné zlepšení symptomatiky pacientek s AD, ale také na jejich vliv na objem patologické adenomyotické

tkáně (Lin et al., 2000). Bohužel se zdá, že tato suprese symptomatologie a objemu je pouze dočasná. Po vysazení léčby dochází k návratu do původních hodnot. Takashi ve své retrospektivní kohortní studii uvádí, že pacientky léčené GnRHa po dobu 6 měsíců s následným 6ti měsíčním podáváním dienogestu, udávaly signifikantní zlepšení dysmenorey, menoragie a chronické pánevní bolesti. U pacientek, které nepokračovaly se zajišťující léčbou DNG došlo nejen k návratu obtíží, ale také k zpětnému nárůstu objemu patologické tkáně (Matsushima et al., 2020).

### ***Dienogest (DNG)***

Tento progestin je derivátem 19nortestosteronu. DNG má řadu výhodných endokrinologických účinků, zejména silný progestagenní, antiestrogenní a antiandrogenní. Vazba k progesteronovému receptoru je velmi specifická a selektivní. Udává se až 4krát větší účinnost oproti jiným gestagenům. DNG potlačuje cyklické změny endometria a působí atroficky na endometrium, na buňky sliznice působí proapopticky, antiproliferačně a antiangiogenně (Sasagawa et al., 2008; Yamanaka et al., 2014). Pacientky léčené DNG mají signifikantně sníženou menstruační bolest, což ve své studii vysvětluje Takeuchi a spol. Pacientky, které podstoupily hysterektomii, byly rozděleny do 2 skupin, s a bez předoperačního podávání progestinu. Vzorky děloh po předoperačním podáváním DNG vykazovaly statisticky významnou redukci v expresivitě nervového růstového faktoru (NGF – nerve growth factor),  $p < .05$ . Současně došlo k poklesu hustoty cév ve tkáni, nicméně tato hodnota nenabyla signifikantní významnosti,  $p = .07$  (Takeuchi et al., 2016).

Úspěšnost léčby koreluje s věkem pacientky. Bylo prokázáno, že u mladých pacientek (<38 let,  $p = .004$ ) a žen se sekundární anémií (před zahájením léčby) (<12 g/dl,  $p = .047$ ), je riziko selhání terapie vyšší. Léčba je tedy ukončena z důvodu většího krvácení (Nagata et al., 2012). V porovnání s kombinovanou antikoncepcí je dienogest více účinný. Oba preparáty mají obdobný účinek z hlediska bolesti, nicméně DNG má vliv nejen na redukci objemu dělohy, ale i prokrvení. (Hassanin et al., 2021).

### ***Kombinovaná hormonální antikoncepce***

Principem působení COC v tomto případě, je vyvolání decidualizace a atrofizace endometria. Dochází k redukci bolesti a děložního krvácení (AUB – abnormal uterine bleeding).

### **LNG – IUS (levonorgestrel – intrauterine system)**

Nitroděložní tělíčko vylučující levonorgestrel má významný vliv na redukci krvácení. Lokálním působením vyvolává atrofii endometria, redukuje šíři junkční zóny a objem dělohy (Fraser, 2010, Sabbioni et al., 2017, Vannuccini et al., 2018). IUS má vliv na postupné zmenšení adenomyotických ložisek downregulací estrogenových receptorů (Critchley et al., 1998).

Také kombinovaná terapie GnRH analogy s následnou inzercí nitroděložní tělíška, se zdá být zajímavým terapeutickým postupem. V roce 2013 publikoval Zhang a spol. prospektivní studii zabývající se farmakoterapií žen s AD. Pacientky nejprve absolvovaly léčbu GnRH analogy. Po redukci objemu dělohy (<10.gestační týden) souhlasily s inzercí LNG-IUS. U všech došlo k signifikantnímu snížení krvácení, bolesti a redukci objemu dělohy (Zhang et al., 2013).

## **1.4 CHIRURGICKÁ TERAPIE**

### **1.4.1 Chirurgická terapie myomů**

Tato dělohu zachovávající operace byla poprvé popsána a provedena Dr. Atleem v roce 1845. Pět ze 14 pacientek bohužel zemřelo několik dní po operaci (Bortoletto et al., 2018). První zmínky

o myomektomii provedené minimálně invazivním přístupem sahají do roku 1980. Dr. Semm a Mettler provedli laparoskopickou myomektomii subserózně uloženého myomu. Od roku 1991 byl tento minimálně invazivní přístup rozšířen i na myomy zbývajících typů (Nezhat et al., 1991). V roce 2005 bylo schváleno využití robotické chirurgie v gynekologii.

V porovnání s laparoskopií je tento minimálně invazivní přístup dražší a časově náročnější (Capozzi et al., 2022). Výsledky studií se ovšem liší. Bedient a spol. neshledali žádný signifikantně významný rozdíl mezi operačními přístupy (Bedient et al., 2009).

Přehled literatury zabývající se porovnáním těchto metod je uveden v tabulce 3 (Capozzi et al., 2022).

**Tabulka 3: Publikace srovnávající laparoskopickou a roboticky asistovanou myomektomií** (Özbaşı a Güngör, 2021; Flyckt et al., 2016, Gobern et al., 2013, Barakat et al., 2011, Gargiulo et al., 2012, Nezhat et al., 2009).

Autor, rok publikace	Typ operace	Velikost myomu medián (min-max), cm	Rozdíly v přístupu	Vliv na reprodukci
Özbaşı, 2021 (Özbaşı a Güngör, 2021)	LM RAM	7 (2-12) 8 (4-18)	Operační čas: RM > LM Krevní ztráta: RM > LM Doba hospitalizace: bez rozdílu Komplikace: bez rozdílu	NA
Flyckt, 2016 (Flyckt et al., 2016)	LM RAM	NA	Operační čas: NA Krevní ztráta: NA Doba hospitalizace: NA Komplikace: bez rozdílu	Pregnancy rate 60 % v obou skupinách
Gobern, 2013 (Gobern et al., 2013)	LM RAM	6.4 (1-14) 6.1 (1.8-18.4)	Operační čas: RM > LM Krevní ztráta: RM < LM Doba hospitalizace: bez rozdílu Komplikace: bez rozdílu	NA
Barakat, 2011 (Barakat et al., 2011)	LM RAM	NA	Operační čas: RM > LM Krevní ztráta: RM < LM Doba hospitalizace: bez rozdílu Komplikace: 1 dehiscence sutury myometria, 1 poranění střeva u LM	NA
Gargiulo, 2012 (Gargiulo et al., 2012)	LM RAM	NA	Operační čas: RM > LM Krevní ztráta: RM > LM Doba hospitalizace: RM > LM Komplikace: bez rozdílu	NA
Nezhat, 2009 (Nezhat et al., 2009)	LM RAM	6.4 (3-12) 5.1 (4-8.5)	Operační čas: RM > LM Krevní ztráta: RM > LM Doba hospitalizace: RM > LM Komplikace: bez rozdílu	Pregnancy rate v obou skupinách obdobný, p= 0.9

Pozn.: LM – laparoskopická myomektomie, RM – robotická myomektomie



### 1.4.2 Chirurgická terapie adenomyózy (Hlinecká et al., 2022)

První záznamy chirurgické léčby adenomyózy sahají až do roku 1952 (Van Praagh, 1965). O způsobu provedení cytoredukční resekce adenomyózy se rozhodujeme na základě výsledku zobrazovacích metod. Především objem léze nás primárně informuje, zda k operaci zvolíme primárně laparoskopický či laparotomický přístup. Všeobecně je laparoskopická resekce adenomyózy prováděna jako radikální excize adenomyotické patologické tkáně s pečlivou dvou – a vícevrstvou (počet vrstev podle hloubky defektu) suturou děložní svaloviny a serózy 1–0 vstřebatelnými polyglaktinovými stehy (Vicryl; Ethicon Inc., Sommerville, NJ). V závažných případech vykazujících difuzní infiltraci děložní stěny od endometria až po serózu, musí být provedena laparotomie k dosažení co největší cytoredukce.

#### ***„V-shape“ resekce***

V minulosti se prováděla tzv. resekce ve tvaru V. Část tkáně adenomyomu zůstávala na jedné nebo obou stranách řezu (Sun et al., 2011). Vzniklý defekt byl sešit pokračujícím stehem. Při tomto způsobu operace docházelo k časně recidivě onemocnění v důsledku ponechané adenomyomatózní tkáně. Taktéž nedošlo k výraznému ovlivnění dysmenorey a menoragie.

#### ***Technika „H-incize“***

Po širokém otevření děložní stěny ve tvaru H je tkáň adenomyomu odstraněna pomocí elektrochirurgického skalpelu nebo nůžek. Uzavření defektu je provedeno v jedné nebo dvou vrstvách (Fujishita et al., 2004). Tentýž autor publikoval roku 2010 článek hodnotící fertilitní výsledky žen, které podstoupily adenomyomektomii touto technikou. Retrospektivně sledoval 41 žen, 31 z nich se pokusilo otěhotnět – 12 z nich (38,7 %) otěhotnělo, 5 (16,1 %) potratilo a 7 (22,5 %) úspěšně porodilo (Fujishita et al., 2010).

#### ***Osadova „triple-flap method“***

Při této metodě je na začátku operace subserózně aplikován vazokonstriční prostředek (v našich podmínkách aplikujeme 4 ml 4 % Supracainu – Zentiva, k.s., Praha, Česká republika, smíchaný se 16ml fyziologického roztoku) ke snížení intraoperačního krvácení. Poté je radikálně proveden sagitální středový řez s otevřením dutiny děložní, ponecháváme 1 cm tkáně subendometriálně a 1 cm subserózně. Následně je děloha zrekonstruována pomocí

vzájemného překrytí jednotlivých serózních laloků (tzv. overlapping defektu) (Osada et al., 2011; Zhu et al., 2019). Excize patologické tkáně musí být prováděna s ohledem na vejcovody, zejména v případě plánované gravidity (Huang et al., 2015). V roce 2011 Osada a jeho tým publikovali studii hodnotící vliv této cytoredukční operace na budoucí fertilitu ženy. Provedli 104 adenomyomektomií u žen s průměrným věkem 38 let. Graviditu plánovalo 26 žen (26 %), 16 z nich otěhotnělo (pregnancy rate 61 %), dvě ženy potratily a 14 z nich porodilo (delivery rate 87,5 %) (Osada et al., 2011).

#### **„Double-flap method“**

Při této metodě provádíme incizi v místě největšího postižení dělohy až k dutině děložní. Adenomyotická tkáň je odstraňována pomocí nůžek. Endometriální dutina je sešita s použitím 2–0 vikrylu. Jedna strana serózní chlopně je použita k přiklopení subendometriálně do druhého flapu. Druhá serózní chlopeň takto překryje první chlopeň, čímž se vytvoří dostatečná šíře myometria (Kim et al., 2014).

#### **„Four-petal method“**

Tato metoda byla popsána v roce 2020. Incize dělohy je vedena do tvaru kříže v místě největšího postižení dělohy. Resekce adenomyózy je postupně prováděna ve všech kvadrantech, přičemž je ponecháno 10 mm tkáně subendometriálně a 5 mm subserózně ve všech čtyřech chlopních. Uzavření defektu provádíme přišitím serózních chlopní k subendometriální tkáni, čímž zajistíme adekvátní tloušťku myometria a snížíme riziko pooperačního krvácení (Kuo et al., 2020).

## **1.5 NEINVAZIVNÍ METODY TERAPIE**

### ***HIFU terapie (high – intensity focused ultrasound therapy)***

Tato léčba může být řízená pomocí ultrazvuku či magnetické rezonance, tzv. US – HIFU (ultrasound guided) či MR – HIFU (magnetic resonance guided) terapie.

Poprvé byla představena v roce 1942 (Lynn et al., 1942). V následujících letech navrhl Burov a spol. její možné využití v nádorové terapii (Burov, 1956). Jedná se o precizně cílenou intervenční terapii, která využívá vysoce intenzivní akustickou energii. Teplota měřená ve tkáni

dosahuje okolo 60 až 95 °C, čímž dochází k termickému poškození postižené tkáně. Samozřejmě by nemělo docházet k poškození okolních tkání. HIFU využívá ultrazvukové vlny o frekvenci 600 kHz až 7 MHz. V současné době se řadí k metodám, které jsou využívány nejen při terapii myomatózy (Wu et al., 2004; Smart et al., 2006). Dosud nebyl publikován případ ruptury dělohy u pacientky, která podstoupila HIFU terapii (Marques et al., 2020; Anneveldt et al., 2021).

V roce 2021 vyšla studie, kde porovnávali těhotenské pooperační výsledky žen po embolizaci myomu s vysokou ohniskovou intenzitou s ženami, které podstoupily laparoskopickou myomektomii (LM). Skupinu tvořilo 346 pacientek, z nichž 152 bylo léčeno pomocí HIFU a 194 pomocí LM. Anamnestický údaj neplodnosti byl zjištěn u 17.0 % žen z HIFU a 12.89 % žen z LM skupiny. Průměrná velikost myomu byla 5 (4.3, 5.7) vs. 5.3 (4.1, 6.4) cm. Zajímavým zjištěním byl kratší časový interval k otěhotnění u pacientek po HIFU (10 vs. 13 měsíců,  $p < .05$ ). U ostatních parametrů jako je pravděpodobnost otěhotnění (pregnancy rate), pravděpodobnost potratů (miscariage rate), míra živě narozených dětí (live birth rate), pravděpodobnost přirozeného početí (natural pregnancy rate), podíl těhotenství pomocí mimotělního oplodnění, podíl císařských řezů či perinatologických komplikací, nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl ve výsledcích,  $p > .05$  (Jiang et al., 2021).

### ***MR HIFU terapie***

V případě této léčby je u pacientky nejprve proveden MRI prescan. Poté je nastavena vypočítaná dávka určená k termické destrukci tkáně myomu. Po skončení procedury pacientka absolvuje kontrolní MRI prokazující redukci objemu myomu. Tato terapie je využívána u myomů o objemu až 500 ml (Quinn a Gedroyc, 2015). Známkou úspěšnosti MRI – HIFU je tzv. NPV (non-perfused volume) - ratio, což je poměr určený objemem myomu před zákrokem (tzv. total fibroid volume) a NPV objem po proceduře. Průměrná redukce objemu myomu činí 60-90 % (Park et al., 2014). Mnoho studií potvrzuje bezpečnost, efektivnost a spokojenost pacientek, které podstoupily tento druh terapie (Fröling et al., 2014; Dobrotwir a Pun, 2012; Ruhnke et al., 2013). I v případě této neinvazivní procedury mohou nastat komplikace. Mezi nejčastější řadíme poševní výtok, křeče. Vzácně se můžeme setkat s poškozením nervů (Palimaka et al., 2015).

## 1.6 RADIOLOGICKÁ MINIMÁLNĚ INVAZIVNÍ LÉČBA

K dalším metodám se řadí katetrizační radiologická léčba, tzv. embolizace děložních tepen (UAE – uterine artery embolization). Cílem této ischemizující léčby je redukce objemu myomu a úleva od nežádoucích symptomů. Existují různé názory na využití této metody u žen plánujících těhotenství (Mara a Kubinova, 2014; Serres-Cousine et al., 2021; Horák et al., 2009). Tato metoda byla poprvé představena roku 1995. K úspěšnosti je potřeba velmi úzká spolupráce gynekologa a intervenčního radiologa (Mara a Kubinova, 2014; Ravina et al., 1995). V porovnání s hysterektomií byla u pacientek po UAE prokázána kratší doba hospitalizace, méně pooperačních komplikací a rychlejší rekonvalescence po výkonu (Horák et al., 2009; Dehbozorgi et al., 2021). Výkon je obvykle prováděn v epidurální anestezii. Nejprve provádíme punkci arteria femoralis dextra v pravém třísele. Poté je pomocí mikrokatetru nasondována arteria uterina za odstupem její vaginální větve. Tato ischemizující léčba je založena na selektivní mikroembolizaci a okluzi arterií či arteriol myomu. Do oběhu jsou postupně vpraveny mikročástice o velikosti od 500  $\mu\text{m}$ . Tyto polyvinyl-alkoholové či tris-akrylgelatinové částice postupně uzavírají vyživující cévy jednotlivých myomů, což vede k cílené ischemizaci patologické tkáně, ale zároveň i k zachování prokrvení okolních orgánů (Kroencke et al., 2008). Během procedury je tato cílenost velmi důležitá, abychom předešli nežádoucí embolizaci uteroovariálních anastomóz, které by mohly ovlivnit fertilitu ženy nebo vedly až k ischemizaci dělohy, nekrózám či atrofizaci endometria (Torre et al., 2017). Serres Cousin a spol. uvádí redukci myomu až o 73 % v prvním roce po UAE. Do studie bylo zařazeno 398 žen, data byla shromažďována 14 let. 109 žen úspěšně porodilo, přičemž 74 dětí se narodilo v termínu (Serres-Cousine et al., 2021). Data na reprodukční výsledky se liší. Riziko potratu v prvním trimestru může dosahovat až 64 % (Mara et al., 2012). Studie z roku 2010 uvádí riziko potratu 35.2 % pro pacientky po UAE. Homer a spol. zde srovnává pacientky po UAE s kontrolní skupinou těhotných žen bez intervence s identicky uloženými myomy (35.2 vs 16.5 %) (Homer Saridogan, 2010). Vliv UAE na fertilitu je shrnut v tabulce 4.

**Tabulka 4: Publikace zaměřené na fertilitu ženy po embolizaci děložních tepen** (Serres-Cousine et al., 2021; Mclucas, 2013; Firouznia et al., 2009; Ravina et al., 2000; Pinto Pabón et al., 2008).

Autor, rok publikace	Typ studie	Celkový počet žen	Redukce objemu myomu, %	Počet gravidit	Počet živě narozených dětí
Serres-Cousine, 2021 (Serres-Cousine et al., 2021)	Retrospektivní kohortní studie	398	73%	149	109
McLukas, 2013 (Mclucas, 2013)	Retrospektivní studie	44	NA	28	20
Firouznia, 2009 (Firouznia et al., 2009)	Observační klinická studie	23	NA	14	13
Pinto Pabón, 2008 (Pinto Pabón et al., 2008)	Prospektivní studie	100	NA	11	8
Ravina JH, 2000 (Ravina et al., 2000)	Observační klinická studie	9	NA	9	8

## 1.7 SOUČASNÉ POZNATKY VLIVU ADENOMYÓZY A MYOMATÓZY NA FERTILITU

### 1.7.1 Vliv myomatózy na fertilitu ženy

Děložní myomy se vyskytují až u 5-10 % žen léčených pro neplodnost, nicméně pokud vyloučíme další možné faktory sterility, pouze ve 2-3 % případů jsou myomy považovány za primární příčinu. Donnez a spol. dokonce uvádí 1-2.4 % (Wallach et al., 1981; Buttram a Reiter, 1981; Donnez a Jadoul, 2002). Existuje velké množství teorií, které se snaží vysvětlit roli myomu a jeho kauzalitu. Mezi nimi jsou uvedeny: zvětšení a deformace dělohy (což může vést k zhoršenému pohybu spermií a implantaci embrya), deviace děložního čípku, obstrukce ústí vejcovodu, zvýšená myometrální kontraktilita, atrofizace endometria a zhoršení endometriální

receptivity vedoucí k poruše implantace embrya, a to zvláště v přítomnosti submukózního myomu, zhoršená vaskularizace endometria či zánětlivé změny endometria

(Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function, 2008). V poslední době probíhají studie zaměřené na analýzu endometria na molekulární úrovni. U pacientek s myomy byla zaznamenána snížená exprese endometriální ribonukleové kyseliny HOXA 10 v rozsahu celého endometria, což může být příčina zhoršené receptivity (Vlahos et al., 2017). Také exprese genů, které kódují tvorbu glykodelinu či receptoru morfogenetického proteinu BMP (bone morphogenetic protein) a podílejí se na implantaci embrya, může být vlivem myomu ovlivněna. V roce 2015 Rackow a Taylor provedli analýzu endometria zaměřenou právě na expresi HOXA 10. V případě zjištěného submukózního či intramurálního myomu byla hladina výrazně snížena. Exprese HOXA 10 a BMP-2 může být ovlivněna množstvím produkovaného TGF –  $\beta$ 3. Tento růstový faktor je ve zvýšené míře produkován myomy. Jeho hladina roste s velikostí myomu, proniká do endometriálních buněk a tím mění expresi BMP-2 a HOXA 10. Množství TGF–  $\beta$ 3, které pronikne intraendometriálně, závisí úměrně na čtverci vzdálenosti od dutiny děložní (Taylor, 2018; Rackow a Taylor, 2010).

Dalším zkoumaným parametrem je snížená exprese adhezivní molekuly E-cadherin u odebraného endometria. To vše může ovlivnit horší receptivitu a implantabilitu sliznice (Ikhen, 2018).

Taktéž tloušťka kapsuly myomu může negativně ovlivnit reprodukční výsledky. Silnější kapsula snižuje schopnost kontraktility myometria, což opět negativně působí na případnou fertilitu ženy (Tinelli et al., 2019).

Výskyt myomatózy je procentuálně vyšší u žen černošského původu (Stewart et al., 2013).

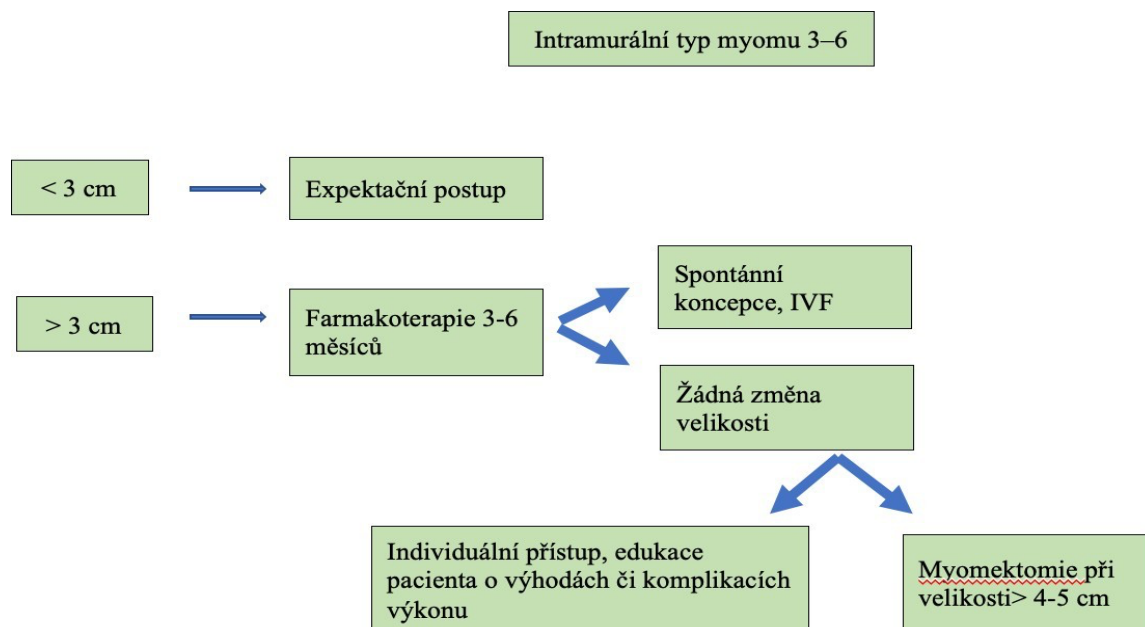
Vliv myomatózy na neplodnost je často hodnocena u žen, které podstoupily in vitro fertilizaci. Při porovnání sedmi studií, bylo zjištěno, že pacientky s myomy (deformující dutinu děložní), které podstoupily in vitro fertilizaci (IVF), mají výrazně zhoršenou frekvenci dosaženého těhotenství (9 %) oproti zdravé kontrolní skupině (25.1 %) (Farhi et al., 1995; Eldar-Geva et al., 1998; Ramzy et al., 1998, Stovall et al., 1998; Healy, 2000; Jun et al., 2001; Surrey et al., 2001; Stovall et al., 1998). Důležitá je ovšem také lokalizace a typ myomu. Intramurálně a submukózně uložené myomy mají signifikantně horší pregnancy i implantation rate v porovnání se subserózními (Healy, 2000). Pritts a spol. ve své studii zjistili signifikantní pokles v počtu těhotenství u pacientek se submukózně uloženým myomem (Pritts et al., 2009).

Metaanalýza z roku 2020 jasně prokázala negativní dopad intramurálně uložených myomů, a to zejména u myomů typu 3 s velikostí nad 2 cm a myomů typu 4-5, kde je za hraniční velikosti považován rozměr nad 3 cm (Donnez a Dolmans, 2020). Rikhraj a spol. uvádí pokles v úspěšnosti IVF o 44 % (Rikhraj et al., 2020). Většina autorů doporučuje provedení myomektomie, nicméně v současné době již víme, že velikost a uložení myomu v těsné blízkosti dutiny děložní negativně ovlivňuje reprodukci, tudíž je s otázkou, zda pouze nechirurgická redukce velikosti není dostatečná k ovlivnění výsledku koncepce (Taylor, 2018; Donnez a Dolmans, 2020; Donnez a Dolmans, 2016).

Vliv subserózně uložených myomů na fertilitu a jejich prekoncepčně provedené odstranění se zachováním dělohy je předmětem mnoha diskuzí (Donnez a Dolmans, 2020; Donnez a Dolmans, 2016).

Donnez a spol. popsal novou strategii léčby myomu, což je schématicky uvedeno na obrázku 6 (Donnez a Dolmans, 2020).

**Obrázek 6: Navržený algoritmus terapie žen léčených pro neplodnost (Donnez a Dolmans, 2020).**



### 1.7.3 Reprodukční výsledky žen po terapii myomatózy

#### ***Hormonální antikoncepce***

Jak již bylo zmíněno výše, kombinovaná hormonální antikoncepce má vliv zejména na redukci krvácení, nikoliv na redukci objemu myomu, tudíž nemá žádný pozitivní vliv na reprodukci žen (Sayed et al., 2011).

#### ***Ulipristal acetát (UPA)***

V roce 2020 vyšla studie zaměřená na podávání UPA v 1. trimestru (6.6–10.7 týden) u žen léčených pro myomatózu s pozdějším záchytem gravidity. U 7 žen, které byly na terapii 5 mg UPA denně, nebyla zjištěna žádná genetická vada u živě narozených dětí (Wagner et al., 2020). V další studii, která analyzovala data od pacientek, které byly vystaveny vlivu UPA mezi 10.-36. dnem těhotenství vyplynulo, že u 60 % z nich (3/5) bylo těhotenství úspěšně zakončeno zdravě narozeným plodem (De Gasperis-Brigante et al., 2018).

Existuje pouze několik studií, které se zabývají vlivem farmakoterapie myomu na případnou fertilitu a jejím dopadem na reprodukci žen. V roce 2014 byl zkoumán vliv UPA u 52 žen. Celkem 21 (21/52) z nich se pokoušelo o graviditu. Pouze 2 ženy otěhotněly spontánně bez nutnosti operačního výkonu. U 19 z nich byla provedena myomektomie laparoskopicky či laparotomicky. Vliv samotného UPA na fertilitu je velmi těžko hodnotitelný. Pouze několik publikací hodnotí vliv prekoncepční terapie myomu UPA na graviditu, nicméně data jsou velmi omezená a statisticky nesignifikantní, tabulka č. 5 (De Gasperis-Brigante et al., 2018).



**Tabulka 5: Přehled studií zkoumajících vliv prekoncepční terapie myomu ulipristal acetátem na potencionální graviditu (De Gasperis-Brigante et al., 2018; Luyckx et al., 2014; Wdowiak, 2013; Monleón et al., 2014; Murad, 2016).**

Autor, rok publikace	Typ publikace	Terapie UPA dávká / počet měsíců	Celkový počet žen	Počet žen se snahou o graviditu	Počet žen s nutnou myomektomií po terapii UPA	Počet gravidit	Počet živě narozených dětí	VVV dětí
Luyckx, 2014 (Luyckx et al., 2014)	Retro- spektivní	5 mg / 3 10 mg / 3 10 mg / 6 10 mg / 9 10 mg / 12	10 27 2 7 6	21	19	18	13	0
De Gasperis-Brigante, 2018 (De Gasperis-Brigante et al., 2018)	review	5 mg / 3		NA	44	71	31	0
Wdowjak, 2014 (Wdowiak, 2013)	kazuistika	5 mg / 3	1	1	0	1	1	0
Monleón, 2014 (Monleón et al., 2014)	kazuistika	5 mg / 2,25	1	1	0	1	1	0
Murad, 2016 (Murad, 2016)	kazuistika	5 mg / 3	1	1	0	1	1	0

Pozn.: UPA – ulipristal acetát, VVV – vrožené vývojové vady

**GnRH antagonisté – Ryeqo**

Některé studie hodnotí krátkodobé využití R v oblasti asistované reprodukce. Hamada et al. popsali srovnatelnou účinnost orálního R s injekčním GnRH ant. při řízené stimulaci ovarií. Mezi těmito dvěma skupinami nebyl žádný významný rozdíl v počtu odebraných oocytů a počtu gravidit (47.0 vs 45.8 %) (Hamada et al., 2021).

**Myomektomie**

Laparoskopicky provedené výkony jsou spojeny s nízkou perioperační morbiditou a příznivými reprodukčními výsledky.

Studie zabývající se vlivem myomektomie na reprodukci jsou často inkohorentní. Různorodé skupiny žen, velikosti myomů, způsoby operačního řešení a další faktory ovlivňují jednotlivá data a jsou tak těžko srovnatelná. Vypovídající se zdá být randomizovaná studie z roku 2006. Casteli a spol. sledovali reprodukční výsledky u 181 žen léčených pro sterilitu alespoň jeden rok. Pregnancy rates po myomektomii různě lokalizovaných myomů jsou přehledně uvedeny v tabulce 6 (Casini et al., 2006).

**Tabulka 6: Reprodukční výsledky žen po myomektomii vs. pacientky bez operačního výkonu (Casini et al., 2006).**

Počet žen (n=181)	Pregnancy rate u pacientek po operaci, %	Pregnancy rate u pacientek bez operace, %	P value
SM myom	43.3	27.2	< 0.05
IM myom	56.5	40.9	NS
SM/IM myom	36.4	15	< 0.05
IM/SS myom	35.5	21.43	NS

Pozn.: SM - submukózní myom, IM - intramurální myom, SM/IM - myom lokalizovaný částečně submukózně a intramurálně, IM/SS - myom lokalizovaný částečně intramurálně a subserózně

#### 1.7.4 Vliv adenomyózy na fertilitu ženy

##### ***Strukturální odchyly myometria***

Myocyty dělohy postižené adenomyózou vykazují známky hypertrofie. Strukturální změny také ovlivňují intracelulární změny hladiny  $Ca^{2+}$ , což vede k ovlivnění kontraktility myometria, zejména ve smyslu hyperperistaltiky (Kunz et al., 2000; Mehasseb et al., 2010).

##### ***Steroidní metabolismus endometria***

Adenomyóza ovlivňuje aktivitu cytochromu P450 (aromatázy). Tento enzym katalyzuje aromatizaci androgenů za vzniku estrogenu. U pacientek s AD dochází k overexpresi aromatázy, což vede ke zvýšení hladin estrogenu v endometriu, čímž vzniká zvýšené riziko neúspěšného cyklu in vitro fertilizace. Terapie GnRH agonisty vede k downregulaci její aktivity, což má za následek normalizaci hladin estrogenu. Brosens a spol. ve své studii uvádí statisticky signifikantní korelaci mezi hladinou cytochromu P 450 a pravděpodobností gravidity. Pregnancy rate u 21 pacientek s vysokou hladinou P 450 mRNA byl 9.5 %, zatímco u 101 pacientek s nízkou hladinou byl 30.1% ( $p < .05$ ) (Brosens et al., 2004).

##### ***Expresivita adhezivních faktorů***

Implantace embrya je ovlivněna vzájemnou interakcí endometrium – embryo. Za ni zodpovídají adhezivní molekuly na povrchu embryonálních a endometriálních buněk, např. integriny, seklectiny či kadheriny. U pacientek léčených pro neplodnost je hladina těchto molekul ovlivněna. (Surrey et al., 2007) Mezi hlavní zkoumané parametry řadíme osteopontin či subtyp integrinu  $\beta$ . Osteopontin hraje hlavní roli v interakci buněk trofloblastu s buňkami endometria. Jejich hladiny jsou u pacientek s AD sníženy (Wei et al., 2009; Xiao et al., 2013).

##### ***Receptivita endometria***

Mezi molekulárními markery, které ovlivňují receptivitu endometria patří snížená genová exprese HOXA 10 v rozsahu celého endometria odebraného v sekreční fázi cyklu. Tento marker je zodpovědný za vývoj urogenitálního systému v embryonální fázi a také zodpovídá za správný růst endometria v průběhu menstruačního cyklu. Snížení exprese tedy vede ke zhoršení receptivity a implantability endometria (Fischer et al., 2011). Mezi další markery, které ovlivňují receptivitu patří cytokiny. Řadí se mezi regulační peptidy, které jsou produkovány

např. leukocyty či makrofágy. Podílejí se nejenom na interakci embrya – endometrium, ale také ovlivňují menstruační cyklus ženy (Kayisli et al., 2002; Berkkanoglu a Arici, 2003; Sherwin et al., 2004). Mezi ně řadíme LIF (leukemia inhibitory factor), který je důležitý právě pro úspěšnou implantaci embrya, dále poté IL 10 či IL 6. Hladina LIF dosahuje nejvyšších hodnot v období ovulace (Takahashi et al., 2008; Xiao et al., 2010). Snížené hodnoty prozánětlivých faktorů jsou často asociovány s neplodností a procentuálně zvýšeným rizikem potratů (Kao et al., 2003). Genová exprese a tvorba IL 6 je ovlivňována centrálním regulačním faktorem NKFB (control of nuclear factor kB), který hraje důležitou roli v reprodukčním procesu (Sakamoto et al., 2003; Chen a Green, 2004; Ponce et al., 2009). Dle studie z roku 2009 je patrné, že hladina IL 6 stanovená v sekreční fázi endometria je u pacientek s adenomyózou snížena (Ponce et al., 2009).

### ***Reprodukční výsledky žen po terapii adenomyózy***

Adenomyóza výrazně zhoršuje fertilitu žen. Existují různé terapeutické fertilitu zachovávající postupy zvyšující šanci na otěhotnění.

V roce 2009 publikovali Wang a spol. studii srovnávající reprodukční výsledky žen léčených farmakologicky, chirurgicky, či jejich kombinací. Pregnancy a delivery rate byl v porovnání se skupinou léčenou pouze farmakologicky signifikantně vyšší u žen léčených chirurgicky (či v kombinaci s GnRH analogy), 46.4 % (13/28) vs 10.8 % (4/37),  $p = .002$  a 32.1 % (9/28) vs 8.1 % (3/37),  $p = .022$  (Wang PH et al., 2009).

**Tabulka 7: Přehled dostupné literatury zaměřené na reprodukční výsledky žen po cytoredukční resekci adenomyózy či kombinované léčbě s GnRH analogy**

(Nelson a Corson, 1993; Hirata et al., 1993; Silva et al., 1994, Strizhakov a Davydov, 1995; Ozaki et al., 1999; Huang et al., 1999; Wang PH et al., 2000; Fujishita et al., 2004, Wang CJ et al., 2006; Takeuchi et al., 2006; Wang PH et al., 2009 Al Jama, 2011; Osada et al., 2011; Kishi et al., 2014; Saremi et al., 2014).

Autor, rok	Počet pacientek	Terapie GnRH analogy (měsíce)	Adenomyomektomie	Sterilita (měsíce)	Pregnancy rate	Delivery rate
Nelson, 1993 (Nelson a Corson, 1993)	1	12	Ne	-	100% (1/1)	100% (1/1)
Hirata, 1993 (Hirata et al., 1993)	1	6	Ne	48	100% (1/1)	0% 0/1
Silva, 1994 (Silva et al., 1994)	1	5	Ne	120	100% (1/1)	100% (1/1)
Strizhakov, 1995 (Strizhakov a Davydov, 1995)	8	-	Ano	-	50% 4/8	-
Ozaki, 1999 (Ozaki et al., 1999)	1	4	Ano	60	100% (1/1)	100% (1/1)
Huang, 1999 (Huang et al., 1999)	2	3	Ne	-	100% (2/2)	100% (2/2)
Wang PH, 2000 (Wang PH et al., 2000)	3	6	Ano	>60	100% (3/3)	100% (3/3)
Fujishita, 2004 (Fujishita et al., 2004)	6	-	Ano	-	1/6	0%
Wang, 2006 (Wang CJ et al., 2006)	2	3	Ano	48	100% (1/1)	100% (1/1)
Takeuchi, 2006 (Takeuchi et al., 2006)	14	-	Ano	12-60	14% (2/14)	50% (1/2)

Wang PH, 2009 (Wang PH et al., 2009 )	51	-	Ano	-	74.1% (20/51)	
Al Jama, 2011 (Al Jama et al., 2011 )	40	22	Ano (18 žen s kombinací GnRH + operace) Ne (22)	72-180	44,4% (8/18)  13,6% (3/22)	33% (6/18)  4,5% (1/22)
Osada, 2011 (Osada et al., 2011 )	26	Ne	Ano	NA	61,5% (16/26)	53,8%(14/26)
Kishi, 2014 (Kishi et al., 2014)	102	Ne	Ano	-	31,4% (32/102)	-
Saremi, 2014 (Saremi et al., 2014)	70	Ne	Ano	-	30% (21/70)	22,8%(16/70)

*Pozn.: GnRH analoga – analoga gonadotropin – uvolňujícího hormonu*

## **2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY**

### **2.1 Hypotéza**

Postižení myometria benigní patologickou tkání ve smyslu myomatózy a adenomyózy ovlivňuje schopnost reprodukce ženy. Adenomyóza a její patogeneze není zcela objasněna, nicméně je znám její negativní vliv na plodnost ženy. Cytoredukční resekce adenomyózy se řadí k radikálním dělohu zachovávajícím operačním metodám. V současnosti chybí data, která by pomohla jasně definovat postup léčby a ozřejmit vliv AD na reprodukci žen. Odstraněním patologické adenomyotické tkáně jsme předpokládali dosažení obdobných výsledků jako u žen po jiné operaci na myometriu – myomektomii.

### **2.2 Cíle studie**

Cílem studie bylo porovnat dvě různé, nicméně podobné dělohu zachovávající operace a vyhodnotit jejich bezpečnost a následný vliv na reprodukci.

### 3. METODIKA

#### 3.1 Popis souboru a výběr pacientek

V letech 2004 až 2019 jsme operovali 110 žen (55 žen s adenomyózou a 55 žen s myomatózou). Všechny pacientky podstoupily laparoskopicky či laparotomicky provedenou dělohu zachovávající operaci. Tato studie byla schválena institutem etické komise pod evidenčním číslem 108/21 S-IV. Pacientky souhlasily s pooperačním sledováním, včetně vyplnění dotazníku v rámci studie.

Skupina A (pacientky po cytoredukční resekci adenomyózy) byla porovnána se skupinou B (pacientky po myomektomii). Ve skupině A jsme se následně zaměřili na ženy s peroperačně a histologicky potvrzenou difúzní formou adenomyózy (skupina AD).

Vstupní kritéria: věk 18–45 let, podepsaný informovaný souhlas, sonograficky, peroperačně a histologicky potvrzený nález difúzní nebo fokální adenomyózy, přítomnost intramurální myomatózy. Sonografický nález byl hodnocen dle FIGO klasifikace intramyometrálních lézí. Mezi další kritéria patřila snaha o graviditu a přání pacientky podstoupit dělohu zachovávající operaci. U dat zaměřených na fertilitu jsme vyřadili ženy starší než 42 let.

Vylučovací kritéria: jiný histologický či peroperační nález, děloha o velikosti > 20. týden gravidity dle sonografického hodnocení, endometriom > 2 cm, či jiné známky hluboké infiltrující endometriózy.

#### 3.2 Operační postup

Všechny operační zákroky proběhly v celkové anestezii. Výkon byl zahájen umístěním pacientky do dorzální litotomické pozice s fixací horních a dolních končetin, včetně zajištění ramenních opěr, které umožnily bezpečné polohování pacientek během procedury. Všem pacientkám bylo před výkonem profylakticky podáno antibiotikum: Ampicilin + Sulbactam ibi 1 g (Istituto Biochemico Italiano, G. Lorenzini S. p. Aprilia, Italy), při alergii na penicilinová antibiotika 600 mg Clindamycinu Kabi 150 mg/mL i.v. (Fresenius Kabi s.r.o., Nusle, Prague 4, The Czech Republic). Insuflace Veresovou jehlou probíhala z 1 cm incize v supraumbilikální oblasti. Před zahájením vlastního operačního výkonu jsme do myometria aplikovali vazokonstrikční látku (4 mL Supracainu 4% Zentiva, K.S., Prague, Czech Republic s 16 ti ml fyziologického



roztoku) v místě nejvyššího vyklenutí děložní stěny postižené myomatózou či adenomyózou k zamezení větší peroperační ztráty.

Laparoskopické výkony byly provedeny s použitím klasického 2 D/3 D laparoskopu (Exera II CV-180w; CH-S400-4K Autoclavable Camera Head; Full HD, Olympus).

Pacientky ze skupiny A a AD byly referovány k laparoskopické či laparotomické cytoredukční operaci adenomyózy.

Laparoskopická resekce fokální formy adenomyózy probíhala formou radikální excize adenomyotické tkáně se snahou zamezit průniku do dutiny děložní. Následovala sutura myometria ve 2 či více vrstvách dle velikosti defektu a adekvátní rekonstrukce dělohy. Na suturu jsme použili absorbovatelný polyglaktinový steh (1-0 Vicryl; Ethicon Inc., Sommerville, NJ).

Při nálezu těžké, difúzní formy adenomyózy jsme přistoupili k laparotomii ze suprapubického kožního řezu dle Pfannenstiela. V tomto případě jsme provedli rekonstrukční operaci typu triple-flap. V místě nejvyššího vyklenutí jsme vedli sagitálně orientovaný řez s otevřením dutiny děložní. Dále byla provedena extenzivní excize ložisek adenomyózy se zachováním 1 cm tkáně subendometriálně a 1 cm tkáně na jednotlivých serózních lalocích. Rekonstrukce dělohy proběhla se snahou o minimální poškození vejcovodů a dutiny děložní (Osada et al., 2011; Zhu et al., 2019; Huang et al., 2015).

Adenomyomektomie je chirurgicky obtížný výkon, jelikož zde chybí jasné hranice mezi zdravou a patologickou tkání. Sutura takto postižené tkáně myometria je mnohdy složitá (Shim et al., 2019).

Pacientky ze skupiny B byly referovány k standardní myomektomii. Standardní enukleace myomu proběhla se snahou o prezervaci pseudokapsuly myomu. Následovala sutura stěny dělohy pokračujícími vicrylovými stehy ve dvou vrstvách (1-0 Vicryl; Ethicon Inc., Sommerville, NJ) (Tinelli et al., 2012).

Jako prevence intrauterinních adhezí byl v případě otevření dutiny děložní nitroděložně aplikován gel s kyselinou hyaluronovou (Hyalobarrier, Anika Therapeutics S.r.l., Abano Terme, Italy). V některých případech (při odmítnutí Hyalobarrier gelu pacientkou) byla jako prevence zvolena technika inserce Foley katetru s ponecháním intrauterinně po dobu 5 dnů (Gupta et al., 2013).

V případě peroperačního nálezu ložisek peritoneální ETRS proběhla jejich koagulace a eradikace. Ovariální výkony nebyly prováděny (Lee et al., 2021).

Gravidita byla doporučena po ultrazvukové kontrole v rámci follow-up režimu a odstupem minimálně 6 měsíců po operaci.

### 3.3 Dotazníkové šetření

Pacientky po operaci obdrželi dotazník, který následně odeslaly zpět v rámci šetření úspěšnosti a snahy o graviditu.

<b>Dotazníkové šetření pacientek po operaci</b>	Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze
Jméno:	
Rok narození:	
Datum operace:	
Od kdy jste se snažila otěhotnět?	
Těhotenství bylo spontánní nebo s pomocí centra asistované reprodukce? Popřípadě, jaký typ pomocné metody v rámci asistované reprodukce?	
Následoval pooperačně nějaký potrat, popřípadě počet?	
V případě úspěšného porodu, proběhl porod spontánně či císařským řezem?	
Vyskytly se v průběhu těhotenství komplikace, popř. jaké?	
Vyskytly se v průběhu porodu komplikace, popř. jaké?	
V kterém týdnu těhotenství proběhl porod?	
Váha dítěte?	

*Děkujeme za vyplnění dotazníku a spolupráci*

*Datum:*

### 3.4 Statistické zpracování:

Test normality Shapiro-Wilk pro kvantitativní parametry, neparametrický test Mann-Whitney pro 2 nezávislé výběry a test závislosti  $\chi^2$  (chí-kvadrát) pro kvalitativní parametry a v případě malých četností test Fisherův.

Testem normality bylo zjištěno, že všechny kvantitativní parametry nemají normální rozdělení, k testování byl tedy použit neparametrický test Mann-Whitneyův. Za statisticky signifikantní jsme určili hodnotu  $p < .01$ .

## 4. VÝSLEDKY

### 4.1 Klinické výsledky

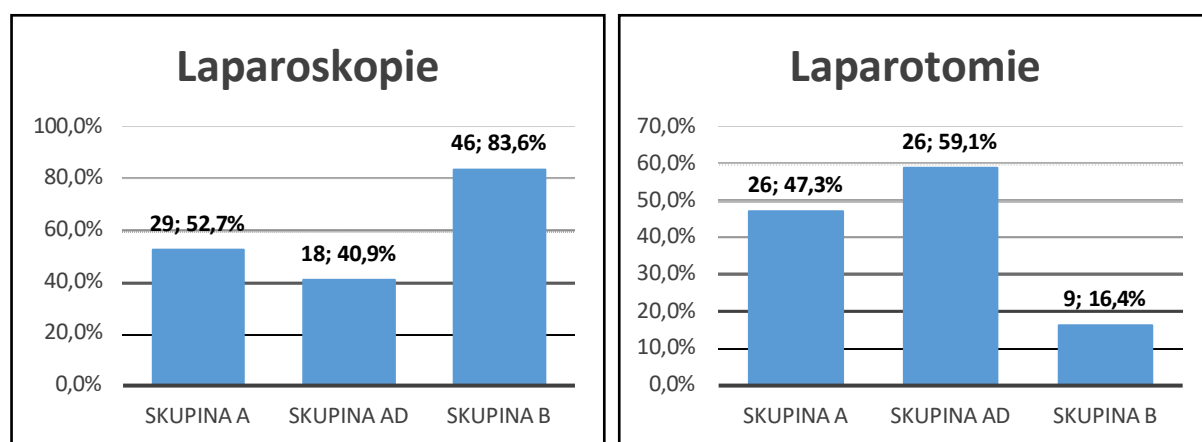
V letech 2004 až 2019 jsme laparoskopicky či otevřeně operovali 110 žen. 55 žen podstoupilo cytoredukční resekci adenomyózy (skupina A) (obr. 1, 2).

Kontrolní skupinu tvořilo 55 pacientek indikovaných k laparoskopické či otevřené myomektomii pro intramurální myom (skupina B).

Průměrná doba sledování ve skupině A byla 76.81 měsíců, ve skupině B 72.5 měsíce. Ze skupiny A jsme na základě histologického a peroperačního nálezu vyčlenili pacientky s čistě difúzní formou adenomyózy, čímž jsme získali skupinu AD.

Otevřená operativa byla signifikantně častější ve skupině A (47.3 % vs. 16.4 % po myomektomii,  $p < .01$ ) a podskupině AD (59.1 % vs. 16.4 %,  $p < .01$ ). To je dáno technickou náročností adenomyomektomie a odpovídá charakteru postižení tkáně. Laparotomie operatérovi poskytne lepší palpační kontrolu, což umožní optimální odstranění patologické tkáně s následnou adekvátní rekonstrukcí stěny dělohy.

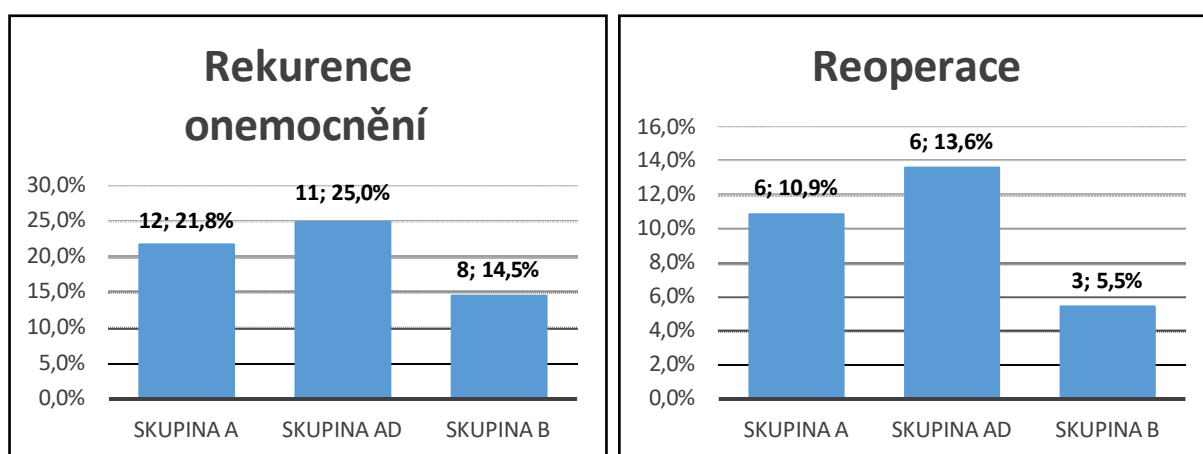
**Graf 1: Podíl pacientek, u kterých byl operační výkon proveden laparoskopicky či pomocí laparotomie**



*Pozn.: skupina A – pacientky po adenomyomektomii, skupina AD – pacientky po cytoredukční resekci difúzní formy adenomyózy, skupina B – pacientky po myomektomii*

U žen po cytoredukční resekci difúzního typu adenomyózy může být zpětná rekonstrukce vzhledem k postižení děložních stěn obtížná. V jednom případě bylo nutné přistoupit k hysterektomii právě kvůli rozsáhlé infiltraci stěn a nemožnosti adekvátní rekonstrukce. Další 3 případy odstranění dělohy se odehrály v následujících letech (2, 3 a 8 let), a to z důvodu recurence onemocnění. Všechny ženy měly potvrzenou a odoperovanou difúzní formu adenomyózy.

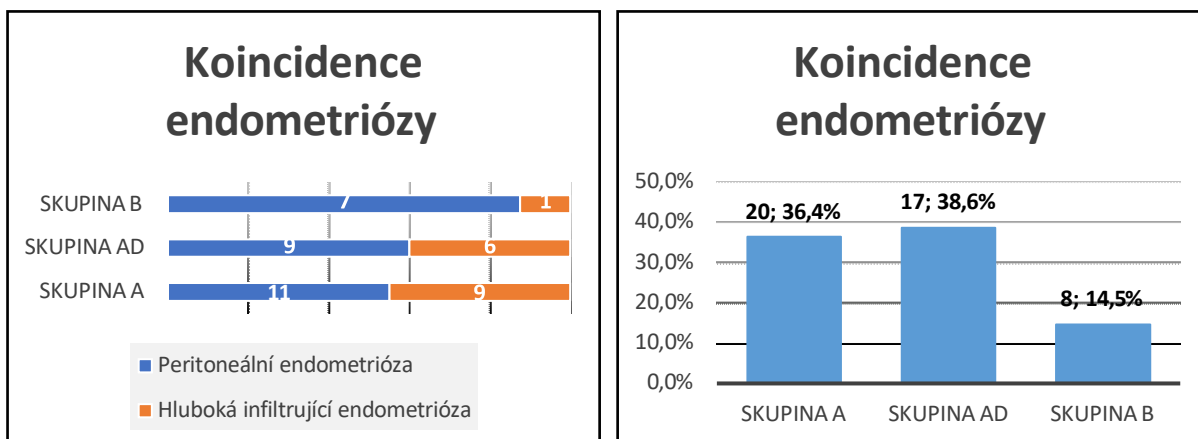
**Graf 2: Podíl pacientek, u kterých došlo k rekurenci onemocnění a podíl reoperací v jednotlivých skupinách**



*Pozn.: skupina A – pacientky po adenomyomektomii, skupina AD – pacientky po cytoredukční resekci difúzní formy adenomyózy, skupina B – pacientky po myomektomii*

Ve skupině B jsme zaznamenali jediný případ hysterektomie u 37leté nullipary. U pacientky byl pooperačně diagnostikován konincidenční karcinom endometria ve stadiu IA.

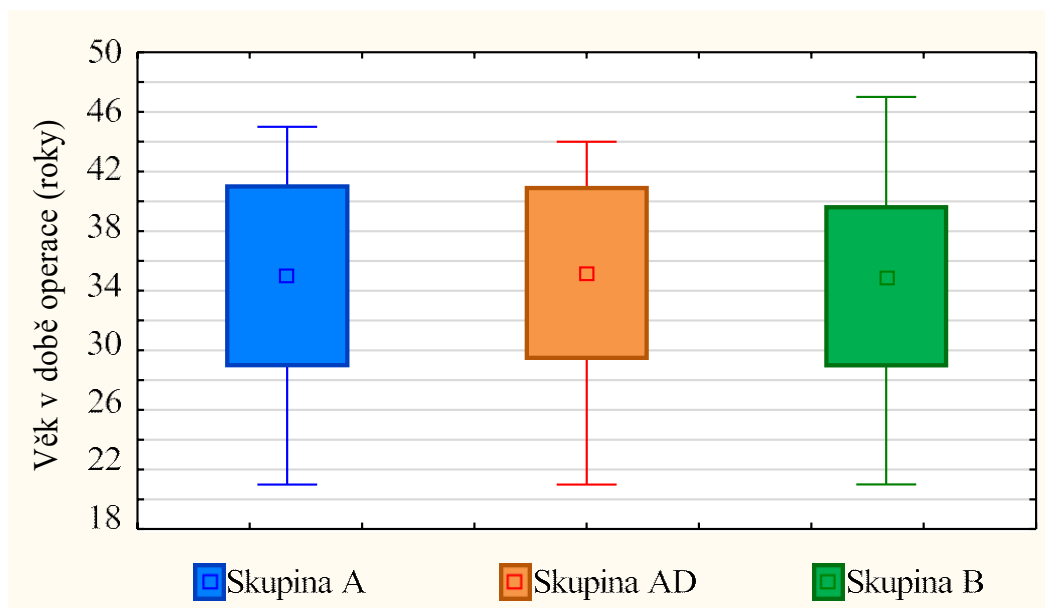
Pacientky s peroperačním nálezem ovariální endometriózy o rozměru > 2 cm byly vyřazeny ze studie, abychom vyloučili ovariální faktor sterility. Přítomnost ETRS byla signifikantně vyšší u pacientek s adenomyózou.

**Graf 3: Podíl pacientek s peroperačním nálezem endometriózy**

*Pozn.: skupina A – pacientky po adenomyomektomii, skupina AD – pacientky po cytoredukční resekci difúzní formy adenomyózy, skupina B- pacientky po myomektomii*

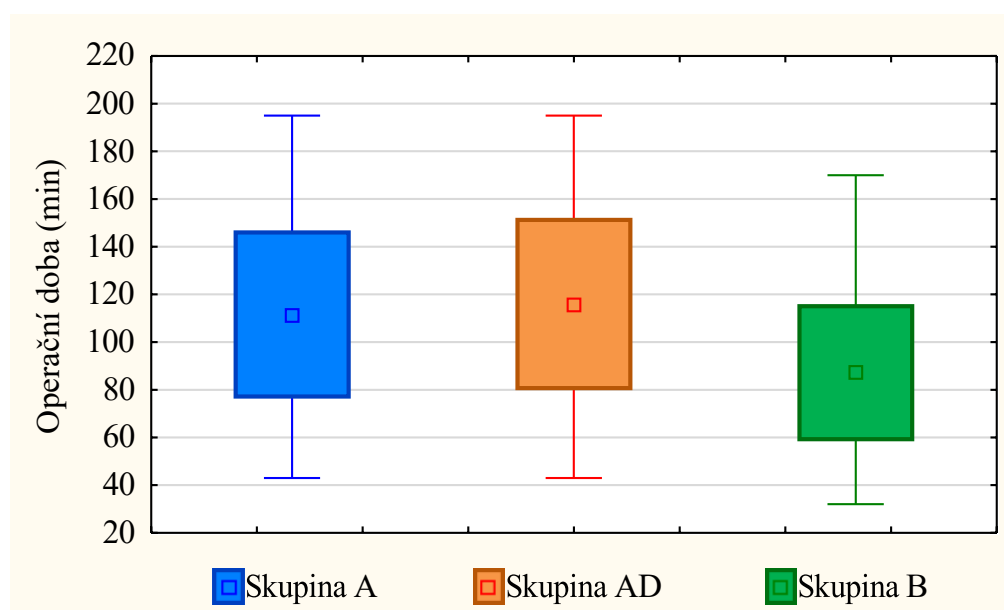
Vzhledem k technickému postupu operace jsme zaznamenali častější otevření dutiny děložní (37/55) ve skupině A. V současnosti se snažíme o tzv. „shaving“ povrchu dutiny bez jejího zjevného otevření. Následné sledování pacientek po otevření dutiny pomocí hysteroskopického vyšetření bylo provedeno u 37 pacientek ze skupiny A (67,3 %) a 13 pacientek ze skupiny B (23,6 %,  $P < .01$ ). Hysteroskopická synechiolýza pro intrauterinní adheze byla nutná pouze u 13 pacientek po adenomyomektomii (35,1 %) a 3 žen po myomektomii (23,1 %). Závažnost intrauterinních adhezí jsme hodnotili dle Americké klasifikace nitroděložních adhezí (American Fertility's classification of intrauterine adhesions IUAs). Ve všech případech se jednalo o adheze I.stupně (mírné) (Chu et al., 2022). Všechny výchozí, perioperační a následná follow-up data jsme shrnuli pomocí krabicových grafů typu průměr  $\pm$  směrodatná odchylka, min, max a tabulky 8.

**Graf 4: Věkové rozložení pacientek v době operace**

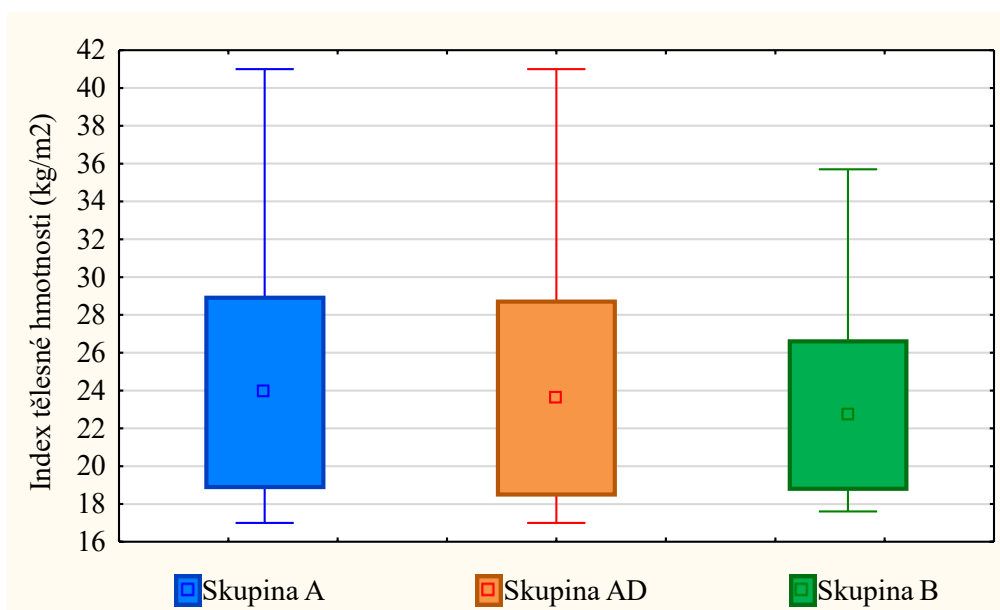


*Pozn.: skupina A – pacientky po adenomyomektomii, skupina AD – pacientky po cytoredukční resekci difúzní formy adenomyózy, skupina B – pacientky po myomektomii*

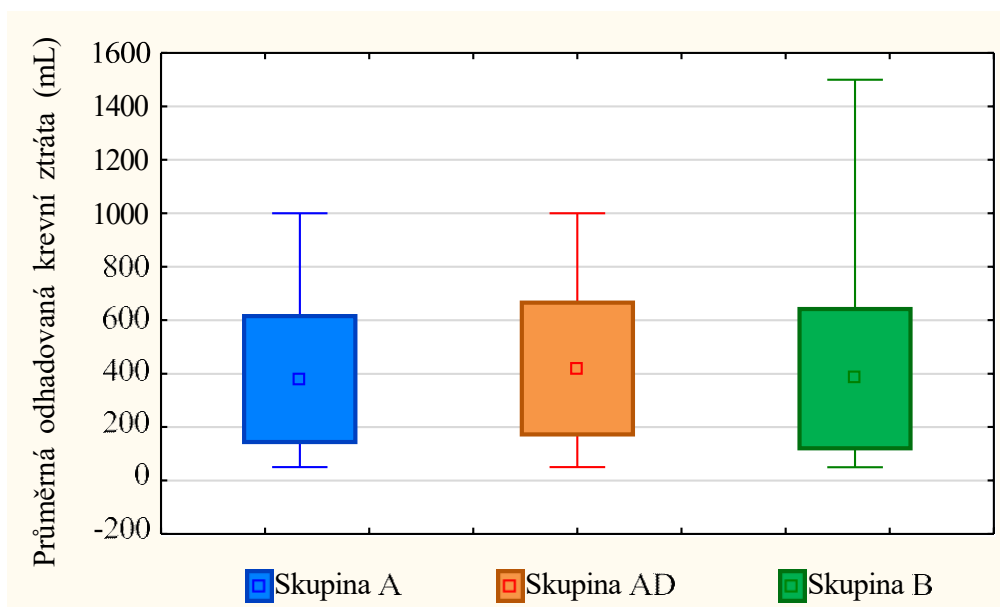
**Graf 5: Rozložení operační doby u jednotlivých výkonů**



*Pozn.: skupina A – pacientky po adenomyomektomii, skupina AD – pacientky po cytoredukční resekci difúzní formy adenomyózy, skupina B – pacientky po myomektomii*

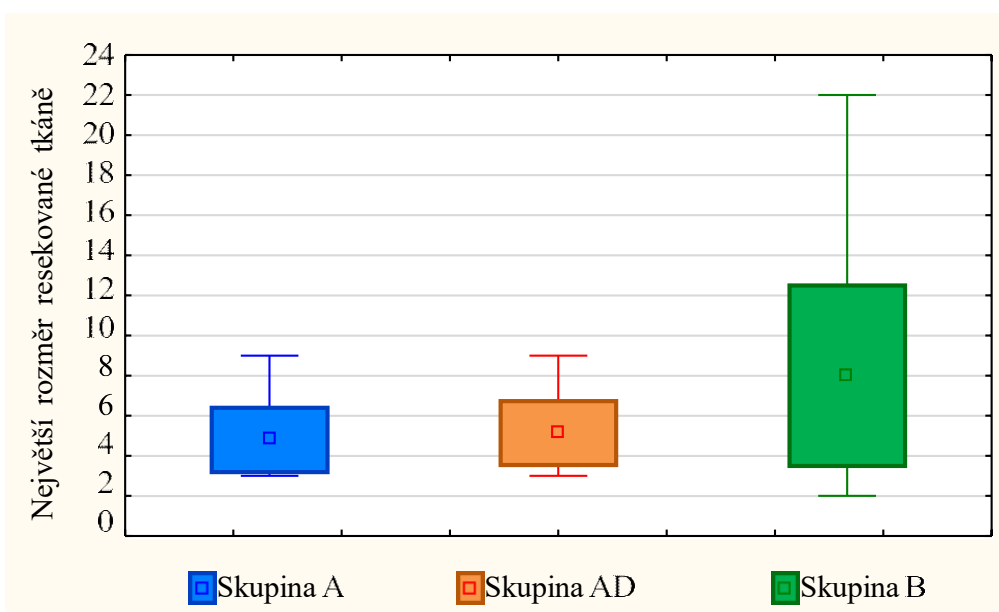
**Graf 6: Rozložení indexu tělesné hmotnosti u pacientek v jednotlivých skupinách**

Pozn.: skupina A – pacientky po adenomyomektomii, skupina AD – pacientky po cytoredukční resekci difúzní formy adenomyózy, skupina B – pacientky po myomektomii

**Graf 7: Průměrná krevní ztráta v jednotlivých skupinách**

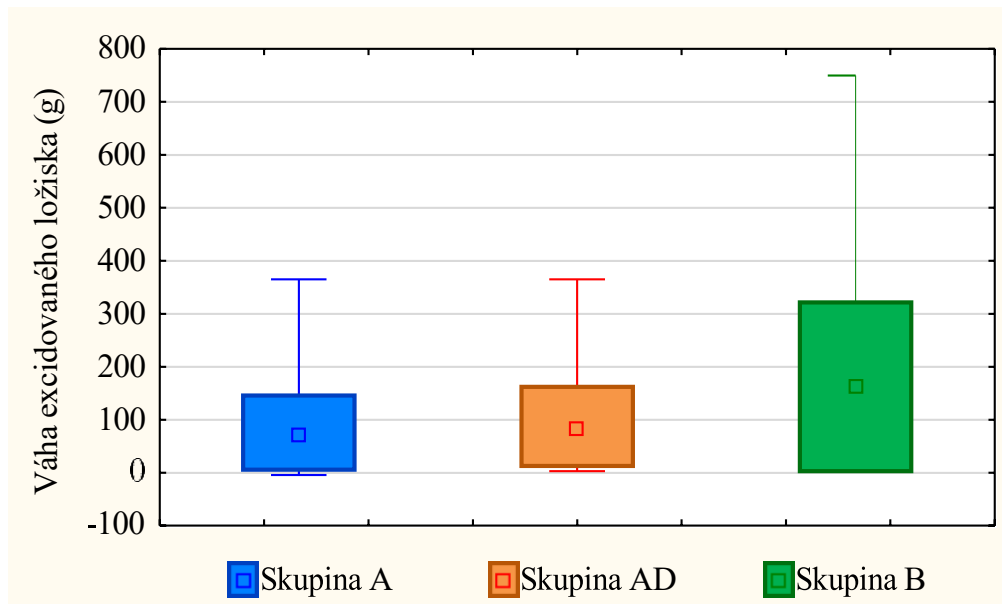
Pozn.: skupina A – pacientky po adenomyomektomii, skupina AD – pacientky po cytoredukční resekci difúzní formy adenomyózy, skupina B – pacientky po myomektomii

**Graf 8: Rozměry resekované tkáně v centimetrech v jednotlivých skupinách**



*Pozn.: skupina A – pacientky po adenomyomektomii, skupina AD – pacientky po cytoredukční resekci difúzní formy adenomyózy, skupina B – pacientky po myomektomii*

**Graf 9: Rozložení hmotnosti excidované tkáně v jednotlivých skupinách**



*Pozn.: skupina A – pacientky po adenomyomektomii, skupina AD – pacientky po cytoredukční resekci difúzní formy adenomyózy, skupina B – pacientky po myomektomii*



**Tabulka 8: Souhrnná tabulka klinických a perioperačních dat pacientek po cytoredukční resekci fokální a difúzní adenomyózy (skupina A), pouze difúzní adenomyózy (skupina AD) a žen po myomektomii (skupina B).**

<b>DATA / VÝSLEDKY</b>	<b>Skupina A (n = 55)</b>	<b>Skupina AD (n = 44)</b>	<b>Skupina B (n = 55)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>	<b>p<sup>2</sup></b>
<b>Věk</b> Průměr ± SD Rozsah	35.0 ± 6.0 21–45	35.2 ± 5.7 21–44	34.8 ± 5.8 21–47	0.760	0.695
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> Průměr ± SD Rozsah	23.9 ± 5.0 17–41	23.6 ± 5.1 17–41	22.7 ± 3.9 17.6–35.7	0.276	0.528
<b>Pacientky směřující k otěhotnění <sup>a</sup></b> Ano Ne	30 25	24 20	25 30		
<b>Laparoskopie, n</b>	29 (52.7 %)	18 (40.9 %)	46 (83.6 %)	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
<b>Laparotomie, n</b> Elektivní Konverze	26 (47.3 %) 18 8	26 (59 %) 18 8	9 (16.4 %) 9 0	<b>0.001</b>	<b>0.001</b> 0.058
<b>Doba operace (min)</b> Průměr ± SD Rozsah	111.6 ± 34.4 43–195	116.0 ± 35.3 43–195	87.2 ± 27.9 32–170	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
<b>Krevní ztráta v mL</b> Průměr ± SD Rozsah	380.0 ± 235 (50–1000)	419.3 ± 246 (50–1000)	381.8 ± 260 (50–1500)	0.813	0.380
<b>Případy s větší krevní ztrátou (≥1000 mL), n (%)</b>	3 (5.5 %)	3	1 (1.8 %)	0.308	0.320
<b>Váha excidovaného ložiska (g)</b> Průměr ± SD Rozsah	70.9 ± 75 6–365	82.5 ± 80 13–365	162.3 ± 159 3–750	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
<b>Největší rozměr resekované tkáně (cm) <sup>b</sup></b> Průměr ± SD Rozsah	4.8 ± 1.6 3–9	5.14 ± 1.59 3–9	8.0 ± 4.5 2–22	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>

<b>Koincidence endometriózy<sup>c</sup></b>	20 (34.6 %)	17 (38.7 %)	8 (14.5 %)	<b>0.009</b>	<b>0.006</b>
Peritoneální ložiska endometriózy	11	9	7		
DIE	9	6	1		
<b>Rekurence onemocnění<sup>d</sup></b>	12 (23.1 %)	11 (26.8 %)	8 (14.8 %)	0.277	0.189
<b>Reoperace</b>	6 (11.5 %)	6 (13.6 %)	3 (5.6 %)	0.226	0.181
<b>Důvody reintervence:</b>					
Přetrvávající klinické symptomy <sup>d,e</sup>	4	3	2		
Jiné histologické nálezy <sup>f</sup>	2	3	1		

**Poznámky:**

<sup>a</sup> Ačkoliv všechny ženy, které vstupovali do studie měly plány otěhotnět, pouze některé z nich se nakonec rozhodli směřovat k otěhotnění – skupina A1 a B1

<sup>b</sup> Konfirmace preoperačně provedeným ultrazvukem

<sup>c</sup> Perioperační nález

<sup>d</sup> Ultrazvukově doložená rekurence adenomyotické nebo myomatické léze o rozměru > 2 cm

<sup>e</sup> Dysmenorea a menoragie, hodnocená dle NRS (numerical rating scale) (range, 1-10) and menstruačního dotazníku na intenzitu krvácení

<sup>f</sup> Low-grade serózní ovariální karcinom a low-grade endometriální stromální sarkom ve skupině A, adenokarcinom endometria ve skupině B

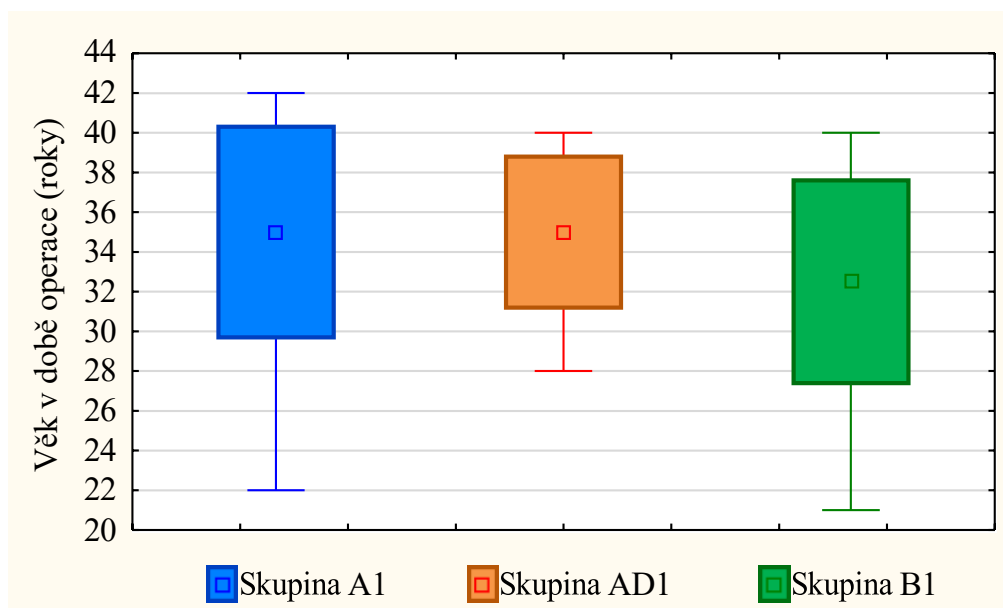
p<sup>1</sup> Rozdíl mezi skupinou A a B

p<sup>2</sup> Rozdíl mezi skupinou AD a B

BMI – body mass index; DIE – deep infiltrated endometriosis

## 4.2 Reprodukční výsledky, srovnání jednotlivých operačních metod

Pacientky ve věku nad 43 let včetně byly vyřazeny z dat zaměřených na reprodukci žen. Dle dostupných dat je uváděna právě tato věková hranice, kdy pravděpodobnost spontánní koncepce klesá až k 2 %. Ve 45 letech ženy je tato šance téměř nulová (Fernandez et al., 2021). Tímto jsme získali 3 skupiny žen, které se snažily otěhotnět – skupina A1 (pacientky po adenomyomektomii), AD1 (pacientky po resekcí difúzní formy adenomyózy) a B1 (pacientky po myomektomii).

**Graf 10: Věkové rozložení pacientek v době operace v jednotlivých skupinách**

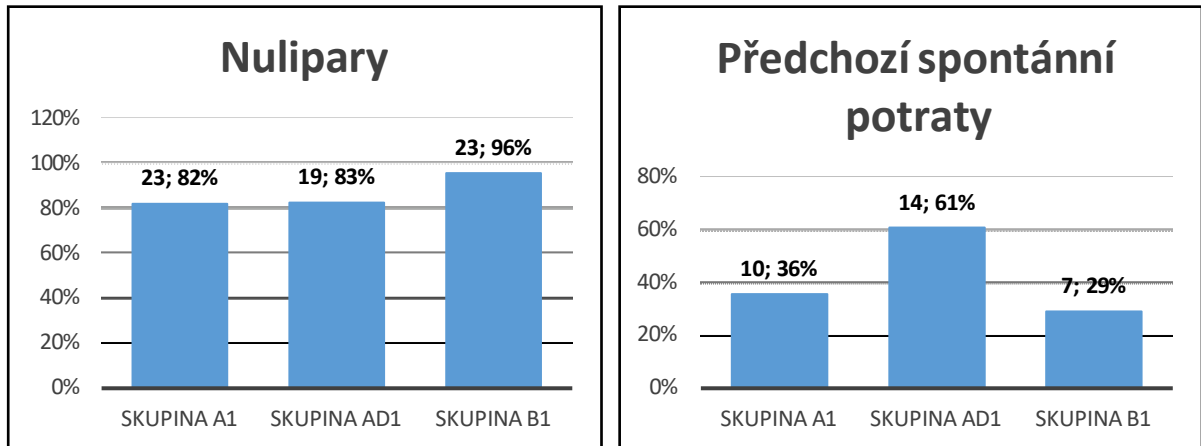
*Pozn.: skupina A – pacientky po adenomyomektomii, skupina AD – pacientky po cytoredukční resekci difúzní formy adenomyózy, skupina B – pacientky po myomektomii*

Myomatóza a adenomyóza ovlivňuje fertilitu žen. Tomu odpovídá i složení jednotlivých skupin, kdy nulliparita byla jedním z hlavních skupinových rysů.

Incidence spontánního potratu byla nejvyšší u pacientek s difúzní adenomyózou.

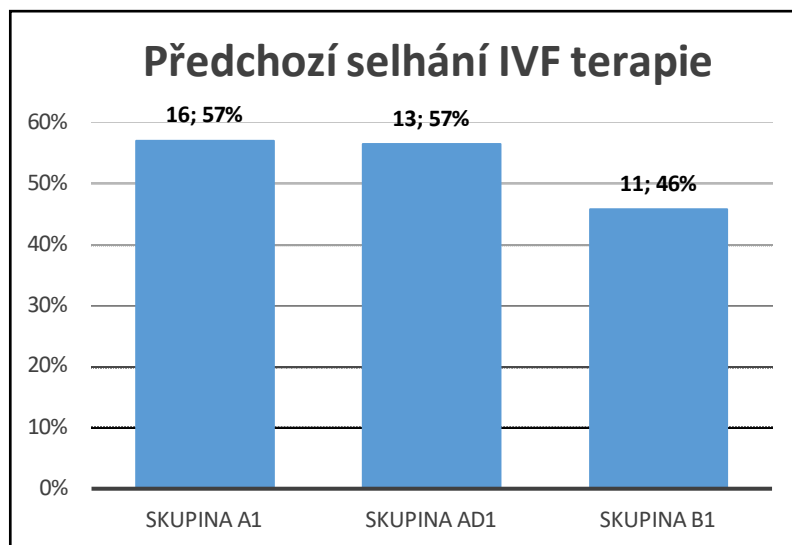
Počet spontánních potratů u pacientek s AD při porovnání s myomatózou dosahoval až dvojnásobných hodnot (61 % vs. 29 %).

**Graf 11: Podíl pacientek bez předchozího porodu (nullipar) v jednotlivých skupinách a podíl žen s anamnézou předchozího potratu**



*Pozn.: skupina A1 – pacientky po adenomyomektomii, které se snažily otěhotnět, skupina AD – pacientky po cytoredukční resekci difúzní formy adenomyózy se snahou o graviditu, skupina B – pacientky po myomektomii se snahou o graviditu*

Většina pacientek byla odeslána z centra asistované reprodukce pro opakované selhání IVF léčby. V našem souboru jsme nezaznamenali jediný případ umělého přerušení těhotenství na žádost pacientky. Všechny potraty se odehrály před 12. týdnem gravidity. Pooperační koncepce pacientek probíhala spontánně, i za pomoci asistované reprodukce. Ve skupině AD 1 byl podíl spontánně dosažené gravidity velmi nízký. Pouze 3 ženy z 23 otěhotněly přirozeně, ostatní pacientky za pomoci asistované reprodukce. Zdá se tedy, že pravděpodobnost spontánní koncepce souvisí nejen s rozsahem postižení dělohy patologickou tkání, ale také s radikalitou výkonu na děloze.

**Graf 12: Podíl pacientek po neúspěšné IVF terapii (%) v jednotlivých skupinách**

*Pozn.: skupina A1 – pacientky po adenomyektomii, které se snažily otěhotnět, skupina AD – pacientky po cytoredukční resekci difúzní formy adenomyózy se snahou o graviditu, skupina B – pacientky po myomektomii se snahou o graviditu*

Nicméně vliv na fertilitu mají i další faktory, jako je věk (nad 35 let v průměru), koexistence endometriózy (39%, tj. vyšší než v ostatních podskupinách), ale také větší pravděpodobnost poranění vejcovodů při resekci adenomyózy. Vzhledem k nízké pravděpodobnosti spontánně dosažené gravidity po operaci by měly být pacientky nad 35 let primárně referovány do center asistované reprodukce k IVF terapii. Nicméně vycházíme z dat získaných na malém souboru pacientek a jistě by bylo vhodné toto tvrzení podpořit v rámci prospektivní studie.

Reprodukční data pacientek ukázala signifikantní rozdíl pouze v jednom parametru, a to mezi skupinou AD 1 a B1. U pacientek s difúzní adenomyózou byla frekvence dosažených gravidit významně nižší (12/23, 52% vs. 23/24, 96%,  $p < .01$ ), což odpovídá charakteru a rozsahu postižení myometria.

Také proporce gravidit po mimotělním oplodnění (IVF) byla signifikantně vyšší ve skupině AD 1. V obou skupinách jsme zaznamenali nízkou frekvenci peripartálních komplikací. Ve skupině A1 i B1 byl pouze jeden případ krvácení při placenta praevia. Nezaznamenali jsme žádný výskyt jakéhokoliv typu abnormálně adheující placenty (PAS - placenta accreta spectrum), ruptury dělohy či peripartální hysterektomie. Reprodukční výsledky žen jsou shrnuty v tabulce 9.

**Tabulka 9: Reprodukční výsledky pacientek po cytoredukční resekci adenomyózy (skupina A1), difúzní formy adenomyózy (skupina AD1) a myomektomii (skupina B1)**

VÝSLEDKY	Skupina A1	Skupina AD 1	Skupina B1	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
<b>Pacienti celkem, <i>n</i></b>	28	23	24		
<b>Nulipary, <i>n/n (%)</i></b>	23	19	23	0.123	0.142
<b>Předchozí potraty, <i>n</i></b>	10	14	7	0.616	<b>0.029</b>
<b>Předchozí selhání IVF léčby<sup>a</sup>, <i>n</i></b>	16	13	11	0.416	0.463
<b>Věk v době operace (roky)</b> Průměr ± SD Rozmezí	35.0±5.3 22-42	35.0±3.8 28-40	32.5±5.1 21-40	0.055	0.101
<b>Pregnancy rate, <i>n/n (%)</i></b> <b>Všechna těhotenství, <i>n</i></b> <i>Spontánní těhotenství, <i>n</i></i> <i>ART těhotenství<sup>b</sup>, <i>n</i></i>	21/28 (75 %) 21 6 15	12/23 (52 %) 12 3 9	23/24 (96 %) 23 15 8	<b>0.038</b> <b>0.015</b> <b>0.015</b>	<b>&lt;0.001</b> <b>0.024</b> <b>0.024</b>
<b>Abortion rate, <i>n/n (%)</i></b> <i>Spontánní potraty</i>	6/21 (28.6 %) 6	2/12 (17 %) 2	6/23 (26.1 %) 6	0.853	0.528
<b>Delivery rate, <i>n/n (%)</i></b> <i>Spontánní porod, <i>n/n (%)</i></i> <i>Císařský řez, <i>n/n (%)</i></i>	13/28 (46.4 %) 1/13 (7.7 %) 12/13 (92.3 %)	10/23 (43.5 %) 0/10 (0 %) 10/10 (100 %)	17/24 (70.8 %) 4/17 (23.5 %) 13/17 (76.5 %)	<b>0.076</b> 0.249 0.249	<b>0.058</b> 0.264 0.264

**Poznámky:**<sup>a</sup> Ženy po předchozím selhání léčby pomocí IVF<sup>b</sup> ART – assisted reproductive technology - těhotenství za pomoci asistované reprodukční technologiep<sup>1</sup> Rozdíl mezi skupinou A1 a B1p<sup>2</sup> Rozdíl mezi skupinou AD1 a B1

## 6. DISKUZE

### 6.1 Adenomyóza a radikalita cytoredukční resekce adenomyózy

Adenomyóza ovlivňuje nejen receptivitu endometria, ale také objem a tvar dutiny děložní. Existuje více názvů pro tento radikální, fertilitu zachovávající výkon. Vzhledem k téměř nemožnému kompletnímu odstranění patologické tkáně, je výstižnějším názvem pro adenomyomektomii cytoredukční resekce adenomyózy. Tento chirurgický výkon navozuje zánětlivou reakci, která nejspíše vede k obnovení normální imunity v postiženém myometriu (Wang CJ et al., 2006; Kozachenko et al., 2020). Taktéž myomy ovlivňují tvar dělohy a objem dutiny děložní, což vede k zhoršení receptivity endometria (Galliano et al., 2015). Adenomyomektomie je stále považována za kontroverzní, nejen pro její technickou obtížnost, ale i nejasnému vlivu na fertilitu. Zdá se, že kombinace GnRHa a adenomyomektomie by měla zvýšit pravděpodobnost spontánní koncepce. V této oblasti je nicméně velký nedostatek klinických, správně nadefinovaných prospektivních studií (Galliano et al., 2015, Younes a Tulandi, 2017).

V případě difúzní adenomyózy je preferován spíše otevřený způsob operativy, jelikož adekvátní laparoskopické odstranění není u takto rozsáhlé infiltrace technicky možné. (Obrázek 7 a 8) Taktéž následná metroplastika dělohy je náročná a lépe proveditelná při palpační kontrole operačního pole operátérem. Při provádění rekonstrukce je důležité minimální užití elektrokoagulace. Termické poškození tkání negativně ovlivňuje receptivitu endometria, pravděpodobnost úspěšné implantace embrya je tedy nižší (Osada et al., 2011). Zkušenost a erudice operačního týmu na poli reprodukční chirurgie je jistě velmi důležitá. Riziko peripartální děložní ruptury po adenomyomektomii dosahuje až 6 %. U pacientek po myomektomii je toto riziko výrazně nižší a pohybuje se okolo 1 %. Taktéž u vaginálního porodu je riziko ruptury u pacientek po myomektomii nižší než 1 % (Dubuisson et al., 2000; Sizzi et al., 2007; Guise et al., 2004). V našem souboru jsme nezaznamenali žádný případ ruptury. Všechny pacientky ze skupiny A byly indikovány k císařskému řezu z důvodu vyššího rizika ruptury dělohy. Ve skupině B1 jsme zaznamenali vyšší počet spontánních porodů. Vzhledem k obdobnému riziku ruptury po myomektomii jako u porodu po císařském řezu zde ale jistě existuje vyšší benevolence k spontánnímu porodu i u pacientek po myomektomii.

Ultrazvukové vyšetření je na našem pracovišti považováno za diagnostickou metodu 1.volby. V souboru byla AD diagnostikována sonograficky pouze v 37 případech (67.3 %), což může být

připisováno nezkušenosti lékařů v minulých letech. Při nejasnosti nálezu doplňujeme magnetickou rezonancí (Dueholm a Lundorf, 2007). Dle výsledků metaanalýzy z roku 2009 dosahuje ultrazvuková detekce adenomyózy 82.5 % senzitivity a 84.6 % specificity (Meredith et al., 2009).

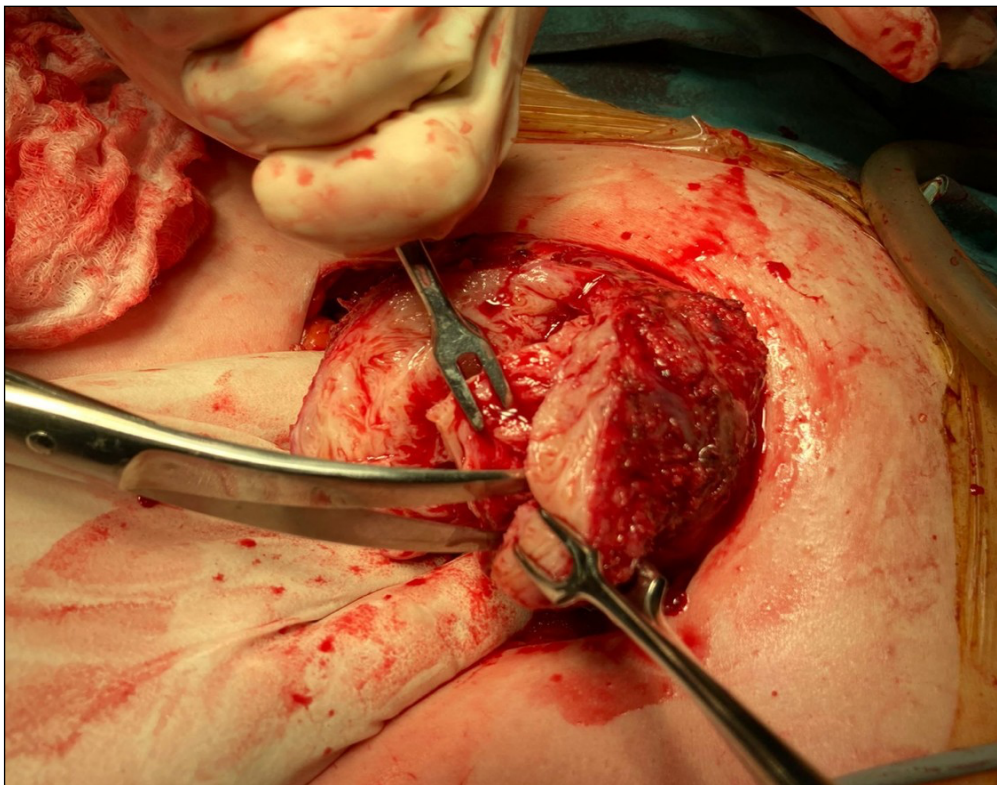
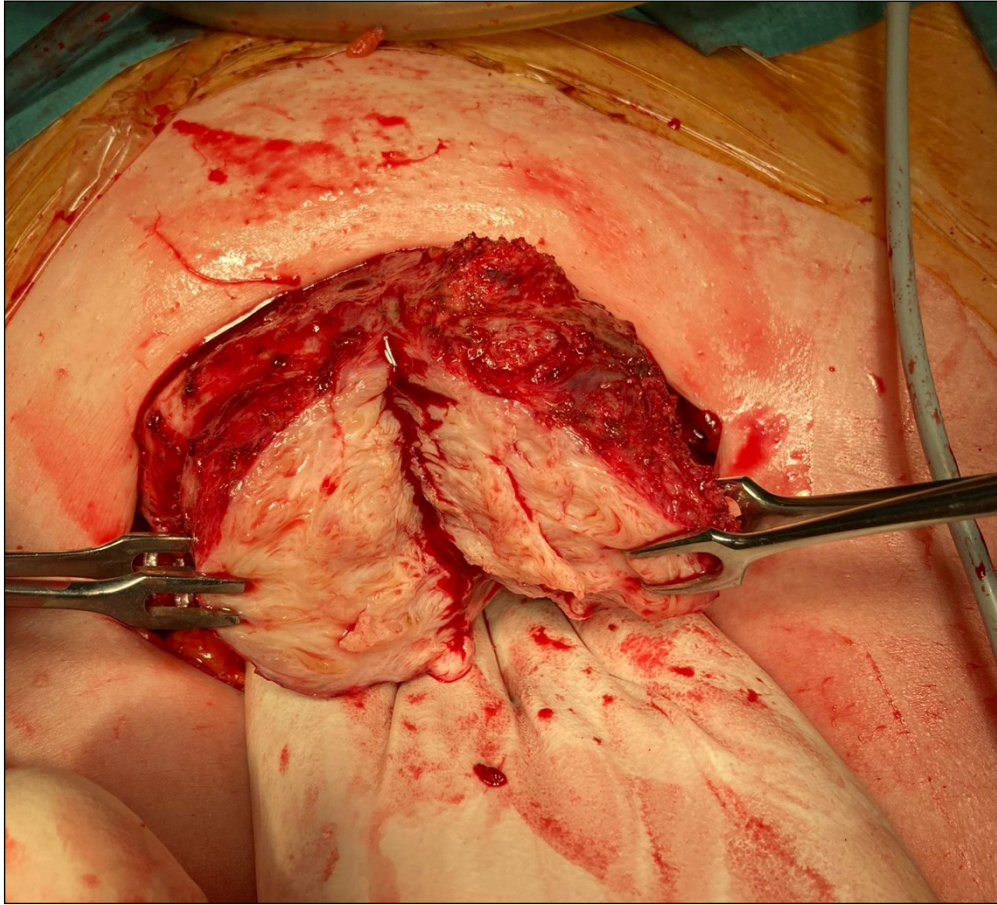
Adenomyóza je často asociována s endometriózou. Jejich etiopatogeneze je však nejspíše odlišná, tudíž ne všechny pacientky s ETRS mají zároveň adenomyózu dělohy. Tomu odpovídají i naše výsledky v tabulce 7. V případě peroperačního nálezu ETRS byla ložiska eradikována, abychom předešli negativnímu vlivu na fertilitu. Vliv cytoredukční resekce adenomyózy na reprodukci žen tedy není zcela objasněn. Nicméně je prokázáno její příznivé působení na bolesti a krvácení (Douay-Hauser et al., 2011). V této studii jsme se pokusili porovnat dva různé dělohu zachovávající výkony na myometriu a zároveň vyhodnotit jejich vliv na reprodukci žen. Myomektomie je v porovnání s cytoredukční resekci adenomyózy považována za technicky snadnější. Také její vliv na reprodukci je více v literatuře popsán. Adenomyomektomie se v posledních letech dostává do popředí a více autorů se snaží objasnit její vliv na fertilitu. Vzhledem k podobnosti těchto chirurgických výkonů jsme se rozhodli porovnat tyto dvě operace na myometriu a vyhodnotit jejich vliv na reprodukci.

#### **Obrázek 7: Laparoskopická adenomyomektomie – cytoredukční resekce adenomyózy**





**Obrázek 8: Laparotomický přístup – cytoredukční resekce difúzní formy adenomyózy**



## 6.2 Přínosy a limity studie

Technicky náročné výkony na děloze patří bezesporu k hlavním tématům v oblasti reprodukční chirurgie.

Dle dostupných zdrojů se jedná o první studii porovávající chirurgickou terapii adenomyózy a děložních myomů s primárním zaměřením na následnou fertilitu. Přestože by výsledky naší studie mohly být považovány kvůli odlišným charakteristikám onemocnění za kontroverzní, zjištění jsou zajímavá a mohla by přispět k navržení algoritmu léčby žen s těžkou formou adenomyózy a neúspěšně léčenou sterilitou.

Tato studie má několik limitací. Počet pacientek v obou skupinách je nízký, což plyne z mimořádně ojedinělého operačního výkonu. Další slabou stránkou je retrospektivita studie. Zvláště v oblasti reprodukčních dat zde nejsou zohledněny všechny faktory, které mohou ovlivnit neplodnost ženy: mužské faktory, přítomnost ETRS, rozsah onemocnění či různý způsob IVF léčby.

## 7. ZÁVĚR

Cílem této práce bylo podpoření dat zaměřených na bezpečnost a proveditelnost fertilitu šetřících operačních výkonů na myometriu. Dle dostupných dat je toto první studie zaměřená na porovnání reprodukčních a klinických výsledků žen po adenomyomektomii a myomektomii. Cytoredukční resekce adenomyózy se zdá být vhodnou metodou především u pacientek s neúspěšně léčenou sterilitou, těžkou formou adenomyózy, a především plány na těhotenství. V porovnání s myomektomií, je u adenomyomektomie vyšší riziko konverze laparoskopicky vedeného operačního zákroku na laparotomii, otevření dutiny děložní a delší operační doby. Nicméně porovnáním těchto dvou operačních metod jsme nezjistili žádné signifikantně důležité rozdíly v reprodukčních výsledcích. Po vyselektování žen s těžkou difúzní formou adenomyózy byla frekvence gravidit u žen po adenomyomektomii v porovnání s ženami po myomektomii významně nižší (12/23, 52% vs. 23/24, 96%,  $p < .01$ ). Tomu také odpovídá charakter a rozsah infiltrace myometria patologickou tkání. Také proporce gravidit dosažená pomocí mimotělního oplodnění byla významně vyšší ve skupině s difúzní adenomyózou.

Naši práci považujeme pouze za preliminární. Získaná data položila základní otázku definování léčebného postupu u žen s AD, které plánují graviditu. Ale abychom byli schopni položené otázky přesněji zodpovědět, stala se tato práce podkladem nově připravované prospektivní studie *REAdMe – Fertility limiting diseases of pelvic organs and their influence on receptivity of endometrial cavity: prospective clinical trial*.

Hlavním cílem tohoto projektu je prozkoumání vlivu benigních děložních patologií (adenomyózy a myomatózy) postihující myometrium a hluboké infiltrující endometriózy na receptivitu endometria. Analýza receptivity endometria na základě technologie založené na microarray je studována již po desetiletí (Byron et al., 2016). Tato precizní diagnostika pomocí sekvenování RNA umožňuje objektivní určení časově omezeného období, kdy je endometrium ženy vnímavé k embryu, tzv. implantační okno (WOI – window of implantation) (Ruiz-Alonso et al., 2021). Je prokázáno, že embryotransfer prováděný u žen s předchozí analýzou receptivity endometria, vede k signifikantně vyšší úspěšnosti dosažení gravidity (pregnancy rate) a počtu živě narozených dětí (birth rate) (Simón et al., 2021). Adenomyóza i děložní myomatóza nejspíše zásadně ovlivňují receptivitu endometria. Existuje omezené množství studií

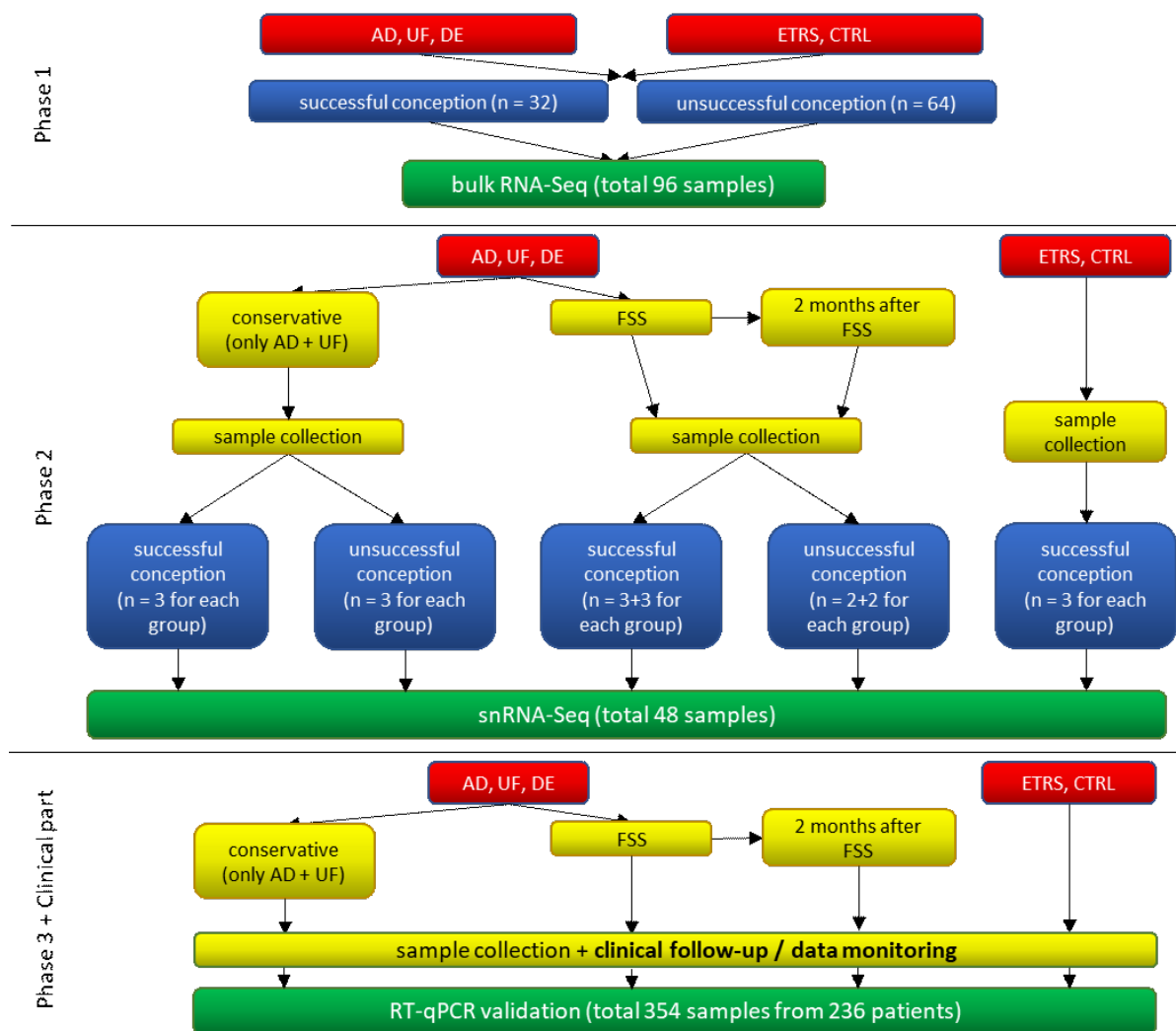
analyzující vliv myomů či adenomyózy na receptivitu endometria. Většina z nich se zabývá podskupinou genů jako HOXA 10, 11 nebo LIF (Fischer et al., 2011; Guo et al., 2018; Xiao et al., 2010; Yen et al., 2017). Nicméně je zde nedostatek studií týkajících se přímého vlivu chirurgického odstranění patologické tkáně na receptivitu endometria. Operační odstranění by mohlo mít vliv na zvýšení pravděpodobnosti otěhotnění u žen léčených pro neplodnost. Projekt bude mít dvě hlavní části, a to laboratorní a klinickou. V laboratorní části budou analyzovány parametry receptivity endometria u žen s myomatózou – skupina UF, adenomyózou – skupina AD, hlubokou infiltrující endometriózou – skupina DE. Tyto výsledky budou porovnány se zdravou kontrolní skupinou a se skupinou s mírnou peritoneální endometriózou (bez přítomnosti UF a AD) a také se skupinou žen po operaci. Cílem této části bude charakterizace vlastností endometria a jeho změn, které vedou ke ztrátě vnímavosti sliznice k implantaci embrya (laboratorní část projektu bude mít tři fáze: předběžný screening, jednojaderné RNA-Seq a validace vzorku).

Ženy, které nepodstoupí fertilitu zachovávající výkon, budou referovány přímo do centra asistované reprodukce k in vitro fertilizaci. Vzorky endometria budou odebrány hysteroskopicky během plánované operace (před provedením resekce adenomyózy, myomektomií), 2 měsíce po výkonu nebo před provedením IVF u skupiny přímo referované k IVF. Follow up pacientek bude probíhat po dobu jednoho roku.

Očekávané výsledky studie:

- definování nových markerů charakteristických pro receptivitu endometria důležitých pro fertilitu ženy
- prokázání nebo vyvrácení vlivu myomektomie či cytoredukční resekce adenomyózy na receptivitu endometria
- definování algoritmu léčby pacientek s myomatózou či adenomyózou, které plánují graviditu

Obrázek 9: Schématické znázornění projektu



**Figure 1: Schematic summary of the project.** FSS – Fertility Saving Surgery

Pozn.: AD – adenomyosis – skupina žen s adenomyózou, UF - uterine fibroid - skupina žen s myomy, DE - deep infiltrating endometriosis - skupina žen s hlubokou infiltrující endometriózou, ETRS - skupina žen s peritoneální endometriózou, CTRL - kontrolní skupina zdravých žen

## 7. LITERATURA

1. Aharoni A, Reiter A, Golan D, Paltiely Y, Sharf M. Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988 May;95(5):510-3.
2. Al Jama FE. Management of adenomyosis in subfertile women and pregnancy outcome. *Oman Med J.* 2011 May;26(3):178-81.
3. Ali M, Chen HY, Chiang YF, Badary OA, Hsia SM, Al-Hendy A. An evaluation of relugolix/estradiol/norethindrone acetate for the treatment of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. *Expert Opin Pharmacother.* 2022 Mar;23(4):421-429.
4. Anneveldt KJ, van 't Oever HJ, Nijholt IM, Dijkstra JR, Hehenkamp WJ, Veersema S, Huirne JAF, Schutte JM, Boomsma MF. Systematic review of reproductive outcomes after High Intensity Focused Ultrasound treatment of uterine fibroids. *Eur J Radiol.* 2021 Aug;141:109801.
5. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jan;188(1):100-7.
6. Barakat EE, Bedaiwy MA, Zimberg S, Nutter B, Nosseir M, Falcone T. Robotic-assisted, laparoscopic, and abdominal myomectomy: a comparison of surgical outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011 Feb;117(2 Pt 1):256-266.
7. Bedient CE, Magrina JF, Noble BN, Kho RM. Comparison of robotic and laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Dec;201(6):566.e1-5.
8. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, Uzan S. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod.* 2001 Nov;16(11):2427-33.
9. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018 Mar;109(3):389-397.
10. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2003 Jul;50(1):48-59.
11. Bortoletto P, Hariton E, Gargiulo AR. The evolution of myomectomy: from laparotomy to minimally invasive surgery. *BJOG.* 2018 Apr;125(5):586.

12. Brosens J, Verhoeven H, Campo R, Gianaroli L, Gordts S, Hazekamp J, Hägglund L, Mardesic T, Varila E, Zech J, Brosens I. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod.* 2004 Feb;19(2):352-6.
13. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981 Oct;36(4):433-45.
14. Burov AK, High-intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumours. *Dokl Akad Nauk SSSR*, 1956. 106: p. 239–41.
15. Byron SA, Van Keuren-Jensen KR, Engelthaler DM, Carpten JD, Craig DW. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: opportunities and challenges. *Nat Rev Genet.* 2016 May;17(5):257-71.
16. Capozzi VA, Scarpelli E, Armano G, Monfardini L, Celardo A, Munno GM, Fortunato N, Vagnetti P, Schettino MT, Grassini G, Labriola D, Loreto C, Torella M, Cianci S. Update of Robotic Surgery in Benign Gynecological Pathology: Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2022 Apr 17;58(4):552.
17. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol.* 2006 Feb;22(2):106-9.
18. Cermik D, Arici A, Taylor HS. Coordinated regulation of HOX gene expression in myometrium and uterine leiomyoma. *Fertil Steril.* 2002 Nov;78(5):979-84.
19. Critchley HO, Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF. Progestin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod.* 1998 May;13(5):1210-7.
20. De Gasperis-Brigante C, Singh SS, Vilos G, Kives S, Murji A. Pregnancy Outcomes Following Ulipristal Acetate for Uterine Fibroids: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Aug;40(8):1066-1076.e2.
21. Dehbozorgi A, Frenette A, Alli A, Ash R, Rohr A. Uterine artery embolization: background review, patient management, and endovascular treatment. *Journal of Radiology Nursing.* 2021 Mar 1;40(1):44-8.
22. Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update.* 2003 Mar-Apr;9(2):139-47.
23. Dixon D, Parrott EC, Segars JH, Olden K, Pinn VW. The second National Institutes of Health International Congress on advances in uterine leiomyoma research:

- conference summary and future recommendations. *Fertil Steril*. 2006 Oct;86(4):800-6.
24. Dobrotwir A, Pun E. Clinical 24 month experience of the first MRgFUS unit for treatment of uterine fibroids in Australia. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012 Aug;56(4):409-16.
  25. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1424-30.
  26. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumayer E; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):409-20.
  27. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):665-686.
  28. Donnez J. Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy? *Fertil Steril*. 2018 Sep;110(4):593-595.
  29. Donnez J, Dolmans MM. Hormone therapy for intramural myoma-related infertility from ulipristal acetate to GnRH antagonist: a review. *Reprod Biomed Online*. 2020 Sep;41(3):431-442.
  30. Douay-Hauser N, Yazbeck C, Walker F, Luton D, Madelenat P, Koskas M. Infertile women with deep and intraperitoneal endometriosis: comparison of fertility outcome according to the extent of surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 Sep-Oct;18(5):622-8.
  31. Dubuisson JB, Fauconnier A, Deffarges JV, Norgaard C, Kreiker G, Chapron C. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod*. 2000 Apr;15(4):869-73.
  32. Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Dec;19(6):505-12.
  33. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 1998 Oct;70(4):687-91.
  34. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/ulipristal-acetate-5-mg-uterine-fibroids-not-be-used-during-ongoing-review-liver-injury-risk>. 2020



35. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Apr;37(4):471-9.
36. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Jul;28(5):655-81.
37. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 1995 Oct;10(10):2576-8.
38. Fernandez AM, Drakopoulos P, Rosetti J, Uvin V, Mackens S, Bardhi E, De Vos M, Camus M, Tournaye H, De Brucker M. IVF in women aged 43 years and older: a 20-year experience. *Reprod Biomed Online.* 2021 Apr;42(4):768-773.
39. Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1;95(3):1133-6.
40. Firouznia K, Ghanaati H, Sanaati M, Jalali AH, Shakiba M. Pregnancy after uterine artery embolization for symptomatic fibroids: a series of 15 pregnancies. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jun;192(6):1588-92.
41. Flyckt R, Soto E, Nutter B, Falcone T. Comparison of Long-Term Fertility and Bleeding Outcomes after Robotic-Assisted, Laparoscopic, and Abdominal Myomectomy. *Obstet Gynecol Int.* 2016;2016:2789201.
42. Fraser IS. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. *Contraception.* 2010 Nov;82(5):396-403.
43. Fröling V, Kröncke TJ, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Collettini F, Hamm B, Beck A. Technical eligibility for treatment of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014 Apr;37(2):445-50.
44. Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Ishimaru T. Modified reduction surgery for adenomyosis. A preliminary report of the transverse H incision technique. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;57(3):132-8.
45. Fujishita AH, Kitajima M, Matsumoto Y, Satoh H, Masuzaki H. Shikyusenkinsho to shikyu no onzon-chiryō. Uterine adenomyosis and uterine preservation treatment. *J. Obstet. Gynecol. Pract.* 2010;59:769-76.

46. Galliano D, Bellver J, Díaz-García C, Simón C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update*. 2015 Jan-Feb;21(1):13-38.
47. Gargiulo AR, Srouji SS, Missmer SA, Correia KF, Vellinga TT, Einarsson JI. Robot-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug;120(2 Pt 1):284-91.
48. Gobern JM, Rosemeyer CJ, Barter JF, Steren AJ. Comparison of robotic, laparoscopic, and abdominal myomectomy in a community hospital. *JSLs*. 2013 Jan-Mar;17(1):116-20.
49. Guise JM, McDonagh MS, Osterweil P, Nygren P, Chan BK, Helfand M. Systematic review of the incidence and consequences of uterine rupture in women with previous caesarean section. *BMJ*. 2004 Jul 3;329(7456):19-25.
50. Guo SW, Mao X, Ma Q, Liu X. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):231-240.
51. Guo S, Li Z, Yan L, Sun Y, Feng Y. GnRH agonist improves pregnancy outcome in mice with induced adenomyosis by restoring endometrial receptivity. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jun 7;12:1621-1631.
52. Gupta S, Talaulikar VS, Onwude J, Manyonda I. A pilot study of Foley's catheter balloon for prevention of intrauterine adhesions following breach of uterine cavity in complex myoma surgery. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Oct;288(4):829-32.
53. Hamada M, Horikawa M, Ensaka C, Enomoto M, Ishii R, Toriumi R, Tachibana N, Taketani Y. A novel orally active gonadotropin-releasing hormone antagonist, relugolix, is a potential substitute for injectable GnRH antagonists in controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology. *Reprod Med Biol*. 2021 Nov 12;21(1):e12424.
54. Hammoud AO, Asaad R, Berman J, Treadwell MC, Blackwell S, Diamond MP. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *J Minim Invasive Gynecol*. 2006 Sep-Oct;13(5):386-90.
55. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, Hehenkamp WJK, Groenman F, De Bruyn C, Rasmussen C, Lazzeri L, Jokubkiene L, Jurkovic D, Naftalin J, Tellum T, Bourne T, Timmerman D, Huirne JAF. Consensus on

- revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Jul;60(1):118-131.
56. Hassanin AI, Youssef AA, Yousef AM, Ali MK. Comparison of dienogest versus combined oral contraceptive pills in the treatment of women with adenomyosis: A randomized clinical trial. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Aug;154(2):263-269.
57. Hayden C. GnRH analogues: applications in assisted reproductive techniques. *Eur J Endocrinol.* 2008 Dec;159 Suppl 1:S17-25.
58. Healy DL. Impact of uterine fibroids on ART outcome. *Environ Health Perspect.* 2000 Oct;108 Suppl 5:845-7.
59. Hirata JD, Moghissi KS, Ginsburg KA. Pregnancy after medical therapy of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 1993 Feb;59(2):444-5.
60. Hlinecká Kristýna, Lisá Zdeňka, Boudová Barbora, Richtárová Adéla, Mára Michal, Kužel David, Fanta Michael. Uterus sparing surgery in adenomyosis and its impact on reproductive outcomes. *Ceska Gynekol.* 2022;87(4):282-288.
61. Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril.* 2010 Jun;94(1):324-30.
62. Horák P, Mára M, Dundr P, Kubínová K, Haslík L, Kuzel D. Ischemizující metody léčby děložních myomů [Methods using ischemia in uterine fibroids treatment]. *Ceska Gynekol.* 2009 Aug;74(4):262-8.
63. Hricak H, Alpers C, Crooks LE, Sheldon PE. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *AJR Am J Roentgenol.* 1983 Dec;141(6):1119-28.
64. Huang FJ, Kung FT, Chang SY, Hsu TY. Effects of short-course buserelin therapy on adenomyosis. A report of two cases. *J Reprod Med.* 1999 Aug;44(8):741-4.
65. Huang X, Huang Q, Chen S, Zhang J, Lin K, Zhang X. Efficacy of laparoscopic adenomyomectomy using double-flap method for diffuse uterine adenomyosis. *BMC Womens Health.* 2015;15:24.
66. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Nov;89(11):1374-84.
67. Chen LF, Greene WC. Shaping the nuclear action of NF-kappaB. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004 May;5(5):392-401.

68. Chu LH, Liao CC, Liew PL, Chen CW, Su PH, Wen KC, Lai HC, Huang RL, Chen LY. Epigenomic Analysis Reveals the KCNK9 Potassium Channel as a Potential Therapeutic Target for Adenomyosis. *Int J Mol Sci.* 2022 May 26;23(11):5973.
69. Ikkena DE, Bulun SE. Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function. *Reprod Sci.* 2018 May;25(5):635-643.
70. Indrielle-Kelly T, Frühauf F, Burgetová A, Fanta M, Fischerová D. Diagnosis of endometriosis 1st part - Overview of diagnostic approaches. *Ceska Gynekol.* 2019 Summer;84(4):252-259.
71. Irahara M, Maejima Y, Shinbo N, Yamauchi Y, Mizunuma H. Ulipristal acetate for Japanese women with symptomatic uterine fibroids: A double-blind, randomized, phase II dose-finding study. *Reprod Med Biol.* 2019 Oct 30;19(1):65-74.
72. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, Rademaker AW, Kasai T, Inoue M, Usui H, Shozu M, Bulun SE. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1752-6.
73. Jiang Z, Li Q, Li W, Zhu X, Jiang J, Chen L, He S, Xue M, Ye M, Li X. A comparative analysis of pregnancy outcomes of patients with uterine fibroids after high intensity focused ultrasound ablation and laparoscopic myomectomy: a retrospective study. *Int J Hyperthermia.* 2021;38(1):79-84.
74. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet.* 2001 Mar;18(3):139-43.
75. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, Osteen K, Lessey BA, Giudice LC. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology.* 2003 Jul;144(7):2870-81.
76. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Mar;160(3):637-41.
77. Kayisli UA, Mahutte NG, Arici A. Uterine chemokines in reproductive physiology and pathology. *Am J Reprod Immunol.* 2002 Apr;47(4):213-21.
78. Kho KA, Chen JS, Halvorson LM. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Adenomyosis. *JAMA.* 2021 Jul 13;326(2):177-178.

79. Kim JK, Shin CS, Ko YB, Nam SY, Yim HS, Lee KH. Laparoscopic assisted adenomyomectomy using double flap method. *Obstet Gynecol Sci.* 2014 Mar;57(2):128-35. doi: 10.5468/ogs.2014.57.2.128.
80. Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F. Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility? *Fertil Steril.* 2014 Sep;102(3):802-807.e1.
81. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegratz I, Schlichter S, Menzel C, Doebert N, Gruenwald F, Vogl TJ, Gaetje R, Rody A, Siebzehnuebl E, Kunz G, Leyendecker G, Kaufmann M. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis--a cause for infertility. *BJOG.* 2006 Aug;113(8):902-8.
82. Kounidas G, Kastora SL, Barnott E, Black L, Robinson-Burke T, Gould A, Morgan D, Urquhart G, Poobalan A, Jack A. Efficacy of ulipristal acetate in women with fibroid induced menorrhagia: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Nov;50(9):102173.
83. Козаченко ИФ, Файзуллина НМ, Щеголев АИ, Адамян ЛВ. Рецептивность эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием до и после оперативного лечения. *Акушерство и гинекология.* 2020(11):147-58.
84. Kroencke TJ, Scheurig C, Lampmann LE, Boekkooi PF, Kissner L, Kluner C, Weichert W, Hamm B, Lohle PN. Acrylamido polyvinyl alcohol microspheres for uterine artery embolization: 12-month clinical and MR imaging results. *J Vasc Interv Radiol.* 2008 Jan;19(1):47-57.
85. Kunz G, Noe M, Herbertz M, Leyendecker G. Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle: effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin. *Hum Reprod Update.* 1998 Sep-Oct;4(5):647-54.
86. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2000 Jan;15(1):76-82.
87. Kuo HH, Weng CH, Jaiswal A, Wu KY, Wang CJ, Lee CL, Yen CF. Performing laparoscopic adenomyomectomy with the four-petal method. *Fertil Steril.* 2020 Dec;114(6):1352-1354.
88. Lazzeri L, Morosetti G, Centini G, Monti G, Zupi E, Piccione E, Exacoustos C. A sonographic classification of adenomyosis: interobserver reproducibility in the

- evaluation of type and degree of the myometrial involvement. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):1154-1161.e3.
89. Lee JK, Gersell DJ, Balfe DM, Worthington JL, Picus D, Gapp G. The uterus: in vitro MR-anatomic correlation of normal and abnormal specimens. *Radiology*. 1985 Oct;157(1):175-9.
90. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med*. 2021 Jan;38(1):10-18.
91. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG*. 2002 Oct;109(10):1097-108.
92. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update*. 1998 Sep-Oct;4(5):752-62.
93. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Oct;280(4):529-38.
94. Leyendecker G, Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR). *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2011 Mar 1;5(2):125-42.
95. Lin J, Sun C, Zheng H. Gonadotropin-releasing hormone agonists and laparoscopy in the treatment of adenomyosis with infertility. *Chin Med J (Engl)*. 2000 May;113(5):442-5.
96. Liu JH, Soper D, Lukes A, Gee P, Kimble T, Kroll R, Mallick M, Chan A, Gillard P, Harrington A, Sniukiene V, Shulman LP. Ulipristal Acetate for Treatment of Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2018 Nov;132(5):1241-1251.
97. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, Votino R, Dolmans MM, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1404-9.
98. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AE. A NEW METHOD FOR THE GENERATION AND USE OF FOCUSED ULTRASOUND IN EXPERIMENTAL BIOLOGY. *J Gen Physiol*. 1942 Nov 20;26(2):179-93.

99. Mara M, Boudova B, Lisa Z, Andrasova M, Dundr P, Kuzel D. Laparoscopic myomectomy after or without pre-treatment with ulipristal acetate. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2021 Feb;30(1):55-62.
100. Mara M, Kubinova K. Embolization of uterine fibroids from the point of view of the gynecologist: pros and cons. *Int J Womens Health.* 2014 Jun 20;6:623-9.
101. Mara M, Kubinova K, Maskova J, Horak P, Belsan T, Kuzel D. Uterine artery embolization versus laparoscopic uterine artery occlusion: the outcomes of a prospective, nonrandomized clinical trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Oct;35(5):1041-52.
102. Marelli G, Codegoni AM, Bizzi A. Estrogen and progesterone receptors in leiomyomas and normal uterine tissues during reproductive life. *Acta Eur Fertil.* 1989 Jan-Feb;20(1):19-22.
103. Marques ALS, Andres MP, Kho RM, Abrão MS. Is High-intensity Focused Ultrasound Effective for the Treatment of Adenomyosis? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Feb;27(2):332-343.
104. Matsushima T, Akira S, Yoneyama K, Takeshita T. Recurrence of uterine adenomyosis after administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and the efficacy of dienogest. *Gynecol Endocrinol.* 2020 Jun;36(6):521-524.
105. McCarthy S, Scott G, Majumdar S, Shapiro B, Thompson S, Lange R, Gore J. Uterine junctional zone: MR study of water content and relaxation properties. *Radiology.* 1989 Apr;171(1):241-3.
106. McLucas B. Pregnancy following uterine artery embolization: an update. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2013 Feb;22(1):39-44.
107. Mehasseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertil Steril.* 2010 May 1;93(7):2130-6.
108. Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jul;201(1):107.e1-6.
109. Monleón J, Martínez-Varea A, Galliano D, Pellicer A. Successful pregnancy after treatment with ulipristal acetate for uterine fibroids. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014;2014:314587.

110. Murad K. Spontaneous Pregnancy Following Ulipristal Acetate Treatment in a Woman with a Symptomatic Uterine Fibroid. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016 Jan;38(1):75-9.
111. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Apr;113(1):3-13.
112. Nagata C, Yanagida S, Okamoto A, Morikawa A, Sugimoto K, Okamoto S, Ochiai K, Tanaka T. Risk factors of treatment discontinuation due to uterine bleeding in adenomyosis patients treated with dienogest. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Apr;38(4):639-44.
113. Neiger R, Sonek JD, Croom CS, Ventolini G. Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas. *J Reprod Med.* 2006 Sep;51(9):671-4.
114. Nelson JR, Corson SL. Long-term management of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist: a case report. *Fertil Steril.* 1993 Feb;59(2):441-3.
115. Nezhat C, Nezhat F, Silfen SL, Schaffer N, Evans D. Laparoscopic myomectomy. *Int J Fertil.* 1991 Sep-Oct;36(5):275-80.
116. Nezhat C, Lavie O, Hsu S, Watson J, Barnett O, Lemyre M. Robotic-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy--a retrospective matched control study. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):556-9.
117. Novellas S, Chassang M, Delotte J, Toullalan O, Chevallier A, Bouaziz J, Chevallier P. MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 May;196(5):1206-13.
118. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun 23;2:16043.
119. Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online.* 2011 Jan;22(1):94-9.
120. Osuga Y, Enya K, Kudou K, Tanimoto M, Hoshiai H. Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuprorelin Injections for Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2019 Mar;133(3):423-433.



121. Ozaki T, Takahashi K, Okada M, Kurioka H, Miyazaki K. Live birth after conservative surgery for severe adenomyosis following magnetic resonance imaging and gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Int J Fertil Womens Med.* 1999 Sep-Oct;44(5):260-4.
122. Özbaşı E, Güngör M. Comparison of perioperative outcomes among robot-assisted, conventional laparoscopic, and abdominal/open myomectomies. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2021 Dec 6;22(4):312-318.
123. Palimaka S, Blackhouse G, Goeree R. Capsule Endoscopy in the Assessment of Obscure Gastrointestinal Bleeding: An Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2015 Feb 1;15(2):1-32.
124. Park MJ, Kim YS, Rhim H, Lim HK. Safety and therapeutic efficacy of complete or near-complete ablation of symptomatic uterine fibroid tumors by MR imaging-guided high-intensity focused US therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2014 Feb;25(2):231-9.
125. Pinto Pabón I, Magret JP, Unzurrunzaga EA, García IM, Catalán IB, Cano Vieco ML. Pregnancy after uterine fibroid embolization: follow-up of 100 patients embolized using tris-acryl gelatin microspheres. *Fertil Steril.* 2008 Dec;90(6):2356-60.
126. Ponce C, Torres M, Galleguillos C, Sovino H, Boric MA, Fuentes A, Johnson MC. Nuclear factor kappaB pathway and interleukin-6 are affected in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Reproduction.* 2009 Apr;137(4):727-37.
127. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5 Suppl):S125-30.
128. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009 Apr;91(4):1215-23.
129. Quinn SD, Gedroyc WM. Thermal ablative treatment of uterine fibroids. *Int J Hyperthermia.* 2015 May;31(3):272-9.
130. Ramzy AM, Sattar M, Amin Y, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod.* 1998 Jan;13(1):198-202.
131. Ravina JH, Vigneron NC, Aymard A, Le Dref O, Merland JJ. Pregnancy after embolization of uterine myoma: report of 12 cases. *Fertil Steril.* 2000 Jun;73(6):1241-3.

132. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, Merland JJ. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet*. 1995 Sep 9;346(8976):671-2.
133. Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2010 Apr;93(6):2027-34.
134. Rikhraj K, Tan J, Taskin O, Albert AY, Yong P, Bedaiwy MA. The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on Live Birth Rate in *In Vitro* Fertilization Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Feb;29(2):210-219.
135. Rokitansky CV. Ueber Uterusdrusen-neubildung in Uterus and Ovariul Sarcomen. *Z Gesellschaft Aerzte Wien*. 1860;16:577.
136. Ruhnke H, Eckey T, Bohlmann MK, Beldoch MP, Neumann A, Agic A, Hägele J, Diedrich K, Barkhausen J, Hunold P. MR-guided HIFU treatment of symptomatic uterine fibroids using novel feedback-regulated volumetric ablation: effectiveness and clinical practice. *Rofo*. 2013 Oct;185(10):983-91.
137. Ruiz-Alonso M, Valbuena D, Gomez C, Cuzzi J, Simon C. Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions. *Hum Reprod Open*. 2021 Apr 14;2021(2):hoab011.
138. Sabbioni L, Petraglia F, Luisi S. Non-contraceptive benefits of intrauterine levonorgestrel administration: why not? *Gynecol Endocrinol*. 2017 Nov;33(11):822-829.
139. Sakamoto Y, Harada T, Horie S, Iba Y, Taniguchi F, Yoshida S, Iwabe T, Terakawa N. Tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 (IL-8) expression in endometriotic stromal cells, probably through nuclear factor-kappa B activation: gonadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced IL-8 expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):730-5.
140. Salama SA, Kamel MW, Botting S, Salih SM, Borahay MA, Hamed AA, Kilic GS, Saeed M, Williams MY, Diaz-Arrastia CR. Catechol-o-methyltransferase expression and 2-methoxyestradiol affect microtubule dynamics and modify steroid receptor signaling in leiomyoma cells. *PLoS One*. 2009 Oct 7;4(10):e7356.

141. Saremi A, Bahrami H, Salehian P, Hakak N, Pooladi A. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reprod Biomed Online*. 2014 Jun;28(6):753-60.
142. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, Takeuchi T, Mita S, Imada K, Kato S, Mizuguchi K. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*. 2008 Feb;73(2):222-31.
143. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Feb;112(2):126-30.
144. Scoutt LM, McCauley TR, Flynn SD, Luthringer DJ, McCarthy SM. Zonal anatomy of the cervix: correlation of MR imaging and histologic examination of hysterectomy specimens. *Radiology*. 1993 Jan;186(1):159-62.
145. Serres-Cousine O, Kuijper FM, Curis E, Atashroo D. Clinical investigation of fertility after uterine artery embolization. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Oct;225(4):403.e1-403.e22.
146. Sherwin JR, Freeman TC, Stephens RJ, Kimber S, Smith AG, Chambers I, Smith SK, Sharkey AM. Identification of genes regulated by leukemia-inhibitory factor in the mouse uterus at the time of implantation. *Mol Endocrinol*. 2004 Sep;18(9):2185-95.
147. Shim JI, Jo EH, Kim M, Kim MK, Kim ML, Yun BS, Seong SJ, Jung YW. A comparison of surgical outcomes between robot and laparoscopy-assisted adenomyomectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(18):e15466.
148. Simón C, Gomez C, Ruiz M, Mol BW, Valbuena D. Response to: Comments on the methodology of an endometrial receptivity array trial. *Reprod Biomed Online*. 2021 Jan;42(1):284.
149. Silva PD, Perkins HE, Schauburger CW. Live birth after treatment of severe adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 1994 Jan;61(1):171-2.
150. Sizzi O, Rossetti A, Malzoni M, Minelli L, La Grotta F, Soranna L, Panunzi S, Spagnolo R, Imperato F, Landi S, Fiaccamento A, Stola E. Italian multicenter study on

- complications of laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007 Jul-Aug;14(4):453-62.
151. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WM. Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids--the tissue effects of GnRH agonist pre-treatment. *Eur J Radiol*. 2006 Aug;59(2):163-7.
152. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):293-8.
153. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017 Sep;124(10):1501-1512.
154. Stewart EA, Nicholson WK, Bradley L, Borah BJ. The burden of uterine fibroids for African-American women: results of a national survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013 Oct;22(10):807-16.
155. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod*. 1998 Jan;13(1):192-7.
156. Strizhakov AN, Davydov AI. Miometréktoimii--metod vybora terapii bol'nykh adenomiozom v reproduktivnom periode [Myometrectomy--a method of choice for the therapy of adenomyosis patients in the reproductive period]. *Akush Ginekol (Mosk)*. 1995;(5):31-3. Russian.
157. Sun AJ, Luo M, Wang W, Chen R, Lang JH. Characteristics and efficacy of modified adenomyomectomy in the treatment of uterine adenomyoma. *Chin Med J (Engl)*. 2011 May;124(9):1322-6.
158. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril*. 2001 Feb;75(2):405-10.
159. Surrey ES, Minjarez DA, Schoolcraft WB. The incidence of aberrant endometrial alpha(v)beta(3) vitronectin expression in a high risk infertility population: could prolonged GnRH agonist therapy play a role? *J Assist Reprod Genet*. 2007 Nov;24(11):553-6.
160. Takeuchi A, Koga K, Miyashita M, Makabe T, Sue F, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Dec;207:157-161.

161. Takahashi Y, Takahashi M, Carpino N, Jou ST, Chao JR, Tanaka S, Shigeyoshi Y, Parganas E, Ihle JN. Leukemia inhibitory factor regulates trophoblast giant cell differentiation via Janus kinase 1-signal transducer and activator of transcription 3-suppressor of cytokine signaling 3 pathway. *Mol Endocrinol*. 2008 Jul;22(7):1673-81.
162. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kitano T, Kinoshita K. Laparoscopic adenomyomectomy and hysteroplasty: a novel method. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006 Mar-Apr;13(2):150-4.
163. Tan YH, Lethaby A. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 15;(11):CD010241.
164. Taylor HS. Fibroids: when should they be removed to improve in vitro fertilization success? *Fertil Steril*. 2018 May;109(5):784-785.
165. Tinelli A, Hurst BS, Hudelist G, Tsin DA, Stark M, Mettler L, Guido M, Malvasi A. Laparoscopic myomectomy focusing on the myoma pseudocapsule: technical and outcome reports. *Hum Reprod*. 2012 Feb;27(2):427-35.
166. Tinelli A, Favilli A, Lasmar RB, Mazzon I, Gerli S, Xue X, Malvasi A. The importance of pseudocapsule preservation during hysteroscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Dec;243:179-184.
167. Torre A, Fauconnier A, Kahn V, Limot O, Bussières L, Pelage JP. Fertility after uterine artery embolization for symptomatic multiple fibroids with no other infertility factors. *Eur Radiol*. 2017 Jul;27(7):2850-2859.
168. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installé AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De Moor B, Brölmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. 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 Sep;46(3):284-98.
169. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019 Mar 13;8:F1000 Faculty Rev-283.
170. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):398-405.

171. Van Praagh I. Conservative surgical treatment for adenomyosis uteri in young women: local excision and metroplasty. *Can Med Assoc J.* 1965 Nov 27;93(22):1174-5.
172. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 May;10(5):261-75.
173. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5926470.
174. Wagner JK, Dathe K, Schaefer C, Hoeltzenbein M. Ulipristal acetate and pregnancy outcome-an observational study. *Hum Reprod.* 2020 Apr 28;35(4):751-758.
175. Wallach EE, Buttram Jr. VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981; 36(4):433-445.
176. Wang CJ, Yuen LT, Chang SD, Lee CL, Soong YK. Use of laparoscopic cytoreductive surgery to treat infertile women with localized adenomyosis. *Fertil Steril.* 2006 Aug;86(2):462.e5-8.
177. Wang J, Huang C, Jiang R, Du Y, Zhou J, Jiang Y, Yan Q, Xing J, Hou X, Zhou J, Sun H, Yan G. Decreased Endometrial IL-10 Impairs Endometrial Receptivity by Downregulating HOXA10 Expression in Women with Adenomyosis. *Biomed Res Int.* 2018 Dec 31;2018:2549789.
178. Wang PH, Yang TS, Lee WL, Chao HT, Chang SP, Yuan CC. Treatment of infertile women with adenomyosis with a conservative microsurgical technique and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 2000 May;73(5):1061-2.
179. Wang PH, Liu WM, Fuh JL, Cheng MH, Chao HT. Comparison of surgery alone and combined surgical-medical treatment in the management of symptomatic uterine adenomyoma. *Fertil Steril.* 2009 Sep;92(3):876-885.
180. Wang PH, Fuh JL, Chao HT, Liu WM, Cheng MH, Chao KC. Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? *J Obstet Gynaecol Res.* 2009 Jun;35(3):495-502.
181. Wdowiak A. Commentary on the article "Pre-treatment with ulipristal acetate before ICSI procedure: a case report" published in *Menopause Review* 6/2013 (*Przegląd Menopauzalny* 2013; 6: 496-500). *Prz Menopauzalny.* 2014 May;13(2):150-1.

182. Wei Q, St Clair JB, Fu T, Stratton P, Nieman LK. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1686-91.
183. Worda C, Sator MO, Schneeberger C, Jantschev T, Ferlitsch K, Huber JC. Influence of the catechol-O-methyltransferase (COMT) codon 158 polymorphism on estrogen levels in women. *Hum Reprod*. 2003 Feb;18(2):262-6.
184. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H, Li KQ, Xie FL, Jin CB, Su HB, Gao GW. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol*. 2004 Feb;30(2):245-60.
185. Xiao Y, Sun X, Yang X, Zhang J, Xue Q, Cai B, Zhou Y. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in the endometrium and uterine flushing fluid of patients with adenomyosis during implantation window. *Fertil Steril*. 2010 Jun;94(1):85-9.
186. Xiao Y, Li T, Xia E, Yang X, Sun X, Zhou Y. Expression of integrin  $\beta 3$  and osteopontin in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Oct;170(2):419-22.
187. Yamanaka A, Kimura F, Kishi Y, Takahashi K, Suginami H, Shimizu Y, Murakami T. Progesterone and synthetic progestin, dienogest, induce apoptosis of human primary cultures of adenomyotic stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Aug;179:170-4.
188. Yen CF, Liao SK, Huang SJ, Tabak S, Arcuri F, Lee CL, Arici A, Petraglia F, Wang HS, Kayisli UA. Decreased Endometrial Expression of Leukemia Inhibitory Factor Receptor Disrupts the STAT3 Signaling in Adenomyosis During the Implantation Window. *Reprod Sci*. 2017 Aug;24(8):1176-1186.
189. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):483-490.e3.
190. Zhang P, Song K, Li L, Yukuwa K, Kong B. Efficacy of combined levonorgestrel-releasing intrauterine system with gonadotropin-releasing hormone analog for the treatment of adenomyosis. *Med Princ Pract*. 2013;22(5):480-3.
191. Zhu L, Chen S, Che X, Xu P, Huang X, Zhang X. Comparisons of the efficacy and recurrence of adenomyomectomy for severe uterine diffuse adenomyosis via laparotomy versus laparoscopy: a long-term result in a single institution. *J Pain Res*. 2019 Jun 27;12:1917-1924.

## 8. PŘÍLOHY

### 8.1 Seznam publikovaných článků a oceněná přednáška k tématu disertace

#### 8.1.1 Publikace v časopisech s IF se vztahem k tématu disertace

**Hlinecka K**, Mara M, Boudova B et al. Comparison of clinical and reproductive outcomes between adenomyomectomy and myomectomy. J Minim Invasive Gynecol. 2021 Oct 17: S1553-4650(21)01216-4. doi: 10.1016/j.jmig.2021.10.005. **IF 4.314 (Q1)**

Boudova B, **Hlinecka K**, Lisa Z et al. Hysteroscopic findings after laparoscopic and open myomectomy with or without uterine cavity breach: historical cohort study. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2021 Oct 20:1-8. doi: 10.1080/13645706.2021.1986542. **IF 2.442 (Q3)**

#### 8.1.2 Publikace v časopisech bez IF se vztahem k tématu disertace

**Hlinecká K**, Lisá Z, Boudová B a spol. Uterus sparing surgery in adenomyosis and its impact on reproductive outcomes. Ceska Gynekol. 2022 Summer;87(4):282-288.

**Hlinecká K**, Lisá Z, Boudová B a spol. Totální laparoskopická hysterektomie. Moderní gynekologie a porodnictví 28, 2021, č. 1

Mára M, **Hlinecká K**. Adenomyóza. Moderní gynekologie a porodnictví 28, 2021, č. 3, 326-332.

#### 8.1.3 Mezinárodní přednáška s oceněním se vztahem k tématu disertace

**Hlinecka K**, Mara M et al. Best Video of the SEUD Congress 2021, 12/2021 SEUD Congress 2021, 7th Congress of the society of endometriosis and uterine disorders. **Performing laparoscopic adenomyomectomy with four-petal method to treat women with severe adenomyosis.**



#### **8.1.4 Publikace v časopisech s IF bez vztahu k tématu disertace**

Bláha J, Nosková P, **Hlinecká K** et al. Surgical conditions with rocuronium versus suxamethonium in cesarean section: a randomized trial. *Int J Obstet Anesth.* 2020 Feb; 41:14-21. doi: 10.1016/j.ijoa.2019.08.005. **IF 2.603 (Q2)**

#### **8.1.5 Publikace v časopisech bez IF bez vztahu k tématu disertace**

**Hlinecká K**, Lisá Z, Richtárová A a spol. Intramyometrial pregnancy after hysteroscopic resection of retained products of conception - a case report. *Ceska Gynekol.* 2022;87(1):35-39.

**Hlinecká K**. Základy panoramatické hysteroskopie. In: Kužel D, Tóth D, Mára M a kolektiv, Komplikace hysteroskopie. 21.9.1 Vzduchová a plynová embolie, s.169.

**Hlinecká K**, Nižňanská B, Blaha J. Bezbolestný porod v roce 2016. *Praktická gynekologie*, 2016, vol. 20, s. 131-137. ISSN 1211-6645.

**Hlinecká K**, Bartošová T, Bláha J. Epidurální horečka. *Ceska Gynekol* 2021;86(5):1-7

**Hlinecká K**, Richtárová A, Lisá Z, Kužel D, Hanáček J. Parazitární leiomyomy: kazuistika a rešerže článků. *Ceska Gynekol* 2021; 86(6): 1–5

Richtárová A, **Hlinecká K**, Lisá Z a spol. Enhanced myometrial vascularity. *Ceska Gynekol.* 2022 Summer;87(4):249-254