

Die Adenomyose

Update 2018

Mittlerweile wird die Adenomyose, separiert von der Endometriose, als eigene Entität anerkannt; die frühere Bezeichnung als «Endometriosis interna» hat ihren Stellenwert verloren. Nun gilt es, ihre Pathophysiologie zu verstehen und insbesondere im klinischen Alltag die gestörte Junktionalzone der Adenomyose zu erkennen. Die Patientin ist über ihr Krankheitsbild aufzuklären; die richtigen Therapieoptionen sind anzubieten.

JULIANE HUTMACHER, PATRICK IMESCH, DANIEL FINK



Juliane Hutmacher



Patrick Imesch



Daniel Fink

Als Adenomyose bezeichnet man das Einwandern von endometrialen Drüsen und Stroma in das Myometrium. Eine Hyperplasie und Hypertrophie der umgebenden Myometriumzellen wird ebenfalls beobachtet, sodass es insgesamt zu einem vergrößerten Uterus sowie einer gestörten Junktionalzone kommt, welche vom basalen Endometrium sowie dem subendometrialen Myometrium gebildet wird (1, 2). Die Adenomyose kann diffus im gesamten Myometrium oder lokal in Form eines Adenomyoms vorkommen, wobei auch Mischformen beobachtet werden.

Eine definitive Diagnose ist erst am histologischen Präparat möglich. Dabei besteht allerdings keine universell gültige histologische Definition, was insgesamt zu unpräzisen Angaben der Inzidenz von 5–70% in der Literatur führt. Da die Diagnose häufig im Rahmen einer Hysterektomie gestellt wird, welche meistens in der vierten oder fünften Lebensdekade durchgeführt wird, erhalten wir zudem ein «verzerrtes» Patientinnenkollektiv mit einem höheren Durchschnittsalter. Rund 1% der betroffenen Patientinnen sind jünger als 40 Jahre, in diesen Fällen ist die reproduktive Phase der Frau betroffen (3).

Theorien zur Pathogenese

Zur Pathogenese der Adenomyose werden zurzeit verschiedene Theorien diskutiert. Man geht davon aus, dass eine Invagination respektive ein direktes

Einwandern des basalen Endometriums in das Myometrium stattfindet. Prädisponierend hierfür ist eine instabile Junktionalzone, welche beispielsweise durch vorangegangene intrauterine Eingriffe (Küretage bei Schwangerschaftsabbruch oder Abort), Schwangerschaften oder Myome entstehen kann. Es fehlt somit eine durchgängige anatomische und funktionale Zwischenschicht, die das Endometrium vom Myometrium trennt (4).

Eine weitere Theorie beruht auf Überlegungen, wonach eine Mutation des ektopischen intramyometralen Gewebes ursächlich sein könnte. Von Hufnagel und Kollegen wird zudem eine Stammzelltheorie postuliert, die multipotente Stammzellen aus dem Knochen als Ätiologie der Adenomyose sieht (2, 5–8).

Als Hauptrisikofaktor wird eine Östrogenexposition diskutiert. Dies lässt sich aus verkürzten Zyklen (≤ 24 Tage), einer frühen Menarche (≤ 10 Jahre), einem erhöhten BMI und einer hohen Parität unter Adenomyose-Patientinnen sowie einer möglichen Reaktivierung durch Tamoxifen schliessen (9). Die Einnahme einer kombinierten oralen Antikonzeption scheint hierbei eine untergeordnete Bedeutung zu haben (10).

Studien geben zusätzlich Hinweise auf eine veränderte Angiogenese und eine immunologische Schwäche (11). Dabei scheinen unter anderem das Interleukin IL-10 sowie der im Endometrium exprimierte Faktor RCAS1 eine wichtige Rolle zu spielen. Diese supprimieren vermutlich das körpereigene Immunsystem, sodass bei der Adenomyose ektope Herde im Myometrium bestehen können (12, 13).

Merkmale

Praxisrelevante Aspekte:

- auch bei jungen Patientinnen an Adenomyose denken
- die Junktionalzone erkennen und messen
- die Patientin über das Krankheitsbild aufklären
- bei prämenopausalen Patientinnen Fertilität thematisieren
- Therapie anbieten und Analgesie explizit besprechen.

Klinische Symptome

Bei den klinischen Symptomen steht der Schmerz im Fokus. Insgesamt 77% der Adenomyose-Patientinnen berichten von chronischen Unterbauchschmerzen, 25% von Dysmenorrhö und 7% von einer Dysparunie. In der Klinik präsentieren sich Patientinnen zudem häufig mit Blutungsstörungen wie Menorrhagie,

Metrorrhagie und Hypermenorrhö. Hierbei ist zu beachten, dass rund 30% der Patientinnen keine klinischen Symptome aufweisen (14).

Bei der gynäkologischen Untersuchung ist der Uterus bei alleiniger Adenomyose häufig globulär vergrößert, mobil, und die bimanuelle Untersuchung wird von der Patientin als schmerzhaft empfunden.

Eine gezielte gynäkologische Untersuchung unter Beachtung der im Folgenden beschriebenen Merkmale kann die Verdachtsdiagnose der Adenomyose präzisieren.

Adenomyose und Endometriose

Der Terminus der «Endometriosis interna» wurde weitgehend verlassen, und trotz Gemeinsamkeiten zwischen der Endometriose und der Adenomyose werden mehr und mehr Unterschiede beschrieben. Insbesondere auf molekularer und epigenetischer Ebene finden sich diverse Unterschiede in der Zusammensetzung der Immun- und Adhäsionsmoleküle, in der Zellproliferation und Apoptose sowie bei den Zytokinen und inflammatorischen Mediatoren (5, 15).

Zusammenfassend bestätigen diese Ergebnisse umso mehr, dass die Adenomyose ihre eigene Entität und Pathophysiologie hat. Die Risikofaktoren der Adenomyose und der Endometriose sind in *Tabelle 1* zusammengefasst.

Ein Fakt bleibt jedoch, dass die Endometriose in bis zu 22% zusammen mit der Adenomyose auftritt, was die Diagnose im klinischen Alltag erschwert. Bei gleichzeitig vorliegender Endometriose sind bei der gynäkologischen Untersuchung beispielsweise noduläre Veränderungen in der Scheide oder im Bereich der Lig. sacrouterina sowie eine eingeschränkte Mobilität auffällig (16).

Junktionalzone

Bei der Diagnostik liegt der Fokus auf der Junktionalzone, welche anatomisch gesehen vom basalen Endometrium sowie der innersten Schicht des Myometriums, dem subendometrialen Myometrium, gebildet wird. Verglichen mit den äusseren Schichten des Myometriums enthält diese Zone weniger Zellkerne, weniger extrazelluläre Matrix, einen niedrigeren Wassergehalt und eine geringere Muskelzell-dichte. Die Zusammensetzung verändert sich mit den Sexualhormonen im Blut und ist somit abhängig vom Menstruationszyklus, dem Menopausenstatus respektive von einer Hormonsubstitution, was sich jeweils in der Echogenität widerspiegelt (17, 18). Über die Physiologie der Junktionalzone ist wenig bekannt, wobei ein Einfluss auf die Uteruskontraktilität und die Invasion während der Plazentation beschrieben wird (19) (*Abbildung 1*).

Tabelle 1:

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Adenomyose mit direktem Vergleich zur Endometriose

Adenomyose	Endometriose
häufig vorgängige intrauterine Operationen	selten Narbenendometriose
hohe Parität	niedrige Parität
ältere Patientinnen	jüngere Patientinnen
frühe Menarche, kurze Zyklen	frühe Menarche, kurze Zyklen, lange Blutungen
hoher BMI	niedriger/normaler BMI

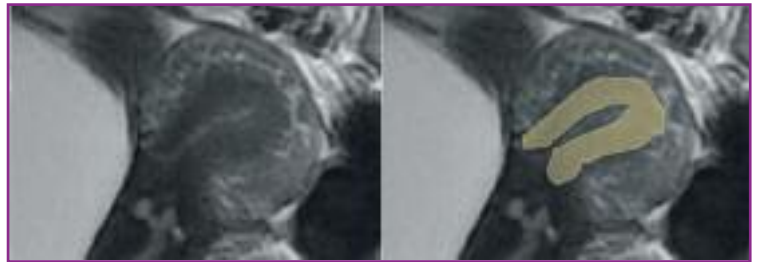


Abbildung 1: MRI Becken, T2. 44-jährige Patientin mit Adenomyose. Die Junktionalzone ist > 12 mm verbreitert, und es liegt eine deutliche Verdickung der Uterushinterwand vor. Die Junktionalzone ist gelb markiert.

Bildgebende diagnostische Möglichkeiten

Bezüglich der Bildgebung gibt es keinen Standard, der transvaginale Ultraschall ist aber in der Klinik die am häufigsten angewandte Methode. Die Sonografie bietet mit einer Sensitivität von 75–88% und einer Spezifität von 67–93% sehr gute diagnostische Optionen, welche durch Einsatz des 3-D-Modus noch verbessert werden können. (*Abbildung 2*).

Als spezifische Marker für die Adenomyose in der 3-D-Sonografie gelten eine Differenz in der Dicke der Junktionalzone ≥ 4 mm, eine Infiltration sowie Formveränderung dieser Zone. Sollten neben der Adenomyose noch Myome oder eine Endometriose vorliegen, ist die Diagnostik entsprechend erschwert.

Sonografie

Für den klinischen Alltag sind die wichtigsten Merkmale der 2-D-transvaginalen Sonografie (TVUS) in *Tabelle 2* zusammengefasst.

Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRI) ist ebenfalls eine gut untersuchte Technik, wobei sie im Vergleich zur TVUS die gleiche Sensitivität und Spezifität aufweist, jedoch eine Reproduzierbarkeit offeriert (20). Die Junktionalzone, welche im MRI als hypodense verbreiterte Zone definiert ist, ist bei dieser Methode am besten darstellbar. Misst sie > 12 mm, ist eine Adenomyose sehr wahrscheinlich, wobei bei Werten < 8 mm eine Adenomyose als unwahrscheinlich gilt. Maubon und Kollegen beschreiben diese Werte

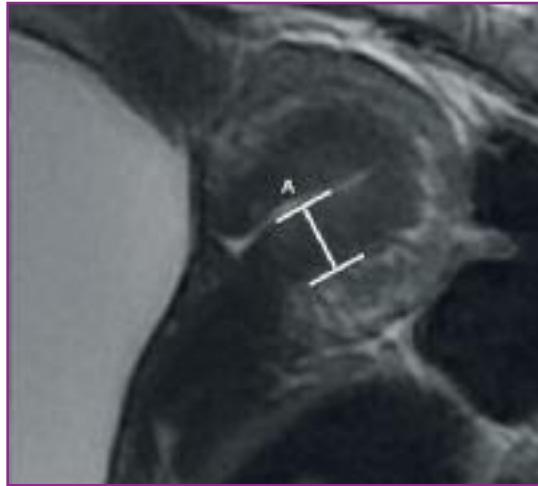


Abbildung 2: MRI des Beckens, T2. 43-jährige Patientin mit Adenomyose, Junktionalzone A: 13,11 mm.

Tabelle 2:

Übersicht der wichtigsten sonografischen Merkmale bei Patientinnen mit Adenomyose

Uterusgrösse	Asymmetrische Vergrößerung insbesondere der Uterushinterwand, welche häufiger betroffen ist als die Vorderwand.
Uterusposition	Der Fundus kann nach posterior und die Zervix sowie der Corpus nach anterior gekippt sein, was als «question mark sign» bezeichnet wird.
Endometrium	Heterogenes, diffuses Echomuster mit erschwelter Abgrenzung des Endometriums gegenüber dem Myometrium, teilweise streifenförmiges Muster.
Myometrium	Diffuse Vaskularisation sowie inhomogenes Echomuster, mit teilweise echoreichen und echoarmen Arealen, welche durch Schallschatten oder myometrane Zysten entstehen.
Junktionalzone	Insbesondere mittels 3-D-Sonografie erkennbar mit teilweiser direkter Darstellung von myometranen Invaginationen, wobei Dickenunterschiede der Junktionalzone ≥ 4 mm besonders aussagekräftig sind.

ebenfalls als einen prädiktiven Faktor für die Implantationsrate im Rahmen einer künstlichen Befruchtung. Diese Angaben sind jedoch durch Schwankungen der Endometriumsdicke durch den Menstruationszyklus nur eingeschränkt verwertbar. Würde der Unterschied zwischen dem grössten und kleinsten Durchmesser der Junktionalzone verwendet, wäre die Diagnostik unabhängig vom Menstruationszyklus. Hierfür werden Werte ≥ 5 mm als Diagnosekriterium der Adenomyose diskutiert (21). Insgesamt, eine hohe radiologische Expertise vorausgesetzt, kann die Diagnose einer Adenomyose durch den Einsatz eines MRI präzisiert werden und sollte bei gleichzeitigem Vorliegen von Myomen oder vor chirurgischen Eingriffen bei Fertilitätspatientinnen diskutiert werden.

Hysteroskopie

Für die Adenomyose gibt es keine direkten hysteroskopischen Zeichen. Ein unregelmässiges Endome-

trium mit Defektbildung, zystisch hämorrhagische Läsionen sowie eine auffällige Vaskularisation können jedoch als indirekte Hinweiszeichen gewertet werden. Die Gefässe sind hierbei deutlich dilatiert und verdickt (22). Eine hysteroskopisch gewonnene Biopsie bietet schliesslich den definitiven pathologischen Beweis, wobei ein negatives Resultat eine Adenomyose nicht komplett ausschliesst und somit nur ein positives Resultat verwertbar ist. Insbesondere bei der Diagnostik von Blutungsstörungen oder bei Kinderwunschpatientinnen bietet die Hysteroskopie den Vorteil, dass andere Pathologien wie beispielsweise Polypen oder submuköse Myome diagnostiziert beziehungsweise direkt exzidiert werden können. Zudem können bei weiteren Auffälligkeiten gezielt Biopsien genommen werden.

Laparoskopie

Auch die Laparoskopie bietet die Möglichkeit von gezielten Biopsien und entsprechend der pathologischen Diagnosesicherung, wobei auch hier die Sensitivität mit maximal 50% gering ist. Eine Beurteilung der Uterusgrösse und Form ist jedoch sehr gut möglich. Wird bei einer Patientin differenzialdiagnostisch ebenfalls eine Endometriose diskutiert, ist die Laparoskopie die einzige diagnostische Möglichkeit, dies zu verifizieren.

Über welche Aspekte muss ich meine Patientin informieren?

Fertilität

Die Adenomyose betrifft eine grosse Anzahl von jungen Frauen in ihrer reproduktiven Phase. Es stand lange zur Diskussion, ob die Adenomyose einen negativen Einfluss auf die Fertilität hat – die Studien zeigten zunächst kontroverse Resultate. Eine im September veröffentlichte Metaanalyse von Jounes und Kollegen zeigte nun, dass die Implantationsrate, die klinische Schwangerschaftsrate pro Zyklus und pro Embryotransfer sowie die Lebendgeburtsrate bei Frauen mit Adenomyose signifikant geringer sind (23). Zudem wurde beschrieben, dass die Abortrate erhöht ist. Die Gründe hierfür liegen in einer gestörten Peristaltik des Uterus, was den Spermientransport und eine hohe fundale Implantation stören kann, in einer pathologischen Vaskularisation sowie an den oben genannten Veränderungen der Epigenetik und des Immunsystems (24–27).

Weil das Outcome einer künstlichen Befruchtung durch die Adenomyose negativ beeinflusst werden kann, ist es von grosser Bedeutung, die Adenomyose zu erkennen, im Optimalfall die Junktionalzone mittels 3-D-Sonografie respektive MRI zu beurteilen und eine dreimonatige GnRH-Analoga-Therapie beziehungsweise ein Langprotokoll vor Stimulationsbeginn zu diskutieren (21, 28, 29).

Malignität

In der Literatur sind maligne Entartungen einer Adenomyose nur in vereinzelt Fällen beschrieben, und in Bezug auf Endometriumkarzinome werden maximal 1% von diesen in ursächlichem Zusammenhang mit einer Adenomyose gesehen. Diese Resultate beruhen jedoch auf kleinen Fallzahlen, und kontrollierte, randomisierte Studien sind notwendig (30).

Welche Therapieoptionen stehen zur Verfügung?

Chirurgische Therapieoptionen

Die Hysterektomie stellt die klassische Therapie der Adenomyose dar, wobei heute diverse alternative Therapieoptionen zur Verfügung stehen, sodass die Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin angepasst werden kann.

Bei lokalen Befunden im Falle von Adenomyomen kann eine uteruserhaltende Resektion erfolgen. Dies sollte, ähnlich dem Management bei Myomen, insbesondere bei Kinderwunschpatientinnen mit Befunden > 4 cm besprochen werden (31). Das Vorgehen bei Adenomyomen, welche das Myometrium zerstören, ist aber technisch anspruchsvoller als bei Myomen, welche das Myometrium lediglich verdrängen (32). Zur diffusen Adenomyose wurden ebenfalls uteruserhaltende chirurgische Therapien beschrieben, welche hauptsächlich auf die Reduktion respektive die vollständige Entfernung von adenomyotisch veränderten Myometrium zielen. Bestenfalls finden diese Beratungen und Eingriffe in gynäkologischen Zentren mit grosser Expertise in der Fertilitätschirurgie statt.

Bei Patientinnen ohne Kinderwunsch stehen zusätzlich die Embolisation der A. uterinae sowie eine Endometriumsablation als Therapieoption zur Verfügung (33).

Hormonelle Therapieoptionen

Als hormonelle Optionen stehen Gestagene in den verschiedenen Applikationsformen zur Verfügung. Oral können kombinierte Ovulationshemmer insbesondere im Langzyklus sowie reine orale Gestagenpräparate rezeptiert werden. Auch eine lokale intrauterine Applikation mittels IUD ist zu überlegen, denn es besteht eine sehr gute Datenlage für 20 mg Levonogestrel enthaltende IUD (LNG-IUD). Durch die Gestagenapplikation konnte in Studien eine Dezidualisierung des Endometriums bestätigt, die Blutungsstärke der Menstruation reduziert (teilweise bis zur Amenorrhö), eine Abnahme des Uterusvolumens und eine verbesserte uterine Kontraktilität sowie ein verbessertes Symptomprofil bei den Anwenderinnen erreicht werden. Sollte es bei der LNG-IUD-Anwendung nach 2 bis 3 Jahren zu einem Wirkungsverlust kommen, muss ein vorzeitiger Wechsel überlegt werden (34).

Auch intramuskuläre oder subkutane GnRH-Applikationen sind denkbar, jedoch bei oben genannten Optionen und deren besserer Verträglichkeit (ausser bei der Fertilitätstherapie) nicht mehr im Fokus. Zudem sollte bei einer Langzeitanwendung an die Osteoporose als iatrogene Nebenwirkung gedacht und eine Add-back-Therapie eingeleitet werden (35). Da Schmerz in der Regel das klinische Hauptsymptom ist, sollte explizit die Analgesie gemeinsam mit der Patientin thematisiert werden.

Ausblick

Das Thema Adenomyose rückt auch im Bereich der Forschung mehr in den Fokus, und neben den etablierten Therapien werden weitere Ansätze verfolgt. Hier sind beispielsweise kleine Fallserien zur Anwendung einer selektiven thermischen Ablation von Adenomyoseherden (HIFU-Therapie), selektiven Progesteronrezeptor-Modulatoren und Aromatasehemmern zu nennen (35–37).

Auch Danazol, ein Derivat des Testosterons, welches früher zur Therapie der Endometriose eingesetzt wurde, ist Gegenstand der Forschung. Danazol zeigte in der oralen Applikation ein schlechtes Nebenwirkungsprofil, sodass unter anderem in Japan ein Danazol-beladenes IUD sowie die vaginale Applikation getestet wurden (38). Abschliessend bleibt noch die Idee der epigenetischen Modifikation mittels Histondeacetylase-Inhibitoren (39). ■

Dr. med. Juliane Hutmacher
(Erstautorin; Korrespondenzadresse)
E-Mail: Juliane.Hutmacher@usz.ch

PD Dr. med. Patrick Imesch
und
Prof. Dr. med. Daniel Fink

Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich

Quellen:

1. Farquhar C, Brosens I.: Medical and surgical management of adenomyosis. *Best practice & research Clin Obstet & Gynaecol* 2006; 20(4): 603–616.
2. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A.: Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best practice & research Clin Obstet & Gynaecol* 2006; 20(4): 511–521.
3. Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D.: Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update* 2003; 9(2): 139–147.
4. Uduwela AS, Perera MA, Aiqing L, Fraser IS.: Endometrial-myometrial interface: relationship to adenomyosis and changes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(6): 390–400.
5. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, et al.: Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reproductive biomedicine online* 2017.
6. Parrott E, Butterworth M, Green A, White IN, Greaves P.: Adenomyosis – a result of disordered stromal differentiation. *American J patho* 2001; 159(2): 623–630.
7. Benagiano G, Habiba M, Brosens I.: The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. *Fertility and sterility* 2012; 98(3): 572–579.
8. Hufnagel D, Li F, Cosar E, Krikun G, Taylor HS.: The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine* 2015; 33(5): 333–340.
9. Cohen I, Beyth Y, Shapira J, Tepper R, Fishman A, Cordoba M, et al.: High frequency of adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Obstet investigation* 1997; 44(3): 200–205.
10. Shrestha A.: Risk factors for adenomyosis. *Journal of Nepal Health Research Council* 2012; 10(22): 229–233.
11. Wang F, Wen Z, Li H, Yang Z, Zhao X, Yao X.: Human leukocyte antigen-G is expressed by the eutopic and ectopic endometrium of adenomyosis. *Fertility and Sterility* 2008; 90(5): 1599–1604.

12. Moreau P, Adrian-Cabestre F, Menier C, et al.: IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *Int Immunol.* 1999; 11(5): 803–811.
13. Wicherek L.: Alterations in RCAS1 serum concentration levels during menstrual cycle in patients with uterine leiomyoma and lack of analogical changes in adenomyosis. *Gyneco Obstet Invest.* 2009; 67(3): 195–201.
14. Peric H, Fraser IS.: The symptomatology of adenomyosis. *Best pract & research Clin Obstet & Gynaecol* 2006; 20(4): 547–555.
15. Benagiano G, Brosens I, Habiba M.: Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(3): 386–402.
16. Ferenczy A.: Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 1998; 4(4): 312–322.
17. McCarthy S, Scott G, Majumdar S, Shapiro B, Thompson S, Lange R, et al.: Uterine junctional zone: MR study of water content and relaxation properties. *Radiology.* 1989; 171(1): 241–243.
18. Scoutt LM, Flynn SD, Luthringer DJ, et al.: Junctional zone of the uterus: correlation of MR imaging and histologic examination of hysterectomy specimens. *Radiology.* 1991; 179(2): 403–407.
19. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG.: Uterine junctional zone: function and disease. *Lancet.* 1995; 346(8974): 558–560.
20. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, et al.: Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology.* 1996; 199(1): 151–158.
21. Maubon A, Faury A, Kapella M, et al.: Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet & Gynaecol research.* 2010; 36(3): 611–618.
22. Ota H, Igarashi S, Tanaka T.: Morphometric evaluation of stromal vascularization in the endometrium in adenomyosis. *Hum Reprod.* 1998; 13(3): 715–719.
23. Younes G, Tulandi T.: Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertility & Sterility.* 2017; 108(3): 483–490.e3.
24. Kunz G, Leyendecker G.: Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: characterization, regulation, function and dysfunction. *Reprod Biomedicine online.* 2002; 4 Suppl 3: 5–9.
25. Kissler S, Zangos S, Wiegatz I, Kohl J, Rody A, Gaetje R, et al.: Utero-tubal sperm transport and its impairment in endometriosis and adenomyosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1101: 38–48.
26. Campo S, Campo V, Benagiano G.: Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomedicine online.* 2012; 24(1): 35–46.
27. Harada T, Khine YM, Kaponis A, et al.: The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2016; 71(9): 557–568.
28. Piver P.: Uterine factors limiting ART coverage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2005; 34(7 Pt 2): 5530–553.
29. Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P.: Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. *Europ J Obstet, Gynecol & Reprod Biology.* 2010; 151(1): 62–65.
30. Mao X, Zheng W, Mao W.: Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrial adenocarcinoma: A case series. *Medicine.* 2017; 96(43): e8336.
31. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC.: Infertility and uterine fibroids. *Best practice & Research Clin Obstet & Gynaecol.* 2016; 34: 66–73.
32. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B.: Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertility & Sterility.* 2014; 101(2): 472–487.
33. de Bruijn AM, Smink M, Lohle PNM, et al.: Uterine Artery Embolization for the Treatment of Adenomyosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J vascul & Intervent Radiol: JVIR.* 2017; 28(12): 1629–42.e1.
34. Cho S, Nam A, Kim H, Chay D, Park K, Cho DJ, et al.: Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis. *Am J Obstet Gynecology.* 2008 Apr; 198(4): 373.e1–7.
35. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, et al.: Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecological endocrinology : Offic. J Intern Soc Gynecol Endocrinol* 2016; 32(9): 696–700.
36. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA.: Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91(4): 489–495.
37. Cheung VYT.: High-intensity focused ultrasound therapy. *Best practice & research Clin Obstet & Gynaecol* 2017. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.002
38. Igarashi M.: A new therapy for pelvic endometriosis and uterine adenomyosis: local effect of vaginal and intrauterine danazol application. *Asia-Oceania J Obstet & Gynaecol.* 1990; 16(1): 1–12.
39. Liu X, Guo SW.: A pilot study on the off-label use of valproic acid to treat adenomyosis. *Fertility & sterility.* 2008; 89(1): 246–250.