

# Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące postępowania u kobiet z endometriozą

## Guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians on the management of women with endometriosis

Małgorzata Kędzia<sup>1</sup>, Paweł Basta<sup>2</sup>, Krzysztof Czajkowski<sup>3</sup>, Marek Gogacz<sup>4</sup>,  
Robert Spaczyński<sup>5</sup>, Beata Mroczkowska<sup>6</sup>, Rafał Stojko<sup>7</sup>, Tomasz Szaflik<sup>8</sup>,  
Maria Szubert<sup>9</sup>, Krzysztof Szyłło<sup>6</sup>, Mikołaj Zaborowski<sup>10</sup>, Piotr Sieroszewski<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinika Rozrodczości, Katedra Medycyny Perinatalnej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Ginekologii i Onkologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>3</sup>II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

<sup>4</sup>II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>5</sup>I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>6</sup>Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Leczenia Endometriozy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

<sup>7</sup>Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>8</sup>Klinika Ginekologii, Reprodukcyjnej, Terapii Płodności oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności,

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

<sup>9</sup>Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>10</sup>Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej, Klinika Onkologii Ginekologicznej,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Kędzia M., Basta P., Czajkowski K. i wsp. *Guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians on the management of women with endometriosis*, *Ginekol. Pol.* 2024; doi: 10.5603/gpl.100261. Cytować należy wersję pierwotną.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników przedstawiają aktualny sposób postępowania, który może być modyfikowany i zmieniany w uzasadnionych przypadkach, po wnikliwej analizie danej sytuacji klinicznej, co w przyszłości może stanowić podstawę do modyfikacji i aktualizacji zaleceń.

## ROZPOZNANIE ENDOMETRIOZY

### Wywiad z pacjentką

- Na wczesnym etapie diagnostycznym endometriozy należy wykorzystać kwestionariusz wywiadu w kierunku endometriozy.
- U pacjentek, których jedynymi dolegliwościami są bolesne miesiączki i które aktualnie nie zgłaszają

planów zajścia w ciążę, nie ma bezwzględnej konieczności diagnostyki w kierunku endometriozy, jeżeli dolegliwości można skutecznie wyeliminować po zastosowaniu antykoncepcji hormonalnej.

- W przypadku wystąpienia objawów sugerujących endometriozę zaleca się przeprowadzenie celownego badania klinicznego.

Adres do korespondencji: Paweł Basta, Klinika Ginekologii i Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum*, ul. Jakubowskiego 2, 30–688 Kraków, email: pawel.basta@uj.edu.pl

## Ocena kliniczna

- Celowane badanie kliniczne w kierunku endometriozy powinno obejmować:
  - inspekcję i badanie palpacyjne powłok jamy brzusznej;
  - wzornikowanie sklepień pochwy;
  - dwuręczne badanie ginekologiczne, najlepiej uzupełnione przez badanie zestawione.
- U kobiet z ustalonym na podstawie kwestionariusza wywiadu podejrzeniem endometriozy należy wykonać badanie obrazowe, nawet jeżeli w badaniu klinicznym nie wykazano odchylenia od stanu prawidłowego.

## Badania obrazowe

- U kobiet z podejrzeniem endometriozy należy wykonać przezpochwowe badanie ultrasonograficzne (USG).
- W wybranych sytuacjach, kiedy na podstawie dolegliwości i badania USG podejrzewa się występowanie endometriozy głębokiej, można zlecić następujące badania:
  - wykonanie USG eksperckiego w algorytmie endometriozy lub
  - wykonanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) miednicy w algorytmie endometriozy, szczególnie w celu ustalenia zaawansowania choroby przed planowanym leczeniem operacyjnym.

Należy pamiętać, że negatywny wynik badania obrazowego nie wyklucza obecności powierzchniowych ognisk endometriozy.

## Inne badania diagnostyczne

- Stosowanie markerów diagnostycznych (w tym oznaczenia CA-125) z krwi, śliny, moczu, endometrium (w tym płynu z jamy macicy) w celu wykrycia endometriozy powinno uwzględniać aktualny stan wiedzy dotyczący ich skuteczności diagnostycznej, w tym możliwości różnicowania z innymi stanami patologicznymi.
- Oznaczenie CA-125 może być pomocne w rozpoznawaniu endometriozy, ale wyłącznie jako element całościowej oceny obrazu klinicznego.
- W niepewnej diagnostycznie sytuacji postępowaniem z wyboru powinno być przeprowadzenie testu polegającego na farmakologicznym zahamowaniu owulacji.
- W wypadku braku ustąpienia dolegliwości bólowych po farmakologicznym zahamowaniu owulacji należy przeanalizować inne niż wynikające z endometriozy przyczyny bólu.

## LECZENIE FARMAKOLOGICZNE ENDOMETRIOZY

- Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych.
- Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki.
- Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne (DTA) powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie (z preferencją DTA zawierających dienogest).
- W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w DTA zaleca się terapię progestagenami.
- Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów.
- W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestagenu) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji.
- Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w monoterapii w celu ograniczenia przewlekłego bólu.

## LECZENIE CHIRURGICZNE ENDOMETRIOZY

- Nie zaleca się wykonywania laparoskopii diagnostycznej tylko w celu potwierdzenia endometriozy, bez wcześniejszej próby leczenia farmakologicznego.
- Technika z wyboru w leczeniu operacyjnym endometriozy jest laparoscopia.
- Przed leczeniem operacyjnym nie rekomenduje się stosowania leczenia hormonalnego jedynie w celu poprawy wizualizacji.
- Leczenie hormonalne powinno być wdrożone po leczeniu operacyjnym u chorych nieplanujących aktualnie ciąży.
- Leczenie operacyjne torbieli endometrialnych jajników u pacjentek planujących ciążę powinno przebiegać z jak najstaranniejszym zachowaniem kory jajnika, przy jednoczesnym usunięciu niedrożnych czy wodniakowato zmienionych jajowodów.

## Endometrioza otrzewnowa

- U pacjentek, które nie planują aktualnie zajścia w ciążę, nie zaleca się wykonywania laparoskopii diagnostycznej tylko w celu potwierdzenia endometriozy, bez wcześniejszej próby leczenia farmakologicznego.
- Zaleca się wykonanie laparoskopii diagnostyczno-terapeutycznej u kobiet z podejrzeniem endometriozy, **przy braku skuteczności lub nietolerancji farmakologicznego leczenia bólu oraz u pacjentek z niemożnością zajścia w ciążę.**
- W czasie diagnostycznej laparoskopii rekomenduje się wykonanie biopsji z ognisk endometriozy celem potwierdzenia rozpoznania.
- W celu potwierdzenia endometriozy nie zaleca się biopsji z **niezmienionej otrzewnej.**
- Ze względu na porównywalny efekt łagodzenia bólu związanego z endometriozą zalecanymi technikami są laparoskopowe wycięcie lub ablacja ognisk endometriozy otrzewnowej.

## Torbiel endometrialna

- Bez względu na zastosowaną metodę chirurgicznego leczenia torbieli endometrialnej, priorytetem powinno być jak najmniejsze oddziaływanie na rezerwę jajnikową.
- Przed operacją torbieli endometrialnych, szczególnie obustronnych i nawrotowych, u kobiet, które planują w przyszłości zajście w ciążę, należy rozważyć oznaczenie rezerwy jajnikowej oraz omówić możliwość przedoperacyjnego pobrania komórek jajowych celem ich przechowywania. Leczenie operacyjne torbieli endometrialnych jajników u pacjentek planujących ciążę powinno przebiegać z jak najstarszym zachowaniem kory jajnika, przy jednoczesnym usunięciu niedrożnych czy wodniakowato zmienionych jajowodów.
- Zaleca się, aby każda nieródka z torbielą endometrialną, a także każda pacjentka z torbielami endometrialnymi w obu jajnikach powinna być skonsultowana przed operacją w ośrodku referencyjnym.
- W trakcie zabiegu laparoskopii z powodu torbieli endometrialnej zaleca się równoczesną dokładną ocenę miednicy mniejszej w celu sprawdzenia współwystępowania innych rodzajów endometriozy oraz leczenia wszystkich stwierdzonych zmian.
- Ze względu na wzrost wskaźnika ciąży i urodzeń zalecaną metodą chirurgicznego leczenia endometriozy otrzewnowej u pacjentek z niemożnością zajścia w ciążę jest wycięcie/koagulacja ognisk.
- Zalecaną techniką usunięcia torbieli endometrialnej jest jej laparoskopowe wycięcie.  
Wyciętą torbiel endometrialną bądź jej fragment należy zawsze przekazać do badania histopatologicznego

w celu potwierdzenia rozpoznania oraz wykluczenia złośliwego charakteru zmiany.

## ENDOMETRIOZA GŁĘBOKA

Pacjentki z endometriozą głęboką (DE, *deep endometriosis*) powinny być diagnozowane i leczone w wysoko wyspecjalizowanych, referencyjnych ośrodkach leczenia endometriozy, w których jest możliwość zapewnienia wielospecjalistycznej opieki.

Każda pacjentka poddająca się leczeniu operacyjnemu z powodu DE powinna być szczegółowo poinformowana o potencjalnych korzyściach poprawy jakości życia, ale również o możliwych poważnych powikłaniach takiego leczenia. Są to czynniki determinujące wybranie optymalnej strategii terapeutycznej.

Wskazaniami do podjęcia leczenia operacyjnego u pacjentek z DE powinny być istotne dolegliwości bólowe mimo zastosowanego leczenia farmakologicznego, zastój moczu w nerkach oraz objawowe i/lub krytyczne (> 80%) zwężenie jelita.

## ENDOMETRIOZA A NIEPŁODNOŚĆ

- Leczenie operacyjne endometriozy głębokiej u niepłodnych kobiet powinno być rozważane tylko w przypadku nasilonych dolegliwości bólowych.
- U niepłodnych kobiet z endometriozą farmakologiczne leczenie blokujące owulację stosowane przed zabiegiem operacyjnym nie poprawia szans na zajście w ciążę.
- U kobiet planujących ciążę lub leczonych z powodu niepłodności pooperacyjna terapia hormonalna nie powinna być zalecana jedynie w celu poprawy płodności.
- W przypadku kobiet nieplanujących zajścia w ciążę bezpośrednio po leczeniu operacyjnym, wdrożona terapia hormonalna nie upośledza szans na uzyskanie ciąży i może znacząco zmniejszać dolegliwości bólowe.
- W przypadku kobiet niepłodnych, z endometriozą minimalną i łagodną [zrewidowane oceny Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodczej (rASRM, *revised American Society for Reproductive Medicine*) I i II] usunięcie metodą laparoskopową ognisk endometrialnych może zwiększyć prawdopodobieństwo zajścia w ciążę.
- Leczenie chirurgiczne torbieli endometrialnych można rozważyć w przypadku znacznych dolegliwości bólowych oraz trudności z dostępem do gonady podczas punkcji w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego (IVF-ET), jednak operacja jedynie torbieli endometrialnej najprawdopodobniej nie zwiększa szans na uzyskanie ciąży w programach IVF-ET.

- Operacja powinna być poprzedzona konsultacją z uwzględnieniem informacji o:
  - przebytych zabiegach operacyjnych;
  - zgłaszanych dolegliwościach bólowych;
  - aktualnej rezerwie jajnikowej;
  - preferencji chorej oraz jej wieku.
- Ocena prawdopodobieństwa samoistnego zajścia w ciążę po leczeniu operacyjnym powinna być przeprowadzona z zastosowaniem indeksu płodności w endometriozie (EFI, *Endometriosis Fertility Index*).
- Zastosowanie stymulacji jajczkowania i inseminacji domacicznych (IUI, *inuldom and intrauterine insemination*) zwiększa płodność i odsetek ciąż u kobiet z minimalną i łagodną endometriozą (I i II rASRM) oraz dobrym rokowaniem.
- W przypadku nieskutecznego leczenia, a zwłaszcza po 35. roku życia i/lub przy złym rokowaniu, należy zaproponować pacjentce leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego (IVF-ET).
- Wybór protokołu stymulacji jajczkowania u kobiet z endometriozą nie wpływa na skuteczność programów IVF-ET.
- Nie rekomenduje się przedłużonej desensybilizacji analogiem GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) przed programem IVF-ET w celu poprawy wyników, ze względu na brak danych potwierdzających korzyści z takiego postępowania.

## ADENOMIOZA

- Aktualny algorytm rozpoznawania adenomiozy powinien opierać się na:
  - danych klinicznych;
  - badaniach ginekologicznych;
  - badaniach ultrasonograficznych wykonanych zgodnie z zaleceniami konsensusu dotyczącego określonych cech morfologicznych macicy w badaniu ultrasonograficznym (MUSA, *Morphological Uterus Sonographic Assessment*).
- W przypadku wątpliwości, dla potwierdzenia typowych dla adenomiozy zmian w obrębie endometrium, zaleca się wykonanie histeroskopii.
- W przypadkach wątpliwych powinno się diagnostykę rozszerzyć o badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI), które cechuje się wysoką wartością predykcyjną.
- W przypadku zakończenia planów prokreacyjnych najbardziej skuteczną metodą terapeutyczną jest zabieg laparoskopowego całkowitego usunięcia macicy lub nadszyjkowego, jeżeli gruczoły i podścielisko szyjki macicy są wolne od choroby oraz nie współistnieje endometrioza przegrody szyjkowo-odbytniczej.
- W sytuacji wyboru leczenia farmakologicznego zastosowanie ma leczenie gestagenami (preferencja

dienogestu oraz octanu noretysteronu czy medroxy-pogesteronu), analogami i antagonistami GnRH, preparatami SERM (*selective estrogen receptor modulators*) oraz systemem wewnątrzmacicznym z lewonorgestremem.

- W przypadku kontynuacji planów prokreacyjnych oraz współistniejącej niepłodności postępowanie musi być zindywidualizowane.
- W przypadku kontynuacji planów prokreacyjnych oraz współistniejącej niepłodności zaleca się wykonanie operacji oszczędzającej narząd rodny w ośrodku referencyjnym dysponującym odpowiednim doświadczeniem.

## LECZENIE WSPOMAGAJĄCE W ENDOMETRIOZIE

Endometrioza, będąc schorzeniem wywołującym zarówno miejscowy jak i uogólniony stan zapalny organizmu, wymaga wprowadzenia odpowiedniej diety, modyfikującej mikrobiom jelitowy, która przede wszystkim ma stanowić leczenie wspomagające farmakoterapię. Podobnie, wdrożenie odpowiedniej fizjoterapii oraz poradnictwa psychologicznego powinno być nieodzownym elementem procesu terapeutycznego chorych na endometriozę. Takie postępowanie nie tylko zwiększa szansę na powodzenie farmakoterapii, ale jednocześnie przy braku jej zadowalającego efektu stanowi bardzo potrzebny element przygotowania prehabilitacyjnego do leczenia operacyjnego.

## ENDOMETRIOZA A RYZYKO ROZWOJU RAKA

- Skala wzrostu ryzyka rozwoju raka jajnika, tarczycy i piersi u kobiet z endometriozą nie wskazuje na konieczność modyfikacji postępowania w profilaktyce nowotworowej u kobiet z potwierdzoną endometriozą.

## WSTĘP

Endometrioza jest schorzeniem estrogenozależnym, definiowanym jako występowanie tkanki o budowie zbliżonej do błony śluzowej trzonu macicy (endometrium) w lokalizacji innej niż jama macicy z towarzyszeniem odczynu przypominającego stan zapalny [1].

Ze względu na brak specyficznego biochemicznego markera nie można w jednoznaczny sposób ocenić częstości występowania endometriozy [2]. Szacuje się jednak, że choroba dotyka około 10% populacji kobiet w wieku rozrodczym [3]. Ogniska endometriozy mogą być umiejscowione w typowych i nietypowych lokalizacjach [4]. Do najbardziej powszechnych obszarów

występowania schorzenia należy jednak miednica mniejsza.

Endometrioza jest chorobą niejednorodną, która występuje w trzech fenotypach:

- powierzchowne ogniska endometrialne otrzewnej;
- torbiele endometrialne jajnika/jajników;
- endometrioza głęboka (DE, *deep endometriosis*).

W rzadkich przypadkach endometrioza może znajdować się w narządach odległych, to jest w wątrobie, płucach, mózgu oraz innych lokalizacjach. Szczególną postacią endometriozy jest tak zwana adenomioza, w przypadku której zmiany lokalizują się w samym mięśniu macicy [5].

Z uwagi na fakt, iż endometrioza jest chorobą estrogenozależną, endometriotyczne tkanki, podobnie jak endometrium, pozostają pod wpływem zmian stężenia estrogenów i progesteronu, cechując się cyklicznymi krwawieniami w miejscu występowania [6, 7]. Sytuacja ta prowadzi do lokalnej mobilizacji układu odpornościowego i wytworzenia przewlekłego stanu zapalnego [8], a w konsekwencji do dolegliwości bólowych [9] i problemów związanych z płodnością [10]. Istnieje jednak grupa kobiet, które – pomimo rozpoznania endometriozy – nie zgłaszają żadnych dolegliwości [11]. Najczęściej zaawansowanie endometriozy ocenia się na podstawie zmodyfikowanej klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (rASRM, *revised American Society for Reproductive Medicine*), która wyróżnia cztery stopnie zaawansowania schorzenia (I–IV): na podstawie wielkości ognisk, lokalizacji i nasilenia zmian oraz obecności zrostów [12]. Niemniej należy zauważyć, że nie stwierdza się korelacji pomiędzy nasileniem dolegliwości bólowych a stopniem zaawansowania endometriozy wyrażonym skalą rASRM [13, 14].

W ocenie zaawansowania endometriozy stosowane są również skala #ENZIAN, która jest skalą opisową dla endometriozy głębokiej, uwzględniającą głębokość inwazji zmian oraz zwalidowany system punktowy EFI (*Endometriosis Fertility Index*), oceniający prawdopodobieństwo samoistnego zajścia w ciążę po laparoskopii wykonanej z powodu endometriozy u niepłodnych kobiet [15, 16]. Żadna ze stosowanych klasyfikacji nie opisuje aktywności schorzenia.

Klasyfikacja #ENZIAN została w tym roku uznana przez konsensus przygotowany przez grono ekspertów za najlepsze narzędzie do określenia stopnia zaawansowania endometriozy głębokiej, jak i planowania leczenia operacyjnego. Jest to klasyfikacja usunąć zarówno kliniczna jak i opisująca zmiany stwierdzone w ultrasonografii czy badaniu rezonansu magnetycznego [17].

Poprzez swój przewlekły charakter endometrioza negatywnie wpływa zarówno na stan emocjonalny chorych, jak i na jakość ich życia, funkcjonowanie w rodzinie oraz w środowisku pracy [18, 19]. Wysokie

również są koszty społeczne wynikające z absencji chorobowych z powodu endometriozy [20]. Obecność endometriozy i dolegliwości z nią związane powodują nie tylko zaburzenie funkcjonowania społecznego pacjentek, ale również wpływają negatywnie na relacje w związkach i gotowość do podejmowania kontaktów seksualnych [21].

Ponieważ patogeneza endometriozy nie została w pełni wyjaśniona, choroba nie ma leczenia przyczynowego [22]. W ostatnich latach podnoszona jest rola właściwej diety, zarówno w kontekście wpływu na występowanie endometriozy, jak i formy terapii wspomagającej leczenie [23]. Opcje terapeutyczne oferowane pacjentkom obejmują leczenie przeciwbólowe, hormonalne i chirurgiczne. W każdej sytuacji powinny być dostosowane do indywidualnej oceny stanu zdrowia pacjentki, natężenia objawów, jej codziennego funkcjonowania i preferencji oraz powinny uwzględniać plany zajścia w ciążę [24].

Nieco inne metody leczenia powinny być preferowane, jeśli głównym celem terapii jest zmniejszenie dolegliwości bólowych i dyskomfortu w codziennym funkcjonowaniu, a inne, jeśli głównym jej celem jest ciąża.

Do niedawna „złotym standardem” postępowania było wykonanie laparoskopii z lub bez weryfikacji histopatologicznej w celu potwierdzenia rozpoznania endometriozy [25–27]. Powodowało to niejednokrotnie zwłokę we wdrożeniu właściwego leczenia [29, 30].

Ostatnie uaktualnienia wytycznych NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) z 2017 roku oraz ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) z 2022 roku dotyczących diagnostyki i leczenia endometriozy dopuszczają możliwość zastosowania terapii empirycznej zarówno w procesie diagnostycznym, jak i terapeutycznym, w sytuacji, kiedy pacjentka nie ma planów prokreacyjnych [24, 28]. Ta diametralna zmiana w podejściu do pacjentki z endometriozą jest również szeroko omówiona w niniejszych wytycznych. Ryciny 1–3 prezentują koncepcje zgodne z medycyną opartą na faktach (EBM, *evidence base medicine*) i podsumowują współczesne założenia formułowane przy planowaniu opieki nad chorymi.

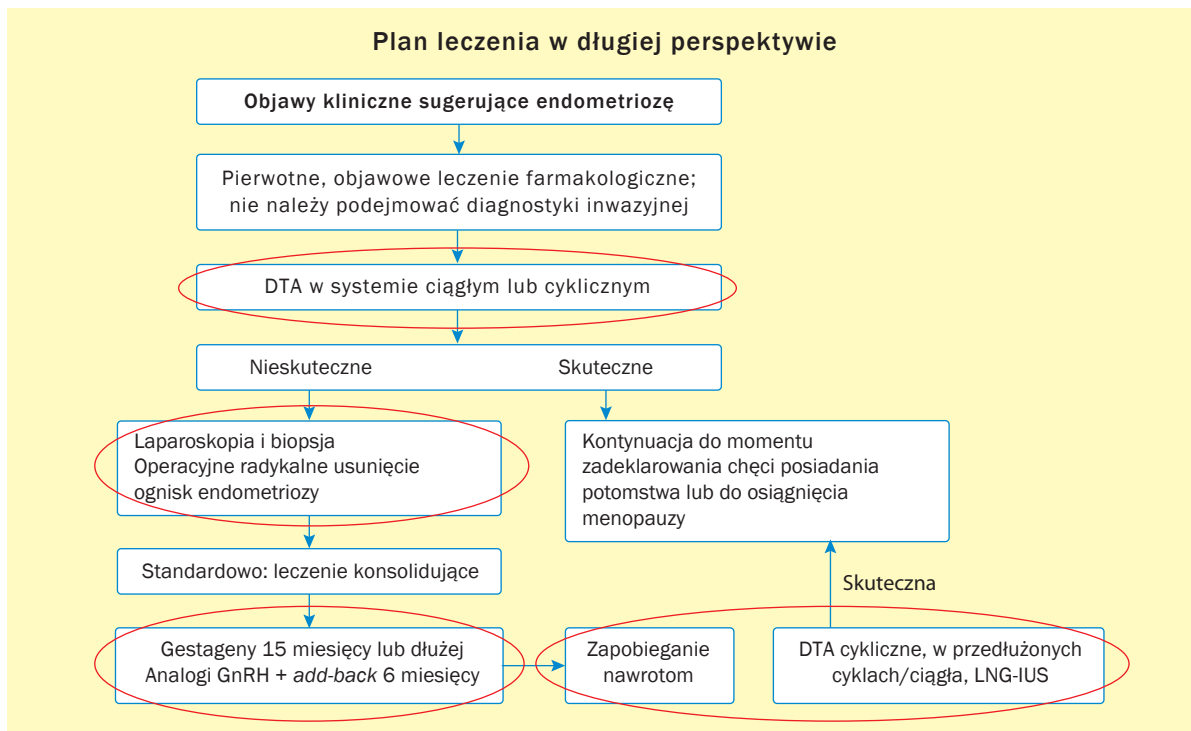
Celem wytycznych jest pomoc lekarzom w zastosowaniu zgodnego z najnowszym stanem wiedzy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u pacjentek z podejrzeniem lub z rozpoznaniem endometriozy.

## ROZPOZNANIE ENDOMETRIOZY

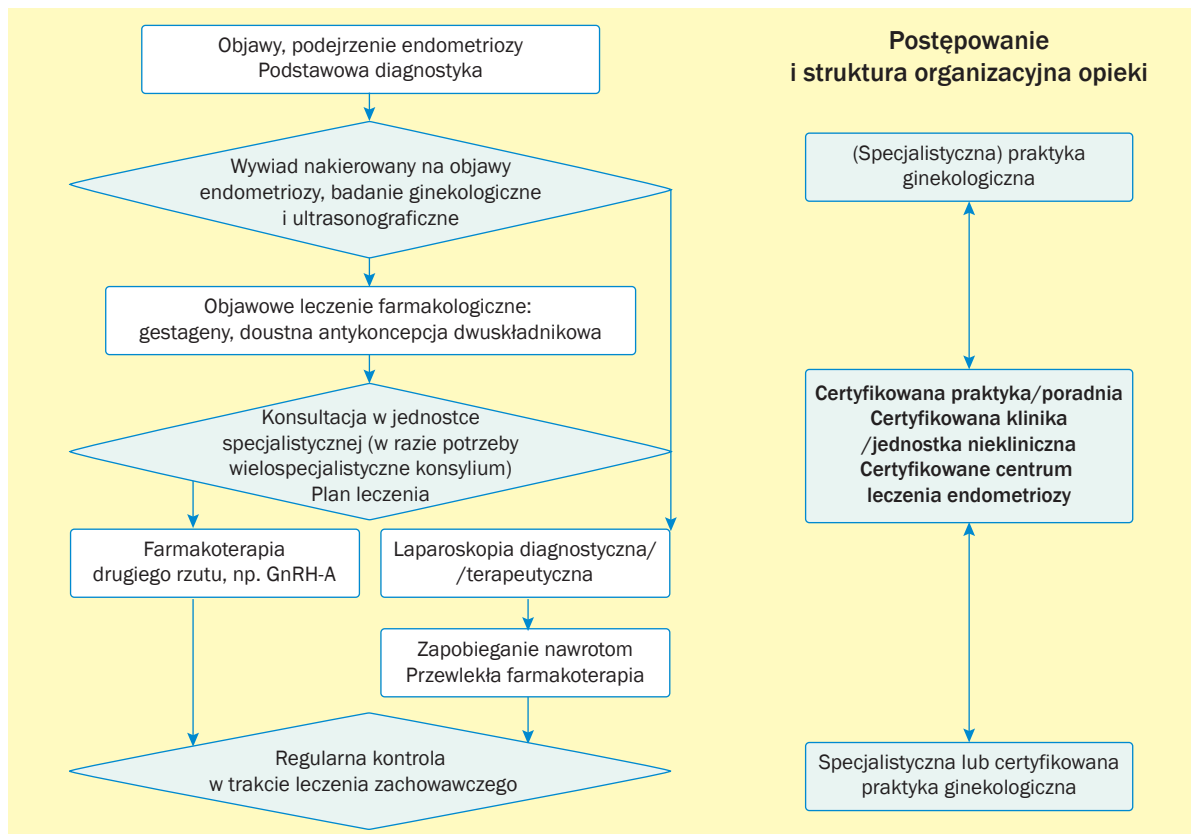
### Wywiad z pacjentką

Zasadniczym elementem dla rozpoznania endometriozy na wstępnym etapie diagnostycznym jest szczegółowy wywiad. Badania analizujące rolę wywiadu oraz zgłaszanych dolegliwości w endometriozie (PROME,

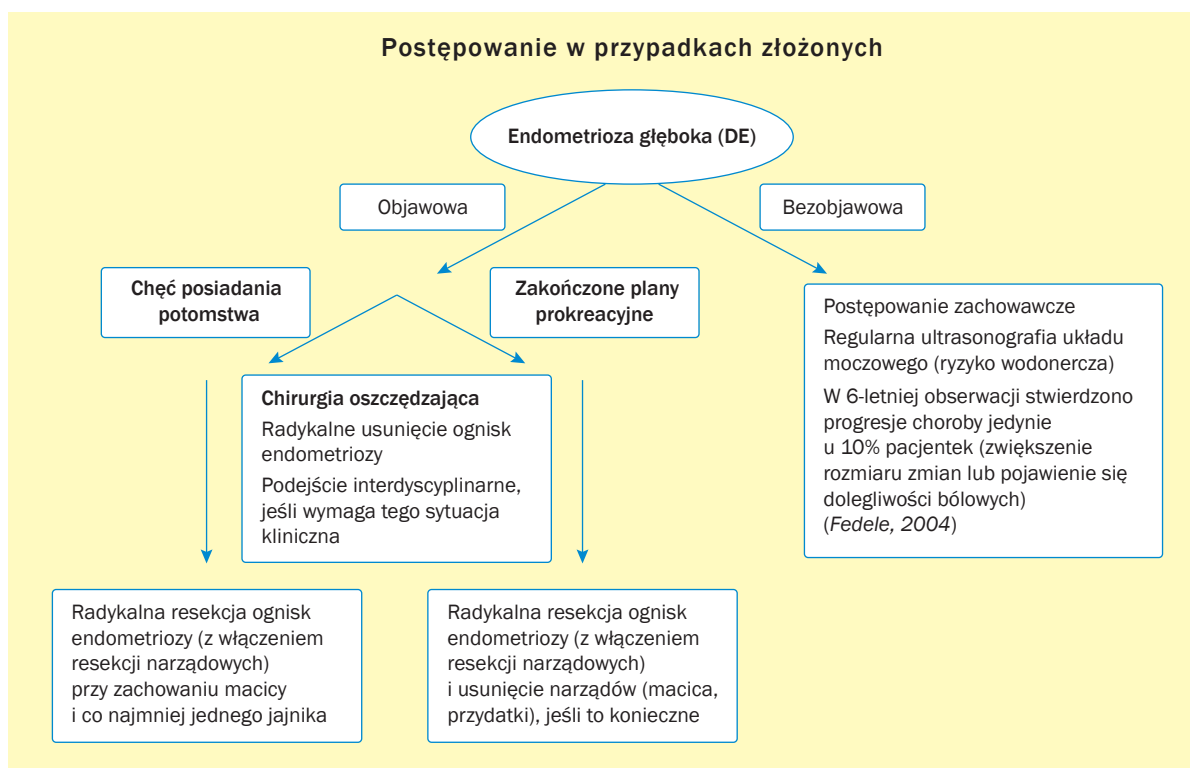




Rycina 1. Schemat koncepcji leczenia endometriozy w długiej perspektywie czasowej; DTA – dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne; GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) – hormon uwalniający gonadotropiny; LNG-IUS –system wewnątrzmaciczny uwalniający levonorgestrel



Rycina 2. Schemat postępowania z pacjentką z rozpoznaną endometriozą, w zależności od doświadczenia ośrodka; GnRH-A – hormony uwalniające gonadotropiny



Rycina 3. Schemat postępowania z pacjentką z rozpoznaną endometriozą głęboką

*Patient-Reported Outcome Measures in Endometriosis*) wskazują na ich dużą przydatność kliniczną [31].

Wśród czynników istotnych w ramach PROME są wymieniane następujące parametry:

- jakość życia;
- dolegliwości bólowe;
- jakość życia seksualnego;
- zmęczenie;
- depresja i rozdrażnienie;
- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego i układu moczowego;
- wpływ na aktywność zawodową [32].

Do oceny PROME można wykorzystać koncepcję wywiadu w kierunku endometriozy przedstawionego w kwestionariuszu, zaprojektowanym dla lekarzy rodzinnych w celu lepszej diagnostyki choroby i odpowiedniego pokierowania do specjalisty [33].

Oprócz pytań dotyczących najbardziej charakterystycznych objawów endometriozy, to jest bolesnych i/lub obfitych miesiączek czy bolesnych stosunków należy doprecyzować wywiad informacjami o obecności częstych (w tym nocnych) i/lub bolesnych mikcji i defekacji oraz innych objawów występujących stale, cyklicznie lub naprzemiennie i trwających co najmniej 6 miesięcy niezależnie od fazy cyklu miesiączkowego, takich jak:

- wzdęcia, biegunki;
- biegunki/zaparcia;

- dolegliwości bólowe zlokalizowane głównie w podbrzuszu i okolicy krzyżowej;
- parcie na mocz/częstomocz;
- ból o charakterze rwy kulszowej;
- krwawienia z nietypowej lokalizacji.

Wraz ze wzrostem liczby objawów zgłaszanych przez pacjentkę rośnie prawdopodobieństwo obecności endometriozy [34].

W rozmowie z pacjentką warto również zwrócić uwagę na obecność następujących czynników zwiększających ryzyko wystąpienia endometriozy:

- niski wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*);
- dodatni wywiad rodzinny;
- wysokie BMI z towarzyszącą niepłodnością [35, 36].

Rozpoznanie endometriozy u matki zwiększa siedmiokrotnie ryzyko jej wystąpienia u córki, ponad pięciokrotnie u siostry i ponad półtora raza u kuzynki [37, 38]. U matek pacjentek z endometriozą istotnie częściej rozpoznawano endometriozę i mięśniaki macicy [39]. Na uwagę zasługuje fakt, iż statystycznie matki kobiet chorujących na endometriozę paliły w ciąży nikotynę, częściej rodziły przedwcześnie, a ich ciążę powikłane były stanem przedrzucawkowym [40]. Zaobserwowano też zwiększoną częstość endometriozy u kobiet z niższą masą urodzeniową oraz karmionych mlekiem sztucznym.

Ważnym elementem wywiadu mogą być informacje dotyczące okresu dorastania, w tym bardzo bolesna

pierwsza miesiączka, absencja w szkole z powodu bólu związanego z miesiączką oraz niedostateczny efekt leczenia bolesnego miesiączkowania niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub antykoncepcyjnymi [41, 42]. Na podstawie informacji uzyskanych od pacjentki należy również ustalić, czy doświadcza ona problemu z zajściem w ciążę, przeżyła poronienia lub niepowodzenia położnicze. Są to również czynniki częściej towarzyszące endometriozie [43, 44].

Odpowiednio przeprowadzony wywiad lekarski powinien zawierać informacje dotyczące chorób współistniejących.

U pacjentek z endometrią częściej niż w zdrowej populacji można spodziewać się współwystępowania chorób autoimmunologicznych, w tym:

- tocznia układowego;
- zespołu Sjögrena;
- stwardnienia rozsianego;
- reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS);
- chorób zapalnych jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita, choroba Leśniowskiego–Crohna) i celiakia [45–48]; oraz chorób alergicznych, takich jak:
- choroby atopowe;
- astma;
- alergie pokarmowe i lekowe [49–53].

Dolegliwości bólowe pod postacią bolesnych miesiączek oraz dolegliwości bólowe podczas współżycia są powszechne w ogólnej populacji i niekoniecznie są spowodowane endometrią. Kluczową cechą endometriozy jest cykliczny charakter bólu [54].

U pacjentek, których jedynymi dolegliwościami są bolesne miesiączki i które aktualnie nie zgłaszają planów zajścia w ciążę, nie ma bezwzględnej konieczności diagnostyki w kierunku endometriozy, jeżeli dolegliwości można skutecznie wyeliminować po zastosowaniu antykoncepcji hormonalnej [24, 28, 55].

W przypadku wystąpienia objawów sugerujących endometriozę zaleca się przeprowadzenie celowanego badania klinicznego [55].

#### REKOMENDACJA

We wczesnym etapie diagnostycznym endometriozy należy wykorzystać kwestionariusz wywiadu w kierunku endometriozy.

**U PACJENTEK, KTÓRYCH JEDYNYMI DOLEGLIWOŚCIAMI SĄ BOLESNE MIESIĄCZKI I KTÓRE AKTUALNIE NIE ZGŁASZAJĄ PLANÓW ZAJŚCIA W CIĄŻĘ, NIE MA BEZWZGLĘDNEJ KONIECZNOŚCI DIAGNOSTYKI W KIERUNKU ENDOMETRIOZY, JEŻELI DOLEGLIWOŚCI MOŻNA SKUTECZNIE WYELIMINOWAĆ PO ZASTOSOWANIU ANTYKONCEPCJI HORMONALNEJ.**

W przypadku wystąpienia objawów sugerujących endometriozę zaleca się przeprowadzenie celowanego badania klinicznego.

## Ocena kliniczna

Rutynowe badanie ginekologiczne nie zawsze jest wystarczającym narzędziem do rozpoznania endometriozy miednicy mniejszej. Celowane badanie kliniczne w kierunku endometriozy powinno obejmować:

- inspekcję i badanie palpacyjne powłok jamy brzusznej;
- wzniernikowanie sklepień pochwy z zastosowaniem wznierników dwużyłkowych;
- dwuręczne badanie palpacyjne, najlepiej uzupełnione przez badanie zestawione.

Objawy mogące sugerować obecność endometriozy to:

- widoczne niebieskawe zmiany w tylnym sklepieniu pochwy po założeniu wzniernika;
- wyczuwalne w badaniu dwuręcznym guzki na więzadłach maciczno-krzyżowych lub w zatoce Douglasa;
- napięte i tkliwe więzadła krzyżowo-maciczne;
- tyłozgięta, nieruchoma macica i przydatki;
- guzy przydatków;
- usztywnienie ściany jelita lub jego nienaturalny skręt;
- wyczuwalne guzki w ścianie jelita;
- ból miednicy podczas badania.

Zwiększenie wykrywalności endometriozy można uzyskać, jeżeli badanie kliniczne będzie wykonane w czasie miesiączki [56, 57].

U kobiet z podejrzeniem endometriozy postawionym na podstawie kwestionariusza wywiadu należy wykonać odpowiednie badania obrazowe, nawet jeżeli w badaniu klinicznym nie ma odchyień od stanu prawidłowego [28].

#### REKOMENDACJA

Celowane badanie kliniczne w kierunku endometriozy powinno obejmować:

- inspekcję i badanie palpacyjne powłok jamy brzusznej;
- wzniernikowanie sklepień pochwy;
- dwuręczne badanie palpacyjne – o ile to możliwe – uzupełnione przez badanie zestawione.

U kobiet z podejrzeniem endometriozy postawionym na podstawie kwestionariusza wywiadu należy wykonać badanie obrazowe w algorytmie endometriozy, nawet jeżeli w badaniu klinicznym nie ma odchyień od stanu prawidłowego.

## Badania obrazowe

Techniki obrazowe szczególnie przydatne w wizualizacji zmian endometriotycznych to:

- ultrasonografia przezbrzuszną;
- ultrasonografia przezpochwową;
- ultrasonografia przezodbytniczą;
- rezonans magnetyczny z kontrastem [58–61].



Techniki te są jednak najczęściej nieskuteczne w przypadku otrzewnowej postaci choroby [62].

Standardowe badanie ultrasonograficzne przezpochwowe jest skuteczną metodą pierwszego wyboru w sytuacji podejrzenia endometriozy [28, 55, 58], w rozpoznawaniu torbieli endometrialnych oraz w różnicowaniu z innymi typami guzów jajnika [63], nie jest jednak przydatne w wykrywaniu niewielkich ognisk endometriozy [64]. Zgodnie z zaleceniami Grupy IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis*) typowym obrazem torbieli endometrialnej w badaniu USG jest torbiel jednokomorowa o echogeniczności matowego szkła [65].

W niektórych przypadkach, aby poprawić wydajność diagnostyczną, stosuje się modyfikacje technik ultrasonograficznych, w tym ultrasonografię przezpochwową z przygotowaniem jelita w celu zobrazowania obecności endometriozy głębokiej w załamku odbytniczomacicznym [66], ultrasonografię z kontrastem wodnym w odbytnicy i pochwie [67] oraz ultrasonografię 3D [68].

Według schematu diagnostycznego zaproponowanego przez grupę IDEA (*International Deep Endometriosis Analysis*) ultrasonografia przezpochwowa, wykonywana w tak zwanym algorytmie endometriozy (ultrasonografia ekspercka) pozwala z dużym prawdopodobieństwem na ocenę występowania zrostów w miednicy mniejszej, ale również zmian w obrębie pęcherza moczowego, pętli jelit znajdujących się w miednicy mniejszej czy miednicznych odcinków moczowodów [58].

Rezonans magnetyczny jest przydatnym narzędziem w diagnostyce głębokich zmian endometrialnych wychodzących poza miednicę mniejszą lub zajmujących jelita, jednak ze względu na wysokie koszty oraz ograniczoną dostępność nie jest stosowany w rutynowej praktyce klinicznej [60, 69]. Podobnie jak w technice USG, również w rezonansie magnetycznym wykorzystano szereg modyfikacji mających na celu bardziej dokładną diagnostykę endometriozy. Wśród nich można wymienić zastosowanie obrazów T1/T2-zależnych, badanie stopnia supresji tkanki tłuszczowej wykonane z lub bez kontrastu, rezonans trójwymiarowy oraz rezonans z zastosowaniem urządzeń wysokopolowych 3,0 T [71–73].

W praktyce klinicznej oznacza to, że w połączeniu z wywiadem i badaniem miednicy mniejszej, w przypadku torbieli endometrialnych i endometriozy głębokiej, rozpoznanie może być ustalone z dużym prawdopodobieństwem za pomocą ultrasonografii wykonanej w algorytmie endometriozy i/lub przy użyciu rezonansu magnetycznego (ryc. 4).

Jednakże ani ultrasonografia, ani rezonans magnetyczny nie są odpowiednimi narzędziami do rozpoznania powierzchownych ognisk, dlatego nie można wykluczyć endometriozy w sytuacji, kiedy zarówno w badaniu klinicznym, jak i ultrasonograficznym w algorytmie

endometriozy nie stwierdza się odchyień od stanu prawidłowego.

W sytuacji, kiedy na podstawie wywiadu podejrzewamy endometriozę, której nie można potwierdzić w badaniu obrazowym, a pacjentka nie planuje w najbliższym czasie zajścia w ciążę, postępowaniem z wyboru powinno być zastosowanie w sposób ciągły dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej bądź progestagenów jako formy testu klinicznego [25]. Ustąpienie bądź zmniejszenie dolegliwości po zastosowaniu farmakoterapii pozwala z dużym prawdopodobieństwem na potwierdzenie lub wykluczenie endometriozy.

#### REKOMENDACJA

U kobiet z podejrzeniem endometriozy należy wykonać przezpochwowe badanie ultrasonograficzne. W wybranych sytuacjach, kiedy na podstawie dolegliwości i badania USG podejrzewa się występowanie endometriozy głębokiej, można zlecić wykonanie USG eksperckiego (w algorytmie endometriozy) lub rezonansu magnetycznego miednicy, szczególnie w celu ustalenia zaawansowania choroby przed planowanym leczeniem operacyjnym.

Należy pamiętać, że negatywny wynik badania obrazowego nie wyklucza obecności powierzchownych ognisk endometriozy.

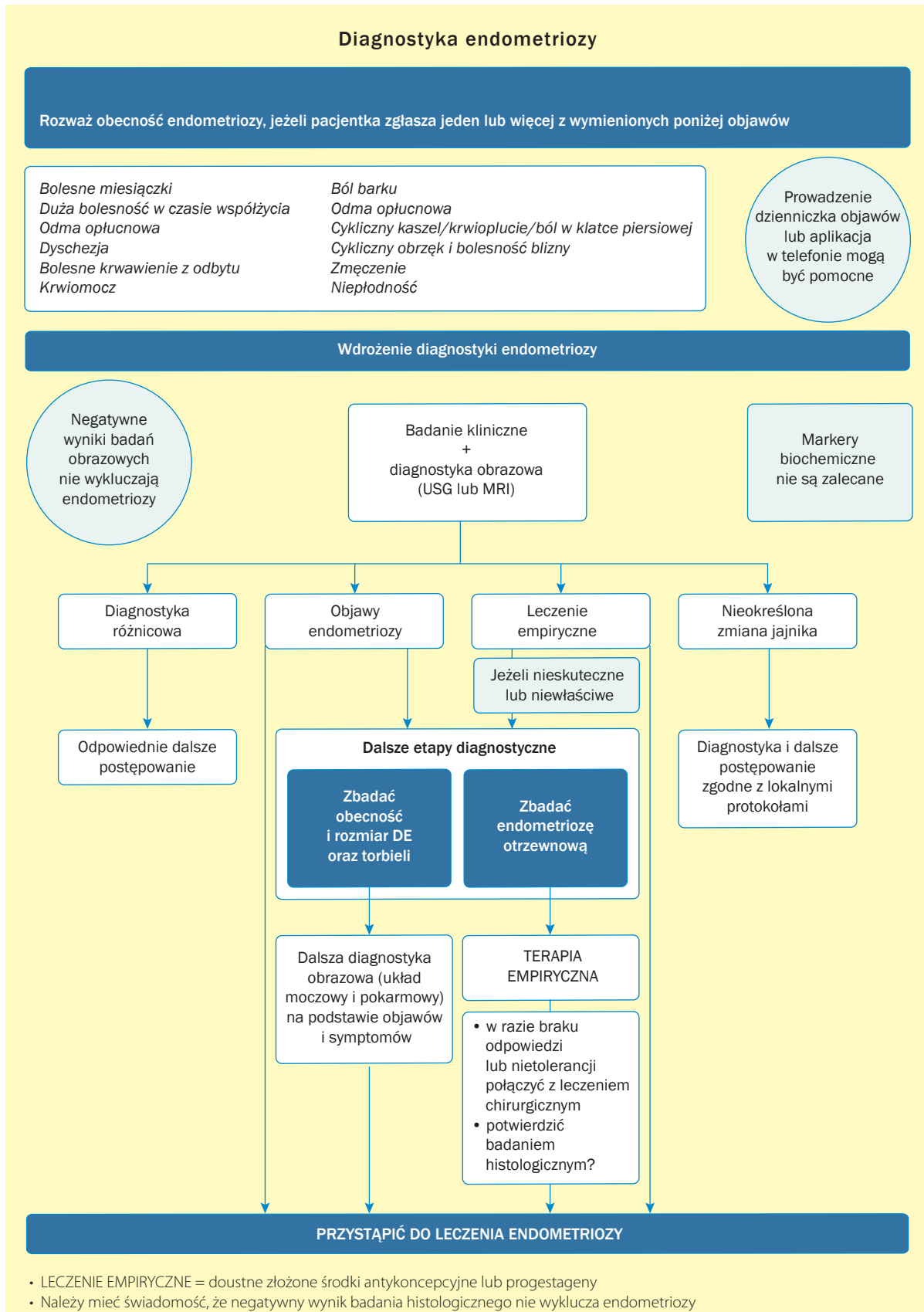
## Trudności diagnostyczne

### Nieinwazyjne/małoinwazyjne testy diagnostyczne

Problem braku lub późnego rozpoznania endometriozy wynika również z faktu braku biologicznego, specyficznego markera wykrywalnego w płynach ustrojowych, za pomocą którego można w wiarygodny sposób wykluczyć bądź potwierdzić obecność tej choroby [73–76]. Oznaczenie stężenia CA-125 w surowicy krwi nie powinno być stosowane w rozpoznawaniu endometriozy, ponieważ niskie stężenie CA-125 (poniżej 30 IU/ml) nie wyklucza endometriozy, natomiast podwyższone (powyżej 30 IU/ml, ale poniżej poziomów obserwowanych w raku jajnika) może wskazywać na endometriozę. Jednak takie wyniki mogą również być spowodowane innymi schorzeniami, co w konsekwencji może powodować leczenie bez przyczynowego uzasadnienia [77].

W czasie opracowywania niniejszego tekstu pojawiły się nowe testy wykorzystujące oznaczenie:

- czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) z osocza metodą ELISA [78];
- swoistego dla endometriozy podpisu molekularnego w oparciu o sekwencjonowanie mikroRNA ze śliny [79];
- ekspresji fucosyltransferazy 4 (FUC4) w endometrium [80].



Rycina 4. Schemat postępowania diagnostycznego z pacjentką z podejrzeniem endometriozy; USG – ultrasonografia, MRI (magnetic resonance imaging) – rezonans magnetyczny

We wstępnym testach klinicznych każdy z tych biomarkerów charakteryzował się statystycznie istotną dodatnią korelacją z występowaniem endometriozy, przy czym pierwszy z wymienionych, BDNF, wykazywał się największą swoistością spośród pozostałych.

Niemniej, na chwilę obecną brak jest wystarczającego potwierdzenia skuteczności tych testów na reprezentatywnych populacjach, zwłaszcza w różnicowaniu przyczyn pochodzenia przewlekłego bólu miednicy mniejszej, by rekomendować ich szerokie i niezależne od innych metod stosowanie w rozpoznawaniu endometriozy.

### Różne fenotypy choroby

Problemy z rozpoznaniem endometriozy związane są z jej niejednorodnym charakterem, to znaczy obecnością trzech, a nawet czterech – włączając adenomiozę – fenotypów choroby, prawdopodobieństwem współistnienia innych schorzeń ginekologicznych i nieginekologicznych, a także możliwością bezobjawowego przebiegu choroby [81–83].

### Zróżnicowanie objawów

Objawy kliniczne endometriozy nie są jednorodne, często głównym objawem jest ból, który może występować w różnych formach, na przykład pod postacią bolesnych miesiączek, bolesnych stosunków, bolesnej defekacji czy bolesnego oddawania moczu bądź przewlekłego bólu w miednicy mniejszej, z możliwością nakładania się objawów. Cykliczny charakter bólu jest kluczową cechą tej choroby [83], jednak sama obecność dolegliwości bólowych nie jest patognomiczna ani synonimiczna z endometriozą. Ponadto ból może wynikać ze schorzeń nieginekologicznych, głównie układu moczowego, pokarmowego i naczyniowego (bierne przekrwienia miednicy mniejszej – zespół May-Thurnera, zespół „dziadka do orzechów”) [85].

### Współwystępowanie innych chorób

Konieczne jest ustalenie, czy ból powoduje endometriozę czy inne schorzenia ginekologiczne, takie jak:

- torbiel jajnika;
- mięśniaki macicy;
- zapalenie struktur i narządów miednicy mniejszej; lub zespoły nieginekologiczne związane z przewlekłym bólem, na przykład:
- zrosty;
- zespół jelita drażliwego;
- śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego;
- zespół biernego przekrwienia miednicy mniejszej;
- fibromialgia;
- depresja [86].

### REKOMENDACJA

Nie należy stosować oznaczenia CA-125 ani innych markerów z krwi, endometrium, moczu i płynu z jamy macicy jako samodzielnych markerów diagnostycznych dla endometriozy. CA-125 oraz inne, nowe biomarkery mogą być pomocne w rozpoznawaniu endometriozy, ale wyłącznie jako element całościowej oceny obrazu klinicznego.

W niepewnej diagnostycznie sytuacji postępowaniem z wyboru powinno być przeprowadzenie testu polegającego na farmakologicznym zahamowaniu owulacji.

W przypadku braku ustąpienia dolegliwości bólowych po farmakologicznym zahamowaniu owulacji należy przeanalizować inne niż wynikające z endometriozy przyczyny bólu.

## LECZENIE FARMAKOLOGICZNE ENDOMETRIOZY

Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych [27].

W leczeniu farmakologicznym endometriozy, zależnie od stawianego celu, używa się następujących grup leków:

- niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ);
- dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych (DTA);
- progestagenów;
- anty-progestagenów;
- agonistów GnRH;
- inhibitorów aromatazy;
- systemów wewnątrzmacicznych wydzielających lewonorgestrel;
- antagonistów GnRH;
- danazolu [28].

Nie wykazano przewagi jednego rodzaju leczenia farmakologicznego nad innymi [24, 28]. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki (na przykład planowaniem ciąży) [24, 28, 87].

### Cele i ograniczenia leczenia farmakologicznego

Głównym celem terapii jest ograniczenie lub wyeliminowanie przewlekłego bólu wywołanego przez zmiany endometrialne [88]. Leczenie może także zmniejszyć ryzyko: pooperacyjnego nawrotu bólu, tworzenia się nowych torbieli endometrialnych czy zrostów [89]. Terapia

farmakologiczna endometriozą nie wpływa jednak na już istniejące zmiany (zrosty lub torbiele endometrialne) [90]. Jej celem nie jest też poprawa płodności [91], gdyż stosowane w leczeniu endometriozы leki hormonalne uniemożliwiają jednoczesne zajście w ciążę [28]. Skuteczność farmakoterapii zazwyczaj spada wraz z upływem czasu jej stosowania. Wówczas obserwuje się nawrót dolegliwości, podobnie jak ma to miejsce po jej pełnym odstawieniu [92].

### Leczenie uzależnione od kontekstu

Mimo że stopień redukcji bólu jest podobny dla wymienionych grup lekowych, wybór terapii może zależeć od innych cech endometriozы, tolerancji na zastosowane leczenie lub od preferencji pacjentki. Nadal brakuje silnych dowodów potwierdzających wybór odpowiedniego postępowania [28]. Sugeruje się, że pacjentce z bólem podbrzusza o nasileniu lekkim do średniego (ból nieprzerwywany codziennych obowiązków) oraz bez torbieli endometrialnych uwidocznionych w badaniu USG, warto zaproponować połączenie NLPZ + DTA [90]. Pacjentki z przeciwwskazaniami do stosowania DTA mogą odnieść korzyść z połączenia NLPZ z jednoskładnikową tabletką antykoncepcyjną [91]. U pacjentki planującej ciążę można zastosować NLPZ w monoterapii, w celu ograniczenia przewlekłego bólu [89]. W tym kontekście należy unikać selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2), gdyż mogą one zaburzyć owulację i utrudniać zapłodnienie [91].

### Terapia farmakologiczna jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego

Farmakoterapia przedoperacyjna torbieli endometrialnych nie jest rekomendowana przed planowaną operacją (w celu poprawy jej efektów) [28]. Leczenie takie może być zastosowane, by w czasie oczekiwania na leczenie operacyjne opanować dolegliwości bólowe, ale nie ma to wpływu na skuteczność postępowania chirurgicznego [28].

Farmakoterapia pooperacyjna u pacjentek z bólem powinna być zawsze stosowana przy pewnym rozpoznaniu śródoperacyjnym, jako że zmniejsza ryzyko nawrotu dolegliwości bólowych i ponownego pojawienia się zmian endometrialnych w okresie do 12 miesięcy [93–96]. Udowodniono również, że częstość ciąż po pooperacyjnym leczeniu farmakologicznym jest większa [92]. Najlepiej udowodnione działanie w zapobieganiu nawrotom choroby wykazują dwuskładnikowa tabletką antykoncepcyjną podawana w trybie ciągłym oraz wkładka wewnątrzmaciczna z lewonorgestrellem [93]. Warto jednak zaznaczyć, że w innym opracowaniu potwierdzono skuteczność dydrogesteronu stosowanego od 5.–25. dnia cyklu w kontroli bólu po laparoskopii z powodu endometriozы [94].

### Proponowane etapy leczenia

Obecnie brakuje algorytmów leczenia endometriozы opartych na silnych dowodach pochodzących z randomizowanych badań klinicznych. Schematy terapii mają głównie charakter opinii ekspertów. Można zaproponować następujące etapy leczenia [88]:

1. DTA (w formie terapii ciągłej) + NLPZ.
2. Ocena skuteczności leczenia po 3 miesiącach:
  - a) w przypadku braku skuteczności lub złej tolerancji na stosowane leczenie nie należy go przerywać, trzeba zaproponować inną kombinację DTA + NLPZ;
  - b) skuteczne i dobrze tolerowane leki należy kontynuować do czasu planowania ciąży lub średniego wieku wystąpienia menopauzy. Leczenia nie należy przerywać.

Po okresie karmienia piersią należy wrócić do stosowanej przed ciążą terapii.

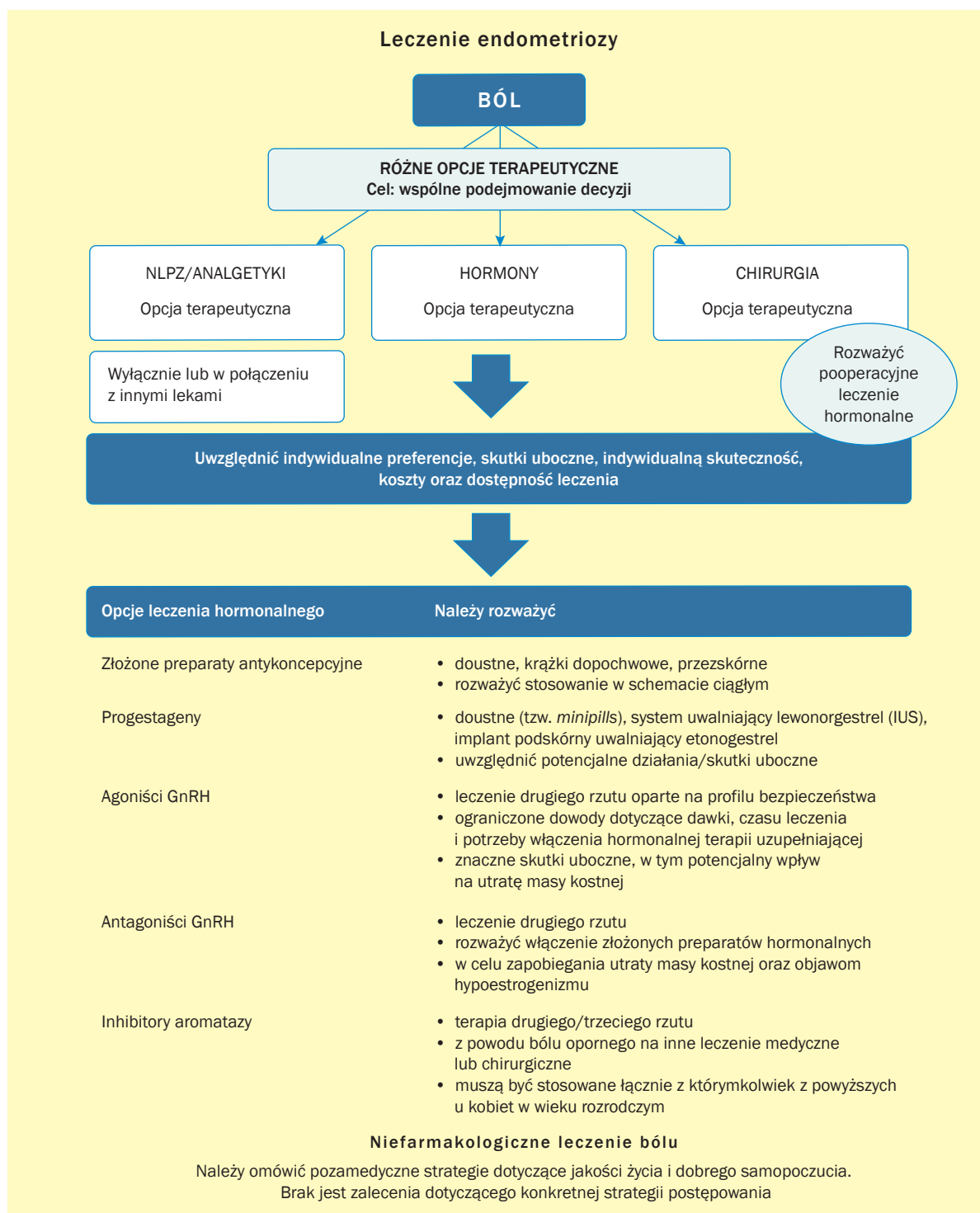
3. Przy braku skuteczności innej kombinacji DTA + NLPZ lub wyjściowo przy dużym nasileniu bólu (uniemożliwiającym codzienne funkcjonowanie) można zaproponować analog GnRH + estrogen w małej dawce w terapii *add-back* lub leczenie operacyjne. Po leczeniu operacyjnym należy zastosować ciągłą doustną antykoncepcję lub inne leczenie supresyjne, aby zmniejszyć ryzyko zrostów i nawrotu.
4. Przy braku odpowiedzi na powyższe schematy można zastosować inne leki o dowiedzonej skuteczności w badaniach klinicznych (inhibitory aromatazy, wkładka wewnątrzmaciczna z lewonorgestrellem) w znoszeniu dolegliwości bólowych lub łagodzeniu obfitych i/lub bolesnych miesiączek. Część pacjentek może odnieść korzyści z udziału w badaniach klinicznych nad nowymi cząsteczkami.
5. Ośrodek podstawowego stopnia referencyjności powinien skierować pacjentkę na konsultację do ośrodka wyższego stopnia referencyjności już po stwierdzeniu braku skuteczności leczenia I rzutu, rozumianego jako próba leczenia dwoma różnymi typami podstawowych preparatów hormonalnych (tj. np. jedno i dwuskładnikowa tabletką).

Schemat postępowania terapeutycznego z pacjentką z endometriozą przedstawiono na rycinie 5.

### Grupy lekowe

#### Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne

Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne (DTA) są lekami pierwszego wyboru o udowodnionej skuteczności w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie [24, 97, 98]. Trzeba jednak podkreślić, że dowody



**Rycina 5.** Postępowanie terapeutyczne u pacjentki z endometriozą; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) – hormon uwalniający gonadotropiny

potwierdzające skuteczność DTA, z uwagi na częsty brak zaślepienia badania i braku ramienia placebo, są słabej jakości. Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne redukują ból okołomiesiączkowy, przewlekły ból podbrzusza, dyskomfort przy współżyciu oraz poprawiają jakość życia

[98–100]. W schemacie ciągłym, który powoduje brak miesiączki, są bardziej skuteczne niż środki przyjmowane cyklicznie (w trybie 21 dni + 7 dni przerwy), co wykazano na przykładzie tabletki zawierającej dienogest (2 mg) i etinyloestradiol (30 µg) [28, 98, 101].



Nie ma jednoznacznych dowodów na większą skuteczność jednego leku hormonalnego nad innymi w leczeniu bólu przewlekłego w endometriozie [28], jednak niektóre podsumowania sugerują największą skuteczność połączeń etynyloestradiolu z octanem noretysteronu oraz etynyloestradiolu z drospirenem [100], w których pooperacyjne stosowanie takiej terapii redukuje ryzyko nawrotu choroby [101]. Stopień redukcji bólu nie różni się przy stosowaniu DTA, doustnych progestagenów oraz analogów GnRH [98, 99]. Obecnie brakuje danych potwierdzających, że dwuskładnikowe hormonalne krążki dopochwowe lub systemy transdermalne są równie skuteczne jak DTA czy doustne progestageny, wykazano jednak, że krążki są mniej skuteczne niż dezogestrel [101].

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Dane na temat niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) pochodzą głównie z badań dotyczących bólu okołomiesiączkowego [102]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są bardziej skuteczne niż placebo w leczeniu bólu okołomiesiączkowego, jednocześnie wykazują więcej działań niepożądanych [103]. Brakuje dowodów na większą korzyść jednego NLPZ w porównaniu z innymi. Nie stwierdzono większych korzyści z zastosowania selektywnych inhibitorów COX-2 w stosunku do innych NLPZ w redukcji bólu związanego z endometriozą, wykazano natomiast, że NLPZ są bardziej skuteczne niż paracetamol. Mimo szerokiego użycia w praktyce klinicznej brakuje silnych dowodów na skuteczność NLPZ w terapii bólu przewlekłego w endometriozie [104]. Najczęściej są one stosowane w połączeniu z DTA, choć mogą być także użyte w monoterapii u pacjentek, które planują ciążę. W tej grupie chorych należy jednak unikać selektywnych inhibitorów COX-2 z uwagi na to, że mogą opóźnić owulację [105] i zaburzać proces zapłodnienia [92, 106].

### Progestageny i anty-progestageny

Do najczęściej stosowanych w leczeniu endometriozы środków progestagennych zaliczamy między innymi:

- octan noretysteronu;
- octan medroksyprogesteronu (MPA, *medroxyprogesterone acetate*);
- dienogest, desogestrel [28, 90].

W leczeniu endometriozы może być zastosowany także antyprogestagen – gestrinon (nieдоступny w Polsce), którego skuteczność jest porównywalna z danazolem i leuprolidem [106, 107]. Octan medroksyprogesteronu może być stosowany w formie doustnej lub wstrzyknięć domięśniowych oraz podskórnych (forma depot). Terapia progestagenowa jest alternatywą dla pacjentek, które nie mogą przyjmować estrogenów zawartych w DTA.

**Tabela 1.** Dawkowanie i działania niepożądane przykładowych progestagenów stosowanych do leczenia w endometriozie

Substancja	Dawkowanie w endometriozie	Działania niepożądane
Octan noretysteronu	5 mg, doustnie, raz dziennie, maksymalna dawka 15 mg, podanie ciągłe (bez przerw)	Nieregularne krwawienia, zaburzenia profilu lipidowego
Octan medroksyprogesteronu (MPA), depot	150 mg, domięśniowo, co 3 miesiące	Utrata masy kostnej, trądzik, obrzęki, nieregularne krwawienia
Dienogest	2 mg, doustnie, raz dziennie, podanie ciągłe (bez przerw)	Nieprawidłowe krwawienia, bóle głowy, zaparcia
Lewonorgestrel (IUD)	Jednorazowo, na 5 lat	Nieregularne krwawienia, torbiele jajników

W porównaniu z agonistami GnRH progestageny nie redukują gęstości kości z wyjątkiem długotrwałego stosowania MPA.

Z uwagi na brak dowiedzionych różnic skuteczności pomiędzy gestagenami o wyborze preparatu często decyduje profil działań niepożądanych oraz koszt kuracji [28, 108, 109] (tab. 1). Ból wynikający z endometriozы jest redukowany także przez system podskórny z etonogestrem i system wewnątrzmaciczny z lewonorgestrem [109–111]. Skuteczność wkładki z lewonorgestrem jest porównywalna z analogami GnRH, przy jednoczesnym mniejszym ryzyku dyslipidemii [109].

Objawy uboczne progestagenów to głównie:

- nieregularne krwawienia;
- brak miesiączki;
- przyrost masy ciała;
- zaburzenia nastroju;
- dyslipidemia;
- androgenizacja;
- obrzęki;
- bóle głowy;
- zaparcia [28, 99, 112].

Progestageny mogą być stosowane długotrwanie, jednak przy terapii progestagenną, w szczególności noretysteronem, należy monitorować profil lipidowy. Profil bezpieczeństwa dienogestu był weryfikowany w badaniach trwających do 52 tygodni [111]. Z uwagi na działania niepożądane stosowanie danazolu nie jest zalecane w leczeniu bólu w endometriozie przez okres dłuższy niż 6 miesięcy [28].

## Agoniści i antagoniści GnRH

Preparaty z grupy analogów gonadoliberyny (dotychczas dostępne były jedynie leki z grupy agonistów GnRH) są bardziej skuteczne niż placebo w zwalczaniu bólu w endometriozie [113], ze względu na szybkie doprowadzenie do zaniku endometrium, w tym także w ektopowych ogniskach endometrium. Nie ma różnic dla skuteczności w zależności od dróg podania agonistów GnRH, a droga podania nie wpływa na nasilenie działań niepożądanych [113]. Leczenie agonistami GnRH wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak suchość w pochwie, uderzenia gorąca, wzrost masy ciała, trądzik oraz bóle głowy. Wzrasta także ryzyko obniżonej gęstości kości, które jest tym wyższe, im większa jest dawka leku [114]. W tym względzie wykazano większe bezpieczeństwo dawki 1,88 mg od 3,75 mg, przy podobnej skuteczności w łagodzeniu bólu [113, 114].

Celem złagodzenia efektu agonistów GnRH na gęstość kości stosuje się jednocześnie tak zwaną terapię *add-back*, w skład której mogą wchodzić:

- progestageny – octan noretysteronu;
- połączenia estrogenu z progesteronem;
- selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM);
- bisfosfoniary lub testosteron [114].

Postępowanie takie zmniejsza utratę masy kostnej w obrębie kręgosłupa lędźwiowego w czasie stosowania agonistów GnRH, jednocześnie nie zmniejszając ich skuteczności w zwalczaniu bólu w endometriozie [114]. Z uwagi na działania niepożądane agoniści GnRH są lekami drugiego rzutu w leczeniu endometriozy, stosowanymi w przypadku niepowodzenia terapii dwuskładnikową tabletką antykoncepcyjną [28]. Należy zachować szczególną ostrożność w ich stosowaniu u pacjentek nastoletnich z uwagi na ubytek masy kostnej, na który mogą być narażone w okresie dojrzewania.

Próby kliniczne dowodzą także skuteczności antagonistów GnRH takich jak elagoliks, relugoliks i linzagoliks w łagodzeniu dolegliwości bólowych u pacjentek z endometriozą [115, 116]. Elagoliks został zarejestrowany w USA do leczenia endometriozy w dwóch dawkach terapeutycznych 150 i 200 mg. Wyższe dawki antagonistów GnRH lepiej zwalczają ból związany z endometriozą, ale wiążą się z częstszymi działaniami niepożądanymi o profilu porównywalnym z agonistami GnRH [116]. Relugoliks podawany doustnie w dawce 10, 20 i 40 mg łagodzi ból związany z endometriozą w sposób zależny od dawki. Relugoliks przyjmowany doustnie (antagonista GnRH 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretindronu 0,5 mg) stosowany przez 24 tygodnie był bardziej skuteczny niż placebo w łagodzeniu bólu związanego z endometriozą, przy niskim odsetku działań niepożądanych [116, 117].

## Inhibitory aromatazy

Inhibitory aromatazy takie jak letrozol lub anastrozol uśmierzają ból podbrzusza i poprawiają jakość życia pacjentek z endometriozą [118]. Są stosowane w terapii łączonej z innymi lekami hamującymi owulację: progestagenami (octan noretindronu) lub doustnymi lekami antykoncepcyjnymi, jednak nie powinny być stosowane samodzielnie celem łagodzenia dolegliwości bólowych [118, 119]. Wykazano, że po trzech miesiącach stosowania mogą także zmniejszać rozmiar torbieli endometrialnych [119]. Działania niepożądane obejmują uderzenia gorąca, suchość w pochwie oraz obniżenie gęstości kości. Dane na temat stosowania inhibitorów aromatazy są jednak nadal bardzo ograniczone. Niejasne pozostają ich długotrwałe efekty. Stąd obecnie rekomenduje się zastosowanie inhibitorów aromatazy po wyczerpaniu innych opcji leczenia farmakologicznego i chirurgicznego i tylko w połączeniu z DTA lub progestagenami [28].

### REKOMENDACJA

Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych.

Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki.

Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie.

W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami.

Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów.

W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji.

Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować NLPZ w monoterapii celem ograniczenia przewlekłego bólu.

## LECZENIE WSPOMAGAJĄCE W ENDOMETRIOZIE

Endometrioza będąc schorzeniem wywołującym zarówno miejscowy, jak i uogólniony stan zapalny organizmu wymaga najczęściej podejścia znacznie bardziej holistycznego niż jedynie zastosowanie farmakoterapii. Która i tak, należy pamiętać, ma charakter jedynie objawowy. Stąd zaleca się przeprowadzenie konsultacji dietetycznej celem wprowadzenia odpowiedniej diety, modyfikującej mikrobiom jelitowy, która przede wszystkim ma stanowić leczenie wspomagające farmakoterapię [120]. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku konieczności wprowadzenia już na samym początku procesu terapeutycznego odpowiedniej fizjoterapii oraz poradnictwa psychologicznego. Te wymienione elementy leczenia wspomagającego mają istotne znaczenie w poprawie wyników leczenia farmakologicznego. W sytuacji braku zadowalającego efektu terapii zachowawczej stanowią bardzo potrzebny element przygotowania prehabilitacyjnego do leczenia operacyjnego.

## LECZENIE CHIRURGICZNE ENDOMETRIOZY

Wybór metody leczenia między opcją farmakologiczną a leczeniem chirurgicznym powinien być oparty o indywidualną analizę sytuacji pacjentki, zgłaszane przez nią dolegliwości, reakcje i działania niepożądane dotychczas stosowanego leczenia, chęć zajścia w ciążę oraz zaawansowanie choroby. Wskazaniem do operacyjnego leczenia endometriozy są dolegliwości bólowe w miednicy mniejszej niereagujące na empiryczne leczenie hormonalne lub zła tolerancja takiego leczenia przez pacjentkę. Leczenie operacyjne endometriozy przeprowadza się na drodze laparoskopii z wyjątkiem rzadkich sytuacji wymagających wykonania laparotomii, do których można zaliczyć przebycie licznych zabiegów chirurgicznych oraz obecność wielogniskowej i zaawansowanej głębokiej endometriozy lub objawy skutkujące tak zwanym ostrym brzuchem [121, 122]. Przed leczeniem operacyjnym nie rekomenduje się stosowania leczenia hormonalnego.

Leczenie hormonalne powinno być wdrożone po leczeniu operacyjnym tylko w celu poprawy warunków śródoperacyjnych. Rekomenduje się natomiast wdrożenie fizjoterapii oraz odpowiedniej diety przed podjęciem ostatecznej decyzji o operacji, gdyż takie postępowanie pozwala w niektórych przypadkach odroczyć decyzję o zabiegu, a praktycznie we wszystkich pozostałych jest postępowanie prehabilitacyjnym. Leczenie hormonalne powinno być wdrożone po leczeniu operacyjnym przeprowadzonym z powodu dolegliwości bólowych bądź torbieli endometrialnej u chorych nieplanujących

aktualnie ciąży. Przy dobrej tolerancji leczenia należy kontynuować je do czasu, w którym pacjentka będzie chciała zajść w ciążę bądź w przypadku pacjentek, które długotrwale nie planują zajścia w ciążę, w celu zapobiegania nawrotom i ponownego pojawienia się dolegliwości bólowych [123].

Leczenie chirurgiczne endometriozy u kobiet planujących ciążę najczęściej ma formę zachowawczą i polega na radykalnym wycięciu ognisk endometriozy z pozostawieniem macicy i jajników. To leczenie ze względu na charakter schorzenia niejednokrotnie jest leczeniem niekompletnym. U pacjentek po zakończonym okresie rozrodczym proponowaną opcją terapeutyczną jest leczenie polegające na radykalnym wycięciu wszystkich ognisk endometriozy, wycięciu macicy z pozostawieniem lub nie jajników. Stosowane techniki chirurgiczne umożliwiają zmniejszenie objawów endometriozy u 50–80% pacjentek. Niestety, nawet po obustronnym wycięciu przydatków i macicy obserwuje się nawrót choroby u 5–15% pacjentek [123].

### REKOMENDACJA

Techniką z wyboru w leczeniu operacyjnym endometriozy jest laparoscopia.

Przed leczeniem operacyjnym nie rekomenduje się stosowania leczenia hormonalnego celem poprawy wizualizacji w trakcie laparoskopii.

Leczenie hormonalne powinno być wdrożone po leczeniu operacyjnym u chorych nieplanujących aktualnie ciąży.

Rekomenduje się wdrożenie fizjoterapii oraz odpowiedniej diety przed podjęciem ostatecznej decyzji o operacji, gdyż takie postępowanie pozwala w niektórych przypadkach odroczyć decyzję o zabiegu, a praktycznie we wszystkich pozostałych jest postępowanie prehabilitacyjnym. Leczenie operacyjne torbieli endometrialnych jajników u pacjentek planujących ciążę powinno przebiegać z jak najstaranniejszym zachowaniem kory jajnika przy jednoczesnym usunięciu niedrożnych czy wodniakowato zmienionych jajowodów.

## Endometrioza otrzewnowa

Pacjentkom, u których na podstawie dolegliwości podejrzewa się endometriozę otrzewnową i które po zastosowaniu farmakologicznego leczenia empirycznego endometriozy nie uzyskują satysfakcjonującego złagodzenia dolegliwości, należy zaproponować wykonanie laparoskopii. Wizualizacja ognisk endometriozy w jamie otrzewnowej w czasie laparoskopii z lub bez histopatologicznego potwierdzenia obecności tkanki endometriotycznej jest aktualnie jedyną metodą pozwalającą na

pewne rozpoznanie endometriozy otrzewnowej [124]. W czasie diagnostycznej laparoskopii rekomenduje się wykonanie wycięcia ognisk endometrialnych do potwierdzenia rozpoznania histopatologicznego. Nie zaleca się pobierania wycinków z niezmienionej otrzewnej [55]. Po wykonaniu laparoskopii należy szczegółowo opisać makroskopowy wygląd zmian, ich wielkość i lokalizację oraz obecność zrostów w celu ustalenia związku między dolegliwościami zgłaszanymi przez pacjentkę a prowadzonym leczeniem [55]. Wykonanie laparoskopii diagnostycznej powinno być wskazane tylko w sytuacji konieczności potwierdzenia rozpoznania bądź niemożności zajścia w ciążę.

**Nie zaleca się wykonywania laparoskopii diagnostycznej bez próby leczenia farmakologicznego, tylko w celu potwierdzenia endometriozy [125].** Wycięcie/koagulacja ognisk endometriozy otrzewnowej u pacjentek z niemożnością zajścia w ciążę powoduje wzrost wskaźnika ciąż [126, 127]. Nie ma natomiast dowodów wysokiej jakości, które wskazują na rodzaj metody chirurgicznej – wycięcie czy abłacja ognisk endometriozy otrzewnowej – jako bardziej efektywnej w łagodzeniu bólu związanego z endometriozą [127]. Wydaje się, że obie metody mają porównywalny efekt [128, 129].

#### REKOMENDACJA

W czasie diagnostycznej laparoskopii rekomenduje się wykonanie biopsji z ognisk endometriozy celem potwierdzenia rozpoznania.

W celu potwierdzenia endometriozy nie zaleca się biopsji z niezmienionej otrzewnej.

Ze względu na porównywalny efekt łagodzenia bólu związanego z endometriozą zalecanymi technikami są laparoskopowe wycięcie lub abłacja ognisk endometriozy otrzewnowej.

Zaleca się wykonanie laparoskopii diagnostyczno-terapeutycznej u kobiet z podejrzeniem endometriozy przy braku skuteczności lub nietolerancji farmakologicznego leczenia bólu oraz u pacjentek z niemożnością zajścia w ciążę.

U pacjentek, które nie planują aktualnie zajścia w ciążę, nie zaleca się wykonywania laparoskopii diagnostycznej bez próby leczenia farmakologicznego, tylko w celu potwierdzenia endometriozy.

#### Torbiel endometrialna

Torbiel endometrialna w postaci izolowanej występuje bardzo rzadko. Przeważnie towarzyszą jej ogniska endometriozy otrzewnowej bądź endometriozą głęboką. Dlatego w czasie diagnozowania lub leczenia torbieli endometrialnej zaleca się dokładną ocenę miednicy mniejszej i równoczesowe leczenie

wszystkich stwierdzonych zmian. Rekomendowaną techniką usunięcia torbieli endometrialnej jest jej laparoskopowe wycięcie [130]. Technikę tę w stosunku do drenażu i koagulacji cechuje niższy odsetek nawrotów torbieli, konieczności powtórnej interwencji chirurgicznej oraz rzadszy powrót bolesnych miesiączek i bolesnych stosunków [130]. Wyciętą torbiel endometrialną bądź jej fragment należy zawsze przekazać do badania histopatologicznego w celu uzyskania potwierdzenia rozpoznania oraz wykluczenia złośliwego charakteru zmiany [131]. Technika abłacji ściany torbieli laserem czy jej elektrokoagulacja uniemożliwia uzyskanie materiału do badania histopatologicznego. Waporyzacja laserem w stosunku do cystektomii cechuje wyższy odsetek nawrotów torbieli w okresie 12 miesięcy, natomiast w okresie 5-letnim częstość ta jest porównywalna [129]. Bez względu na zastosowaną metodę chirurgicznego leczenia torbieli endometrialnej priorytetem powinno być jak najmniejsze oddziaływanie na zdrową tkankę jajnika i tym samym na rezerwę jajnikową [130]. W sytuacji operacji torbieli endometrialnej pacjentka powinna otrzymać informacje dotyczące zmniejszenia rezerwy jajnikowej, obniżenia płodności – w szczególności, jeżeli torbiel jest dużych rozmiarów, występuje obustronnie lub ma charakter nawrotowy. Leczenie operacyjne torbieli endometrialnych jajników u pacjentek planujących ciążę powinno przebiegać z jak najstaranniejszym zachowaniem kory jajnika i przy jednoczesnym usunięciu niedroźnych czy wodniakowato zmienionych jajowodów.

Zgoda na operację powinna obejmować również informacje dotyczące ryzyka utraty jajnika lub jajników wraz z konsekwencjami. U pacjentek, które rozważają w przyszłości zajście w ciążę należy rozważyć przed operacją ocenę rezerwy jajnikowej (badaniem AMH – hormonu antymüllerowskiego) oraz omówić możliwość przedoperacyjnego pobrania komórek jajowych w celu ich przechowywania, szczególnie jeżeli torbiele endometrialne występują obustronnie [124, 132]. Wśród łagodnych guzów jajnika najbardziej istotny wpływ na obniżenie rezerwy jajnikowej ma obecność torbieli endometrialnych [132].

#### REKOMENDACJA

W trakcie laparoskopii z powodu torbieli endometrialnej zaleca się dokładną ocenę miednicy mniejszej odnośnie do współwystępowania innych rodzajów endometriozy i równoczesowe leczenie wszystkich stwierdzonych zmian.

Ze względu na wzrost wskaźnika ciąż i urodzeń zalecaną metodą chirurgicznego leczenia endometriozy otrzewnowej u pacjentek z niemożnością zajścia w ciążę jest wycięcie/koagulacja ognisk.



Zalecaną techniką usunięcia torbieni endometrialnej jest jej laparoskopowe wycięcie.

Bez względu na zastosowaną metodę chirurgicznego leczenia torbieni endometrialnej priorytetem powinno być jak najmniejsze oddziaływanie na rezerwę jajnikową.

Wyciętą torbiel endometrialną bądź jej fragment należy zawsze przekazać do badania histopatologicznego, celem uzyskania potwierdzenia rozpoznania oraz wykluczenia złośliwego charakteru zmiany.

Przed operacją torbieni endometrialnych, szczególnie obustronnych i nawrotowych, u kobiet, które rozważają w przyszłości zajście w ciążę, oraz omówić możliwość przedoperacyjnego pobrania komórek jajowych celem ich przechowywania. Leczenie operacyjne torbieni endometrialnych jajników u pacjentek planujących ciążę powinno przebiegać z jak najstarszym zachowaniem kory jajnika przy jednoczesnym usunięciu niedrożnych czy wodniakowato zmienionych jajowodów.

## ENDOMETRIOZA GŁĘBOKA

Najbardziej aktualny opis endometriozy głębokiej (DE, *deep endometriosis*) definiuje ją jako obecność wszczepów endometrialnych penetrujących pod powierzchnią otrzewnej na głębokość co najmniej 5 mm, powodujących rozrost włóknisto-mięśniowy, który otacza ogniska endometriozy [133].

Rozpoznanie tej postaci endometriozy jest znacznie trudniejsze, niż ma to miejsce w przypadku dwóch pozostałych fenotypów choroby. Zasadnicze znaczenie dla ustalenia rozpoznania ma przeprowadzenie dokładnego wywiadu (z zastosowaniem wspomnianych wcześniej kwestionariuszy), zestawionego badania fizykalnego (łącznie z badaniem powłok jamy brzusznej) oraz wymienionych w poprzednich rozdziałach badań obrazowych. Istotne jest również określenie rozległości zmian chorobowych. Jedynie klasyfikacja #ENZIAN w swojej ostatniej, zmodyfikowanej wersji, wydaje się najlepiej odpowiadać problemom związanym z właściwym opisem lokalizacji zmian endometriozy głębokiej, wykazywać korelację z objawami oraz pozwala na planowanie zakresu interwencji chirurgicznej i rokowanie w zakresie efektów leczenia [134].

Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność farmakologicznego leczenia empirycznego w przypadku podejrzenia endometriozy głębokiej. Rozpoznanie typowego obrazu ognisk endometrioidalnych w USG lub MRI może być brane pod uwagę bez

konieczności przeprowadzenia laparoskopii z badaniem histopatologicznym. Laparoskopowa identyfikacja ognisk DE z weryfikacją histopatologiczną była traktowana jako „złoty standard” w przeszłości, jednakże rozwój i dostępność technik obrazowych oraz ryzyko okołoperacyjne uzasadniają zmianę wcześniej przyjmowanych algorytmów [135, 136].

## Charakterystyka choroby

Dolegliwości bólowe w przypadku endometriozy głębokiej są niespecyficzne, a ich nasilenie często nie wykazuje korelacji ze stopniem zaawansowania choroby, określanej wielkością i liczebnością ognisk endometriotycznych, co może utrudniać ustalenie rozpoznania i opóźnić decyzję o podjęciu leczenia [137]. Najczęściej DE występuje wielogniskowo, natomiast jeżeli dotyczy w sposób izolowany ściany jelita, to wówczas w 40% zmiany mają również charakter wielogniskowy [137]. Wielogniskowość jest definiowana jako wystąpienie kolejnego ogniska co najmniej 2 cm od poprzedniego [138].

Endometrioza głęboka może występować w obrębie:

- jelita;
- pęcherza moczowego;
- moczowodów;
- więzadeł krzyżowo-maciczkowych;
- przestrzeni odbytniczo-pochwowej
- może również obejmować struktury nerwowe i naczyniowe.

Najczęstszą lokalizacją DE są więzadła krzyżowo-maciczkowe, w drugiej kolejności przegroda odbytniczo-pochwowa, w kolejnej – jelito [137, 138]. W 90% endometrioza jelitowa występuje w obrębie esicy i odbytnicy, znacznie rzadziej w jelicie krętym, wyrostku robaczkowym i kątnicy [138, 139]. Endometrioza jelitowa może manifestować się jako głęboko naciekające ogniska warstwy mięśniowej, rzadko błony śluzowej lub jako powierzchowna choroba dotycząca warstwy surowiczej lub podsurowiczej jelita. Szacuje się, że dotyczy ona około 3,8–37% kobiet z nierozpoznaną endometriozą [140, 141] oraz około 5–12% kobiet z potwierdzoną endometriozą. Liczna grupa kobiet z endometriozą jelitową jest wstępnie diagnozowana z powodu innych chorób przewodu pokarmowego, na przykład zespołu jelita drażliwego [142].

## Wywiad, badanie kliniczne, testy diagnostyczne

Geneza dolegliwości bólowych w endometriozie jest złożona, z istotnym udziałem układu autonomicznego, co wyjaśnia, dlaczego dolegliwości bólowe mogą mylnie sugerować zespół jelita drażliwego [142]. Rozpoznanie DE należy zawsze rozważyć u niepłodnych kobiet z bolesnymi



miesiączkami. Wczesne rozpoznanie endometriozy głębokiej może pozwolić na wdrożenie odpowiedniego leczenia i tym samym na poprawę jakości życia tych pacjentek [143, 144].

Pomocne w ustaleniu rozpoznania DE jest badanie ginekologiczne przezpochwowe, szczególnie przeprowadzone w trakcie miesiączki. Guzki endometriotyczne, najczęściej zlokalizowane na więzadłach krzyżowo-maciczkowych, w pochwie lub przegrodzie odbytniczo-pochwowej, są wówczas bardziej powiększone i łatwiej wyczuwalne w badaniu palpacyjnym. Badanie ginekologiczne powinno być uzupełnione przez wziernikowanie pochwy, zawsze przy pomocy wzierników dwużyłkowych oraz badanie przezodbytnicze. Badania te pozwalają dodatkowo uwidocznnić sinawo-niebieskie guzki endometrialne w pochwie oraz pomagają zidentyfikować obecność guzków w przegrodzie odbytniczo-pochwowej i na odbytnicy [145].

Oznaczanie stężenia CA-125 nie jest rekomendowane ze względu na jego zbyt małą przydatność diagnostyczną w rozpoznawaniu DE. Potencjalnymi markerami w diagnostyce DE mogą okazać się VIP (*vasoactive intestinal peptide*), SP (*substance P*), NPY (*neuropeptyd Y*), a w ostatnim czasie zwraca się uwagę na ocenę miRNA (*micro RNA*) i lncRNA (*long non-coding RNA*) [146–148]. W czasie powstawania rekomendacji nie były dostępne sprawdzone klinicznie testy nieinwazyjne.

## Diagnostyka obrazowa

Kluczową rolę w precyzyjnym zaplanowaniu leczenia endometriozy głębokiej powinna odgrywać przedoperacyjna diagnostyka obrazowa. Techniki obrazowe charakteryzujące się największą czułością i trafnością to ultrasonografia i rezonans magnetyczny. Lokalizacja guzków endometriotycznych powinna być dokładnie opisana przed zabiegiem. Do opisu zaawansowania endometriozy powinna zostać użyta jedna z powszechnie stosowanych klasyfikacji. Wyjątkową cechą klasyfikacji #ENZIAN jest możliwość zastosowania jej do opisów badań ultrasonograficznych i rezonansu magnetycznego, co umożliwia w połączeniu z badaniem klinicznym uzyskanie komplementarności całej diagnostyki przedoperacyjnej [135]. W konsekwencji pozwala to nie tylko na precyzyjne zaplanowanie rozległości zabiegu operacyjnego, ale również na porównywanie efektów leczenia. Skala ta oprócz endometriozy głębokiej uwzględnia również endometriozę otrzewnową, jajnikową i jajowodową. Preferowaną metodą diagnostyczną DE jest ultrasonografia przezpochwowa, najlepiej wykonywana równoległe z badaniem ginekologicznym. Dla podjęcia przedoperacyjnej decyzji terapeutycznej ważne jest określenie wielkości zmian, lokalizacji, głębokości naciekania, stopnia zwężenia światła jelita oraz liczności guzków endometriotycznych.

W dużym, wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w celu skonstruowania modelu diagnostycznego endometriozy wśród objawowych premenopauzalnych kobiet potwierdzono wysoką czułość i specyficzność ultrasonografii w przypadku endometriozy w III/IV stopniu (w skali rASRM), w szczególności, gdy dotyczyła ona endometriozy jajnikowej [149]. Liczne badania potwierdzają precyzyjną diagnozę w korelacji z doświadczeniem sonograficznym [149, 150]. Grupa badawcza IDEA [*International Deep Endometriosis Analysis group*] opublikowała skuteczne metody pozwalające na uzyskanie precyzyjnej oceny sonograficznej zmian endometriotycznych [56].

W badaniu ultrasonograficznym przy użyciu głowicy dopochwowej według IDEA (algorytm endometriozy) w pierwszym etapie należy ocenić macicę (ruchość: prawidłowa, zmniejszona lub nieruchoma), ultrasonograficzne cechy adenomiozy i przydatki (obecność torbieli endometrialnych). Drugim krokiem jest poszukiwanie ultrasonograficznych „miękkich markerów”, to jest bolesności w miejscach nacieczonych przez guzki endometrialne i nieruchomych jajników. W kolejnym etapie badania oceniamy objaw ślizgania (*sliding sign*) pozwalający stwierdzić obecność zrostów z przednią lub tylną ścianą macicy, uniemożliwiających poruszanie macicą. Następnie przechodzimy do poszukiwania guzków DE w przednim i tylnym kompartmentcie. Przedni kompartment obejmuje: pęcherz moczowy, okolice pęcherza moczowego i moczowody. Najczęstszymi miejscami występowania DE w tylnym kompartmentcie są więzadła krzyżowo-maciczkowe, tylne sklepienie pochwy, przednia część odbytnicy i esica. Ocena ultrasonograficzna przedziały tylnego powinna mieć na celu określenie liczby, wielkości i lokalizacji guzków DE zajmujących te struktury [150]. Doniesienia naukowe sugerują porównywalną czułość i swoistość badania USG przezpochwowego w algorytmie endometriozy i rezonansu magnetycznego (MRI) w diagnostyce DE zwłaszcza z zastosowaniem tak zwanego *tenderness guide sonography* – USG nakierowanego na bolesność oraz wykazują wyższą czułość (75–98%) w porównaniu z tomografią komputerową (TK), USG transrektalnym i badaniem klinicznym [151–153].

Przegląd piśmiennictwa omawiający sposób diagnostyki przy pomocy MRI ognisk endometriozy o różnej lokalizacji przedstawiono w badaniach Kido i wsp. [154]. Ocena obecności endometriozy w rezonansie magnetycznym, szczególnie głębokiej, powinna odbywać się zgodnie z zaleceniami przedstawionymi przez Europejskie Towarzystwo Radiologii Uroginekologicznej (ESUR, *European Society of Urogenital Radiology*) [155]. Przestrzeganie wymienionych zaleceń zwiększa możliwości diagnostyczne MRI w endometriozie. Przygotowanie pacjentki

do rezonansu magnetycznego wykonywanego z powodu podejrzenia endometriozy powinno być następujące: 3–6 godzin na czczo przed badaniem, opróżnienie pęcherza moczowego na około godzinę przed badaniem, aktualne badania: morfologia, mocznik, kreatynina.

Inne techniki diagnostyczne, które mogą zwiększyć czułość rozpoznania DE w wątpliwych przypadkach to ultrasonografia 3D (trójwymiarowa) oraz sonowagino- grafia, a zwłaszcza RWC-TVS (*rectal water contrast transvaginal sonography*). Badanie polega na podaniu 250–500 ml 0,9-procentowego NaCl przez cewnik Foleya doodbytniczo, co pozwala na ocenę zaawansowania choroby i stopnia zwężenia jelita. Badanie RWC-TVS pozwala ocenić nie tylko stopień zwężenia jelita, ale także odległość ogniska od zwieracza odbytu [156]. Pomimo precyzyjnej ultrasonografii problemem pozostają zmiany na okrężnicy, które są zwykle poza polem widzenia podczas wizualizacji badania. W diagnostyce DE wykorzystuje się również tomografię komputerową opartą na zmodyfikowanej kolonoskopii trójwymiarowej, która pomaga przewidzieć zaawansowanie endometriozy jelitowej. Jest to nowatorskie podejście, w którym podaje się 25 mmHg CO<sub>2</sub> do odbytnicy, co pozwala uzyskać wizualizację trójwymiarowego modelu jelita [157].

Podstawową techniką stosowaną do diagnostyki endometriozy pęcherza moczowego jest ultrasonografia przezpochwowa oraz cystoskopia z pobraniem wycinków i weryfikacją histopatologiczną. Należy pamiętać, że wartość diagnostyczna takich wycinków, podobnie jak to ma miejsce w kolonoskopii przy podejrzeniu endometriozy jelitowej, jest mocno ograniczona. W przypadku podejrzenia endometriozy moczowodów konieczne jest wykonanie USG nerek z oceną stopnia zastoju. W przypadku znacznego zastoju moczu w nerkach należy rozważyć wykonanie renoscyntygrafii.

## Leczenie operacyjne

Precyzyjna diagnoza dotycząca lokalizacji ognisk endometriozy głębokiej jest konieczna w celu podjęcia właściwego zakresu leczenia operacyjnego. Prawidłowy model leczenia operacyjnego jest zależny od doświadczenia, umiejętności i dostępu do zaplecza diagnostycznego i wyspecjalizowanych w zabiegach chirurgicznych endometriozy operatorów oraz odpowiednich narzędzi operacyjnych. U kobiet z nasileniem dolegliwości bólowych, które nie reagują na leczenie farmakologiczne, zabieg chirurgiczny powinien być metodą z wyboru. Podczas operacji z powodu DE należy usunąć wszystkie ogniska endometriozy w obrębie miednicy mniejszej (guzki na więzadłach krzyżowo- -maciczych, ogniska na i w moczowodach, w obrębie jelit, pęcherza moczowego, zrosty wewnątrzotrzewnowe, a także wszystkie ogniska na otrzewnej). Kompletnie

wycięcie tych ognisk zapewnia niemalże całkowite ustąpienie dolegliwości (u ponad 85% kobiet) oraz zmniejszenie odsetka nawrotów choroby (niższy niż 5%) [123]. Wykazano obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych we wszystkich ogniskach DE, a także w obrębie tkanek otaczających. Dlatego też zmiany te powinno usuwać się z marginesem zdrowych tkanek, aby zapobiec nawrotom choroby [156].

Metody leczenia operacyjnego endometriozy jelitowej podzielone są na 3 główne kategorie: powierzchowny *shaving* jelita, wycięcie dyskoidalne i radykalna odcinkowa/segmentowa resekcja jelita [159–164]. Wiele badań wskazuje, iż resekcja fragmentu jelita w przypadku zaawansowanej endometriozy głębokiej jest metodą dającą najlepsze wyniki [149, 162]. Decyzja o podjęciu leczenia pacjentki ze zmianami endometriotycznymi w obrębie jelita powinna być podyktowana stopniem nasilenia dolegliwości bólowych ocenianych w skali 0–10 punktów według wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*).

Leczenie operacyjne należy rozważyć u pacjentek z sumą punktów powyżej 7, to znaczy z silnymi dolegliwościami bólowymi, ponieważ wpływają one istotnie na pogorszenie jakości ich życia. Pozostałym kryterium kwalifikacji do operacji jest, przy mniej nasilonych dolegliwościach bólowych, występowanie przewlekłych zaparć spowodowanych znacznym (> 50%) zwężeniem światła jelita przez guz DE [160–164]. Zwężenie światła jelita przekraczające 80% ocenione w badaniu RWC-TVS również powinno skłonić do podjęcia leczenia operacyjnego, niezależnie od zgłaszanych dolegliwości. Bezobjawowe pacjentki, u których ogniska DE w obrębie jelita zostały wykryte przypadkowo w badaniu ginekologicznym lub ultrasonograficznym, nie wymagają leczenia operacyjnego, jeśli stopień zwężenia jelita nie przekracza 80%, nie krwawią z odbytu lub choroba nie postępuje.

Do najczęstszych powikłań z powodu operacji na przewodzie pokarmowym czy układzie moczowym w związku z obecnością w ich obrębie zmian endometriotycznych należą:

- nieszczelności po resekcjach oszczędzających czy zespoleniach;
- wytworzenie przetok, zwłaszcza pochwowo-jelitowej, przy jednoczesnym wykonaniu niskiego zespolenia i otwarciu światła pochwy;
- wytworzenie ropni;
- martwica jelita czy moczowodu w przypadku ich odcinkowych resekcji.

Odległe powikłania pooperacyjne mogą dotyczyć uszkodzeń struktur naczyniowo-nerwowych biegnących poniżej odbytnicy [163]. Agresywna resekcja poniżej odbytnicy wymaga doszczętnego i obszernego wycięcia

przeźreni okołodbytniczej, gdzie zlokalizowane są naczynia i wiązki włókien nerwowych układu sympatycznego i parasympatycznego, w tym nerwy trzewne miednicy i splot podbrzusny. Odległe następstwa uszkodzenia tych struktur, znane pod nazwą zespołu niskiej, przedniej resekcji (LARS, *low anterior resection syndrome*) to zwężenie światła jelita, przetoki, niedokrwienia, ciężkie zaparcia i zastój moczu [164]. W przypadku lokalizacji endometriozy na jelicie powyżej okrężnicy, w tym na jelicie cienkim, blisko zastawki krętniczo-kątniczej, zalecane jest radykalne wycięcie zmian (odcinkowa resekcja lub dyskoidalne wycięcie), co nie niesie ze sobą takiego ryzyka, jak w przypadku jelita grubego.

#### REKOMENDACJA

Pacjentki z endometriozą głęboką (DE) powinny być diagnozowane i leczone w wysoko wyspecjalizowanych, referencyjnych ośrodkach leczenia endometriozy, w których jest możliwość zapewnienia wielospecjalistycznej opieki.

Każda pacjentka poddająca się leczeniu operacyjnemu z powodu DE powinna być szczegółowo poinformowana o potencjalnych korzyściach poprawy jakości życia, ale również o możliwych, poważnych powikłaniach takiego leczenia. Są to czynniki determinujące wybranie optymalnej strategii terapeutycznej.

Wskazaniami do podjęcia leczenia operacyjnego u pacjentek z DE powinny być: istotne dolegliwości bólowe mimo zastosowanego leczenia farmakologicznego, zastój moczu w nerkach oraz objawowe i/lub krytyczne (> 80%) zwężenie jelita.

## ENDOMETRIOZA A NIEPŁODNOŚĆ

### Epidemiologia endometriozy u niepłodnych kobiet

W grupie kobiet z niepłodnością częstość występowania endometriozy ocenia się na około 20–35%, a według niektórych źródeł nawet na ponad 50%. W badaniach kliniczno-kontrolnych u kobiet z rozpoznaną endometriozą sześciokrotnie częściej potwierdzano wywiad w kierunku niepłodności [34]. W innych badaniach wykazano, że około 30–50% kobiet z rozpoznaną endometriozą było niepłodnych. Płodność kobiet chorujących na endometriozę jest obniżona, a odsetek ciąż przypadających na naturalny cykl miesięczny wynosi tylko około 2–10% [165].

### Wpływ endometriozy na niepłodność – patomechanizmy

W przypadku zaawansowanej endometriozy powstałe nieprawidłowości anatomiczne (rozległe zrosty i uszkodzone niedrożne jajowody) stanowić mogą oczywistą, mechaniczną przyczynę niepłodności [165]. Wiele prospektywnych i retrospektywnych badań klinicznych dokumentuje zaburzone zapłodnienie i zagnieżdżenie podczas procedury zapłodnienia pozaustrojowego u chorych z endometriozą. Badania te wskazują, że endometrioza może niekorzystnie wpływać na jakość komórki jajowej, skuteczność zapłodnienia, jakość zarodka, środowisko płynu pęcherzykowego i otrzewnowego oraz prawidłową embriogenezę. Dane dotyczące wpływu endometriozy na receptywność błony śluzowej macicy są niejednoznaczne [166].

### Farmakologiczne leczenie endometriozy a płodność

Stosowana w leczeniu endometriozy farmakoterapia jest efektywnym sposobem leczenia dolegliwości bólowych u kobiet chorych na endometriozę, ale nie ma dowodów potwierdzających korzystny wpływ leczenia farmakologicznego endometriozy na poprawę płodności. Większość stosowanych środków farmakologicznych (danazol, agoniści i antagoniści GnRH, progestageny i dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne) blokuje jajczkowanie i w konsekwencji płodność jest całkowicie zredukowana w okresie terapii. W metaanalizie 12 randomizowanych badań porównujących leczenie z placebo nie wykazano korzystnego wpływu terapii farmakologicznej na uzyskanie ciąży u kobiet chorych na endometriozę [90]. Również nie wykazano przewagi żadnej formy farmakoterapii pod względem odsetka uzyskanych ciąż [90]. Z kolei porównanie laparoskopii z wycięciem zmian endometriotycznych i analogów GnRH do placebo dało wyższość obu tych sposobów nad placebo w liczbie uzyskanych ciąż [166].

W innym randomizowanym badaniu nie zaobserwowano korzystnego wpływu przedoperacyjnej farmakoterapii na poprawę odsetka uzyskanych ciąż. Pomimo tych obserwacji, ze względu na heterogenność włączonych prac i brak informacji o czasie do uzyskania ciąży, w najnowszych rekomendacjach ESHRE zaleca się bardzo ostrożną interpretację przedstawionych wyników [28]. Eksperti ESHRE uważają, że powyższe obserwacje należy interpretować jako brak niekorzystnego wpływu pooperacyjnej farmakoterapii na odsetek ciąż i tym samym kobietom, które chwilowo nie mogą lub nie chcą zachodzić w ciążę, można zaproponować leczenie farmakologiczne celem normalizacji dolegliwości bólowych. W badaniach randomizowanych u kobiet

z endometriozą wykazano również brak korzystnego wpływu leczenia przeciwwzapalnego (pentoksyfilina) oraz leczenia antyestrogennego (inhibitor aromatazy – letrozol) na poprawę płodności w cyklach naturalnych [167–169].

#### REKOMENDACJA

U niepiłodnych kobiet z endometriozą zastosowane przed zabiegiem operacyjnym farmakologiczne leczenie blokujące owulację nie poprawi w przyszłości szans na zajście w ciążę. U kobiet planujących ciążę lub leczonych z powodu niepłodności pooperacyjna terapia hormonalna nie powinna być zalecana jedynie w celu poprawy płodności. W przypadku kobiet nieplanujących zajścia w ciążę bezpośrednio po leczeniu operacyjnym, wdrożona terapia hormonalna nie upośledza szans na uzyskanie ciąży i może znacząco zmniejszać dolegliwości bólowe.

### Chirurgiczne leczenie endometriozy a płodność

W przypadku endometriozy minimalnej i łagodnej (I i II stopień wg klasyfikacji rASRM; głównie endometrioza otrzewnowa) przeprowadzenie laparoskopii operacyjnej i usunięcie (wycięcie/abłacja) ognisk endometrialnych prawdopodobnie poprawia szansę na zajście w ciążę w porównaniu do laparoskopii diagnostycznej [170]. Duże, dobrze zaprojektowane wieloośrodkowe randomizowane badanie przeprowadzone w Kanadzie (*Endocan Study*) na populacji 341 kobiet wykazało ponaddwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo zajścia w ciążę w grupie kobiet, u których operacyjnie usunięto ogniska endometriozy (OR = 2,03; 95% CI = 1,28–3,24) [171]. Z kolei badanie Garcia-Velasco i wsp. [172] nie udowodniło korzyści z usunięcia torbieli endometrialnej w stosunku do liczby uzyskiwanych ciąży w populacji pacjentek poddanych zapłodnieniu *in vitro* z usuniętą torbielą w stosunku do populacji z pozostawioną torbielą endometrialną jajnika. Leczenie operacyjne w zaawansowanych stadiach endometriozy może prowadzić do odtworzenia prawidłowej anatomii w miednicy mniejszej, jednak nie dysponujemy wiarygodnymi danymi oceniającymi efektywność takiego postępowania. W opublikowanej w 2020 roku metaanalizie 19 badań wykazano, że po interwencji chirurgicznej w endometriozie jajnikowej dochodzi do istotnego obniżenia AMH w 3. i w 6. miesiącu po operacji, niezależnie czy interwencja dotyczyła jednego czy obu jajników [173]. W innej metaanalizie wysunięto sugestię, że przeprowadzenie zabiegu usunięcia torbieli jajników, przed procedurami wspomaganego rozrodu, może zmniejszyć liczbę pozyskiwanych komórek jajowych [174].

Wpływ obecności torbieli endometrialnych w jajniku na płodność nie jest do końca wyjaśniony, gdyż rzadko spotyka się izolowany proces chorobowy zlokalizowany tylko w gonadzie. Istnieją natomiast dane potwierdzające, że endometrioma może prowadzić do zmniejszenia gęstości pęcherzyków jajnikowych, włóknienia i utraty prawidłowego zrębu jajnika, a w konsekwencji do obniżenia rezerwy jajnikowej. W metaanalizie z 2019 roku wykazano, że odsetek ciąży po leczeniu operacyjnym endometriomy wynosił 43,8% (95% CI = 22,5–66,4), a operacja torbieli nie poprawiała płodności w porównaniu z zapłodnieniem pozaustrojowym (IVF-ET), operacją i IVF-ET oraz aspiracją/skleroterapią zmiany i IVF-ET [175]. Ze względu na dowody wskazujące na to, że podczas usuwania torbieli może dojść do usunięcia zdrowej kory jajnika z pęcherzykami i obniżenia rezerwy jajnikowej, aktualne rekomendacje zalecają daleko idącą rozważę przy podejmowaniu decyzji o operacji torbieli endometrialnej [28]. Planowanie postępowania chirurgicznego powinno uwzględniać wiek chorej, przebyte dotychczas operacje, rezerwę jajnikową, dolegliwości bólowe, dynamikę wzrostu guza oraz rokowanie, oparte na przykład na podstawie indeksu płodności w endometriozie (EFI, *endometriosis fertility index*), który jest zwalidowanym wskaźnikiem opisującym prawdopodobieństwo samoistnego zajścia w ciążę po operacji z powodu endometriozy (w okresie 3 lat) u niepiłodnych kobiet. Na ten wielowymiarowy wskaźnik (0–10 pkt), opisany w 2010 roku, składają się elementy wywiadu opisujące pacjentkę (wiek, długość okresu niepłodności i uprzednia ciąża; 0–5 pkt) oraz śródoperacyjny opis zmian (stopień zaawansowania endometriozy i całkowita punktacja wg zmodyfikowanej klasyfikacji rASRM – 0–2 pkt) wraz z jakościową wzrokową oceną czynności przydatków podczas operacji (funkcjonalny wskaźnik pooperacyjny – *least function score* – 0–3 pkt) [17]. W przeglądzie systemowym i metaanalizie z 2020 roku wykazano, że prawdopodobieństwo samoistnego zajścia w ciążę po operacji endometriozy jest większe u kobiet z wyższym EFI. W ciągu 3 lat, dla przedziału indeksu EFI 0–2 punktu, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę wynosiło 10%, a dla najwyższych wartości wskaźnika EFI 9–10 punktu i równało się 69% [19]. Indeks EFI jest dobrym predyktorem szans na zajście w ciążę po operacji i może stanowić narzędzie do planowania dalszego leczenia [176, 177]. Nie dysponujemy dowodami, że cystektomia torbieli endometrialnej poprawia skuteczność IVF-ET i dlatego operację należy rozważać tylko w przypadku znacznych dolegliwości bólowych oraz trudności z dostępem do zmienionego jajnika podczas punkcji w procedurze IVF-ET. Z kolei, biorąc pod uwagę samoistne zapłodnienie, wykazano, że wycięcie torbieli i usunięcie jej torebki



(*stripping*) daje lepsze wyniki niż tylko opróżnienie torbieli z następową ablacją łoży [178]. Laparoskopowa cystectomy i zdjęcie torebki dają ponaddwukrotnie większe prawdopodobieństwo na samoistne zajście w ciążę niż koagulacja łoży laserem CO<sub>2</sub> [178].

Brakuje dobrze zaprojektowanych badań porównujących przedoperacyjne i pooperacyjne odsetki ciąż w populacji kobiet z endometriozą głęboką [179, 180]. Dostępne przeglądy systemowe prac, o ograniczonej jakości, wskazują na możliwość poprawy naturalnej płodności przez leczenie operacyjne [180]. Nie ma również wypracowanych zaleceń dotyczących najbardziej optymalnego sposobu leczenia DE skojarzonej z niepłodnością [181]. Ze względu na rozległość operacji i potencjalne powikłania leczenie chirurgiczne DE u niepłodnych kobiet powinno być rozważane tylko w przypadku nasilonych objawów [28, 179, 180].

#### REKOMENDACJA

W przypadku kobiet niepłodnych, z endometriozą minimalną i łagodną (I i II rASRM) usunięcie zmian metodą laparoskopową może zwiększyć prawdopodobieństwo zajścia w ciążę.

Leczenie chirurgiczne torbieli endometrialnych można rozważyć w przypadku znacznych dolegliwości bólowych oraz trudności z dostępem do gonady podczas punkcji IVF-ET, jednak operacja torbieli endometrialnej najprawdopodobniej nie zwiększa szans na uzyskanie ciąży w programach IVF-ET.

Operacja powinna być poprzedzona konsultacją dotyczącą możliwości rozrodu z uwzględnieniem informacji o przebytych zabiegach operacyjnych, zgłaszanych dolegliwościach bólowych, aktualnej rezerwie jajnikowej oraz z uwzględnieniem preferencji chorej i jej wieku.

Leczenie operacyjne endometriozy głęboko naciekającej u niepłodnych kobiet powinno być rozważane tylko w przypadku nasilonych dolegliwości bólowych. Ocena prawdopodobieństwa samoistnego zajścia w ciążę po leczeniu operacyjnym powinna być przeprowadzona z zastosowaniem indeksu płodności w endometriozie (EFI).

### Techniki wspomaganego rozrodu u kobiet z niepłodnością towarzyszącą endometriozie

Zastosowanie stymulacji jajczkowania i inseminacji domacicznych (IUI) zwiększa płodność i odsetek ciąż u niepłodnych kobiet z minimalną i łagodną endometriozą [182, 183]. Postępowanie takie jest skuteczniejsze niż IUI bez indukcji jajczkowania lub postępowanie

wyczekujące. W przypadku endometriozы średniej i zaawansowanej (III i IV stopień wg klasyfikacji rASRM) IUI wydają się mieć ograniczone zastosowanie. Dostępne są jednak badania retrospektywne wskazujące, że przy drożnym minimum jednym jajowodzie, w populacji kobiet poniżej 35. roku życia z endometriozą III i IV stopnia można w wybranych sytuacjach rozważyć IUI w połączeniu z indukcją owulacji [28, 184]. Inseminacja domaciczna w cyklu stymulowanym może być postępowaniem rekomendowanym u kobiet z dobrym rokowaniem na ciążę (wiek do 35. roku życia, prawidłowa rezerwa jajnikowa, zachowana drożność jajowodów, prawidłowe parametry nasienia partnera). Powinna być jednak proponowana w maksymalnie 3 cyklach, gdyż kolejne cykle inseminacyjne mają istotnie niższą skuteczność terapeutyczną [185].

W przypadku niepłodności współistniejącej z endometriozą i nieskutecznym dotychczasowym leczeniem, zwłaszcza u kobiet po 35. roku życia ze złym rokowaniem (niski indeks EFI), z niską rezerwą jajnikową, upośledzoną funkcją jajowodów i/lub z niepłodnością męską należy zastosować leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego [28, 186]. Pierwsze metaanalizy z lat 90. wskazywały, że kobiety chorujące na endometriozę wydają się mieć o około połowę mniejsze prawdopodobieństwo zajścia w ciążę w programach IVF-ET [187]. Opublikowana w 2021 roku metaanaliza 8 badań dotyczących kobiet z torbielami endometrialnymi wykazała istotne obniżenie liczby uzyskiwanych komórek jajowych przy współistnieniu endometriomy, co jednak nie przełożyło się na różnice w liczbie uzyskanych ciąż i żywych porodów [188]. Inne dostępne przeglądy systemowe i metaanalizy wskazują na niższe odsetki zapłodnień i ciąż klinicznych u kobiet z endometriozą leczonych IVF-ET, które jednak nie skutkują obniżonym odsetkiem żywych urodzeń w tej populacji chorych [189, 190]. Analiza subpopulacji kobiet z endometriozą wykazuje jednak, że tylko u kobiet z III i IV stopniem zaawansowania choroby (wg rASRM) obserwuje się istotnie niższe odsetki implantacji, ciąż klinicznych oraz żywych urodzeń [189, 190]. Wybór protokołu stymulacji jajczkowania u kobiet z endometriozą (z agonistą lub antagonistą GnRH) nie wpływa na skuteczność programów IVF-ET [191]. Nie znajdują potwierdzenia wcześniejsze prace wskazujące, że u kobiet ze średnią i ciężką endometriozą przed rozpoczęciem programu IVF-ET korzystne efekty przynosi wcześniejsza przedłużona desensybilizacja analogiem GnRH (3–6 miesięcy) [192]. Obecnie nie rekomenduje się rutynowego zastosowania analogów GnRH, dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych i progestagenów jako przygotowania u kobiet z endometriozą przed rozpoczęciem stymulacji jajczkowania w programie IVF-ET [193]. Dostępne



publikacje nie wskazują również na wzrost ryzyka nawrotu endometriozy u kobiet leczonych metodami wspomaganego rozrodu [194]. Nie zaleca się rutynowego przeprowadzania laparoskopii u chorych z podejrzeniem endometriozy I/II stopnia przed leczeniem metodą IVF-ET, gdyż nie poprawia to jej skuteczności [190]. Również rutynowe usunięcie torbieli endometrialnej przed rozpoczęciem IVF-ET jest postępowaniem kontrowersyjnym i nierekomendowanym, gdyż operacja może przyczynić się do obniżenia rezerwy jajnikowej, uzyskania mniejszej liczby oocytów i konieczności zastosowania wyższych dawek gonadotropin w programach IVF-ET [190, 195] (ryc. 6).

Leczenie operacyjne można rozważyć w przypadku torbieli dużych rozmiarów oraz towarzyszących dolegliwości bólowych, jak również w celu poprawy dostępności do jajnika w procedurach IVF-ET [28]. Jeśli chora z endometriozą zdecyduje się na leczenie operacyjne należy dążyć do przeprowadzenia jednej, radykalnej interwencji chirurgicznej, gdyż każda kolejna operacja może zmniejszać szansę pacjentki na ciążę [181].

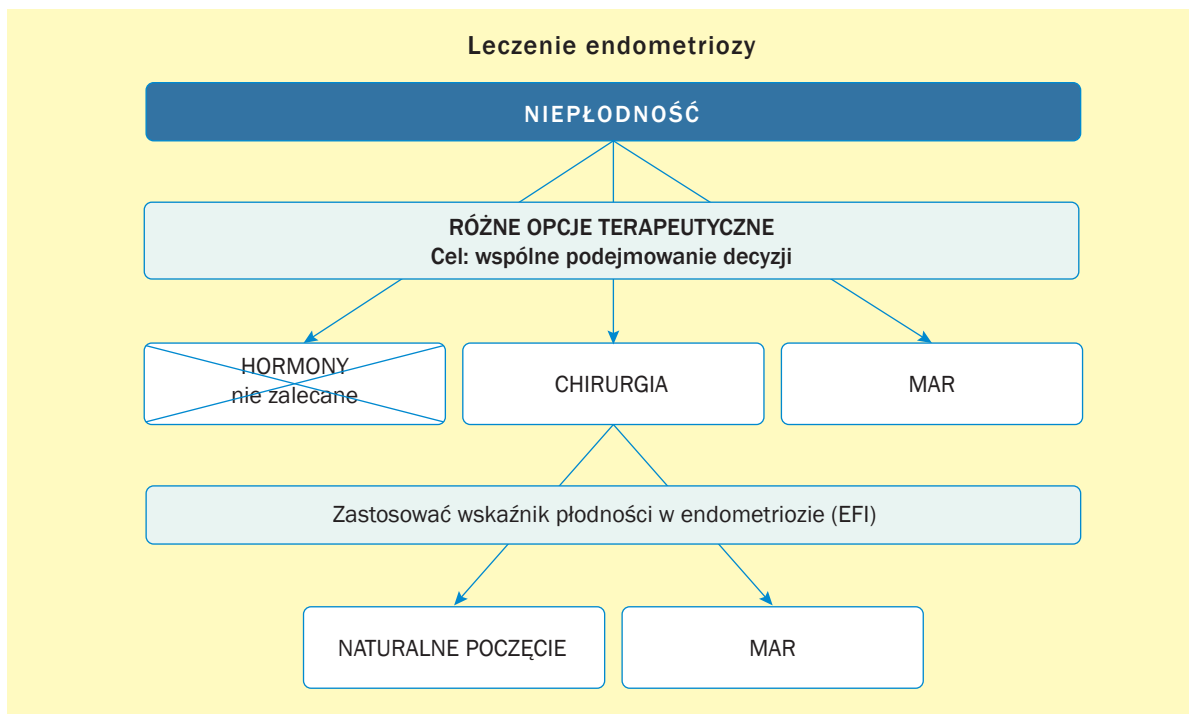
**REKOMENDACJA**

Zastosowanie stymulacji jajczkowania i inseminacji domacicznych (IUI) zwiększa płodność i odsetek ciąż u kobiet z minimalną i łagodną endometriozą (I i II wg rASRM) oraz dobrym rokowaniem.

W przypadku nieskutecznego leczenia, a zwłaszcza po 35. roku życia i/lub przy złym rokowaniu, należy zaproponować pacjentce leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego (IVF-ET). Wybór protokołu stymulacji jajczkowania u kobiet z endometriozą nie wpływa na skuteczność programów IVF-ET. Nie rekomenduje się przedłużonej desensybilizacji analogiem GnRH przed programem IVF-ET w celu poprawy wyników ze względu na brak danych potwierdzających korzyści z takiego postępowania.

**Endometrioza głęboka a płodność**

Obecność ognisk DE wpływa niekorzystnie na profil płodności. Ograniczenie możliwości zajścia w ciążę w przypadku endometriozy głębokiej ma złożone przyczyny. Wynika między innymi z obecności zrostów wewnątrztrzewnowych, które powodują problemy z migracją komórki jajowej [196]. Zmiana warunków anatomicznych (tworzenie torbieli endometrialnych lub powstawanie adenomiozy) również prowadzi do niepłodności [197]. Decyzja o podjęciu leczenia operacyjnego DE u pacjentek z niepłodnością nie zawsze zmienia rokowanie. Nie ma dowodów wskazujących, że endometrioza jelitowa powoduje niepłodność w większym odsetku niż w przypadku innych lokalizacji endometriozy.



Rycina 6. Schemat postępowania w niepłodności w endometriozie; EFI (endometriosis fertility index) – indeks płodności w endometriozie MAR (medically assisted reproduction) – rozród wspomagany medycznie

Decyzja o podjęciu leczenia operacyjnego wśród kobiet z DE ze współistniejącą niepłodnością powinna być podejmowana indywidualnie. Kobiety należy informować o potencjalnych korzyściach i powikłaniach oraz ewentualnych kosztach wybranej metody leczenia. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi istnieją ograniczone dowody uzasadniające przeprowadzenie leczenia operacyjnego wyłącznie w celu poprawy płodności [198]. Przed podjęciem decyzji o leczeniu operacyjnym w tych przypadkach brany jest pod uwagę również cały szereg innych czynników, w tym: obecność dolegliwości bólowych w obrębie miednicy mniejszej, wiek, lokalizacja ognisk, wcześniejszy sposób leczenia DE oraz wywiad położniczy. Preferowaną techniką operacyjną jest laparoscopia z kompletnym wycięciem wszystkich ognisk, która ma na celu nie tylko przywrócenie prawidłowych warunków anatomicznych w miednicy, ale również złagodzenie dolegliwości bólowych, poprawę funkcji seksualnych oraz naprawę lub wzmocnienie relacji partnerskich.

Leczenie operacyjne (szeroko omówione w części dotyczącej DE) powinno być wskazane u pacjentek z DE, które zgłaszają silne dolegliwości bólowe pod postacią dyspareunii i dyschezji (w skali VAS > 7), u pacjentek z objawami zwężenia światła jelita oraz dodatkowo u pacjentek po wcześniejszych niepowodzeniach IVF [199]. Udowodniono, że po co najmniej dwóch niepowodzeniach IVF leczenie operacyjne DE może poprawić płodność [199].

## ADENOMIOZA

Adenomioza jest łagodnym schorzeniem macicy, w którym gruczoły oraz podścielisko endometrium są obecne w obrębie miometrium [200]. Patomechanizm powstawania tych zmian nie jest wyjaśniony; istnieje kilka teorii, z których jedna postuluje wgnębienie warstwy podstawnej endometrium w obszar miometrium przez uszkodzoną strefę miometrium-endometrium (JZ, *junctional zone*) [201]. Według niej, w proces ten miałyby być zaangażowane zmiany w:

- procesach apoptozy;
- odpowiedzi na płciowe hormony steroidowe;
- szlakach przekazu macierzy zewnątrzkomórkowej.

Kolejna teoria angażuje rolę procesów uszkodzenia i naprawy tkanek (TIAR, *tissue injury & repair*) w patomechanizmie powstawania adenomiozy. U ich podstawy leżą cykliczne zmiany samouszkodzenia, powstające w wyniku:

- wielodzielności;
- uprzednio przebytych zabiegów na macicy, w tym cięć cesarskich [202].

Jeszcze inna teoria głosi, że adenomioza jest schorzeniem powstającym *de novo* w procesie metaplazji

komórek embrionalnych lub dojrzałych pnia – w miometrium. Teoria ta, czasem nazywana „inwazją z zewnątrz do wewnątrz” postuluje migrację ektopowych komórek endometrium z zewnętrznych guzków endometriotycznych w obszar miometrium [203] i jest wspierana przez znamiennej ilość przypadków obecności ognisk adenomiozy zewnętrznego miometrium (FOAM, *focal adenomyosis of the outer myometrium*) u pacjentek z ogniskami endometriozy głębokiej tylnego kompartmentu [204].

Najczęstszymi objawami adenomiozy są:

- bolesne i obfite miesiączki;
- bolesne współżycie;
- niepłodność.

Należy jednak pamiętać, że około 1/3 kobiet z adenomiozą nie prezentuje żadnych objawów jej występowania [205]. Do niedawna schorzenie to było rozpoznawane najczęściej przypadkowo, w preparacie histologicznym usuniętej macicy, jednak ostatnio rozwój technik obrazowania, przede wszystkim rezonansu magnetycznego oraz ultrasonografii, sprawił, że rozpoznanie adenomiozy ustalone jest na podstawie korelacji objawów klinicznych i badań wizualizacyjnych [206].

Częstość występowania tego schorzenia jest prawdopodobnie niedoszacowana z powodu braku ustalenia precyzyjnego rozpoznania. Opierając się na wynikach histopatologicznych macicy usuniętej z powodu nieprawidłowych krwawień, bóli miesiączkowych oraz innych schorzeń łagodnych macicy, stwierdzono występowanie adenomiozy u prawie 60% objawowych pacjentek oraz u 40% wszystkich tych kobiet poddanych histerektomii; przy czym współwystępowanie adenomiozy i mięśniaków określono na 58,9%. Adenomioza została również stwierdzona u 23,8% pomenopauzalnych pacjentek [207].

Opierając się na kryteriach rozpoznania adenomiozy w badaniach obrazowych, stwierdzono istotny odsetek występowania tego schorzenia szacowany na 20–25% u kobiet, które poddawane były procedurom wspomaganego rozrodu [208]. Jakkolwiek tradycyjnie schorzenie to traktowane jest jako problem kobiet przede wszystkim w 4. dekadzie życia i okresie okołomenopauzalnym, to pewne doniesienia wskazują na istotny odsetek jego występowania u kobiet młodszych (14–24 lata) z przewlekłym bólem miednicy mniejszej – sięgający 46% [209].

Najbardziej znamiennej jest związek współwystępowania adenomiozy i endometriozy. Pomimo że coraz częściej pojawiają się postulaty, by adenomioza była traktowana jako całkowicie odrębna jednostka chorobowa, to równoczesne rozpoznanie obu tych schorzeń szacuje się na 80% [210].

Aktualnie proponowane klasyfikacje opierają się na obrazie histopatologicznym, jak na przykład podział na

adenomiozę rozsianą, ogniskową oraz cystyczną [211], lecz również na wynikach badań obrazowych, w których wyróżniamy adenomiozę wewnętrzną, zewnętrzną oraz adenomiozę na podstawie obrazu MRI [212].

Rezonans magnetyczny jest badaniem, które w przypadku podejrzenia adenomiozy cechuje się wysoką wartością predykcyjną. Najbardziej typowe cechy adenomiozy w badaniu MRI to:

- nieregularności w zakresie strefy przejściowej (JZ, *junctional zone*) poprzedzonej jej ogniskowym lub rozszanym pogrubieniem;
- stosunek grubości strefy przejściowej do miometrium przekraczający 40%;
- naprzemienne strefy niskiego i wysokiego sygnału w obrębie miometrium w obrazach T2-zależnych [213].

Niemniej podstawowym, aktualnym algorytmem rozpoznawania adenomiozy pozostaje kombinacja danych klinicznych, badania ginekologicznego oraz badania ultrasonograficznego, z których to ostatnie potrafi charakteryzować się równie wysoką dokładnością jak rezonans magnetyczny, jeżeli jest wykonywane przez odpowiednio wyszkoloną i doświadczoną osobę [212].

W 2015 roku został zaproponowany konsensus grupy MUSA dotyczący określonych cech morfologicznych macicy w badaniu ultrasonograficznym, którego przestrzeganie i stosowanie ma na celu bardziej precyzyjne ustalanie rozpoznania adenomiozy [214]. W przypadku wątpliwości zaleca się wykonanie histeroskopii, która często pozwala na stwierdzenie obecności typowych dla adenomiozy zmian w obrębie endometrium, takich jak:

- niewielkie otwarte przestrzenie w obrębie endometrium;
- nieregularności przebiegu;
- włóknisto-torbielowate i krwotoczne zmiany, często o charakterze wyglądu truskawki.

Taki obraz histeroskopowy wraz z możliwością pobrania wycinka do badania histopatologicznego często pozwala na doprecyzowanie rozpoznania [215].

Adenomioza może być leczona przy pomocy technik chirurgicznych oraz farmakoterapii. Wybór metody leczenia pozostaje indywidualną decyzją lekarza i pacjentki w zależności od jej oczekiwań i planów prokreacyjnych. W przypadku zakończenia planów prokreacyjnych najbardziej skuteczną metodą terapeutyczną jest zabieg laparoskopowego całkowitego usunięcia macicy lub nadszyjkowego usunięcia macicy – jeżeli gruczoły i podścielisko szyjki macicy są wolne od choroby oraz nie współistnieje endometrioza przegrody szyjkowo-odbytniczej [215]. W sytuacji wyboru leczenia farmakologicznego zastosowanie ma supresyjne na wydzielanie hormonów leczenie gestagenami (preferencja dienogestu oraz octanu noretisteronu czy medroksyprogesteronu), analogami i antagonistami GnRH, preparatami SERM [217]. Do jednej z najbardziej skutecznych metod leczenia należy również system wewnątrzmaciczny z lewonorgestremem

[216] W przypadku braku zakończenia planów prokreacyjnych oraz współistniejącej niepłodności postępowanie musi być zindywidualizowane. Przeprowadzenie w tych sytuacjach operacji oszczędzającej narząd rodny wiąże się często z ryzykiem jego utraty, wymaga dużego doświadczenia operatora i opanowania zaawansowanych technik chirurgicznych [219]. W takich sytuacjach zaleca się przeprowadzenie leczenia w referencyjnym ośrodku, dysponującym odpowiednim doświadczeniem [220].

#### REKOMENDACJA

Aktualny algorytm rozpoznawania adenomiozy powinien opierać się na danych klinicznych, badaniu ginekologicznym oraz badaniu ultrasonograficznym, wykonanym zgodnie z zaleceniami konsensusu dotyczącego określonych cech morfologicznych macicy w badaniu ultrasonograficznym (MUSA). W przypadkach wątpliwych powinno się diagnostykę rozszerzyć o badanie MRI, które cechuje się wysoką wartością predykcyjną. W przypadku zakończenia planów prokreacyjnych najbardziej skuteczną metodą terapeutyczną jest zabieg laparoskopowego całkowitego usunięcia macicy lub nadszyjkowego, jeżeli gruczoły i podścielisko szyjki macicy są wolne od choroby oraz nie współistnieje endometrioza przegrody szyjkowo-odbytniczej.

W sytuacji wyboru leczenia farmakologicznego zastosowanie ma leczenie gestagenami (preferencja dienogestu oraz octanu noretisteronu czy medroksyprogesteronu), analogami i antagonistami GnRH, preparatami SERM oraz systemem wewnątrzmacicznym z lewonorgestremem.

W przypadkach planów prokreacyjnych oraz współistniejącej niepłodności postępowanie musi być zindywidualizowane, przeprowadzenie w tych sytuacjach operacji oszczędzającej narząd rodny zaleca się w referencyjnym ośrodku, dysponującym odpowiednim doświadczeniem.

## ENDOMETRIOZA A RYZYKO ROZWOJU RAKA

Ewidentnie zwiększenie ryzyka złośliwej transformacji nowotworowej w kierunku raka endometrialnego i jasnokomórkowego jajnika obserwowano u pacjentek z torbielami endometrialnymi [221–223]. Opublikowana w 2021 roku metaanaliza obejmująca 75 doniesień z ostatnich 52 lat wskazuje, że ryzyko rozwoju nowotworu w endometriozie istniejącej po menopauzie jest istotnie związane z przebyta

w przeszłości operacją usunięcia macicy z przydatkami oraz z długotrwałą hormonalną terapią zastępczą prowadzoną w formie estrogenoterapii nie zrównoważonej gestagenami [223], aczkolwiek autorzy wskazują na możliwy wpływ zmieniającego się przez lata podejścia do sposobu leczenia.

Endometrioza, jakkolwiek nie jest schorzeniem o charakterze złośliwego nowotworu, to jednak charakteryzuje się licznymi cechami, które ją do niego upodabniają. Należą do nich:

- rozwój odległych od ogniska pierwotnego zmian;
- zaburzenie mechanizmów apoptozy;
- inwazja w obręb tkanek z następowym uszkodzeniem zajętych organów.

Endometrioza powoduje również powstanie miejscowego i ogólnego środowiska zapalnego, które również jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka [224]. Co więcej, ostatnie lata przyniosły wiele nowych informacji związanych z możliwościami sekwencjonowania genów. Pokazały one, że w około 20% zmian o charakterze endometriomy, jak i endometriozy głębokiej wykrywane są somatyczne mutacje mogące wywoływać raka [225]. Dane te wzbudziły w ciągu ostatniej dekady znaczące zainteresowanie na temat związku endometriozy i powstawania nowotworów złośliwych, zwłaszcza że jednocześnie ukazały się doniesienia o możliwym zwiększonym ryzyku rozwoju niektórych typów raka u kobiet cierpiących na endometriozę w badaniach populacyjnych [226]. Powyżej przytoczone obserwacje i wątpliwości skłoniły cytowaną wcześniej Marinę Kvaskoff i wsp. [227] do przeprowadzenia metaanalizy dotychczas zebranych danych w tym obszarze. Objęła ona 17 878 publikacji, z których do ostatecznej analizy zakwalifikowano 49 badań kohortowych oraz kliniczno-kontrolnych (zarówno o charakterze retro-, jak i prospektywnym) opublikowanych do października 2019 roku. Wyniki tej metaanalizy potwierdziły wzrost o 93% (całkowite ryzyko względne, SRRs, *Summary Relative Risk* 1,9) ryzyka rozwoju raka jajnika u pacjentek z endometriozą, w szczególności wzrost ten dotyczył podtypu jasnokomórkowego (3,4×) oraz endometrioidalnego (2,3×). Ponadto udokumentowano 39-procentowy (SRRs 1,39) wzrost ryzyka rozwoju raka tarczycy u kobiet z endometriozą oraz nieznaczny, jednak statystycznie istotny 4-procentowy (SRRs 1,04) wzrost ryzyka rozwoju raka piersi, niezależnie od stanu menopauzalnego kobiety oraz podtypu raka piersi.

Nie wykazano statystycznie istotnie zwiększonego ryzyka rozwoju raka endometrium, raka jelita grubego oraz czerniaka u kobiet chorujących na endometriozę. Analiza wykazała natomiast spadek o 32% (SRRs 0,68) ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy u tych kobiet [227]. Przedstawione powyżej dane budzą zrozumiałe emocje, zarówno u kobiet chorujących na

endometriozę, jak i ich lekarzy. W związku z tym pojawia się pytanie, czy konieczna jest modyfikacja zaleceń odnośnie profilaktyki przeciwnowotworowej u kobiet z endometriozą. Przy przełożeniu danych wynikających z analizowanych badań na rzeczywisty wzrost ryzyka u kobiet z endometriozą w porównaniu z populacją ogólną problem ten przedstawia się następująco: absolutne ryzyko powstania raka jajnika w populacji ogólnej wynosi 1,3% [228]. U kobiet z endometriozą według przedstawionych danych wynosi średnio 1,8%. Średni wzrost ryzyka jest więc niewielki, wynoszący jedynie 0,5%. Ryzyko wystąpienia raka tarczycy w populacji ogólnej wynosi 1,3%, natomiast u kobiet z endometriozą wzrasta również o 0,5% – do 1,8% [228]. Absolutne ryzyko wystąpienia raka piersi w populacji ogólnej wynosi 12,8%, u kobiet z endometriozą wynosi 13,3%, co przekłada się, podobnie jak w przypadku dwóch pozostałych nowotworów na 0,5-procentowy wzrost całkowitego ryzyka. Należy wobec tego podkreślić, że pomimo udokumentowanego statystycznie wzrostu ryzyka rozwoju raka jajnika, tarczycy i piersi u kobiet z endometriozą, skala tego ryzyka nie wskazuje na konieczność modyfikacji postępowania profilaktycznego u tych kobiet. Również dane uzyskane na podstawie analizy kobiet z endometriozą, u których wykonano profilaktyczną, obustronną adneksktomię po menopauzie celem obniżenia ryzyka rozwoju raka jajnika, sugerują brak zasadności takich wskazań ze względu na brak statystycznej różnicy, zarówno w częstości wystąpienia raka jajnika, jak i przeżywalności pomiędzy grupą kobiet z rozpoznaną endometriozą a populacją ogólną [229].

#### REKOMENDACJA

Endometrioza, jakkolwiek nie jest schorzeniem o charakterze złośliwego nowotworu, to jednak charakteryzuje się licznymi cechami, które ją do niego upodabniają.

Pomimo udokumentowanego statystycznie wzrostu ryzyka rozwoju raka jajnika, tarczycy i piersi u kobiet z endometriozą, to jednak skala tego ryzyka nie wskazuje na konieczność modyfikacji postępowania profilaktyki nowotworowej u tych kobiet.

Ponadto dane uzyskane na podstawie analizy kobiet z endometriozą, u których wykonano profilaktyczną, obustronną adneksktomię po menopauzie celem obniżenia ryzyka rozwoju raka jajnika, wskazują na brak zasadności takich wskazań ze względu na brak statystycznej różnicy, zarówno w częstości wystąpienia raka jajnika, jak i przeżywalności pomiędzy grupą kobiet z rozpoznaną endometriozą a populacją ogólną.



## Informacje o artykule i deklaracje

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010; 362(25): 2389–2398, doi: [10.1056/NEJMcp1000274](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1000274), indexed in Pubmed: [20573927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573927/).
- Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, et al. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18(2): 177–200, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2004.01.007](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.01.007), indexed in Pubmed: [15157637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15157637/).
- Becker CM, Missmer SA, Zondervan KT, et al. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1244–1256, doi: [10.1056/NEJMr1810764](https://doi.org/10.1056/NEJMr1810764), indexed in Pubmed: [32212520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212520/).
- Sonavane SK, Kantawala KP, Menias CO. Beyond the boundaries-endometriosis: typical and atypical locations. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2011; 40(6): 219–232, doi: [10.1067/j.cpradiol.2011.01.003](https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2011.01.003), indexed in Pubmed: [21939816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21939816/).
- Menni K, Facchetti L, Cabassa P. Extragenital endometriosis: assessment with MR imaging. A pictorial review. *Br J Radiol.* 2016; 89(1060): 20150672, doi: [10.1259/bjr.20150672](https://doi.org/10.1259/bjr.20150672), indexed in Pubmed: [26846303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846303/).
- Brosens IA. Endometriosis – a disease because it is characterized by bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176(2): 263–267, doi: [10.1016/s0002-9378\(97\)70482-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70482-4), indexed in Pubmed: [9065165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9065165/).
- Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, et al. 'Blood On The Tracks' from corpora lutea to endometriomas. *BJOG.* 2009; 116(3): 366–371, doi: [10.1111/j.1471-0528.2008.02055.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02055.x), indexed in Pubmed: [19187368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19187368/).
- Laux-Biehlmann A, d'Hooghe T, Zollner TM. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. *Trends Pharmacol Sci.* 2015; 36(5): 270–276, doi: [10.1016/j.tips.2015.03.004](https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.03.004), indexed in Pubmed: [25899467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25899467/).
- Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science.* 2005; 308(5728): 1587–1589, doi: [10.1126/science.1111445](https://doi.org/10.1126/science.1111445), indexed in Pubmed: [15947176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947176/).
- de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet.* 2010; 376(9742): 730–738, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60490-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60490-4), indexed in Pubmed: [20801404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20801404/).
- Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, et al. Pain typology and incident endometriosis. *Hum Reprod.* 2015; 30(10): 2427–2438, doi: [10.1093/humrep/dev147](https://doi.org/10.1093/humrep/dev147), indexed in Pubmed: [26269529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26269529/).
- Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997; 67(5): 817–821, doi: [10.1016/s0015-0282\(97\)81391-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81391-x), indexed in Pubmed: [9130884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9130884/).
- Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril.* 1996; 65(2): 299–304, indexed in Pubmed: [8566252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8566252/).
- Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32(2): 315–324, doi: [10.1093/humrep/dew293](https://doi.org/10.1093/humrep/dew293), indexed in Pubmed: [27920089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920089/).
- Tuttles F, Keckstein J, Ulrich U, et al. [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol.* 2005; 127(5): 275–281, doi: [10.1055/s-2005-836904](https://doi.org/10.1055/s-2005-836904), indexed in Pubmed: [16195969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16195969/).
- Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010; 94(5): 1609–1615, doi: [10.1016/j.fertnstert.2009.09.035](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.035), indexed in Pubmed: [19931076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19931076/).
- Condous G, Gerges B, Thomassin-Naggara I, et al. Non-Invasive Imaging Techniques for Diagnosis of Pelvic Deep Endometriosis and Endometriosis Classification Systems: An International Consensus Statement. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2024; 31(7): 557–573, doi: [10.1016/j.jmig.2024.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2024.04.006).
- Gallagher JS, DiVasta AD, Vitonis AF, et al. The Impact of Endometriosis on Quality of Life in Adolescents. *J Adolesc Health.* 2018; 63(6): 766–772, doi: [10.1016/j.jadohealth.2018.06.027](https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.06.027), indexed in Pubmed: [30454733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30454733/).
- Rush G, Misajon R, Hunter JA, et al. The relationship between endometriosis-related pelvic pain and symptom frequency, and subjective wellbeing. *Health Qual Life Outcomes.* 2019; 17(1): 123, doi: [10.1186/s12955-019-1185-y](https://doi.org/10.1186/s12955-019-1185-y), indexed in Pubmed: [31311560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311560/).
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011; 96(2): 366–373.e8, doi: [10.1016/j.fertnstert.2011.05.090](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090), indexed in Pubmed: [21718982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21718982/).
- Norinho P, Martins MM, Ferreira H. A systematic review on the effects of endometriosis on sexuality and couple's relationship. *Facts Views Vis Obgyn.* 2020; 12(3): 197–205, indexed in Pubmed: [33123695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123695/).
- Johnson NP, Hummelshoj L, Johnson NP, et al. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013; 28(6): 1552–1568, doi: [10.1093/humrep/det050](https://doi.org/10.1093/humrep/det050), indexed in Pubmed: [23528916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23528916/).
- Barnard ND, Holtz DN, Schmidt N, et al. Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Front Nutr.* 2023; 10: 1089891, doi: [10.3389/fnut.2023.1089891](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1089891), indexed in Pubmed: [36875844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36875844/).
- National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management [NG73]. London, United Kingdom 2017. <http://nice.org.uk/guidance/ng73>.
- Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(1): 223–236, doi: [10.1097/AOG.0b013e3181e8b073](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e8b073), indexed in Pubmed: [20567196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20567196/).
- Leyland N, Casper R, Laberge P, et al. Endometriosis: Diagnosis and Management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2010; 32(7): S1–S3, doi: [10.1016/s1701-2163\(16\)34589-3](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)34589-3).
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014; 101(4): 927–935, doi: [10.1016/j.fertnstert.2014.02.012](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.012), indexed in Pubmed: [24630080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24630080/).
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022; 2022(2): hoac009, doi: [10.1093/hropen/hoac009](https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009), indexed in Pubmed: [35350465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35350465/).
- Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod.* 2012; 27(12): 3412–3416, doi: [10.1093/humrep/des316](https://doi.org/10.1093/humrep/des316), indexed in Pubmed: [22990516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22990516/).
- Staal AHJ, van der Zanden M, Nap AW. Diagnostic Delay of Endometriosis in the Netherlands. *Gynecol Obstet Invest.* 2016; 81(4): 321–324, doi: [10.1159/000441911](https://doi.org/10.1159/000441911), indexed in Pubmed: [26742108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742108/).



31. Nicolas-Boluda A, Oppenheimer A, Bouaziz J, et al. Patient-Reported Outcome Measures in Endometriosis. *J Clin Med*. 2021; 10(21), doi: [10.3390/jcm10215106](https://doi.org/10.3390/jcm10215106), indexed in Pubmed: [34768627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34768627/).
32. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, et al. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study – part 1. *BJOG*. 2008; 115(11): 1382–1391, doi: [10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x), indexed in Pubmed: [18715240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715240/).
33. Viganò P, Somigliana E, Panina P, et al. Principles of phenomics in endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2012; 18(3): 248–259, doi: [10.1093/humupd/dms001](https://doi.org/10.1093/humupd/dms001), indexed in Pubmed: [22371314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22371314/).
34. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol*. 2004; 160(8): 784–796, doi: [10.1093/aje/kwh275](https://doi.org/10.1093/aje/kwh275), indexed in Pubmed: [15466501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15466501/).
35. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993; 72(7): 560–564, doi: [10.3109/00016349309058164](https://doi.org/10.3109/00016349309058164), indexed in Pubmed: [8213105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8213105/).
36. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod*. 2002; 17(3): 555–559, doi: [10.1093/humrep/17.3.555](https://doi.org/10.1093/humrep/17.3.555), indexed in Pubmed: [11870102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11870102/).
37. Vannuccini S, Lazzari L, Orlandini C, et al. Potential influence of in utero and early neonatal exposures on the later development of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016; 105(4): 997–1002, doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.12.127](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.127), indexed in Pubmed: [26772788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26772788/).
38. Borghese B, Sibiude J, Santulli P, et al. Low birth weight is strongly associated with the risk of deep infiltrating endometriosis: results of a 743 case-control study. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0117387, doi: [10.1371/journal.pone.0117387](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117387), indexed in Pubmed: [25679207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25679207/).
39. DiVasta AD, Vitonis AF, Lauffer MR, et al. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(3): 324.e1–324.e11, doi: [10.1016/j.ajog.2017.12.007](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.007), indexed in Pubmed: [29247637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29247637/).
40. Chapron C, Lafay-Pillet MC, Monceau E, et al. Questioning patients about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2011; 95(3): 877–881, doi: [10.1016/j.fertnstert.2010.10.027](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.027).
41. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(1): 104–115, doi: [10.1093/humupd/dmv044](https://doi.org/10.1093/humupd/dmv044), indexed in Pubmed: [26395640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26395640/).
42. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017; 108(4): 667–672.e5, doi: [10.1016/j.fertnstert.2017.07.019](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.019), indexed in Pubmed: [28874260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874260/).
43. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod*. 2002; 17(10): 2715–2724, doi: [10.1093/humrep/17.10.2715](https://doi.org/10.1093/humrep/17.10.2715), indexed in Pubmed: [12351553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12351553/).
44. Nielsen NM, Jørgensen KT, Pedersen BoV, et al. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Hum Reprod*. 2011; 26(6): 1555–1559, doi: [10.1093/humrep/der105](https://doi.org/10.1093/humrep/der105), indexed in Pubmed: [21471158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21471158/).
45. Jess T, Frisch M, Jørgensen KT, et al. Increased risk of inflammatory bowel disease in women with endometriosis: a nationwide Danish cohort study. *Gut*. 2012; 61(9): 1279–1283, doi: [10.1136/gutjnl-2011-301095](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301095), indexed in Pubmed: [22184069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184069/).
46. Aguiar FM, Melo SB, Galvão LC, et al. Serological testing for celiac disease in women with endometriosis. A pilot study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2009; 36(1): 23–25, indexed in Pubmed: [19400413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19400413/).
47. Lamb K, Nichols TR. Endometriosis: a comparison of associated disease histories. *Am J Prev Med*. 1986; 2(6): 324–329, indexed in Pubmed: [3453197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3453197/).
48. Nichols TR, Lamb K, Arkins JA. The association of atopic diseases with endometriosis. *Ann Allergy*. 1987; 59(5): 360–363, indexed in Pubmed: [3688561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3688561/).
49. Ferrero S, Petrera P, Colombo BM, et al. Asthma in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2005; 20(12): 3514–3517, doi: [10.1093/humrep/dei263](https://doi.org/10.1093/humrep/dei263), indexed in Pubmed: [16155083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16155083/).
50. Matalliotakis I, Cakmak H, Matalliotakis M, et al. High rate of allergies among women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol*. 2012; 32(3): 291–293, doi: [10.3109/01443615.2011.644358](https://doi.org/10.3109/01443615.2011.644358), indexed in Pubmed: [22369407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22369407/).
51. Ammendola M, Pietropoli A, Saccucci P, et al. Acid phosphatase locus 1 genetic polymorphism, endometriosis, and allergy. *Fertil Steril*. 2008; 90(4): 1203–1205, doi: [10.1016/j.fertnstert.2007.10.014](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.10.014), indexed in Pubmed: [18490013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490013/).
52. Hurd WW. Criteria that indicate endometriosis is the cause of chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*. 1998; 92(6): 1029–1032, doi: [10.1016/s0029-7844\(98\)00283-x](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00283-x), indexed in Pubmed: [9840571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9840571/).
53. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines – Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018; 47(7): 265–274, doi: [10.1016/j.jogoh.2018.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.06.003), indexed in Pubmed: [29920379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29920379/).
54. Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, et al. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002; 9(2): 115–119, doi: [10.1016/s1074-3804\(05\)60117-x](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60117-x), indexed in Pubmed: [11960033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11960033/).
55. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, et al. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril*. 1996; 65(2): 280–287, indexed in Pubmed: [8566249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8566249/).
56. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 48(3): 318–332, doi: [10.1002/uog.15955](https://doi.org/10.1002/uog.15955), indexed in Pubmed: [27349699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349699/).
57. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 51: 16–24, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013), indexed in Pubmed: [29506961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506961/).
58. Guerriero S, Alcázar JL, Pascual MA, et al. Deep Infiltrating Endometriosis: Comparison Between 2-Dimensional Ultrasonography (US), 3-Dimensional US, and Magnetic Resonance Imaging. *J Ultrasound Med*. 2018; 37(6): 1511–1521, doi: [10.1002/jum.14496](https://doi.org/10.1002/jum.14496), indexed in Pubmed: [29193230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29193230/).
59. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51(5): 586–595, doi: [10.1002/uog.18961](https://doi.org/10.1002/uog.18961), indexed in Pubmed: [29154402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29154402/).
60. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review.

- BJOG. 2004; 111(11): 1204–1212, doi: [10.1111/j.1471-0528.2004.00433.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00433.x), indexed in Pubmed: [15521864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15521864/).
61. Piketty M, Chopin N, Dousset B, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod.* 2009; 24(3): 602–607, doi: [10.1093/humrep/den405](https://doi.org/10.1093/humrep/den405), indexed in Pubmed: [19095669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095669/).
  62. Moore J, Copley S, Morris J, et al. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20(6): 630–634, doi: [10.1046/j.1469-0705.2002.00862.x](https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00862.x), indexed in Pubmed: [12493057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12493057/).
  63. Cohen Ben-Meir L, Mashlach R, Eisenberg VH. External Validation of the IOTA Classification in Women with Ovarian Masses Suspected to Be Endometrioma. *J Clin Med.* 2021; 10(13), doi: [10.3390/jcm10132971](https://doi.org/10.3390/jcm10132971), indexed in Pubmed: [34279456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34279456/).
  64. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA, et al. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod.* 2010; 25(3): 665–671, doi: [10.1093/humrep/dep433](https://doi.org/10.1093/humrep/dep433), indexed in Pubmed: [20023291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20023291/).
  65. Dessole S, Farina M, Rubattu G, et al. Sonovaginography is a new technique for assessing rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril.* 2003; 79(4): 1023–1027, doi: [10.1016/s0015-0282\(02\)04952-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04952-x), indexed in Pubmed: [12749448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12749448/).
  66. Grasso RF, Di Giacomo V, Sedati P, et al. Diagnosis of deep infiltrating endometriosis: accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal 3D ultrasonography. *Abdom Imaging.* 2010; 35(6): 716–725, doi: [10.1007/s00261-009-9587-7](https://doi.org/10.1007/s00261-009-9587-7), indexed in Pubmed: [19924468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19924468/).
  67. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, et al. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol.* 2006; 16(2): 285–298, doi: [10.1007/s00330-005-2882-y](https://doi.org/10.1007/s00330-005-2882-y), indexed in Pubmed: [16155722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16155722/).
  68. Saba L, Sulcis R, Melis GB, et al. Endometriosis: the role of magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2015; 56(3): 355–367, doi: [10.1177/0284185114526086](https://doi.org/10.1177/0284185114526086), indexed in Pubmed: [24676084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24676084/).
  69. Hottat N, Larrousse C, Anaf V, et al. Endometriosis: contribution of 3.0-T pelvic MR imaging in preoperative assessment—initial results. *Radiology.* 2009; 253(1): 126–134, doi: [10.1148/radiol.2531082113](https://doi.org/10.1148/radiol.2531082113), indexed in Pubmed: [19584256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19584256/).
  70. Thomeer M, Steensma A, Santbrink Ev, et al. Can magnetic resonance imaging at 3.0-Tesla reliably detect patients with endometriosis? Initial results. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40(4): 1051–1058, doi: [10.1111/jog.12290](https://doi.org/10.1111/jog.12290).
  71. Manganaro L, Vinci V, Bernardo S, et al. The Role of 3.0T MRI in the Assessment of Deep Endometriosis Located on the Uterosacral Ligaments. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* 2013; 5(1): 10–16, doi: [10.5301/je.5000152](https://doi.org/10.5301/je.5000152).
  72. Chapron C, Cravello L, Chopin N, et al. Complications during set-up procedures for laparoscopy in gynecology: open laparoscopy does not reduce the risk of major complications. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82(12): 1125–1129, doi: [10.1046/j.1600-0412.2003.00251.x](https://doi.org/10.1046/j.1600-0412.2003.00251.x), indexed in Pubmed: [14616258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14616258/).
  73. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(5): CD012179, doi: [10.1002/14651858.CD012179](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012179), indexed in Pubmed: [27132058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132058/).
  74. Anastasiu CV, Moga MA, Elena Neculau A, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(5), doi: [10.3390/ijms21051750](https://doi.org/10.3390/ijms21051750), indexed in Pubmed: [32143439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32143439/).
  75. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, et al. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(12): CD012019, doi: [10.1002/14651858.CD012019](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012019), indexed in Pubmed: [26695425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695425/).
  76. Gupta D, Hull ML, Fraser I, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4(4): CD012165, doi: [10.1002/14651858.CD012165](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012165), indexed in Pubmed: [27094925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27094925/).
  77. Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, et al. International Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016; 123(11): 1761–1768, doi: [10.1111/1471-0528.14055](https://doi.org/10.1111/1471-0528.14055), indexed in Pubmed: [27173590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27173590/).
  78. Herranz-Blanco B, Daoud E, Viganò P, et al. Development and Validation of an Endometriosis Diagnostic Method Based on Serum Biomarkers and Clinical Variables. *Biomolecules.* 2023; 13(7), doi: [10.3390/biom13071052](https://doi.org/10.3390/biom13071052), indexed in Pubmed: [37509088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37509088/).
  79. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med.* 2022; 11(3): EVI-Doa2200282, doi: [10.3390/jcm11030612](https://doi.org/10.3390/jcm11030612), indexed in Pubmed: [35160066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35160066/).
  80. Żeberkiewicz M, Hyc A, Iwan A, et al. Expression of Fucosyltransferase 4 () mRNA Is Increased in Endometrium from Women with Endometriosis. *J Clin Med.* 2022; 11(19), doi: [10.3390/jcm11195606](https://doi.org/10.3390/jcm11195606), indexed in Pubmed: [36233470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36233470/).
  81. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2005; 11(6): 595–606, doi: [10.1093/humupd/dmi029](https://doi.org/10.1093/humupd/dmi029), indexed in Pubmed: [16172113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16172113/).
  82. Sibiude J, Santulli P, Marcellin L, et al. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2012; 27(3): 702–711, doi: [10.1093/humrep/der462](https://doi.org/10.1093/humrep/der462), indexed in Pubmed: [22252082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22252082/).
  83. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008; 89(3): 538–545, doi: [10.1016/j.fertnstert.2007.03.069](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.069), indexed in Pubmed: [17498711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17498711/).
  84. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003; 21(2): 193–208, doi: [10.1055/s-2003-41326](https://doi.org/10.1055/s-2003-41326), indexed in Pubmed: [12917789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12917789/).
  85. Surrey ES, Soliman AM, Johnson SJ, et al. Risk of Developing Comorbidities Among Women with Endometriosis: A Retrospective Matched Cohort Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2018; 27(9): 1114–1123, doi: [10.1089/jwh.2017.6432](https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6432), indexed in Pubmed: [30070938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30070938/).
  86. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril.* 1991; 55(4): 759–765, doi: [10.1016/s0015-0282\(16\)54244-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54244-7), indexed in Pubmed: [2010001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010001/).
  87. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(4): 354.e1–354.e12, doi: [10.1016/j.ajog.2018.12.039](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039), indexed in Pubmed: [30625295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625295/).
  88. Grandi G, Barra F, Ferrero S, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2019; 24(1): 61–70, doi: [10.1080/13625187.2018.1550576](https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1550576), indexed in Pubmed: [30664383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664383/).
  89. Schenken, RS. Endometriosis: Treatment of pelvic pain — UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-treatment-of-pelvic-pain> (18.07.2022).

90. Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2007(3): CD000155, doi: [10.1002/14651858.CD000155.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000155.pub2), indexed in Pubmed: [17636607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17636607/).
91. Duffy DM, VandeVoort CA. Maturation and fertilization of nonhuman primate oocytes are compromised by oral administration of a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Fertil Steril.* 2011; 95(4): 1256–1260, doi: [10.1016/j.fertnstert.2010.12.048](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.048), indexed in Pubmed: [21236424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21236424/).
92. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, et al. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 11(11): CD003678, doi: [10.1002/14651858.CD003678.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003678.pub3), indexed in Pubmed: [33206374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33206374/).
93. Zakhari A, Delpero E, McKeown S, et al. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021; 27(1): 96–107, doi: [10.1093/humupd/dmaa033](https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa033), indexed in Pubmed: [33020832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33020832/).
94. Trivedi P, Selvaraj K, Mahapatra PD, et al. Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23 Suppl 1: 73–76, doi: [10.1080/09513590701669583](https://doi.org/10.1080/09513590701669583), indexed in Pubmed: [17943543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943543/).
95. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, et al. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(5): 504.e1–504.e5, doi: [10.1016/j.ajog.2007.11.010](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.11.010), indexed in Pubmed: [18241819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18241819/).
96. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008; 90(5): 1583–1588, doi: [10.1016/j.fertnstert.2007.08.051](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.051), indexed in Pubmed: [18164001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18164001/).
97. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2018; 110(1): 137–152.e1, doi: [10.1016/j.fertnstert.2018.03.012](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.012), indexed in Pubmed: [29937152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29937152/).
98. Brown J, Crawford TJ, Datta S, et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5(5): CD001019, doi: [10.1002/14651858.CD001019.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001019.pub3), indexed in Pubmed: [29786828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786828/).
99. Grandi G, Barra F, Ferrero S, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2019; 24(1): 61–70, doi: [10.1080/13625187.2018.1550576](https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1550576), indexed in Pubmed: [30664383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664383/).
100. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(2): 203–211, doi: [10.1016/j.ajog.2015.08.074](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.074), indexed in Pubmed: [26364832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26364832/).
101. Leone Roberti Maggiore U, Remorgida V, Scala C, et al. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 93(3): 239–247, doi: [10.1111/aogs.12326](https://doi.org/10.1111/aogs.12326), indexed in Pubmed: [24372517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372517/).
102. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4): CD001751, doi: [10.1002/14651858.CD001751](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001751), indexed in Pubmed: [14583938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583938/).
103. Allen C, Hopewell S, Prentice A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2): CD004753, doi: [10.1002/14651858.CD004753.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004753.pub3), indexed in Pubmed: [19370608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370608/).
104. Pall M, Mikuni M, Mitsube K, et al. Time-dependent ovulation inhibition of a selective progesterone-receptor antagonist (Org 31710) and effects on ovulatory mediators in the in vitro perfused rat ovary. *Biol Reprod.* 2000; 63(6): 1642–1647, doi: [10.1095/biolreprod63.6.1642](https://doi.org/10.1095/biolreprod63.6.1642), indexed in Pubmed: [11090431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11090431/).
105. Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet.* 2001; 358(9290): 1287–1288, doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)06455-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06455-8), indexed in Pubmed: [11684206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11684206/).
106. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2): CD002122, doi: [10.1002/14651858.CD002122](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002122), indexed in Pubmed: [10796864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796864/).
107. Fu J, Song H, Zhou M, et al. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 7(7): CD009881, doi: [10.1002/14651858.CD009881.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009881.pub2), indexed in Pubmed: [28742263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28742263/).
108. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril.* 2016; 105(3): 734–743. e3, doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.11.016](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.016), indexed in Pubmed: [26677792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26677792/).
109. Lan S, Ling L, Jianhong Z, et al. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *J Int Med Res.* 2013; 41(3): 548–558, doi: [10.1177/0300060513479865](https://doi.org/10.1177/0300060513479865), indexed in Pubmed: [23660087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23660087/).
110. Margatho D, Carvalho NM, Bahamondes L. Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020; 25(2): 133–140, doi: [10.1080/13625187.2020.1725461](https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1725461), indexed in Pubmed: [32069126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32069126/).
111. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35(6): 1069–1076, doi: [10.1111/j.1447-0756.2009.01076.x](https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01076.x), indexed in Pubmed: [20025633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025633/).
112. Brown J, Pan A, Hart R. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, doi: [10.1002/14651858.cd008475](https://doi.org/10.1002/14651858.cd008475).
113. Tang H, Wu R, Li X, et al. Curative effect of 1.88-mg and 3.75-mg gonadotrophin-releasing hormone agonist on stage III-IV endometriosis: Randomized controlled study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(10): 1550–1554, doi: [10.1111/jog.13420](https://doi.org/10.1111/jog.13420), indexed in Pubmed: [28707810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707810/).
114. Wu D, Hu M, Hong Li, et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 290(3): 513–523, doi: [10.1007/s00404-014-3230-8](https://doi.org/10.1007/s00404-014-3230-8), indexed in Pubmed: [24728145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24728145/).
115. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med.* 2017; 377(1): 28–40, doi: [10.1056/NEJMoa1700089](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700089), indexed in Pubmed: [28525302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28525302/).
116. As-Sanie S, Becker C, Johnson N, et al. Efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study (Spirit 2). *Fertil Steril.* 2020; 114(3): e77, doi: [10.1016/j.fertnstert.2020.08.238](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.238).
117. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with en-

- dometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet*. 2022; 399(10343): 2267–2279, doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00622-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5), indexed in Pubmed: [35717987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35717987/).
118. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, et al. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011; 9: 89, doi: [10.1186/1477-7827-9-89](https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-89), indexed in Pubmed: [21693038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21693038/).
  119. Agarwal SK, Foster WG. Reduction in Endometrioma Size with Three Months of Aromatase Inhibition and Progestin Add-Back. *Biomol Res Int*. 2015; 2015: 878517, doi: [10.1155/2015/878517](https://doi.org/10.1155/2015/878517), indexed in Pubmed: [26247030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247030/).
  120. Weber I, Sienko A, Urban A, et al. Relationship between the gut microbiome and endometriosis and its role in pathogenesis, diagnosis, and treatment: a systematic review. *Ginekologia Polska*. 2023, doi: [10.5603/gpl.97581](https://doi.org/10.5603/gpl.97581).
  121. Jacobson TZ, Duffy JMN, Barlow DH, et al. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2014(4): CD001300, doi: [10.1002/14651858.CD001300.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001300.pub2), indexed in Pubmed: [19821276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19821276/).
  122. Vercellini P, Barbara G, Abbiati A, et al. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 146(1): 15–21, doi: [10.1016/j.ejogrb.2009.05.007](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.05.007), indexed in Pubmed: [19482404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19482404/).
  123. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*. 2019; 22(3): 296–302, doi: [10.1080/13697137.2019.1578743](https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1578743), indexed in Pubmed: [30905186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905186/).
  124. Pascoal E, Wessels JM, Aas-Eng MK, et al. Strengths and limitations of diagnostic tools for endometriosis and relevance in diagnostic test accuracy research. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022; 60(3): 309–327, doi: [10.1002/uog.24892](https://doi.org/10.1002/uog.24892), indexed in Pubmed: [35229963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35229963/).
  125. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, et al. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33(3): 317–323, doi: [10.1007/s10815-016-0646-z](https://doi.org/10.1007/s10815-016-0646-z), indexed in Pubmed: [26768141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26768141/).
  126. Duffy JMN, Arambage K, Correa FJS, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4): CD011031, doi: [10.1002/14651858.CD011031.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011031.pub2), indexed in Pubmed: [24696265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24696265/).
  127. Horne AW, Daniels J, Hummelshoj L, et al. Surgical removal of superficial peritoneal endometriosis for managing women with chronic pelvic pain: time for a rethink? *BJOG*. 2019; 126(12): 1414–1416, doi: [10.1111/1471-0528.15894](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15894), indexed in Pubmed: [31359584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31359584/).
  128. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 10(10): CD011031, doi: [10.1002/14651858.CD011031.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011031.pub3), indexed in Pubmed: [33095458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095458/).
  129. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3): CD004992, doi: [10.1002/14651858.CD004992.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004992.pub2), indexed in Pubmed: [16034960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034960/).
  130. Carmona F, Martínez-Zamora MA, Rabanal A, et al. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *Fertil Steril*. 2011; 96(1): 251–254, doi: [10.1016/j.fertnstert.2011.04.068](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.068), indexed in Pubmed: [21575941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575941/).
  131. Kalaitzopoulos DR, Mitsopoulou A, Iliopoulou SM, et al. Association between endometriosis and gynecological cancers: a critical review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; 301(2): 355–367, doi: [10.1007/s00404-020-05445-1](https://doi.org/10.1007/s00404-020-05445-1), indexed in Pubmed: [32025845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32025845/).
  132. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Niño G, et al. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2022; 26(1): 88–104, doi: [10.5935/1518-0557.20210060](https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210060), indexed in Pubmed: [34755503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34755503/).
  133. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9): 3146–3154, doi: [10.1210/jc.2012-1558](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1558), indexed in Pubmed: [22723324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22723324/).
  134. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril*. 2012; 98(3): 564–571, doi: [10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061), indexed in Pubmed: [22938769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22938769/).
  135. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021; 100(7): 1165–1175, doi: [10.1111/aogs.14099](https://doi.org/10.1111/aogs.14099), indexed in Pubmed: [33483970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33483970/).
  136. Schleedoorn MJ, Nelen WL, Dunselman GAJ, et al. EndoKey Group, European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29(3): 400–412, doi: [10.1093/humrep/det457](https://doi.org/10.1093/humrep/det457), indexed in Pubmed: [24435778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24435778/).
  137. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, et al. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007; 22(1): 266–271, doi: [10.1093/humrep/del339](https://doi.org/10.1093/humrep/del339), indexed in Pubmed: [16936305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16936305/).
  138. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod*. 2003; 18(1): 157–161, doi: [10.1093/humrep/deg009](https://doi.org/10.1093/humrep/deg009), indexed in Pubmed: [12525459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525459/).
  139. Redwine DB. Intestinal endometriosis. Surgical management of endometriosis. Informa Healthcare, New York 2004.
  140. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril*. 1999; 72(2): 310–315, doi: [10.1016/S0015-0282\(99\)00211-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00211-3), indexed in Pubmed: [10439002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10439002/).
  141. Weed JC, Ray JE. Endometriosis of the bowel. *Obstet Gynecol*. 1987; 69(5): 727–730, indexed in Pubmed: [3574800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3574800/).
  142. Skoog SM, Foxx-Orenstein AE, Levy MJ, et al. Intestinal endometriosis: the great masquerader. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004; 6(5): 405–409, doi: [10.1007/s11894-004-0058-6](https://doi.org/10.1007/s11894-004-0058-6), indexed in Pubmed: [15341718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15341718/).
  143. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011; 17(3): 327–346, doi: [10.1093/humupd/dmq050](https://doi.org/10.1093/humupd/dmq050), indexed in Pubmed: [21106492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21106492/).
  144. Kopelman D, King L, Nezhat C. Laparoscopic Management of Intestinal Endometriosis. In: Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. ed. Nezhat's Video-Assisted and Robotic-Assisted Laparoscopy and Hysteroscopy. Cambridge University Press, New York 2013.
  145. Eskenazi B, Warner M, B Signore L, et al. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001; 76(5): 929–935, doi: [10.1016/S0015-0282\(01\)02736-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02736-4), indexed in Pubmed: [11704113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11704113/).
  146. Alabiso G, Alio L, Arena S, et al. How to Manage Bowel Endometriosis: The ETIC Approach. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015; 22(4): 517–529, doi: [10.1016/j.jmig.2015.01.021](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.01.021), indexed in Pubmed: [25678420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25678420/).
  147. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, et al. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;



- 223(4): 557.e1–557.e11, doi: [10.1016/j.ajog.2020.02.050](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.050), indexed in Pubmed: [32165186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165186/).
148. Bourlev V, Moberg C, Ilyasova N, et al. Vasoactive intestinal peptide is upregulated in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Am J Reprod Immunol*. 2018; 80(3): e12857, doi: [10.1111/aji.12857](https://doi.org/10.1111/aji.12857), indexed in Pubmed: [29675846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29675846/).
  149. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, et al. World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril*. 2012; 98(3): 692–701.e5, doi: [10.1016/j.fertnstert.2012.04.022](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.022), indexed in Pubmed: [22657249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22657249/).
  150. Hudelist G, English J, Thomas AE, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37(3): 257–263, doi: [10.1002/uog.8858](https://doi.org/10.1002/uog.8858), indexed in Pubmed: [20954166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20954166/).
  151. Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A, et al. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2014; 102(1): 143–150.e2, doi: [10.1016/j.fertnstert.2014.03.043](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.043), indexed in Pubmed: [24794315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794315/).
  152. Abrao MS, Gonçalves MO, Dias JA, et al. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod*. 2007; 22(12): 3092–3097, doi: [10.1093/humrep/dem187](https://doi.org/10.1093/humrep/dem187), indexed in Pubmed: [17947378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17947378/).
  153. Guerriero S, Saba L, Ajossa S, et al. Diagnostic value of transvaginal 'tenderness-guided' ultrasonography for the prediction of location of deep endometriosis. *Hum Reprod*. 2008; 23(11): 2452–2457, doi: [10.1093/humrep/den293](https://doi.org/10.1093/humrep/den293), indexed in Pubmed: [18664469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18664469/).
  154. Kido A, Himoto Y, Moribata Y, et al. MRI in the Diagnosis of Endometriosis and Related Diseases. *Korean J Radiol*. 2022; 23(4): 426–445, doi: [10.3348/kjr.2021.0405](https://doi.org/10.3348/kjr.2021.0405), indexed in Pubmed: [35289148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35289148/).
  155. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol*. 2017; 27(7): 2765–2775, doi: [10.1007/s00330-016-4673-z](https://doi.org/10.1007/s00330-016-4673-z), indexed in Pubmed: [27921160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27921160/).
  156. Nisenblatt V, Prentice L, Bossuyt PMM, et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2(2): CD009591, doi: [10.1002/14651858.CD009591.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009591.pub2), indexed in Pubmed: [26919512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919512/).
  157. Van Der Wat J. The Use of Modified Virtual Colonoscopy to Structure a Staging and Treatment Model for Rectogenital, Multifocal and Disseminated Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015; 22(6S): S173, doi: [10.1016/j.jmig.2015.08.641](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.08.641), indexed in Pubmed: [27678946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27678946/).
  158. Noël JC, Chapron C, Bucella D, et al. Estrogen and progesterone receptors in smooth muscle component of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2010; 93(6): 1774–1777, doi: [10.1016/j.fertnstert.2008.12.114](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.114), indexed in Pubmed: [19217090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19217090/).
  159. Nezhat C, Nezhat F, Ambroze W, et al. Laparoscopic repair of small bowel and colon. A report of 26 cases. *Surg Endosc*. 1993; 7(2): 88–89, doi: [10.1007/BF00704384](https://doi.org/10.1007/BF00704384), indexed in Pubmed: [8456375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8456375/).
  160. Nezhat C, Hajhosseini B, King LP. Robotic-assisted laparoscopic treatment of bowel, bladder, and ureteral endometriosis. *JSL*. 2011; 15(3): 387–392, doi: [10.4293/108680811X13125733356396](https://doi.org/10.4293/108680811X13125733356396), indexed in Pubmed: [21985730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21985730/).
  161. Kent A, Shakir F, Rockall T, et al. Laparoscopic Surgery for Severe Rectovaginal Endometriosis Compromising the Bowel: A Prospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016; 23(4): 526–534, doi: [10.1016/j.jmig.2015.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.12.006), indexed in Pubmed: [26724718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724718/).
  162. Nezhat C, Crowgey SR, Garrison CP, et al. Surgical treatment of endometriosis via laser laparoscopy. *Fertil Steril*. 1986; 45(6): 778–783, doi: [10.1016/s0015-0282\(16\)49392-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)49392-1), indexed in Pubmed: [2940121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2940121/).
  163. Roman H, Milles M, Vassilief M, et al. Long-term functional outcomes following colorectal resection versus shaving for rectal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(6): 762.e1–762.e9, doi: [10.1016/j.ajog.2016.06.055](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.055), indexed in Pubmed: [27393269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393269/).
  164. Nezhat C, Nezhat C, Nezhat F, et al. Dávalos et al. Outcome after rectum or sigmoid resection: A review for gynecologists. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007; 14(4): 529–530, doi: [10.1016/j.jmig.2007.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.04.006).
  165. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1127: 92–100, doi: [10.1196/annals.1434.007](https://doi.org/10.1196/annals.1434.007), indexed in Pubmed: [18443335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18443335/).
  166. Alkatout I, Mettler L, Beteta C, et al. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013; 20(4): 473–481, doi: [10.1016/j.jmig.2013.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.01.019), indexed in Pubmed: [23567095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567095/).
  167. Hodgson R, Lee H, Wang R, et al. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020; 113(2): 374–382.e2, doi: [10.1016/j.fertnstert.2019.09.031](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.031), indexed in Pubmed: [32106991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32106991/).
  168. Alborzi S, Hamed B, Omidvar A, et al. A comparison of the effect of short-term aromatase inhibitor (letrozole) and GnRH agonist (triptorelin) versus case control on pregnancy rate and symptom and sign recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284(1): 105–110, doi: [10.1007/s00404-010-1599-6](https://doi.org/10.1007/s00404-010-1599-6), indexed in Pubmed: [20661580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20661580/).
  169. Grammatas AL, Georgiou EX, Becker CM. Pentoxifylline for the treatment of endometriosis-associated pain and infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 8(8): CD007677, doi: [10.1002/14651858.CD007677.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007677.pub4), indexed in Pubmed: [34431079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34431079/).
  170. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 10(10): CD011031, doi: [10.1002/14651858.CD011031.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011031.pub3), indexed in Pubmed: [33095458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095458/).
  171. Bérubé S, Marcoux S, Maheux R, et al. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997; 337(4): 217–222, doi: [10.1056/NEJM199707243370401](https://doi.org/10.1056/NEJM199707243370401), indexed in Pubmed: [9227926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9227926/).
  172. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril*. 2004; 81(5): 1194–1197, doi: [10.1016/j.fertnstert.2003.04.006](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.04.006), indexed in Pubmed: [15136074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15136074/).
  173. Nankali A, Kazeminia M, Jamshidi PK, et al. The effect of unilateral and bilateral laparoscopic surgery for endometriosis on Anti-Mullerian Hormone (AMH) level after 3 and 6 months: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2020; 18(1): 314, doi: [10.1186/s12955-020-01561-3](https://doi.org/10.1186/s12955-020-01561-3), indexed in Pubmed: [32972380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972380/).
  174. Jiang D, Nie X. Effect of endometrioma and its surgical excision on fertility (Review). *Exp Ther Med*. 2020; 20(5): 114, doi: [10.3892/etm.2020.9242](https://doi.org/10.3892/etm.2020.9242), indexed in Pubmed: [32989392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32989392/).

175. Alborzi S, Zahiri Sorouri Z, Askari E, et al. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol.* 2019; 18(4): 312–322, doi: [10.1002/rmb2.12286](https://doi.org/10.1002/rmb2.12286), indexed in Pubmed: [31607791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31607791/).
176. Vesali S, Razavi M, Rezaeinejad M, et al. Endometriosis fertility index for predicting non-assisted reproductive technology pregnancy after endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2020; 127(7): 800–809, doi: [10.1111/1471-0528.16107](https://doi.org/10.1111/1471-0528.16107), indexed in Pubmed: [31967727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967727/).
177. Maheux-Lacroix S, Nesbitt-Hawes E, Deans R, et al. Endometriosis fertility index predicts live births following surgical resection of moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32(11): 2243–2249, doi: [10.1093/humrep/dex291](https://doi.org/10.1093/humrep/dex291), indexed in Pubmed: [29040471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29040471/).
178. Dan H, Limin F. Laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration/coagulation or laser vaporization for the treatment of endometriomas: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest.* 2013; 76(2): 75–82, doi: [10.1159/000351165](https://doi.org/10.1159/000351165), indexed in Pubmed: [23751250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23751250/).
179. Mathieu d'Argent E, Cohen J, Chauffour C, et al. Fertility before and after surgery for deep infiltrating endometriosis with and without bowel involvement: a literature review. *Minerva Ginecol.* 2014; 66(6): 575–587, indexed in Pubmed: [25373015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25373015/).
180. Iversen ML, Seyer-Hansen M, Forman A. Does surgery for deep infiltrating bowel endometriosis improve fertility? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(6): 688–693, doi: [10.1111/aogs.13152](https://doi.org/10.1111/aogs.13152), indexed in Pubmed: [28419418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28419418/).
181. Kho RM, Andres MP, Borrelli GM, et al. Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 51: 102–110, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2018.01.020](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.020), indexed in Pubmed: [29545114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545114/).
182. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, et al. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril.* 1997; 68(1): 8–12, doi: [10.1016/s0015-0282\(97\)81467-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81467-7), indexed in Pubmed: [9207576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9207576/).
183. Omland AK, Tanbo T, Dale PO, et al. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum Reprod.* 1998; 13(9): 2602–2605, doi: [10.1093/humrep/13.9.2602](https://doi.org/10.1093/humrep/13.9.2602), indexed in Pubmed: [9806292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9806292/).
184. van der Houwen LEE, Schreurs AMF, Schats R, et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2014; 28(5): 590–598, doi: [10.1016/j.rbmo.2014.01.005](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.01.005), indexed in Pubmed: [24656562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656562/).
185. Custers IM, Steures P, Hompes P, et al. Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? *Hum Reprod.* 2008; 23(4): 885–888, doi: [10.1093/humrep/den008](https://doi.org/10.1093/humrep/den008), indexed in Pubmed: [18263638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18263638/).
186. Cao X, Chang HY, Xu JY, et al. The effectiveness of different down-regulating protocols on in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020; 18(1): 16, doi: [10.1186/s12958-020-00571-6](https://doi.org/10.1186/s12958-020-00571-6), indexed in Pubmed: [32113479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113479/).
187. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002; 77(6): 1148–1155, doi: [10.1016/s0015-0282\(02\)03112-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03112-6), indexed in Pubmed: [12057720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057720/).
188. Alshehri SM, Narice BF, Fenwick MA, et al. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 303(1): 3–16, doi: [10.1007/s00404-020-05796-9](https://doi.org/10.1007/s00404-020-05796-9), indexed in Pubmed: [32979078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979078/).
189. Harb HM, Gallos ID, Chu J, et al. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2013; 120(11): 1308–1320, doi: [10.1111/1471-0528.12366](https://doi.org/10.1111/1471-0528.12366), indexed in Pubmed: [23834505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23834505/).
190. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, et al. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015; 125(1): 79–88, doi: [10.1097/AOG.0000000000000592](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000592), indexed in Pubmed: [25560108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25560108/).
191. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2007; 88(4): 832–839, doi: [10.1016/j.fertnstert.2006.12.046](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.046), indexed in Pubmed: [17428479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17428479/).
192. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, et al. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002; 78(4): 699–704, doi: [10.1016/s0015-0282\(02\)03373-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03373-3), indexed in Pubmed: [12372443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12372443/).
193. Georgiou EX, Melo P, Baker PE, et al. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2019(11), doi: [10.1002/14651858.CD013240.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013240.pub2), indexed in Pubmed: [31747470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747470/).
194. Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, et al. Ovarian stimulation and endometriosis progression or recurrence: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2019; 38(2): 185–194, doi: [10.1016/j.rbmo.2018.11.021](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.11.021), indexed in Pubmed: [30609970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30609970/).
195. Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, et al. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 297(4): 1043–1057, doi: [10.1007/s00404-017-4640-1](https://doi.org/10.1007/s00404-017-4640-1), indexed in Pubmed: [29344847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344847/).
196. Somigliana E, Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. *Fertil Steril.* 2015; 104(4): 764–770, doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.003), indexed in Pubmed: [26342244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26342244/).
197. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012; 98(3): 511–519, doi: [10.1016/j.fertnstert.2012.06.029](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029), indexed in Pubmed: [22819144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819144/).
198. Bianchi PHM, Pereira RMA, Zanatta A, et al. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009; 16(2): 174–180, doi: [10.1016/j.jmig.2008.12.009](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.12.009), indexed in Pubmed: [19249705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19249705/).
199. Berlanda N, Vercellini P, Somigliana E, et al. Role of surgery in endometriosis-associated subfertility. *Semin Reprod Med.* 2013; 31(2): 133–143, doi: [10.1055/s-0032-1333478](https://doi.org/10.1055/s-0032-1333478), indexed in Pubmed: [23446860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446860/).
200. McCluggage W, Robboy S. Mesenchymal uterine tumors, other than pure smooth muscle neoplasms, and adenomyosis. *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract.* 2009: 427–456, doi: [10.1016/b978-0-443-07477-6.50022-6](https://doi.org/10.1016/b978-0-443-07477-6.50022-6).
201. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, et al. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril.*

- 2018; 109(3): 371–379, doi: [10.1016/j.fertnstert.2017.12.030](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.030), indexed in Pubmed: [29566849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566849/).
202. Shaked S, Jaffa AJ, Grisaru D, et al. Uterine peristalsis-induced stresses within the uterine wall may sprout adenomyosis. *Bio-mech Model Mechanobiol*. 2015; 14(3): 437–444, doi: [10.1007/s10237-014-0614-4](https://doi.org/10.1007/s10237-014-0614-4), indexed in Pubmed: [25217062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25217062/).
203. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(2): 137–163, doi: [10.1093/humupd/dmv051](https://doi.org/10.1093/humupd/dmv051), indexed in Pubmed: [26552890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26552890/).
204. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod*. 2017; 32(7): 1393–1401, doi: [10.1093/humrep/dex088](https://doi.org/10.1093/humrep/dex088), indexed in Pubmed: [28510724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28510724/).
205. Peric H, Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20(4): 547–555, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2006.01.006](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.01.006), indexed in Pubmed: [16515888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16515888/).
206. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019; 8: 283, doi: [10.12688/f1000research.17242.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1), indexed in Pubmed: [30918629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918629/).
207. Krentel H, De Wilde RL. Prevalence of adenomyosis in women undergoing hysterectomy for abnormal uterine bleeding, pelvic pain or uterine prolapse - A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022; 78: 103809, doi: [10.1016/j.amsu.2022.103809](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103809), indexed in Pubmed: [35734686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35734686/).
208. Puente JM, Fabris A, Patel J, et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14(1): 60, doi: [10.1186/s12958-016-0185-6](https://doi.org/10.1186/s12958-016-0185-6), indexed in Pubmed: [27645154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27645154/).
209. Zannoni L, Forno SD, Raimondo D, et al. Adenomyosis and endometriosis in adolescents and young women with pelvic pain: prevalence and risk factors. *Minerva Pediatrics*. 2020, doi: [10.23736/s0026-4946.20.05842-9](https://doi.org/10.23736/s0026-4946.20.05842-9).
210. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 181: 289–293, doi: [10.1016/j.ejogrb.2014.08.016](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.08.016), indexed in Pubmed: [25201608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201608/).
211. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014; 101(2): 472–487, doi: [10.1016/j.fertnstert.2013.10.025](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.025), indexed in Pubmed: [24289992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24289992/).
212. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2018; 109(3): 389–397, doi: [10.1016/j.fertnstert.2018.01.024](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.024), indexed in Pubmed: [29566851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566851/).
213. Novellas S, Chassang M, Delotte J, et al. MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 196(5): 1206–1213, doi: [10.2214/AJR.10.4877](https://doi.org/10.2214/AJR.10.4877), indexed in Pubmed: [21512093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21512093/).
214. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46(3): 284–298, doi: [10.1002/uog.14806](https://doi.org/10.1002/uog.14806), indexed in Pubmed: [25652685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25652685/).
215. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Santangelo F, et al. The Role of Hysteroscopy in the Diagnosis and Treatment of Adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 2518396, doi: [10.1155/2017/2518396](https://doi.org/10.1155/2017/2518396), indexed in Pubmed: [28852646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28852646/).
216. Krentel H, Wilde RDe. Adenomyosis: diagnostics and treatment. *Der Gynäkologe*. 2020; 53(10): 683–688, doi: [10.1007/s00129-020-04655-7](https://doi.org/10.1007/s00129-020-04655-7).
217. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2018; 109(3): 398–405, doi: [10.1016/j.fertnstert.2018.01.013](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.013), indexed in Pubmed: [29566852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566852/).
218. Imai A, Matsunami K, Takagi H, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device used for dysmenorrhea: five-year literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014; 41(5): 495–498, indexed in Pubmed: [25864246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25864246/).
219. Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertil Steril*. 2018; 109(3): 406–417, doi: [10.1016/j.fertnstert.2018.01.032](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.032), indexed in Pubmed: [29566853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566853/).
220. Dueholm M. Minimally invasive treatment of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 51: 119–137, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2018.01.016](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.016), indexed in Pubmed: [29555380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555380/).
221. Nezhat FR, Pejovic T, Reis FM, et al. The link between endometriosis and ovarian cancer: clinical implications. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(4): 623–628, doi: [10.1097/IGC.000000000000100](https://doi.org/10.1097/IGC.000000000000100), indexed in Pubmed: [24662135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24662135/).
222. Nezhat FR, Apostol R, Nezhat C, et al. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(3): 262–267, doi: [10.1016/j.ajog.2015.03.044](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.044), indexed in Pubmed: [25818671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25818671/).
223. Giannella L, Marconi C, Di Giuseppe J, et al. Malignant Transformation of Postmenopausal Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(16), doi: [10.3390/cancers13164026](https://doi.org/10.3390/cancers13164026), indexed in Pubmed: [34439184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439184/).
224. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 9, doi: [10.1038/s41572-018-0008-5](https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5), indexed in Pubmed: [30026507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026507/).
225. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376(19): 1835–1848, doi: [10.1056/NEJMoa1614814](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614814), indexed in Pubmed: [28489996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28489996/).
226. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015; 21(4): 500–516, doi: [10.1093/humupd/dmv013](https://doi.org/10.1093/humupd/dmv013), indexed in Pubmed: [25765863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25765863/).
227. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021; 27(2): 393–420, doi: [10.1093/humupd/dmaa045](https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa045), indexed in Pubmed: [33202017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33202017/).
228. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2014. 2017.
229. Manchanda R, Legood R, Pearce L, et al. Defining the risk threshold for risk reducing salpingo-oophorectomy for ovarian cancer prevention in low risk postmenopausal women. *Gynecol Oncol*. 2015; 139(3): 487–494, doi: [10.1016/j.ygyno.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.10.001), indexed in Pubmed: [26436478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26436478/).