



Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące postępowania w przypadku kobiet z endometriozą

Małgorzata Kędzia, Paweł Basta, Krzysztof Czajkowski, Marek Gogacz, Robert Spaczyński,
Beata Mroczkowska, Rafał Stojko, Tomasz Szaflik, Maria Szubert, Krzysztof Szyłło, Mikołaj
Zaborowski, Piotr Sieroszewski

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

Rozpoznanie endometriozy

1. Wywiad z pacjentką

- 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 skutecznie można wyeliminować po zastosowaniu antykoncepcji hormonalnej
- W przypadku wystąpienia objawów sugerujących endometriozę zaleca się przeprowadzenie celowanego badania klinicznego.

2. Ocena kliniczna

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

3. Badania obrazowe

- U kobiet z podejrzeniem endometriozy należy wykonać przezpochwowe badanie ultrasonograficzne.
- W wybranych sytuacjach, kiedy w oparciu o dolegliwości i badanie usg podejrzewa się występowanie endometriozy głębokiej można zlecić:
 - ⇒ wykonanie usg eksperckiego w algorytmie endometriozy lub
 - ⇒ wykonanie rezonansu magnetycznego 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.

4. Pozostała diagnostyka

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

- 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 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 o długofalowy plan z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalizacją liczby 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 z preferencją DTA zawierającej dienogest.
- 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.

- Celem 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 chirurgiczne endometriozy

- Nie zaleca się wykonywania laparoskopii diagnostycznej bez próby leczenia farmakologicznego, tylko w celu potwierdzenia endometriozy
- Technika z wyboru w leczeniu operacyjnym endometriozy jest laparoscopia.
- Przed leczeniem operacyjnym nie rekomenduje się stosowania leczenia hormonalnego stosowanego tylko 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.

1. Endometrioza otrzewnowa

- U pacjentek, które nie planują aktualnie zajścia w ciążę, nie zaleca się wykonywania laparoskopii diagnostycznej bez próby leczenia farmakologicznego, tylko w celu potwierdzenia endometriozy.
- 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 na łagodzenie bólu związanego z endometriozą zalecanymi technikami są laparoskopowe wycięcie lub ablacja ognisk endometriozy otrzewnowej.

2. 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 najstaranniejszym zachowaniem kory jajnika przy jednoczesnym usunięciu niedrożnych czy wodniakowato zmienionych jajowodów.
- W trakcie zabiegu laparoskopii, z powodu torbieli endometrialnej, zaleca się równoczesną dokładną ocenę miednicy mniejszej odnośnie współwystępowania innych rodzajów endometriozy oraz 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 torbieli endometrialnej jest jej laparoskopowe wycięcie.
- Wyciętą torbiel endometrialną bądź jej fragment należy zawsze przekazać do badania histopatologicznego, celem uzyskania potwierdzenia rozpoznania oraz wykluczenia złośliwego charakteru zmiany.

Endometrioza głęboka

- 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.
- Wskazaniemi 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 [I i II rASRM] 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 IVF-ET, jednak operacja 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].
- Zastosowanie stymulacji jajczkowania i inseminacji domacicznych [IUI] 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 przed programem IVF-ET w celu poprawy wyników ze względu na brak danych potwierdzających korzyści z takiego postępowania.

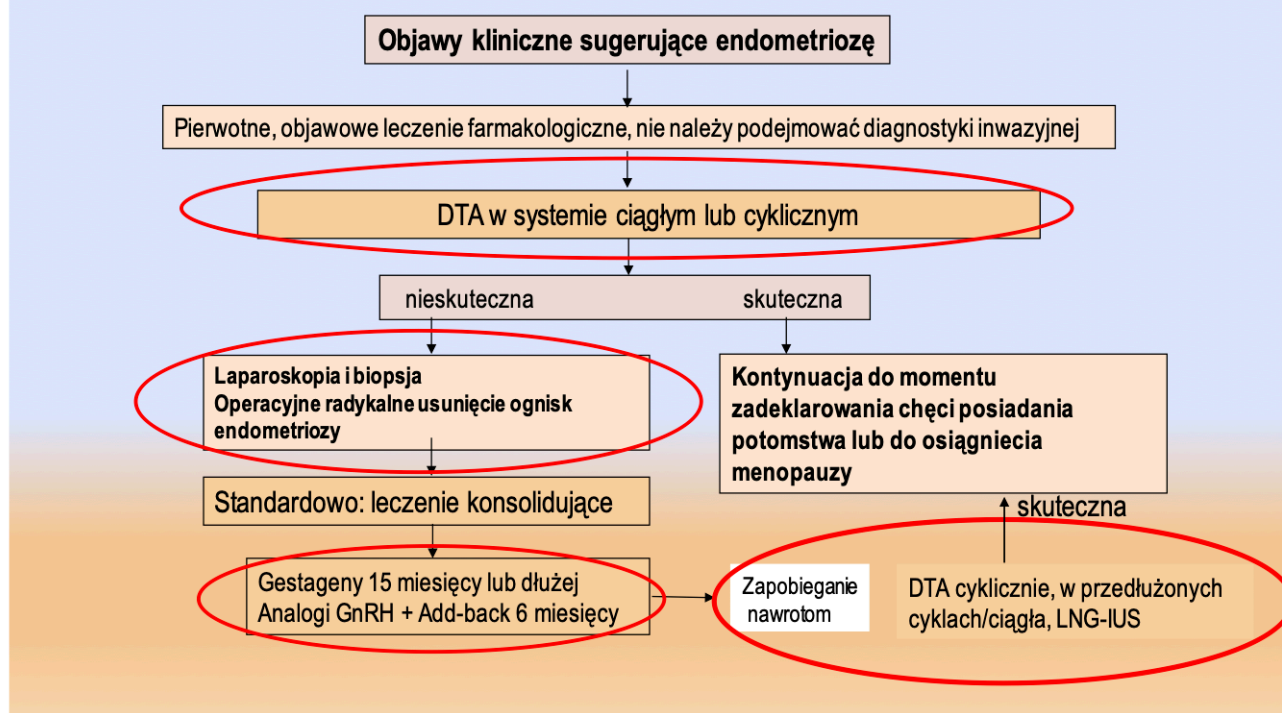
Adenomioza

- Aktualny algorytm rozpoznawania adenomiozy powinien opierać się o:
 - ⇒ dane kliniczne,
 - ⇒ badanie ginekologiczne
 - ⇒ badanie ultrasonograficzne wykonane zgodnie z zaleceniami konsensusu dotyczącego określonych cech morfologicznych macicy w badaniu ultrasonograficznym (MUSA).
- 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 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 jest 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 medroxyprogesteronu), analogami i antagonistami GnRH, preparatami SERM oraz systemem wewnątrzmacicznym z lewonorgestrem.
- W przypadkach kontynuacji planów prokreacyjnych oraz współistniejącej niepłodności, postępowanie musi być zindywidualizowane,
- W przypadkach kontynuacji planów prokreacyjnych oraz współistniejącej niepłodności zaleca się wykonanie operacji oszczędzającej narząd rodny w ośrodku referencyjnym, dysponującym odpowiednim doświadczeniem.

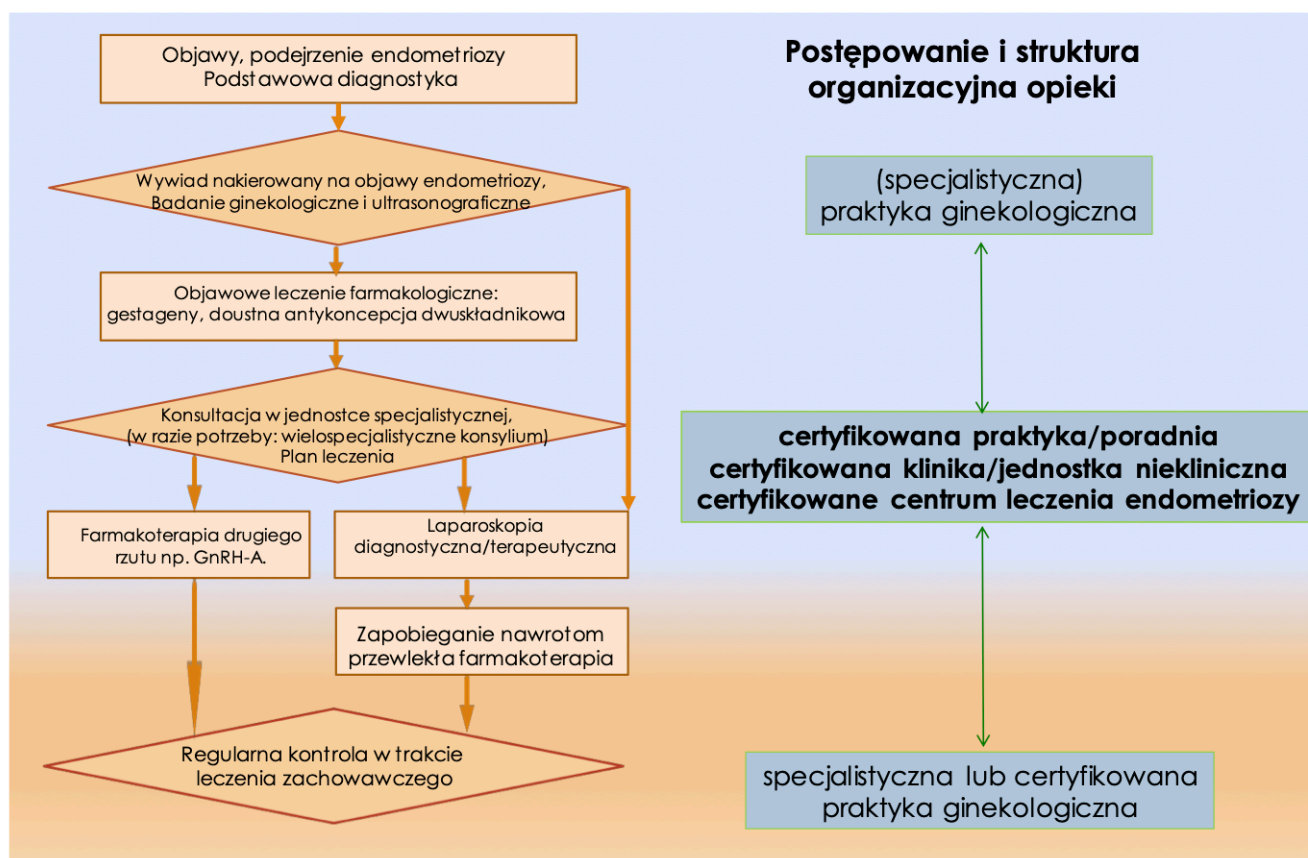
Endometrioza a ryzyko rozwoju raka

- 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.

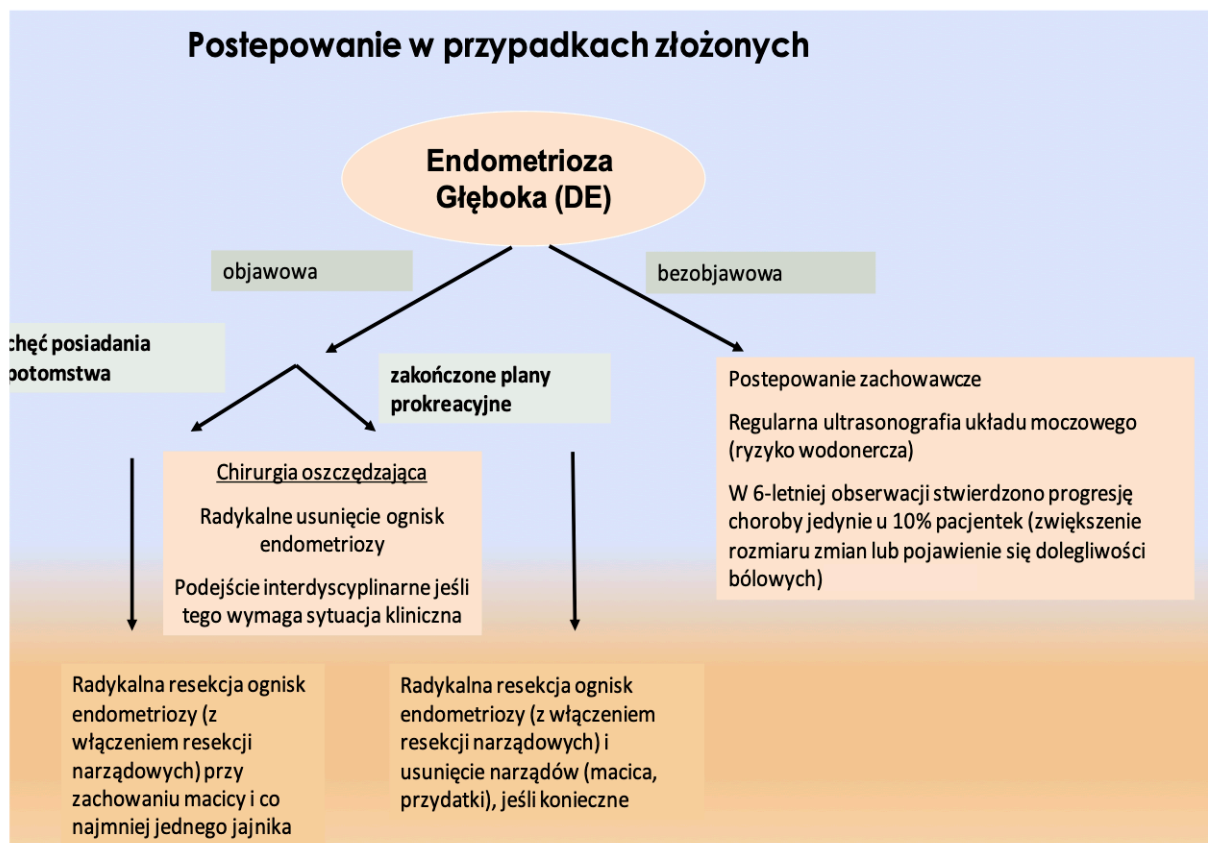
KONCEPCJA LECZENIA W DŁUGIEJ PERSPEKTYWIE



Grafika 1. Schemat koncepcji leczenia endometriozy w długiej perspektywie czas



Grafika 2. Schemat postępowania z pacjentką ze zdiagnozowaną endometriozą, w zależności od doświadczenia ośrodka.



Grafika 3. Schemat postępowania z pacjentką ze zdiagnozowaną endometriozą głęboką

Wstęp

Endometrioza – schorzenie estrogenozależne, definiowane 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 i występującą w trzech fenotypach:

- powierzchownych ogniskach endometrialnych otrzewnej,

- torbieli endometrialnych jajnika/jajników
- endometriozy głębokiej [DE – deep endometriosis].

W rzadkich przypadkach endometrioza może znajdować się w narządach odległych tj.: wątrobie, płucach, mózgu oraz innych lokalizacjach.

Szczególą postacią endometriozy jest tzw. *adenomioza*, gdzie 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], 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 wyrażonej 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.

Poprzez swój przewlekły charakter endometrioza negatywnie wpływa zarówno na stan emocjonalny chorych jak i ich jakość życia, funkcjonowanie w rodzinie oraz w środowisku pracy [17,18]. Wysokie również są koszty społeczne wynikające z absencji chorobowych z powodu endometriozy [19]. 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 [20].

Ponieważ patogeneza endometriozy nie została w pełni wyjaśniona, choroba nie ma leczenia przyczynowego [21]. W ostatnich latach podnoszona jest rola właściwej diety, zarówno w

kontekście wpływu na występowanie endometriozy jak i formy terapii wspomagającej leczenie [22]. Opcje terapeutyczne oferowane pacjentkom tj. leczenie przeciwbólowe, hormonalne i chirurgiczne w każdej sytuacji powinny być dostosowane do indywidualnej oceny stanu zdrowia pacjentki, natężenia objawów, codziennego funkcjonowania, preferencji pacjentki oraz powinny uwzględniać plany zajścia w ciążę [23].

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

Do niedawna „złotym standardem” postępowania było wykonanie laparoskopii z lub bez weryfikacji histopatologicznej w celu potwierdzenia rozpoznania endometriozy [24-27]. Powodowało to niejednokrotnie zwłokę we wdrożeniu właściwego leczenia [28,29].

Ostatnie uaktualnienia wytycznych NICE [National Institute for Health and Care Excellence] z 2017 roku oraz ESHRE [European Society of Human Reproduction and Embriology] 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 [23,27]. Ta diametralna zmiana w podejściu do pacjentki z endometrią jest również szeroko omówiona w niniejszych wytycznych. Grafiki 1-3 prezentują koncepcje zgodne z medycyną opartą na faktach [EBM, ang. 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.

I. Rozpoznanie endometriozy

I.A. Wywiad z pacjentką

Zasadniczym elementem na wstępnym etapie diagnostycznym w rozpoznaniu endometriozy jest szczegółowy wywiad. Badania analizujące rolę wywiadu oraz zgłaszanych dolegliwości w endometriozie [Patient-Reported Outcome Measures in Endometriosis - PROME] wskazują na ich dużą przydatność kliniczną [30].

Wśród czynników istotnych w ramach PROME są wymieniane objawy:

- jakość życia,
- dolegliwości bólowe,
- jakość życia seksualnego,
- zmęczenie,
- depresja i rozdrażnienie,
- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego i układu moczowego,
- wpływ na aktywność zawodową [31].

Do oceny PROME można wykorzystać koncepcję wywiadu w kierunku endometriozy przedstawionego w załączonym kwestionariuszu [ZAŁ.1], zaprojektowanym dla lekarzy rodzinnych w celu lepszej diagnostyki choroby i odpowiedniego pokierowania do specjalisty [32].

Oprócz pytań dotyczących najbardziej charakterystycznych objawów endometriozy tj. bolesnych i/lub obfitych miesiączek, bolesnych stosunków należy doprecyzować wywiad o informację 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 [33].

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

- niskie BMI,
- dodatni wywiad rodzinny,
- wysokie BMI z towarzyszącą niepłodnością [34,35].

Zdiagnozowanie endometriozy u matki, zwiększa siedmiokrotnie ryzyko jej wystąpienia u córki, ponad pięciokrotnie u siostry, ponad półtora raza u kuzynki [36,37]. U matek pacjentek z endometriozą istotnie częściej rozpoznawano endometriozę i mięśniaki macicy [38]. Na uwagę zasługuje fakt, iż statystycznie, matki kobiet chorujących na endometriozę paliły w ciąży nikotynę, częściej rodziły przedwcześnie a ciążę powikłane były stanem przedrzucawkowym [39]. 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 lekami niesteroidowymi przeciwzapalnymi lub antykoncepcyjnymi [40,41].

Na podstawie informacji uzyskanych od pacjentki należy ustalić też, czy pacjentka doświadcza problemu z zajściem w ciążę, przeżyła poronienia lub niepowodzenia położnicze. Są to również czynniki częściej towarzyszące endometriozie [42,43].

Odpowiednio przeprowadzony wywiad lekarski powinien zawierać informacje dotyczące chorób współistniejących.

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

- tocznia układowego,
- zespołu Sjögrena,
- stwardnienia rozsianego
- RZS,
- chorób zapalnych jelit np. wrzodziejące zapalenie jelita, choroba Leśniowskiego-Crohna_ i celiakii [44-47]

chorób alergicznych takich jak:

- choroby atopowe,
- astma,
- alergię pokarmowe i lekowe [48-52].

Dolegliwości bólowe pod postacią bolesnych miesiączek oraz dolegliwości bólowe podczas współżycia są powszechne w ogólnej populacji i niekoniecznie są spowodowane endometriozą, kluczową cechą endometriozy jest cykliczny charakter bólu [53].

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 skutecznie można wyeliminować po zastosowaniu antykoncepcji hormonalnej [23,27,54].

W przypadku wystąpienia objawów sugerujących endometriozę zaleca się przeprowadzenie celowanego badania klinicznego [54].

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 skutecznie można wyeliminować po zastosowaniu antykoncepcji hormonalnej

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

I.B. 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 palpację powłok jamy brzusznej,
- wzernikowanie sklepień pochwy z zastosowaniem wzerników dwużyłkowych,
- dwuręczne badanie ginekologiczne, najlepiej uzupełnione przez badanie zestawione.

Objawy mogące sugerować obecność endometriozy to:

- widoczne niebieskawe zmiany w tylnym sklepieniu pochwy po założeniu wzernika,
- wyczuwalne w badaniu dwuręcznym guzki na więzadłach maciczno-krzyżowych lub w zatoce Douglasa,
- napięte i tklawe 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 [55,56].

U kobiet z podejrzeniem endometriozy postawionym na podstawie kwestionariusza wywiadu należy wykonać odpowiednie badania obrazowe, nawet jeżeli w badaniu klinicznym nie ma odchyleń od stanu prawidłowego [27].

Rekomendacja

Celowane badanie kliniczne w kierunku endometriozy powinno obejmować:

- inspekcję i palpację powłok jamy brzusznej,
- wzernikowanie sklepień pochwy,
- dwuręczne badanie ginekologiczne, i 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 odchyłeń od stanu prawidłowego.

I.C. Badania obrazowe

Techniki obrazowe szczególnie przydatne w wizualizacji zmian endometriotycznych to:

- ultrasonografia przezbrzuszna,
- ultrasonografia przezpochwowa,
- ultrasonografia przezodbytnicza,
- rezonans magnetyczny z kontrastem [57-60],

jednak techniki te są najczęściej nieskuteczne w przypadku otrzewnowej postaci choroby [61].

Standardowe badanie ultrasonograficzne przezpochwowe jest skuteczną metodą pierwszego wyboru w sytuacji podejrzenia endometriozy [27,54,57], w rozpoznawaniu torbieli endometrialnych oraz w różnicowaniu z innymi typami guzów jajnika [62], nie jest jednak przydatna w wykrywaniu niewielkich ognisk endometriozy [63]. Zgodnie z zaleceniami Grupy IOTA [International Ovarian Tumor Analysis] typowym obrazem torbieli endometrialnej w badaniu usg jest torbiel jednokomorowa o echogeniczności matowego szkła [64].

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 odbytniczo-macicznym [65], ultrasonografię z kontrastem wodnym w odbytnicy i pochwie [66] oraz ultrasonografię 3D [67].

Wg schematu diagnostycznego zaproponowanego przez grupę IDEA [International Deep Endometriosis Analysis] ultrasonografia przezpochwowa, wykonywana w tzw. 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 [57].

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 [59,68]. 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 wysokopólowych 3,0T [69-71].

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

Jednakże ani ultrasonografia, ani rezonans magnetyczny nie są odpowiednim narzędziem do rozpoznania powierzchniowych ognisk, dlatego nie można wykluczyć endometriozy w sytuacji, kiedy zarówno w badaniu klinicznym jak i ultrasonograficznym w algorytmie endometriozy nie stwierdza się odchyśleń 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 [23]. 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 w oparciu o dolegliwości i badanie 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 powierzchniowych ognisk endometriozy.

I.D Trudności diagnostyczne

a. 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 [72-75].

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 może też wynikać z obecności innych schorzeń, co w konsekwencji może powodować leczenie bez przyczynowego uzasadnienia [76].

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

- a. czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) z osocza metodą ELISA [77],
- b. swoistego dla endometriozy podpisu molekularnego w oparciu o sekwencjonowanie mikroRNA ze śliny [78],
- c. ekspresji fucosyltransferazy 4 (FUC4) w endometrium [79].

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.

a. Różne fenotypy choroby

Problemy z rozpoznaniem endometriozy związane są z jej niejednorodnym charakterem tzn. obecnością trzech, a nawet czterech włączając adenomiozę, fenotypów choroby,

prawdopodobieństwem współistnienia innych schorzeń ginekologicznych i nie ginekologicznych, a także możliwością bezobjawowego przebiegu choroby [80-82].

b. Zróżnicowanie objawów

Objawy kliniczne endometriozy nie są jednorodne, często głównym objawem jest ból, który może występować w różnych formach np. 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 patognomoniczna ani synonimiczna z endometriozą. Ponadto ból może wynikać ze schorzeń nieginekologicznych, głównie układu moczowego, pokarmowego i naczyniowego (bierne przekrwienia miednicy mniejszej – Zespół May Turnera, Zespół „dziadka do orzechów”) [84].

c. Współwystępowanie innych chorób

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

- torbiel jajnika,
- mięśniaki macicy,
- zapalenie struktur i narządów miednicy mniejszej,

lub zespoły nieginekologiczne, związane z przewlekłym bólem np.

- zrosty,
- zespół jelita drażliwego,
- śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego,
- zespół biernego przekrwienia miednicy mniejszej,
- fibromialgia
- depresja [85].

Schemat postępowania diagnostycznego z pacjentką przedstawiono na ryc. 1.

Ryc. 1. Schemat postępowania diagnostycznego z pacjentką z podejrzeniem endometriozy.

DIAGNOSTYKA ENDOMETRIOZY

OBJAWY

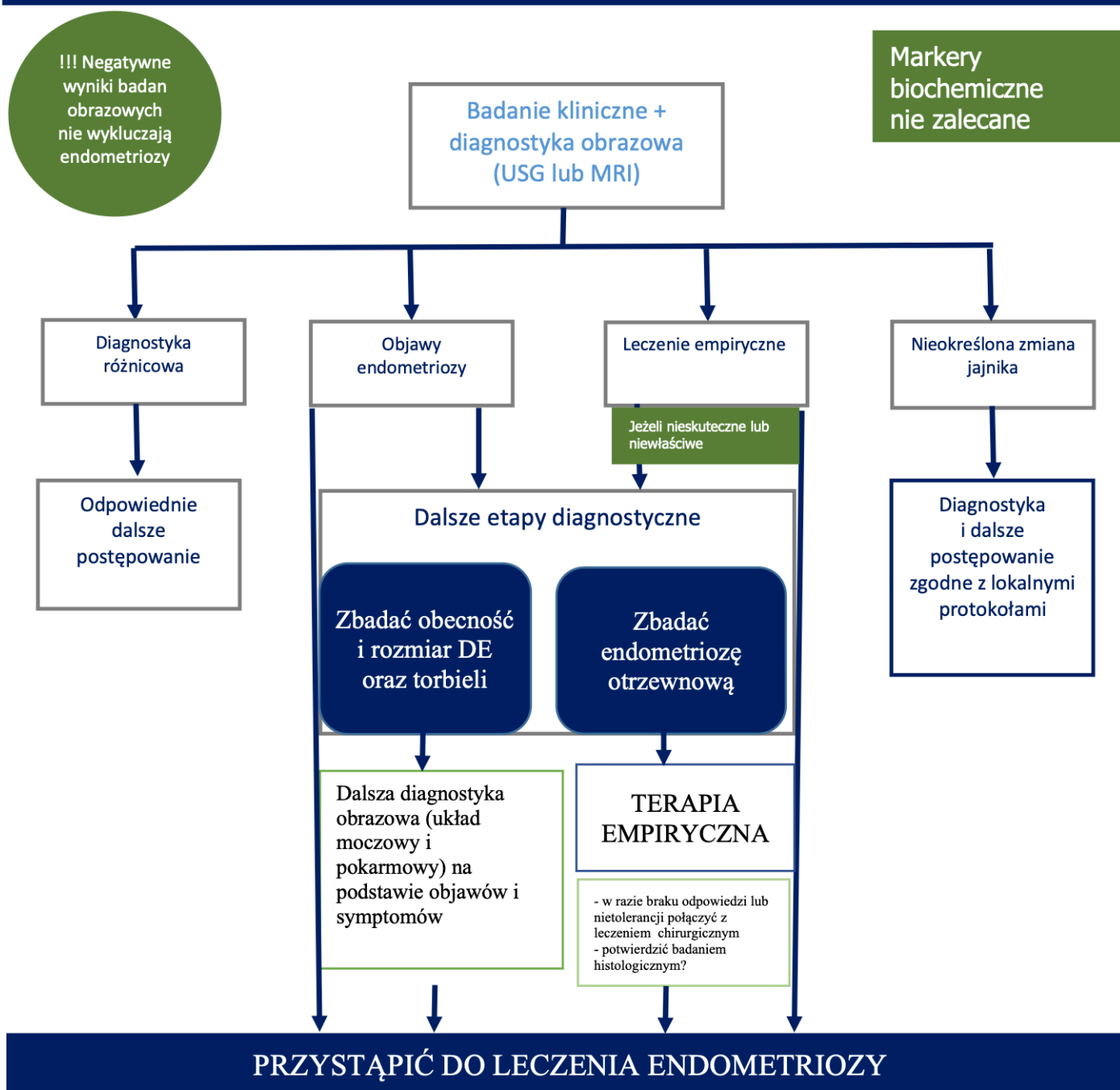
Rozważ obecność endometriozy jeżeli pacjentka zgłasza jeden lub więcej z poniżej wymienionych objawów

Bolesne miesiączki
Duża bolesność w czasie współżycia
Objawy dyzuryczne
Dyschezja
Bolesne krwawienie z odbytu
Krwiomocz

Ból barku (shoulder tip pain)
Odma opłucnowa
Cykliczny kaszel/krwioplucie/ból w klatce piersiowej
Cykliczny obrzęk i bolesność blizny
Zmęczenie
Niepłodność

Prowadzenie
dzienniczka
objawów lub
aplikacja tel.
może być
pomocna

Wdrożenie diagnostyki endometriozy



- LECZENIE EMPIRYCZNE = doustne złożone środki antykoncepcyjne lub progestageny
- Musimy być świadomi, że negatywny wynik badania histologicznego nie wyklucza endometriozy

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.

II. Leczenie farmakologiczne endometriozy

Terapia endometriozy powinna być oparta o długofalowy plan z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalizacją liczby zabiegów chirurgicznych [26].

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

- niesteroidowych leków przeciwzapalnych [NLPZ],
- dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych [DTA],
- progestagenów,
- anty-progestagenów,
- agonistów GnRH,
- inhibitorów aromatazy,
- systemów wewnątrzmacicznych wydzielających lewonorgestrel,
- antagonistów GnRH
- danazolu [27].

Nie wykazano przewagi jednego rodzaju leczenia farmakologicznego nad innymi [23,27]. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u

danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki np. planowaniem ciąży [23,27,86].

II.A. Cele i ograniczenia leczenia farmakologicznego

Głównym celem terapii jest ograniczenie lub wyeliminowanie przewlekłego bólu wywołanego przez zmiany endometrialne [87]. Leczenie może także zmniejszyć ryzyko: pooperacyjnego nawrotu bólu, tworzenia się nowych torbieli endometrialnych czy zrostów [88]. Terapia farmakologiczna endometriozy nie wpływa jednak na już istniejące zmiany (zrosty lub torbiele endometrialne) [89]. Jej celem nie jest też poprawa płodności [90], gdyż stosowane w leczeniu endometriozy leki hormonalne uniemożliwiają jednoczesne zajście w ciążę [27]. Skuteczność farmakoterapii zazwyczaj spada wraz z upływem czasu jej stosowania. Wówczas obserwuje się nawrót dolegliwości, podobnie jak to ma miejsce po jej pełnym odstawieniu [91].

II.B. Leczenie uzależnione od kontekstu

Mimo, że stopień redukcji bólu jest podobny dla wymienionych grup lekowych, wybór terapii może zależeć od innych cech endometriozy, tolerancji na zastosowane leczenie lub od preferencji pacjentki. Nadal brakuje silnych dowodów potwierdzających wybór odpowiedniego postępowania [27]. Sugeruje się, że pacjentce z bólem podbrzusza o nasileniu lekkim do średniego (ból nieprzerywający codziennych obowiązków) oraz bez torbieli endometrialnych uwidoczniionych w badaniu USG, warto zaproponować połączenie NLPZ + DTA [89]. Pacjentki z przeciwwskazaniami do stosowania DTA mogą odnieść korzyść z połączenia NLPZ z jednoskładnikową tabletką antykoncepcyjną [89]. U pacjentki planującej ciążę można zastosować NLPZ w monoterapii, celem ograniczenia przewlekłego bólu [89]. W tym kontekście należy unikać selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 2 [COX-2], gdyż mogą zaburzyć owulację i utrudniać zapłodnienie [90].

II.C. Terapia farmakologiczna jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego

Farmakoterapia przedoperacyjna - nie rekomenduje się przed planowaną operacją (celem poprawy jej efektów) leczenia farmakologicznego torbieli endometrialnych [27]. Leczenie takie może być zastosowane, by w czasie oczekiwania na leczenie operacyjne opanować dolegliwości bólowe, ale nie ma to wpływu na skuteczność postępowania chirurgicznego [27].

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 [92-95]. Udowodniono również, że częstość ciąży po pooperacyjnym leczeniu farmakologicznym jest większa [91]. Najlepiej udowodnione działanie w zapobieganiu nawrotom choroby wykazują dwuskładnikowa tabletkowa antykoncepcyjna podawana w trybie ciągłym oraz wkładka wewnątrzmaciczna z lewonorgestrellem [92]. Warto jednak zaznaczyć, że w innym opracowaniu potwierdzono skuteczność dydrogesteronu stosowanego od 5-25 dnia cyklu w kontroli bólu po laparoskopii z powodu endometriozy [93].

II.D. Proponowane etapy leczenia

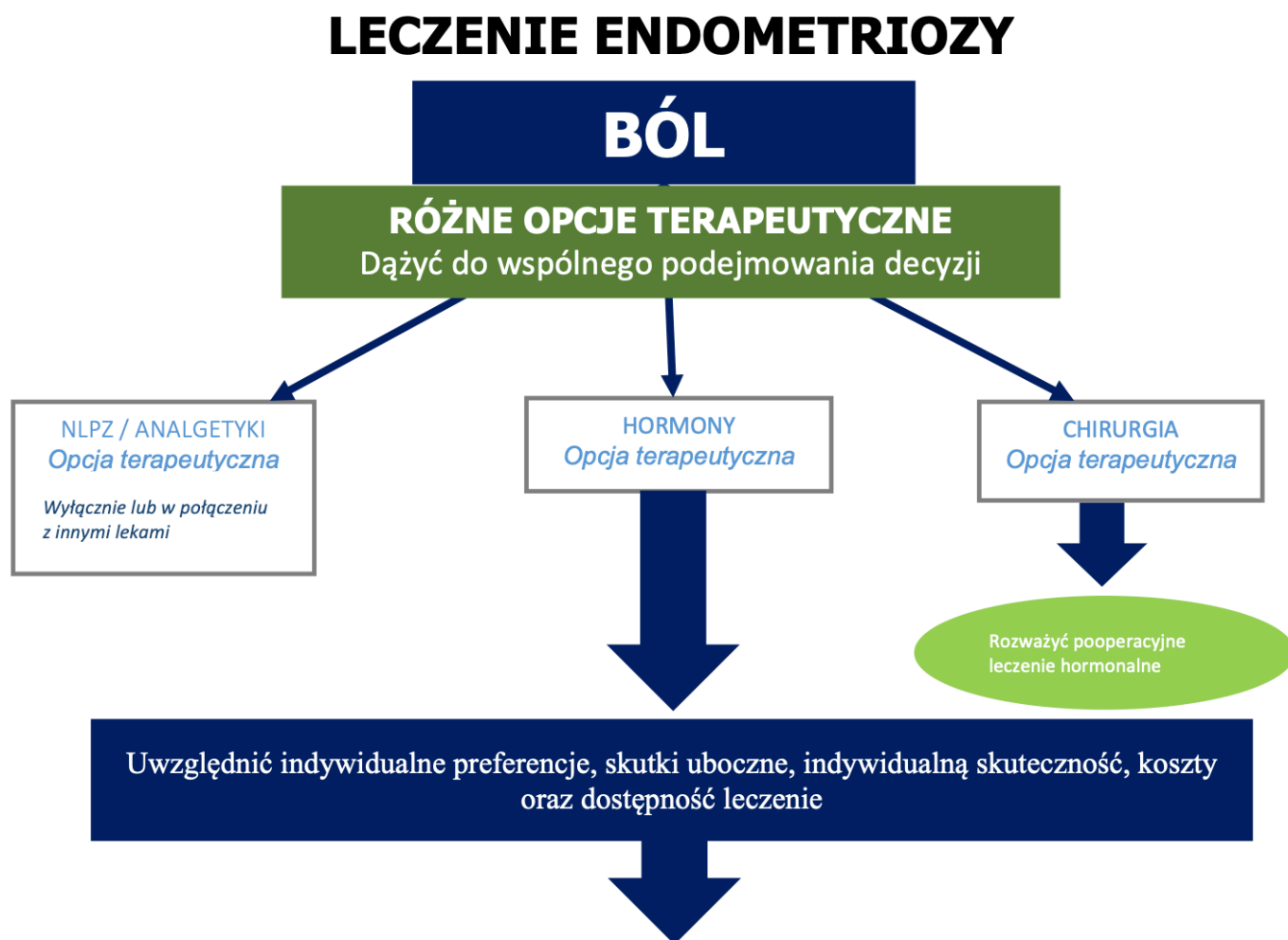
Obecnie brakuje algorytmów leczenia endometriozy opartych na silnych dowodach pochodzących z randomizowanych badań klinicznych. Schematy terapii mają głównie charakter opinii ekspertów. Można zaproponować następujące etapy leczenia [87]:

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, należy 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 by 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.

Schemat postępowania terapeutycznego z pacjentką z endometriozą przedstawiono na ryc. 2.



Opcje leczenia hormonalnego	Rozważyć
Złożone preparaty antykoncepcyjne	- doustne, krążki dopochwowe, przezskórne - rozważyć stosowanie w schemacie ciągłym
Progestageny	- doustne (tzw. minipills), system uwalniający levonorgestrel (IUS), implant podskórny uwalniający etonogestrel - uwzględnić potencjalne działania/skutki uboczne
Agoniści GnRH	- leczenie drugiego rzutu w oparciu o profil bezpieczeństwa - rozważyć włączenie złożonych preparatów hormonalnych w celu zapobiegania utracie masy kostnej oraz objawom hypoestrogenizmu
Antagoniści GnRH	- leczenie drugiego rzutu - ograniczone dowody dotyczące dawki, czasu leczenia i potrzeby włączenia hormonalnej terapii uzupełniającej - znaczące skutki uboczne, w tym potencjalny wpływ na utratę masy kostnej
Inhibitory aromatazy	- terapia drugiego/trzeciego rzutu - z powodu bólu opornego na inne leczenie medyczne lub chirurgiczne - muszą być stosowane łącznie z którymkolwiek z powyższych u kobiet w wieku rozrodczym

NIEFARMAKOLOGICZNE LECZENIE BÓLU

Omówić pozamedyczne strategie dotyczące jakości życia i dobrego samopoczucia. Brak jest zalecenia dotyczącego konkretnej strategii postępowania

II.E. Grupy lekowe

II.E.1. Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne [DTA]

Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne [DTA] są lekami pierwszego wyboru o udowodnionej skuteczności w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie [23,96,97], trzeba jednak podkreślić, że dowody potwierdzające skuteczność DTA, z uwagi na częsty brak zaślepienia badania i braku ramienia placebo, są słabej jakości. DTA redukują ból okołomiesiączkowy, przewlekły ból podbrzusza, dyskomfort przy współżyciu oraz poprawiają jakość życia [97-99]. W schemacie ciągłym, który powoduje brak miesiączki, są bardziej skuteczne niż środki przyjmowane cykliczne [w trybie 21 dni + 7 dni przerwy], co wykazano na przykładzie tabletki zawierającej dienogest 2mg i etynyloestradiol 30µg [27,97,100].

Nie ma jednoznacznych dowodów na większą skuteczność jednego leku hormonalnego nad innymi w leczeniu bólu przewlekłego w endometriozie [27], jednak niektóre podsumowania sugerują największą skuteczność połączeń etynyloestradiolu z octanem noretisteronu oraz etynyloestradiolu z drospirenonem [99], w których pooperacyjne stosowanie takiej terapii redukuje ryzyko nawrotu choroby [99]. Stopień redukcji bólu nie różni się przy stosowaniu DTA, doustnych progestagenów oraz analogów GnRH [97,98]. Obecnie brakuje danych potwierdzających, by dwuskładnikowe hormonalne krążki dopochwowe lub systemy transdermalne były równie skuteczne jak DTA czy doustne progestageny, wykazano jednak, że krążki są mniej skuteczne niż dezogestrel [100].

II.E.1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]

Dane na temat NLPZ pochodzą głównie z badań dotyczących bólu okołomiesiączkowego [101]. NLPZ są bardziej skuteczne niż placebo w leczeniu bólu okołomiesiączkowego, jednocześnie wykazują więcej działań niepożądanych [102]. Brakuje dowodów na większą korzyść jednego NLPZ w porównaniu z innymi. Nie stwierdzono większych korzyści ze zastosowania selektywnych inhibitorów COX-2 w stosunku do innych NLPZ, w redukcji bólu związanego z endometriozą, wykazano natomiast, że NLPZ-y są bardziej skuteczne niż paracetamol. Mimo szerokiego użycia w praktyce klinicznej, brakuje silnych dowodów na skuteczność NLPZ w terapii bólu przewlekłego w endometriozie [103]. Najczęściej są 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 opóźniać owulację [104] i zaburzać proces zapłodnienia [91,105].

II.E.2. Progestageny i anty-progestageny

Do najczęściej stosowanych w leczeniu endometriozy środków progestagennych zaliczamy m.in.:

- octan noretysteronu,
- octan medroksyprogesteronu [MPA],
- dienogest, desogestrel [27,89].

W leczeniu endometriozy może być zastosowany także anty-progestagen – gestrinon (nieдоступny w Polsce), którego skuteczność jest porównywalna z danazolem i leuprolidem [105,106]. 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. 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 [27,107,108] [Tabela1].

Ból wynikający z endometriozy jest redukowany także przez system podskórny z etonogestrelem i system wewnątrzmaciczny z lewonorgestrelem [108-110]. Skuteczność wkładki z lewonorgestrelem jest porównywalna z analogami GnRH, przy jednoczesnym mniejszym ryzyku dyslipidemii [108].

Objawy uboczne progestagenów to głównie:

- nieregularne krwawienia,
- brak miesiączki,
- przyrost masy ciała,
- zaburzenia nastroju,
- dyslipidemia,
- androgenizacja,
- obrzęki,
- bóle głowy,
- zaparcia [27,98,111].

Progestageny mogą być stosowane długotrwale jednak przy terapii progestagennej, w szczególności noretysteronem, należy monitorować profil lipidowy.

Profil bezpieczeństwa dienogestu był weryfikowany w badaniach trwających do 52 tygodni [110]. Z uwagi na działania niepożądane nie jest zalecane, w leczeniu bólu w endometriozie stosowanie danazolu - przez okres dłuższy niż 6 miesięcy [27].

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

Substancja	Dawkowanie w endometriozie	Działania niepożądane
Octan noretysteronu	5mg, 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	2mg, doustnie, raz dziennie, podanie ciągłe bez przerw	Nieprawidłowe krwawienia, bóle głowy, zaparcia
Lewonorgestrel [IUD]	Jednorazowo, na 5 lat	Nieregularne krwawienia, torbiele jajników

II.E.3. 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 [112], ze względu na szybkie doprowadzenie do zaniku endometrium, w tym także w ektopowych ogniskach endometrium.

Nie ma różnic w skuteczności w zależności od dróg podania agonistów GnRH, a droga podania nie wpływa na nasilenie działań niepożądanych [112].

Leczenie agonistami GnRH wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi takimi jak: suchość w pochwie, uderzenia gorąca, wzrost masy ciała, trądzik, bóle głowy. Wzrasta także

ryzyko obniżonej gęstości kości, które jest tym wyższe, im większa jest dawka leku [113]. W tym względzie wykazano większe bezpieczeństwo dawki 1.88 mg od 3.75 mg, przy podobnej skuteczności w łagodzeniu bólu [112,113].

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

- progestageny - octan noretysteronu,
- połączenia estrogenu z progesteronem,
- selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM),
- bisfosfoniany lub testosteron [113].

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 [113]. Z uwagi na działania niepożądane agonistów GnRH są lekami drugiego rzutu w leczeniu endometriozy, stosowanymi w przypadku niepowodzenia terapii dwuskładnikową tabletką antykoncepcyjną [27]. Należy zachować szczególną ostrożność w ich stosowaniu u pacjentek nastoletnich z uwagi na ubytek masy kostnej na jaki 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 [114,115]. 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 [115]. 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 [115,116].

II.E.4. Inhibitory aromatazy

Inhibitory aromatazy takie jak letrozol lub anastrozol uśmierzają ból podbrzusza i poprawiają jakość życia pacjentek z endometriozą [117]. 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 [117,118]. Wykazano, że po 3 miesiącach stosowania mogą także zmniejszać rozmiar torbieli endometrialnych [118]. 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 [27].

Rekomendacja

Terapia endometriozy powinna być oparta o długofalowy plan z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalizacją liczby 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.

Celem 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.

III. 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 wieloogniskowej i zaawansowanej głębokiej endometriozy lub objawy skutkujące tzw. „ostрым brzuchem” [119,120]. Przed leczeniem operacyjnym nie rekomenduje się stosowania leczenia hormonalnego tylko w celu poprawy warunków śródoperacyjnych. Natomiast 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 nie planują zajścia w ciążę długotrwale, celem zapobiegania nawrotom i ponownego pojawienia się dolegliwości bólowych [121].

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 [121].

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.

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.

III.A. Endometrioza otrzewnowa

Pacjentkom, u których w oparciu o 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 [122]. W czasie diagnostycznej laparoskopii rekomenduje się wykonanie wycięcia ognisk endometrialnych do potwierdzenia rozpoznania histopatologicznego. Nie zaleca się pobierania wycinków z niezmienionej otrzewnej [54]. 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 [54]. 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 [123]. Wycięcie/koagulacja ognisk endometriozy otrzewnowej u pacjentek z niemożnością zajścia w ciążę powoduje wzrost wskaźnika ciąż [124,125]. Nie ma natomiast dowodów wysokiej jakości, które wskazują na rodzaj metody chirurgicznej - wycięcie czy ablacja ognisk endometriozy otrzewnowej, jako bardziej efektywnej w łagodzeniu bólu związanego z endometriozą [125]. Wydaje się, że obie metody mają porównywalny efekt [126,127].

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 na łagodzenie bólu związanego z endometriozą zalecanymi technikami są laparoskopowe wycięcie lub ablacja 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.

III.B. Torbiel endometrialna

Torbiel endometrialna w postaci izolowanej występuje bardzo rzadko. Przeważnie towarzyszą jej ogniska endometriozy otrzewnowej bądź endometrioza głęboka. Dlatego w czasie zdiagnozowania lub leczenia torbieli endometrialnej zaleca się dokładną ocenę miednicy mniejszej i równoczesne leczenie wszystkich stwierdzonych zmian. Rekomendowaną techniką usunięcia torbieli endometrialnej jest jej laparoskopowe wycięcie [128]. Technikę tą w stosunku do drenażu i koagulacji cechuje niższy odsetek nawrotów torbieli, konieczności powtórnej interwencji chirurgicznej oraz rzadszy powrót bolesnych miesiączek i bolesnych stosunków [128]. Wyciętą torbiel endometrialną bądź jej fragment należy zawsze przekazać do badania histopatologicznego, celem uzyskania potwierdzenia rozpoznania oraz wykluczenia złośliwego charakteru zmiany [129]. Technika ablacji ściany torbieli laserem czy jej elektrokoagulacja uniemożliwia uzyskanie materiału do badania histopatologicznego. Waporyzację laserem w stosunku do cystektomii cechuje wyższy odsetek nawrotów torbieli w okresie 12 miesięcy, natomiast w okresie pięcioletnim częstość ta jest porównywalna [127]. 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 [128]. 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 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 anty-Müllerowskiego] oraz omówić możliwość przedoperacyjnego pobrania komórek jajowych celem ich przechowywania, szczególnie jeżeli torbiele endometrialne występują obustronnie [122,130]. Wśród łagodnych guzów jajnika najbardziej istotny wpływ na obniżenie rezerwy jajnikowej ma obecność torbieli endometrialnych [131].

Rekomendacja

W trakcie laparoskopii z powodu torbieli endometrialnej zaleca się dokładną ocenę miednicy mniejszej odnośnie 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 torbieli endometrialnej jest jej laparoskopowe wycięcie.

Bez względu na zastosowaną metodę chirurgicznego leczenia torbieli 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 torbieli endometrialnych szczególnie obustronnych i nawrotowych, u kobiet, które rozważają 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 najstaranniejszym zachowaniem kory jajnika przy jednoczesnym usunięciu niedroźnych czy wodniakowato zmienionych jajowodów.

IV. Endometrioza głęboka (DE – Deep Endometriosis)

Najbardziej aktualną definicją endometriozy głębokiej jest obecność wszczepów endometrialnych penetrujących pod powierzchnią otrzewnej na głębokość co najmniej 5 mm, powodujących rozrost włóknisto-mięśniowy, który otacza ogniska endometriozy [131]. Rozpoznanie tej postaci endometriozy jest znacznie trudniejsze niż ma to miejsce w przypadku dwóch pozostałych fenotypów choroby. Zasadnicze znaczenie dla postawienia 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 [132].

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 okołoooperacyjne, uzasadniają zmianę wcześniej przyjmowanych algorytmów [133,134].

IVA1. 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 postawienie rozpoznania i przeciągać decyzję o podjęciu leczenia [135]. Najczęściej DE występuje wieloogniskowo, natomiast jeżeli dotyczy w sposób izolowany ściany jelita, wówczas, w 40% zmiany mają również charakter wieloogniskowy [135]. Wieloogniskowość jest definiowana jako wystąpienie kolejnego ogniska co najmniej 2 cm od poprzedniego [136].

Endometrioza głęboka może występować w obrębie

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

Najczęstszą lokalizacją DE są więzadła krzyżowo-maciczne, w drugiej kolejności przegroda odbytniczo pochwowa, w kolejnej - jelito [135,136]. W 90% endometrioza jelitowa występuje w obrębie esicy i odbytnicy, znacznie rzadziej w jelicie krętym, wyrostku robaczkowym i kątnicy [136,137]. Endometrioza jelitowa może manifestować się jako głęboko naciekające ogniska warstwy mięśniowej, rzadko błony śluzowej lub jako powierzchowna choroba dotycząca warstwy surowiczej lub podsukowiczej jelita. Szacuje się, że dotyczy ona ok. 3,8-37% kobiet z nierozpoznaną endometrią [138,139] oraz ok. 5-12% kobiet z potwierdzoną endometrią. Liczna grupa kobiet z endometrią jelitową jest wstępnie diagnozowana z powodu innych chorób przewodu pokarmowego np. zespołu jelita drażliwego [140].

IVA2. 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 [140]. Rozpoznanie DE należy zawsze rozważyć u nieplodnych kobiet z bolesnymi miesiączkami. Wczesne rozpoznanie endometriozy głębokiej może pozwolić na wdrożenie odpowiedniego leczenia i tym samym na poprawę jakości życia tych pacjentek [141,142].

Pomocne w postawieniu rozpoznania DE jest badanie ginekologiczne przezpochwowe, szczególnie przeprowadzone w trakcie miesiączki. Guzki endometriotyczne najczęściej zlokalizowane na więzadłach krzyżowo-macicznych, 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 uwidocznienie sinawo-niebieskie guzki endometrialne w pochwie oraz pomagają zidentyfikować obecność guzków w przegrodzie odbytniczo-pochwowej i na odbytnicy [143]. 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] [144-146]. W chwili powstawania rekomendacji nie były dostępne sprawdzone klinicznie testy nieinwazyjne.

IVA3. Diagnostyka obrazowa

Kluczową rolę w precyzyjnym zaplanowaniu leczenia endometriozy głębokiej, powinna stanowić 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 umożliwi w połączeniu z badaniem klinicznym uzyskanie komplementarności całej diagnostyki przedoperacyjnej [133]. 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 równolegle z badaniem ginekologicznym. Dla podjęcia przedoperacyjnej decyzji terapeutycznej, ważne jest określenie wielkości zmian, lokalizacji, głębokości naciekania, stopnia zwężenia światła jelita oraz liczebności guzków endometriotycznych.

W dużym wieloośrodkowym badaniu utworzonym 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], a w szczególności, gdy dotyczyła ona endometriozy jajnikowej [147]. Liczne badania potwierdzają precyzyjną diagnozę w korelacji z doświadczeniem sonograficznym [147,148]. IDEA group [International Deep Endometriosis Analysis] opublikowała skuteczne

metody pozwalające na uzyskanie precyzyjnej oceny sonograficznej zmian endometriotycznych [55].

W badaniu ultrasonograficznym przy użyciu głowicy dopochwowej według IDEA (algorytm endometriozy) w pierwszym etapie należy ocenić macicę [ruchomość: prawidłowa, zmniejszona lub nieruchoma], ultrasonograficzne cechy adenomiozy i przydatki [obecność torbieli endometrialnych]. Drugim krokiem jest poszukiwanie ultrasonograficznych „miękkich markerów”, tj. 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-maciczne, tylne sklepienie pochwy, przednia część odbytnicy i esica. Ocena ultrasonograficzna przedziału tylnego powinna mieć na celu określenie liczby, wielkości i lokalizacji guzków DE zajmujących te struktury [148]. Doniesienia naukowe sugerują porównywalną czułość i swoistość badania USG przezpochwowego w algorytmie endometriozy i rezonansu magnetycznego [MRI] w diagnostyce DE zwłaszcza z zastosowaniem tzw. „tenderness guide sonography” – usg nakierowanego na bolesność oraz wykazują wyższą czułość (75-98%) w porównaniu z TK, USG transrektalnym i badaniem klinicznym [149-151].

Przegląd piśmiennictwa omawiający sposób diagnostyki przy pomocy MRI ognisk endometriozy o różnej lokalizacji przedstawiono w badaniach Kido i wsp. [152]. Ocena obecności endometriozy w rezonansie magnetycznym, szczególnie głębokiej, powinna odbywać się zgodnie z zaleceniami przedstawionymi przez Europejskie Towarzystwo Radiologii Uroginekologicznej [153]. 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 sonowaginografia, a zwłaszcza RWC – TVS [Rectal Water Contrast Transvaginal Sonography]. Badanie polega na podaniu 250-500ml 0,9% 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 [154]. 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, gdzie podaje się 25 mmHg CO₂ do odbytnicy, co pozwala uzyskać wizualizację trójwymiarowego modelu jelita [155].

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.

IVA4. 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-macicznych, ogniska na i w moczowodach, w obrębie jelit, pęcherza moczowego, zrosty wewnątrztrzewnowe, 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%] [121]. 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 [157-162]. Wiele badań wskazuje, iż resekcja fragmentu jelita w przypadku zaawansowanej endometriozy głębokiej, jest metodą dającą najlepsze wyniki [157,161]. Decyzja o podjęciu leczenia pacjentki z zmianami endometriotycznymi w obrębie jelita powinna być podyktowana stopniem nasilenia dolegliwości bólowych ocenianych w skali 0-10 punktów według wizualnej skali analogowej [VAS].

Leczenie operacyjne należy rozważyć u pacjentek z sumą punktów powyżej 7 tzn. 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 [158-162]. Zwężenie światła jelita przekraczające 80% ocenione w badaniu RWT-TVS, również powinno skłonić nas 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 [161]. Agresywna resekcja poniżej odbytnicy wymaga doszczętnego i obszernego wycięcia przestrzeni okołoodbytniczej, 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] to zwężenie światła jelita, przetoki, niedokrwienia, ciężkie zaparcia i zastój moczu [162]. W przypadku lokalizacji endometriozy na jelicie powyżej okrężnicy, w tym na jelicie cienkim, blisko zastawki krętniczko-kątniczej, zalecane jest radykalne wycięcie zmian [odcinkowa resekcja lub dyskoidalne wycięcie], co nie niesie ze sobą takiego ryzyka jak w przypadku jelita grubego.

Rekomendacja

- 1. Pacjentki z endometriozą głęboką [DE] powinny być diagnozowane i leczone w wysoko wyspecjalizowanych, referencyjnych ośrodkach leczenia endometriozy, w których jest możliwość zapewnienia wielospecjalistycznej opieki.**
- 2. 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.**
- 3. 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.**

V. Endometrioza a niepłodność

V.A. 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 [33]. W innych badaniach wykazano, że około 30-50% procent kobiet z rozpoznaną endometriozą było niepłodnych. Płodność kobiet chorujących na endometriozę jest obniżona i odsetek ciąż przypadający na naturalny cykl miesięczny wynosi tylko około 2-10% [163].

V.B. Wpływ endometriozy na niepłodność – patomechanizmy

W przypadku zaawansowanej endometriozy powstałe nieprawidłowości anatomiczne [rozległe zrosty i uszkodzone niedrożne jajowody] stanowią oczywistą, mechaniczną

przyczynę [163]. 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 [164].

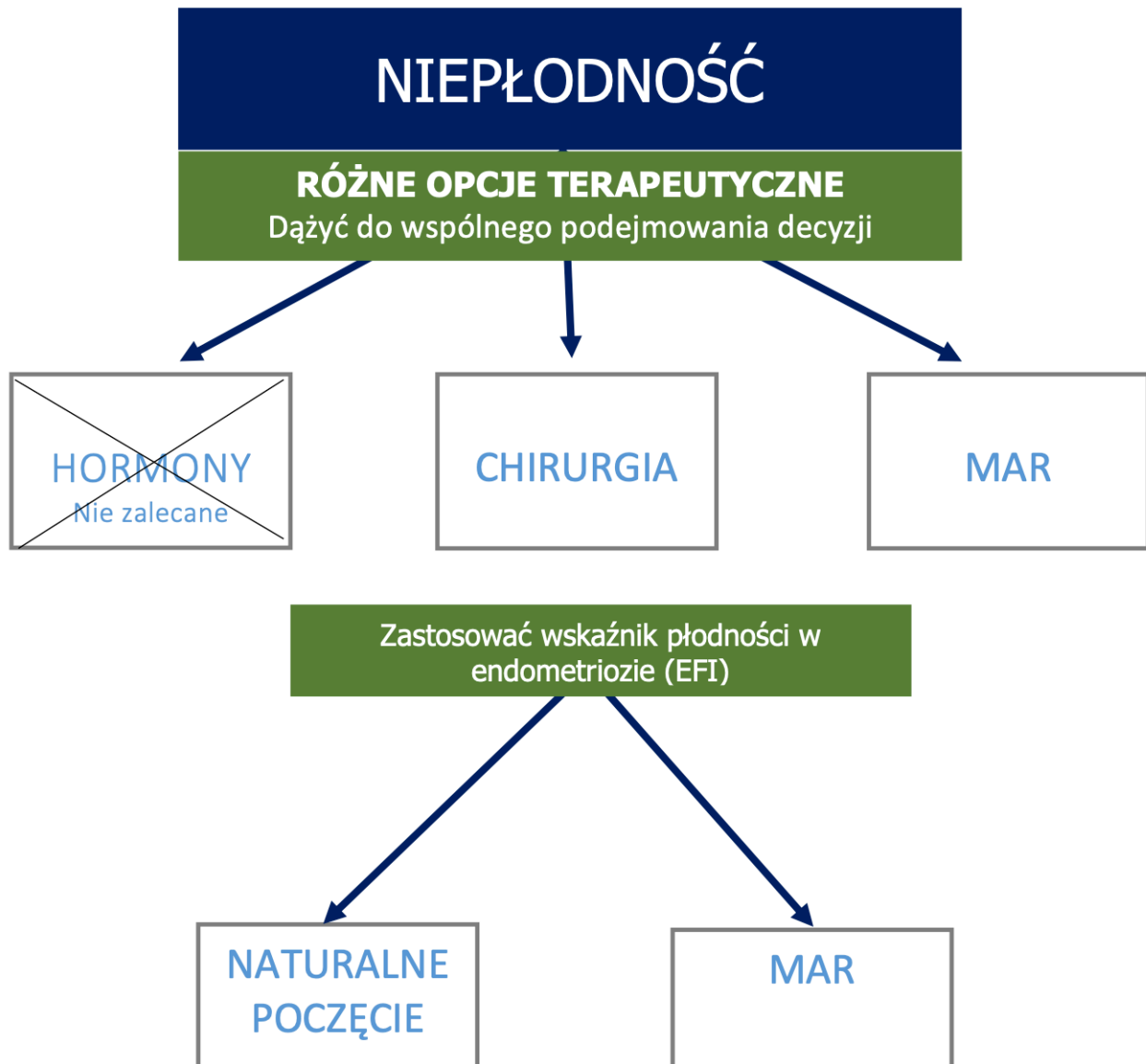
V.C. Farmakologiczne leczenie endometriozy a płodność

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 [89]. Również nie wykazano przewagi żadnej formy farmakoterapii pod względem odsetka uzyskanych ciąż [89]. Z kolei porównanie laparoskopii z wycięciem zmian endometriotycznych i analogów GnRH do placebo dało wyższość obu tych sposobów nad placebo w ilości uzyskanych ciąż [164].

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 Europejskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii [ESHRE] zaleca się bardzo ostrożną interpretację przedstawionych wyników [27]. Eksperci 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 proponować leczenie farmakologiczne celem normalizacji dolegliwości bólowych. W badaniach randomizowanych u kobiet z endometriozą wykazano również brak korzystnego wpływu leczenia przeciwpalnego [pentoksyfilina] oraz leczenia antyestrogennego [inhibitor aromatazy - letrozol] na poprawę płodności w cyklach naturalnych [165-167].

Ryc. 3. Schemat postępowania w niepłodności w endometriozie

LECZENIE ENDOMETRIOZY



MAR (*ang. medically assisted reproduction*) -
rozzród wspomagany medycznie

Rekomendacja

U niepłodnych 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.

V.D. 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 [168]. Duże, dobrze zaprojektowane wieloośrodkowe randomizowane badanie, przeprowadzone w Kanadzie [Endocan Study] na populacji 341 kobiet, wykazało ponad dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo zajścia w ciążę w grupie kobiet, u których operacyjnie usunięto ogniska endometriozy [OR = 2,03 ; 95%CI = 1,28-3,24] [169]. Z kolei badanie Garcia-Velasco i wsp. nie udowodniło korzyści z usunięcia torbieli endometrialnej w stosunku do ilości uzyskiwanych ciąż w populacji pacjentek poddanych zapłodnieniu in vitro z usuniętą torbielą w stosunku do populacji z pozostawioną torbielą endometrialną jajnika [170]. 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 [171]. W innej metaanalizie wysunięto sugestię, że przeprowadzenie zabiegu

usunięcia torbieli jajników, przed procedurami wspomaganego rozrodu, może zmniejszyć liczbę pozyskiwanych komórek jajowych [172]

Wpływ obecności torbieli endometrialnych w jajniku na płodność nie jest do końca wyjaśniony, gdyż rzadko spotyka się izolowany proces chorobowy zlokalizowany tylko w gonadzie, ale istnieją dane, 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 ciąż po leczeniu operacyjnym endometriomy wynosił 43,8% [95% CI = 22,5-66,4] i operacja torbieli nie poprawiała płodności w porównaniu z: zapłodnieniem pozaustrojowym [IVF-ET], operacją i IVF-ET oraz aspiracją/skleroterapią zmiany i IVF-ET [173]. 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 rozagę przy podejmowaniu decyzji o operacji torbieli endometrialnej [27]. Planowanie postępowania chirurgicznego powinno uwzględniać wiek chorej, przebyte dotychczas operacje, rezerwę jajnikową, dolegliwości bólowe, dynamikę wzrostu guza oraz rokowanie, oparte na podstawie np. indeksu płodności w endometriozie [EFI – endometriosis fertility index]. EFI jest zwalidowanym wskaźnikiem opisującym prawdopodobieństwo samoistnego zajścia w ciążę po operacji z powodu endometriozy [w okresie 3 lat] u niepłodnych kobiet. Na ten wielowymiarowy wskaźnik [0-10 pkt.], opisany w roku 2010, 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 Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu – rASRM; 0-2 pkt.] wraz z jakościową wzrokową oceną czynności przydatków podczas operacji [funkcjonalny wskaźnik pooperacyjny – Least Function Score; 0-3 pkt.] [16]. W przeglądzie systemowym i metaanalizie z roku 2020 wykazano, że prawdopodobieństwo samoistnego zajścia w ciążę po operacji endometriozy jest wyższe u kobiet z wyższym EFI. W ciągu 3 lat, dla przedziału indeksu EFI 0-2 pkt. prawdopodobieństwo zajścia w ciążę wynosiło 10%, a dla najwyższych wartości wskaźnika EFI 9-10 pkt. równało się 69% [18]. Indeks EFI jest dobrym predyktorem szans na zajście w ciążę po operacji i może stanowić narzędzie do planowania dalszego leczenia [174,175]. 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 [176]. Laparoskopowa cystectomy i zdjęcie torebki dają ponad 2-krotnie większe prawdopodobieństwo na samoistne zajście w ciążę niż koagulacja łoży laserem CO2 [176].

Brak jest dobrze zaprojektowanych badań, porównujących przedoperacyjne i pooperacyjne odsetki ciąż w populacji kobiet z endometriozą głęboką [177,178]. Dostępne przeglądy systemowe prac, o ograniczonej jakości, wskazują na możliwość poprawy naturalnej płodności przez leczenie operacyjne [178]. Nie ma również wypracowanych zaleceń dotyczących najbardziej optymalnego sposobu leczenia DE skojarzonej z niepłodnością [179]. Ze względu na rozległość operacji i potencjalne powikłania leczenie chirurgiczne DE u niepłodnych kobiet powinno być rozważane tylko w przypadku nasilonych objawów [27,177,178].

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].

V.E. 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 [180,181]. Postępowanie takie jest skuteczniejsze niż IUI bez indukcji jajczkowania lub postępowanie wyczekujące. W przypadku endometriozy 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 [27,182]. IUI 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 [183].

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 [27,184]. Pierwsze metaanalizy z lat 90-tych wskazywały, że kobiety chorujące na endometriozę wydają się mieć o około połowę mniejsze prawdopodobieństwo zajścia w ciążę w programach IVF-ET [185]. Opublikowana w 2021 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 [186]. 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 [187,188]. Analiza subpopulacji kobiet z endometriozą wykazuje jednak, że tylko u kobiet z III i IV stopniem zaawansowania choroby [rASRM] obserwuje się istotnie niższe odsetki implantacji, ciąż klinicznych oraz żywych urodzeń [187,188]. Wybór protokołu stymulacji jajczkowania u kobiet z endometriozą [z agonistą lub antagonistą GnRH] nie wpływa na skuteczność programów IVF-ET [189]. 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] [190]. 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 [191]. Dostępne publikacje nie wskazują również na wzrost ryzyka nawrotu endometriozy u kobiet leczonych metodami wspomaganego rozrodu [192]. 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 [188]. 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 [188,193].

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 [27]. 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 [179].

Rekomendacja

Zastosowanie stymulacji jajczkowania i inseminacji domacicznych [IUI] 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 przed programem IVF-ET w celu poprawy wyników ze względu na brak danych potwierdzających korzyści z takiego postępowania.

V.E. 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 [194]. Zmiana warunków anatomicznych [tworzenie torbieli endometrialnych lub powstawanie adenomiozy] również prowadzi do niepłodności [195]. Decyzja o podjęciu leczenia operacyjnego DE u pacjentek z niepłodnością nie zawsze zmienia rokowanie. Nie ma dowodów wskazujących, iż endometrioza jelitowa powoduje niepłodność w większym odsetku niż w przypadku innych lokalizacji endometriozy.

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 [196]. 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, naprawę lub wzmocnienie relacji partnerskich.

Leczenie operacyjne (szeroko omówione w rozdziale o 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 [197]. Udowodniono, że po co najmniej dwóch niepowodzeniach IVF, leczenie operacyjne DE może poprawić płodność [197].

VI. Adenomioza

Adenomioza jest łagodnym schorzeniem macicy, w którym gruczoły oraz podścielisko endometrium jest obecne w obrębie miometrium [198]. Patomechanizm powstawania tych zmian nie jest wyjaśniony; istnieje kilka teorii, z których jedna postuluje wgłobienie warstwy podstawnej endometrium w obszar miometrium przez uszkodzoną strefę miometrium-endometrium (JZ – junctional zone) [199].

Wg 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 [200].

Jeszcze inna głosi, że adenomioza jest schorzeniem powstającym de novo w procesie metaplastji 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 [201] i jest wspierana przez znamiennej ilość przypadków obecności ognisk adenomiozy zewnętrznego miometrium (FOAM) u pacjentek z ogniskami endometriozy głębokiej tylnego kompartmentu [202].

Najczęstszymi objawami adenomiozy są:

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

Należy jednak pamiętać, że ok. 1/3 kobiet z adenomiozą nie prezentuje żadnych objawów jej występowania [203]. 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 stawiane jest na podstawie korelacji objawów klinicznych i badań wizualizacyjnych [204].

Częstość występowania tego schorzenia jest prawdopodobnie niedoszacowana z powodu braku postawienia 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 [205].

Opierając się o kryteria rozpoznania adenomiozy w badaniach obrazowych stwierdzono istotny odsetek występowania tego schorzenia szacowany na 20-25% u kobiet, które poddawane były procedurom wspomaganego rozrodu [206]. Jakkolwiek, tradycyjnie schorzenie to jest traktowane jako problem kobiet przede wszystkim 4 dekady życia i okresu okołomenopauzalnego, to pewne doniesienie wskazują na istotny odsetek jego występowania u kobiet młodszych (14-24 lata) z przewlekłym bólem miednicy mniejszej- sięgający 46% [207].

Najbardziej znamieny 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% [208].

Aktualnie proponowane klasyfikacje opierają się o obraz histopatologiczny, jak np. podział na adenomiozę rozsianą, ogniskową oraz cystyczną [209]., lecz również, o wyniki badań obrazowych, gdzie wyróżniamy adenomiozę wewnętrzną, zewnętrzną oraz adenomiomę na podstawie obrazu MRI [210].

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

- nieregularności w zakresie strefy przejściowej (JZ-Junctional Zone) poprzedzonej jej ogniskowym lub rozsianym pogrubieniem,
- stosunek grubości strefy przejściowej do miometrium przekraczający 40%

naprzemienne strefy niskiego i wysokiego sygnału w obrębie miometrium w obrazach T2-zależnych [211]. Niemniej, podstawowym, aktualnym algorytmem rozpoznawania adenomiozy pozostaje kombinacja danych klinicznych, badania ginekologicznego oraz badania ultrasonograficznego, które to ostatnie potrafi charakteryzować się równie wysoką dokładnością jak rezonans magnetyczny, jeżeli jest wykonywane przez odpowiednio wyszkoloną i doświadczoną osobę [210].

W 2015 roku został zaproponowany konsensus dotyczący określonych cech morfologicznych macicy w badaniu ultrasonograficznym (MUSA), którego przestrzeganie i stosowanie ma na celu bardziej precyzyjne stawianie rozpoznania adenomiozy [212]. 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 [213].

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 jest wolne od choroby oraz nie współistnieje endometrioza przegrody szyjkowo-odbytniczej [214]. 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 [215]. Do jednej z najbardziej skutecznych metod leczenia należy również system wewnątrzmaciczny z lewonorgestrolem [216]. W przypadkach 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 przez operatora i opanowania zaawansowanych technik chirurgicznych [217]. W takich sytuacjach zaleca się

przeprowadzenie leczenia w referencyjnym ośrodku, dysponującym odpowiednim doświadczeniem [218].

Rekomendacja

Aktualny algorytm rozpoznawania adenomiozy powinien opierać się o dane kliniczne, badanie ginekologiczne oraz badanie ultrasonograficzne, wykonane 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 medroxyprogesteronu), analogami i antagonistami GnRH, preparatami SERM oraz systemem wewnątrzmacicznym z lewonorgestrellem.

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.

VII. Endometrioza a ryzyko rozwoju raka

Ewidentnie zwiększenie ryzyka złośliwej transformacji nowotworowej w kierunku raka endometrioidalnego i jasnokomórkowego jajnika obserwowano u pacjentek z torbielami endometrialnymi [219-221]. Metaanaliza obejmująca 75 doniesień z ostatnich 52 lat, opublikowana w 2021 roku wskazuje, że ryzyko rozwoju nowotworu w endometriozie istniejącej po menopauzie, jest istotnie związane z przebyłą w przeszłości operacją usunięcia macicy z przydatkami oraz z długotrwałą hormonalną terapią zastępczą prowadzoną w formie

estrogenoterapii niezrównoważonej gestagenami [221], jakkolwiek 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 [222]. 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 [223]. 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 [224]. Powyżej przytoczone obserwacje i wątpliwości skłoniły cytowaną wcześniej Marinę Kvaskoff wraz z współpracownikami 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% (SRRs 1,9) ryzyka rozwoju raka jajnika u pacjentek z endometriozą, w szczególności wzrost ten dotyczył podtypu jasnokomórkowego (3.4x) oraz endometrioidalnego (2.3x). Ponadto udokumentowano 39% (SRRs 1,39) wzrost ryzyka rozwoju raka tarczycy u kobiet z endometriozą oraz nieznaczny, jednak statystycznie istotny 4% (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 o 32% (SRRs 0,68) spadek ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy u tych kobiet [225]. Powyżej przedstawione 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. Przekładając dane wynikające z analizowanych badań na rzeczywisty wzrost ryzyka u kobiet z endometriozą, w porównaniu do populacji ogólnej problem ten przedstawia się następująco: absolutne ryzyko powstania raka jajnika w populacji ogólnej wynosi 1.3% [226]. U kobiet z endometriozą wg 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% [226]. 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 2 pozostałych nowotworów na 0.5% 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 adnektomię 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 [227].

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.

Również, dane uzyskane na podstawie analizy kobiet z endometriozą, u których wykonano profilaktyczną, obustronną adnektomię 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.

1. Giudice LC. Clinical practice: endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362:2389–2398.
2. Vigano P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Practice & Research: Clin Obstet Gynecol.* 2004;18:177-200.
3. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382[13]:1244-56.
4. Sonavane SK, Kantawala KP, Menias CO. Beyond the boundaries-endometriosis: typical and atypical locations. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2011;40[6]:219-232.
5. Menni K, Facchetti L, Cabassa P. Extragenital endometriosis: assessment with MR imaging. A pictorial review. *Br. J. Radiol* 2016;89: 20150672.
6. Brosens IA. Endometriosis—a disease because it is characterized by bleeding. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997;176: 263–267.
7. Vercellini P. et al. 'Blood on the Tracks' from corpora lutea to endometriomas. *BJOG* 2009;116: 366–371.
8. Laux-Biehlmann A, d'Hooghe T, Zollner TM. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015; 36: 270–276.
9. Berkley K., Rapkin A., Papka R. The pains of endometriosis. *Science* 2005; 308: 1587–1589.
10. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010; 376: 730–738.
11. Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, et al. Pain typology and incident endometriosis. *Hum Reprod* 2015;30:2427-2438.
12. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67, 817-821.
13. 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.
14. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod* 2017;32:315–24.
15. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, et al. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol.* 2005;127:275-81.
16. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010;94:1609-15.
17. Gallagher JS, DiVasta AD, Vitonis AF, et al. The impact of endometriosis on quality of life in adolescents. *J Adolesc Health* 2018;63: 766-72.
18. 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;17:123.
19. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;96[2]:366.e8-373.e8.
20. 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.
21. Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:1552–68.
22. Barnard ND, Holtz DN, Schmidt N, et al. Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Front. Nutr.* 2023; 10: 1089891.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management [NG73]. London, United Kingdom; 2017. Available at: <http://nice.org.uk/guidance/ng73>.
24. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol* 2010;116: 223–36.
25. Leyland N, Casper R, Laberge P, et al, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32: S1–32.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;101:927–35.
27. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022;2:1-26.
28. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012;27:3412–6.
29. Staal AH, Van Der Zanden M, Nap AW. Diagnostic delay of endometriosis in the Netherlands. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81: 321–4.
30. Nicolas-Boluda A, Oppenheimer A, Bouaziz J, Fauconnier A. Patient-Reported Outcome Measures in Endometriosis. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 5106.
31. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—part 1. *BJOG* 2008;115:1382–91.
32. Viganò P, Somigliana E, Panina P, et al. Principles of phenomics in endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2012;18[3]:248-259.
33. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol.* 2004;8:784-96.
34. Moen MH, Magnus P: The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:560–564
35. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod.* 2002;17:555-559.
36. Vannuccini S, Lazzeri 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.
37. 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:e0117387.
38. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer 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.
39. 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;95:877–881.
40. Vannuccini S, Clifton V, Fraser I, et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome *Hum Reprod. Update* 2016;22:104–115.
41. 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.
42. 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;17:2715-2724.

43. Nielsen NM, Jørgensen KT, Pedersen BV, et al. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Hum Reprod.* 2011;26:1555-1559.
44. 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]:1279-83.
45. Aguiar FM, Melo SBC, Galvão LC, et al. Serological testing for celiac disease in women with endometriosis. A pilot study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009;36[1]:23-5.
46. Lamb K, Nichols TR. Endometriosis: a comparison of associated disease histories. *Am J Prev Med* 1986;2[6]:324-9.
47. Nichols TR, Lamb K, Arkins JA. The association of atopic diseases with endometriosis. *Ann Allergy* 1987;59[5]:360-3.
48. Ferrero S, Petrerá P, Colombo BM, et al. Asthma in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20[12]:3514-3517.
49. Matalliotakis I, Cakmak H, Matalliotakis M, et al. High rate of allergies among women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32:291-293.
50. Ammendola M, Pietropolli A, Saccucci P, et al. Acid phosphatase locus 1 genetic polymorphism, endometriosis, and allergy. *Fertil Steril.* 2008;90:1203-1205.
51. Hurd, WW. Criteria that indicate endometriosis is the cause of chronic pelvic pain. *Obstet. Gynecol.* 1998;1029-1032.
52. 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; 46: 144-155.
53. 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.
54. 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.
55. 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;48:318-332.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004;111:1204-12.
60. 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.
61. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20[6]:630-634.
62. Cohen Ben-Meir L, Mashiach R, Eisenberg VH. External Validation of the IOTA Classification in Women with Ovarian Masses Suspected to Be Endometrioma. *J Clin Med.* 2021;10:2971.
63. Goncalves MODC, 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;25:665-71.
64. Dessole S, Farina M, Rubattu G, et al. Sonovaginography is a new technique for assessing rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2003;79:1023-7.
65. 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]:716-25.
66. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, et al. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol* 2006;16:285-98.
67. Saba L, Sulcis R, Melis GB, et al. Endometriosis: the role of magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 2014;56[3]:355-67.
68. 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]:126-34.
69. Thomeer MG, Steensma AB, Van Santbrink EJ, et al. Can magnetic resonance imaging at 3.0-Tesla reliably detect patients with endometriosis? Initial results. *J. Obstet. Gynaecol. Res* 2014;40[4]:1051-8.
70. 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. *J Endometr* 2013;5[1]:10-6.
71. 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.
72. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD012179.
73. Anastasiu CV, Moga MA, Neculau AE, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21[5]:1750.
74. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, et al. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015[12]:CD012019.
75. 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.
76. 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.
77. Herranz-Blanco B, Daoud E, Vigano P, et al. Development and Validation of an Endometriosis Diagnostic Method Based on Serum Biomarkers and Clinical Variables. *Biomolecules* 2023, 13, 1052.
78. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med.* 2022;11:612.
79. Żeberkiewicz M, Hyc A, Iwan A, et al. Expression of Fucosyltransferase 4 [FUT4] mRNA Is Increased in Endometrium from Women with Endometriosis. *J Clin Med.* 2022;19:5606.
80. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*, Volume 11, Issue 6, 2005;595-606.
81. Chapron C, Santulli P, de Ziegler D, et al. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2012;27: 702-711.
82. Sinaai N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008; 89:538-545.
83. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003;21:193-208.

84. 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;27:1114-1123.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Schenken, RS. Endometriosis: Treatment of pelvic pain - UpToDate. Retrieved July 18, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-treatment-of-pelvic-pain>.
89. Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007[3]:CD000155.
90. 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.
91. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, et al. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11[11]:CD003678.
92. Zakhari A, Delpiero 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.
93. Trivedi P, Selvaraj K, Mahapatra PD, et al. Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23 Suppl 1:73-76.
94. 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.e5045.
95. 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.
96. 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.
97. Brown J, Crawford TJ, Datta S, et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5[5]:CD001019.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;[4]:CD001751.
102. 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.
103. 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.
104. Norman R. J. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *The Lancet* 2001; 358[9290]: 1287-1288.
105. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; [2]: CD002122.
106. Fu J, Song H, Zhou M, et al. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 7[7]: CD009881.
107. 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.
108. Lan S, Ling L, Jianhong Z, et al. J. Int. Med. Res Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. 2013; 41[3]: 548-558.
109. 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.
110. 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.
111. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 2010[12]: CD008475.
112. 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.
113. Wu D, Hu M, Hong L, et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290[3]: 513-523.
114. 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]: 28-4
115. As-Sanie S, Becker CM., Johnson N., 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.
116. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies [SPIRIT 1 and 2]. *Lancet*. 2022; 10343: 2267-2279. Erratum in: *Lancet*. 2022; 10353:660.
117. 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.
118. Agarwal SK., Foster WG. Reduction in Endometrioma Size with Three Months of Aromatase Inhibition and Progestin Add-Back. *BioMed Res Int*. 2015.
119. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, et al. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; [4]: CD001300.
120. 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.
121. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*. 2019; 3: 296-302.

122. 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; 3: 309-327.
123. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, et al. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33[3]: 317-23.
124. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;[4]:CD011031.
125. 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.
126. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 10[10]: CD011031.
127. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; [2]: CD004992.
128. 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.
129. 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.
130. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Niño G, Pérez-Benavente A. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26:88-104.
131. 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.
132. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril.* 2012;98:564 – 571.
133. 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 Jul;100[7]:1165-1175.
134. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29: 400-412.
135. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo 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: 266-271.
136. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003;18:157-161.
137. Redwine D.B. Intestinal endometriosis. Surgical management of endometriosis. Informa Healthcare, New York, 2004.
138. Redwine D.B. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril.* 1999; 72: 310-315.
139. Weed J.C. Ray J.E. Endometriosis of the bowel. *Obstet Gynecol.* 1987; 69: 727-730.
140. Skoog S.M. Foxx-Orenstein A.E. Levy M.J. Rajan E. et al. Intestinal endometriosis: the great masquerader. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004; 6: 405-409.
141. Stratton P. Berkley K.J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2011; 17: 327-346.
142. Kopelman D. King L. Nezhat C. Laparoscopic Management of Intestinal Endometriosis. In: Nezhat C. Nezhat F. Nezhat C. Nezhat's Video-Assisted and Robotic-Assisted Laparoscopy and Hysteroscopy. Cambridge University Press, New York 2013.
143. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, et al. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76: 929-935.
144. Alabiso G. Alio L. Arena S. et al. How to manage bowel endometriosis: the ETIC approach. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22: 517-529.
145. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, et al. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223: 557 e551-557 e511
146. 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;3:e12857.
147. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, et al. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril* 2012;98: 692-701.e695.
148. Hudelist G, English J, Thomas A.E, Tinelli A. et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37: 257-263.
149. Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A. et al. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2014; 102: 143-150.e2.
150. Abrao MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, et al. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3092 – 3097.
151. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, Virgilio B, et al. Diagnostic value of transvaginal 'tenderness-guided' ultrasonography for the prediction of location of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2008;23:2452 – 2457.
152. 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.
153. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, et al. European society of urogenital radiology [ESUR] guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol* 2017;27:2765-2775.
154. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD009591.
155. 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: S173.
156. Noel JC, Chapron C, Bucella D, Buxant F, et al. Estrogen and progesterone receptors in smooth muscle component of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2010;93:1774-1747.
157. Nezhat C. Nezhat F. Ambrose W. Pennington E. Laparoscopic repair of small bowel and colon. A report of 26 cases. *Surg Endosc.* 1993; 7: 88-89.
158. Nezhat C. Hajhosseini B. King L.P. Robotic-assisted laparoscopic treatment of bowel, bladder, and ureteral endometriosis. *JSL.S.* 2011; 15: 387-392.
159. 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: 526-534.
160. Nezhat C. Crowgey S.R. Garrison C.P. Surgical treatment of endometriosis via laser laparoscopy. *Fertil Steril.* 1986; 45: 778-783.

161. 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: 762.e1-762.e9.[37] Nezhat F, Nezhat C, Pennington E, Ambroze Jr., W. Laparoscopic segmental resection for infiltrating endometriosis of the rectosigmoid colon: a preliminary report. *Surg Laparosc Endosc*. 1992; 2: 212-216.
162. Nezhat C, Nezhat C, Nezhat F, et al. Outcome after rectum or sigmoid resection: a review for gynecologists. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007; 14: 529-530.
163. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127:92-100.
164. Alkatout I, Mettler L, Beteta C, Hedderich J, et al. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:473-81.
165. Hodgson RM, Lee HL, Wang R, et al. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020;113:374-82.e2.
166. 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;284:105-10.
167. Grammatas AL, Georgiou EX, Becker CM. Pentoxifylline for the treatment of endometriosis-associated pain and infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8:Cd007677.
168. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:Cd011031.
169. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis*. *N Engl J Med*. 1997;337:217-22.
170. 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;81:1194-7.
171. Nankali A, Kazemina M, Jamshid PK, et al. The effect of unilateral and bilateral laparoscopic surgery for endometriosis on Anti-Müllerian Hormone [AMH] level after 3 and 6 months: a systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2020; 18: 314.
172. Jiang D, Nie X. Effect of endometrioma and its surgical excision on fertility [Review]. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020; 20: 14.
173. 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;18:312-22.
174. 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;127:800-9.
175. 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;32:2243-9.
176. 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;76:75-82.
177. Cohen J, Thomin A, Mathieu D'Argent E, et al. Fertility before and after surgery for deep infiltrating endometriosis with and without bowel involvement: a literature review. *Minerva Ginecol*. 2014;66:575-87.
178. Iversen ML, Seyer-Hansen M, Forman A. Does surgery for deep infiltrating bowel endometriosis improve fertility? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:688-93.
179. 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 Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;51:102-10.
180. 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;68:8-12.31.
181. 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;13:2602-5.
182. van der Houwen LE, Schreurs AM, Schats R, et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2014;28:590-8.
183. Custers IM, Steures P, Hompes P, et al. Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? *Hum Reprod*. 2008;23:885-8.
184. Cao X, Chang HY, Xu JY, Z, et al. The effectiveness of different down-regulating protocols on in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18:16.
185. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;77:1148-55.
186. Alshehri SM, Narice BF, Fenwick MA, Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2021; 303: 3–16.
187. 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;120:1308-20.
188. 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;125:79-88.
189. 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;88:832-9.
190. 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;78:699-704.
191. 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.
192. Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, et al. Ovarian stimulation and endometriosis progression or recurrence: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2019;38:185-94.
193. 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;297:1043-57.
194. Somigliana E, Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: Definition of therapeutic balances. *Fertil Steril* 2015;104:764-70.
195. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:511-9.
196. Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, et al. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:174 – 180.
197. Berlanda N, Vercellini P, Somigliana E, Frattaruolo MP, et al. Role of surgery in endometriosis-associated subfertility. *Semin Reprod Med* 2013;31:133-43.

198. McCluggage WG, Robboy SJ: Mesenchymal uterine tumors, other than pure smooth muscle neoplasms, and adenomyosis. In: Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, et al.: (eds), editor. Robboy's pathology of the female reproductive tract (second edition). Churchill Livingstone Elsevier, London, UK; 2009; 427–5.
199. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, et al.: Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril.* 2018; 109(3): 371–9.
200. Shaked S, Jaffa AJ, Grisaru D, et al.: Uterine peristalsis-induced stresses within the uterine wall may sprout adenomyosis. *Biomech Model Mechanobiol.* 2015;14(3): 437–44.
201. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA: Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(2): 137–63.
202. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, et al.: Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod.* 2017; 32(7): 1393–401.
203. Peric H, Fraser IS: The symptomatology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20(4): 547–55.
204. Vannucini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Research* 2019;283:1-10.
205. 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* 2022;78:103809.
206. 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.
207. Zannoni L, Del Forno S, Raimondo D, et al., Adenomyosis and endometriosis in adolescents and young women with pelvic pain: prevalence and risk factors, *Minerva Pediatr.*2020; Jun 16. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05842-9.
208. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al.: Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 181: 289–93.
209. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B: Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril.* 2014; 101(2): 472–87.
210. Bazot M, Daraï E: Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018; 109(3):389–97.
211. Novellas S, Chassang M, Delotte J, et al., MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJRAm J Roentgenol.*2011; 196(5):1206–1213.
212. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, et al., Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterinemasses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):284–298.
213. Di Spiezo Sardo A, Calagna G, Santangelo F, Zizolfi B, Tanos V, Perino A, DeWilde RL. The role of hysteroscopy in the diagnosis and treatment of adenomyosis. *Biomed Res Int.*2017;2518396.
214. Krentel H, de Wilde RL. Adenomyosis: Diagnostics and Treatment. *Gynaekologe.* 2020;53:683–688.
215. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. The role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018;109(3):398–405.
216. Imai A, Matsunami K, Takagi H, Ichigo S. Levonorgestrel-releasing intrauterine device used for dysmenorrhea: five-year literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(5):495–498.
217. Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertility and Sterility.* 2018; 109(3):0015-0282.
218. Dueholm M. Minimally invasive treatment of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 2018 Aug;51:119-137. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.016.
219. Nezhat F.R. Pejovic T. Reis F.M. Guo S.W. The link between endometriosis and ovarian cancer: clinical implications. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24: 623-628.
220. Nezhat F.R. Apostol R. Nezhat C. Pejovic T. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: 262-267.
221. Gianella L, Marconi C, di Giuseppe J. et al Malignant transformation of postmenopausal endometriosis: a systematic review in the literature. *Cancers* 2021, 13[16], 4026.
222. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al., Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 1-25.
223. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, et al. Cancer-associated mutations in Endometriosis without cancer. *N Eng J Med* 2017; 376:1835-1848].
224. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. Endometriosis: a high risk population for major chronic disease? *Hum Reprod Update* 2015;21:500-516.
225. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27:393-420.
226. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014. 2017.
227. Manchanda R, Legood R, Pearce L, Menon U. Defining the risk threshold for risk reducing salpingo-oophorectomy for ovarian cancer prevention in low risk postmenopausal women. *Gynecol Oncol.* 2015;139:487-494.

Ryciny

- Ryc. 1. Schemat postępowania diagnostycznego z pacjentką z podejrzeniem endometriozy.
 Ryc. 2. Schemat postępowania terapeutycznego z pacjentką z endometriozą.
 Ryc. 3. Schemat postępowania w niepłodności w endometriozie. (kolejność rycin poniżej: 1,2,3)

DIAGNOSTYKA ENDOMETRIOZY

OBJAWY

Rozważ obecność endometriozy jeżeli pacjentka zgłasza jeden lub więcej z poniżej wymienionych objawów

Bolesne miesiączki

Duża bolesność w czasie współżycia

Objawy dyzuryczne

Dyschezja

Bolesne krwawienie z odbytu

Krwiomocz

Ból barku (shoulder tip pain)

Odma opłucnowa

Cykliczny kaszel/krwioplucie/ból w klatce piersiowej

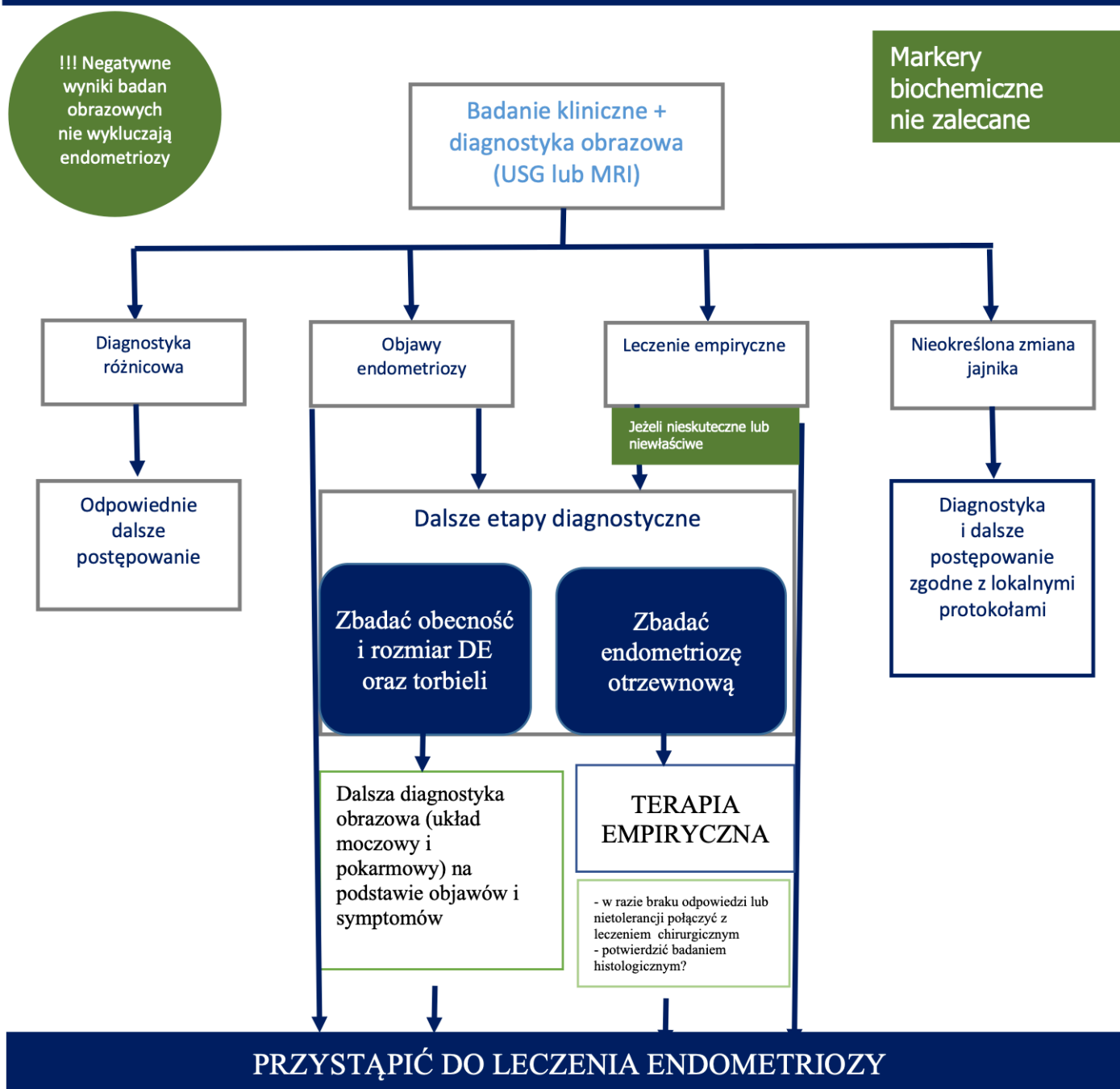
Cykliczny obrzęk i bolesność blizny

Zmęczenie

Niepłodność

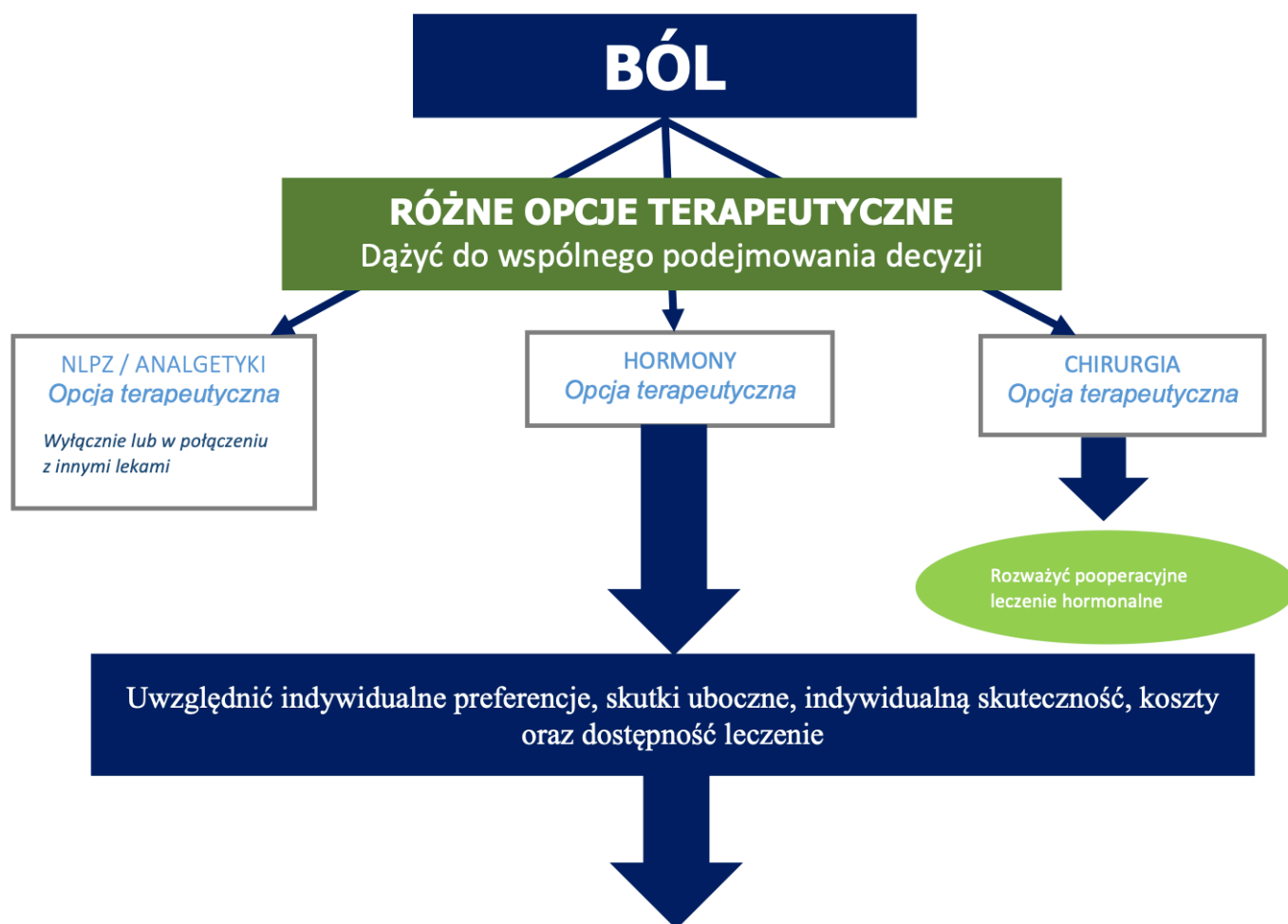
Prowadzenie
dzienniczka
objawów lub
aplikacja tel.
może być
pomocna

Wdrożenie diagnostyki endometriozy



- LECZENIE EMPIRYCZNE = doustne złożone środki antykoncepcyjne lub progestageny
- Musimy być świadomi, że negatywny wynik badania histologicznego nie wyklucza endometriozy

LECZENIE ENDOMETRIOZY

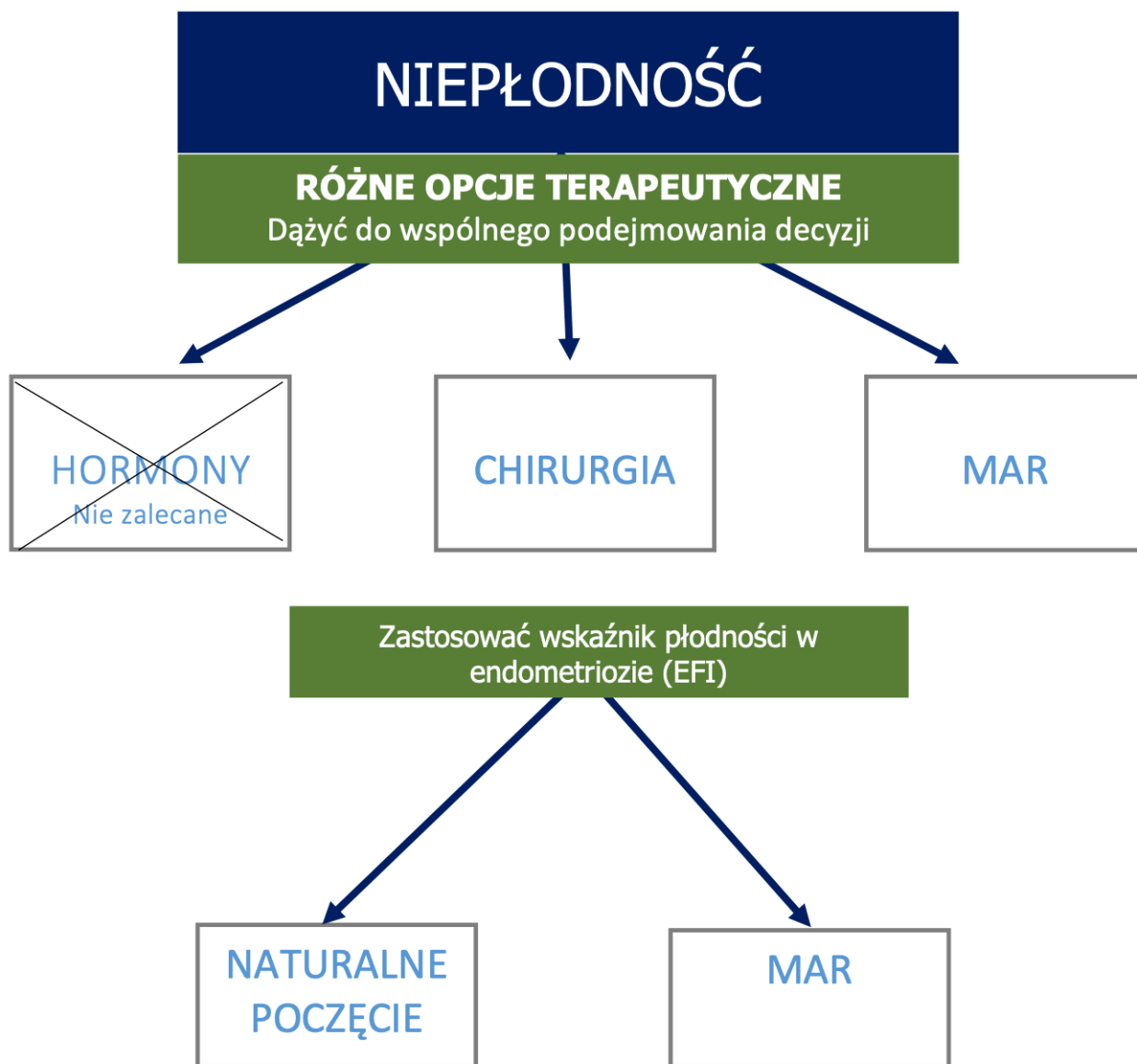


Opcje leczenia hormonalnego	Rozważyć
Złożone preparaty antykoncepcyjne	- doustne, krążki dopochwowe, przezskórne - rozważyć stosowanie w schemacie ciągłym
Progestageny	- doustne (tzw. minipills), system uwalniający levonorgestrel (IUS), implant podskórny uwalniający etonogestrel - uwzględnić potencjalne działania/skutki uboczne
Agoniści GnRH	- leczenie drugiego rzutu w oparciu o profil bezpieczeństwa - rozważyć włączenie złożonych preparatów hormonalnych w celu zapobiegania utracie masy kostnej oraz objawom hypoestrogenizmu
Antagoniści GnRH	- leczenie drugiego rzutu - ograniczone dowody dotyczące dawki, czasu leczenia i potrzeby włączenia hormonalnej terapii uzupełniającej - znaczne skutki uboczne, w tym potencjalny wpływ na utratę masy kostnej
Inhibitory aromatazy	- terapia drugiego/trzeciego rzutu - z powodu bólu opornego na inne leczenie medyczne lub chirurgiczne - muszą być stosowane łącznie z którymkolwiek z powyższych u kobiet w wieku rozrodczym

NIEFARMAKOLOGICZNE LECZENIE BÓLU

Omówić pozamedyczne strategie dotyczące jakości życia i dobrego samopoczucia. Brak jest zalecenia dotyczącego konkretnej strategii postępowania

LECZENIE ENDOMETRIOZY



MAR (*ang. medically assisted reproduction*) -
rozmród wspomagany medycznie