



Endometrioza

Linda C. Giudice, MD, PhD

N Engl J Med 2010; 362: 2389-98.

Artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku przedstawiającego częsty problem kliniczny. Następnie przedstawiono dane przemawiające za różnymi strategiami postępowania oraz przegląd oficjalnych wytycznych, jeśli takie zostały opracowane. Na koniec artykułu autor przedstawia własne zalecenia kliniczne.

Zdrowa 25-letnia kobieta zgłasza się z powodu nasilenia bolesnych miesiączek, występujących dolegliwości bólowych o nagłym początku umiejscowionych w lewym dolnym kwadrancie oraz dyspareunii. Miesiączkuje regularnie, ostatnią miesiączkę miała przed trzema tygodniami. Jak należy przeprowadzić diagnostykę u tej pacjentki i jak ją leczyć?

Problem kliniczny

Endometrioza jest najczęstszą przyczyną dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej oraz obniżenia płodności.¹ Charakteryzuje się występowaniem ognisk tkanek podobnych do endometrium poza macicą (ryc. 1), zwłaszcza na otrzewnej miednicy mniejszej, jajnikach oraz przegrodzie odbytniczo-pochwowej, a w rzadkich przypadkach na przeponie, opłucnej i osierdziu. Endometrioza występuje u 6-10% kobiet w wieku rozrodczym, 50-60% kobiet i nastolatek z dolegliwościami bólowymi miednicy mniejszej oraz do 50% kobiet z niepłodnością.^{2,3} Choroba umiejscowiona

w otrzewnej, zależna od estrogenów, powstaje w związku z wpływem wstecznym w czasie miesiączki komórek i tkanek endometrium wrażliwych na działanie hormonów steroidowych (ryc. 2), które zagnieżdżają się na powierzchni otrzewnej i wywołują odpowiedź zapalną. Tej odpowiedzi towarzyszy angiogeneza, tworzenie się zrostów, włóknienie, bliznowacenie, naciekanie nerwów i zaburzenie anatomii (ryc. 1 i 2), co wywołuje ból i prowadzi do niepłodności.^{1,4-6} Chociaż u większości kobiet występuje wsteczny wpływ krwi w trakcie miesiączki, nie u wszystkich występuje endometrioza. U dotkniętych nią kobiet mogą występować zaburzenia immunologiczne, które wpływają na zanikanie zmian. Skoro torbiele endometrialne jajników są zmianami klonalnymi i można w nich stwierdzić genetyczne mutacje somatyczne, których następstwem jest zaburzenie regulacji wzrostu, może to również stanowić czynnik etiologiczny.^{1,4} Endometrioza w odległych miejscach jest prawdopodobnie spowodowana rozsiewem drogą krwionośną lub transformacją metaplastyczną.

Czynniki ryzyka endometriozy obejmują zaburzenie wpływu krwi miesiączkowej (np. nieprawidłowości jajowodu⁷), ekspozycję na dietylstilbestrol *in utero*,⁸ przedłużoną ekspozycję na endogenne estrogeny (np. z powodu wczesnej menarche, późnej

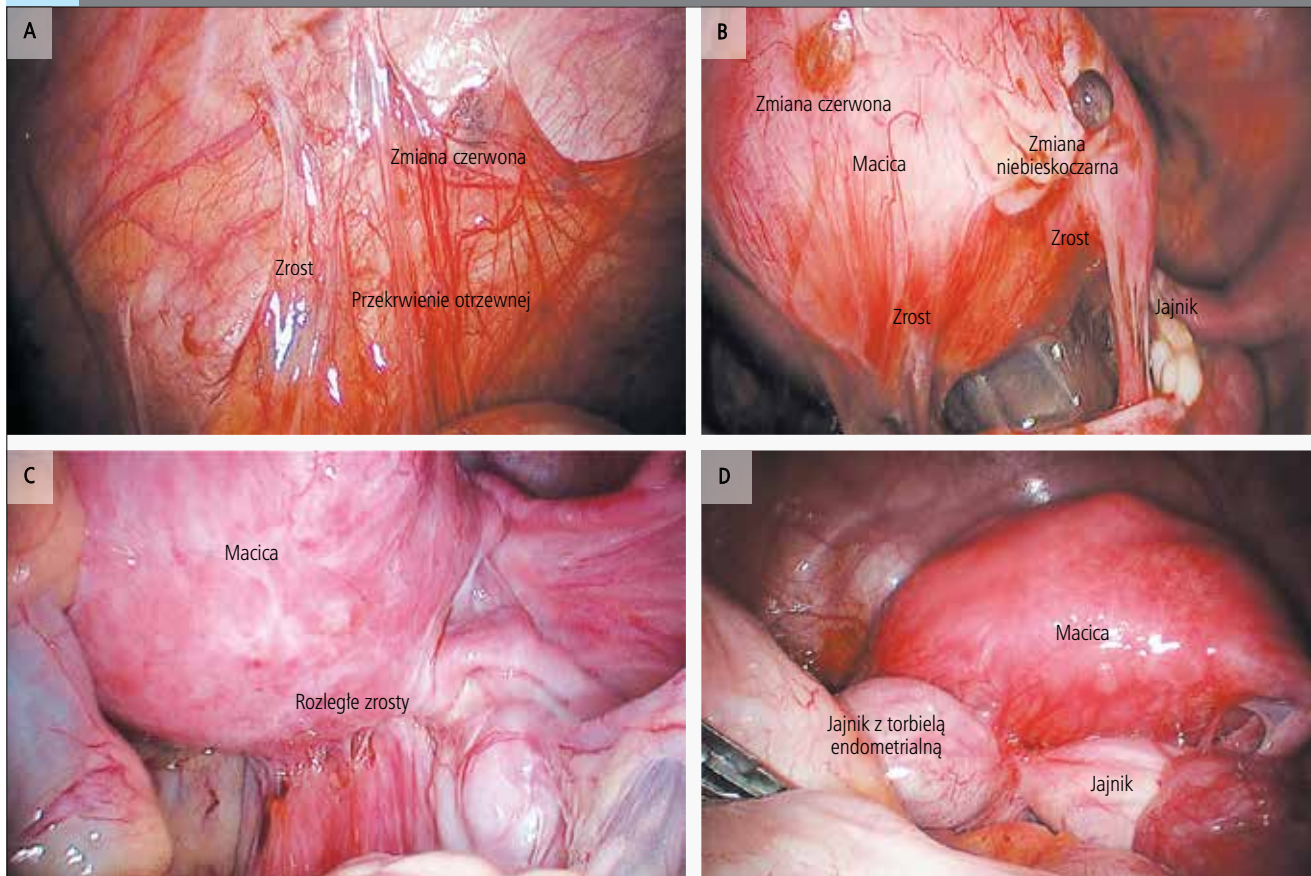
menopauzy lub otyłości), krótkie cykle miesiączkowe, małą masę urodzeniową⁹ oraz ekspozycję na związki chemiczne zakłócające funkcjonowanie układu dokrewnego.¹⁰ Wyniki badań bliźniąt i rodzin pozwalają przypuszczać, że istnieje komponenta genetyczna tego schorzenia.¹¹ Spożywanie czerwonego mięsa i kwasów nasyconych trans jest związane z większym ryzykiem powstania potwierdzonej laparoskopowo endometriozy, natomiast jedzenie owoców, warzyw i długołańcuchowych kwasów tłuszczowych n-3 zmniejsza to ryzyko.¹² Przedłużona laktacja i liczne ciążę działają ochronnie.⁹ Endometrioza wiąże się z większym ryzykiem chorób autoimmunologicznych oraz raków jajnika: endometrioidalnego i jasnokomórkowego, jak również innych nowotworów, w tym chłoniaka Hodgkina i czerniaka.¹

Obserwacja pacjentek z dolegliwościami bólowymi miednicy mniejszej i laparoskopowo potwierdzonej endometriozą wykazała, że 17-29% zmian ustępuje samoistnie, 24-64% ulega progresji, a 9-59% jest stabilnych przez ponad 12 miesięcy.¹³ Endometrioza jest główną przyczyną niepłodności i pogorszenia jakości życia kobiet i nastolatek.¹⁴ W Stanach Zjednoczonych szacunkowe koszty diagnostyki endometriozy oraz leczenia związanego z nią bólu i niepłodności wyniosły w 2002 roku 22 miliardy dolarów.¹⁵

Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, San Francisco.

Adres do korespondencji: Dr Giudice, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, 505 Parnassus Ave., M1491, San Francisco, CA 94143-0132; e-mail: giudice@obgyn.ucsf.edu

RYCINA 1. Zmiany otrzewnowe i torbiel endometrialna jajnika związane z endometriozą



Część A pokazuje implant endometrialny (zmiana czerwona) i przekrwienie otrzewnej. Część B pokazuje implanty w otrzewnej, czerwone i niebieskoczarne zmiany oraz zrosty. Część C pokazuje rozległe zrosty zaburzające anatomię miednicy mniejszej. Część D pokazuje torbiel endometrialną przylegającą do tylnej ściany macicy rozciągającą torebkę jajnika. W trakcie operacji wzrokowo trudno rozróżnić torbiel endometrialną od torbali ciała żółtego, torbali krwotocznej lub torbali prostej. Chociaż płyn w torbali endometrialnej jest gęsty i ciemnobrązowy, ponieważ zawiera hemosyderynę (stąd nazwa torbiel czekoladowa), ten kolor nie jest swoisty dla torbali endometrialnej. (Zdjęcia dzięki uprzejmości dr. Christophera Hermdona, University of California, San Francisco).

Strategie i dowody naukowe

Ocena

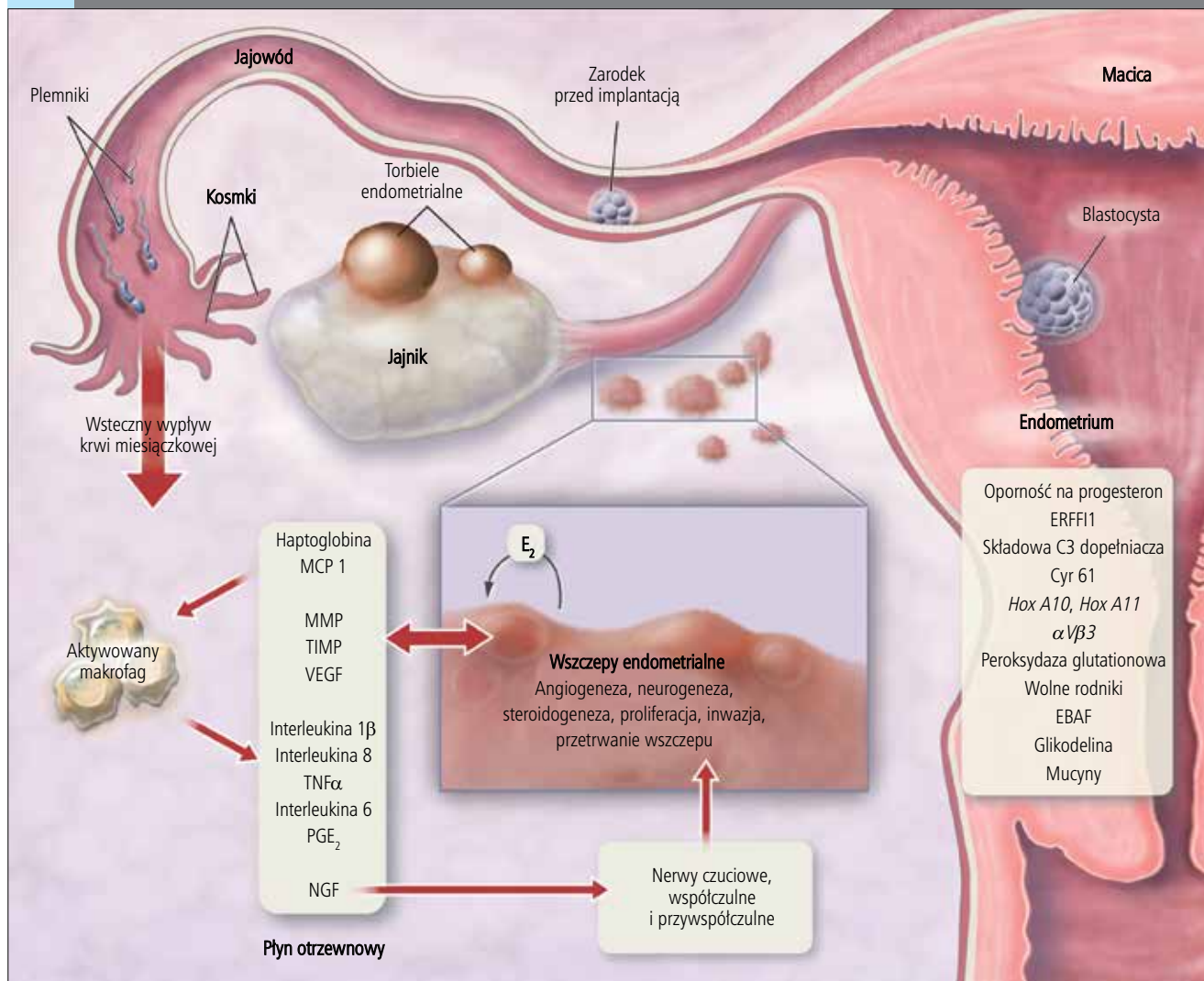
Przewlekłe dolegliwości bólowe w miednicy mniejszej stanowią 10% przyczyn wizyt u ginekologów.¹⁶ Należy zebrać dokładny wywiad dotyczący chorób, przebytych operacji, uwarunkowań społecznych oraz rodzinny od pacjentki, która zgłasza się z tym objawem. Należy u niej przeprowadzić badanie przedmiotowe, w tym ginekologiczne. Miejscowy ból i tkliwość w badaniu wewnętrznym są związane z obecnością patologii w miednicy mniejszej u 97% pacjentek oraz endometriozy u 66%.¹⁷ Guz w miednicy mniejszej, brak ruchomości narządów miednicy mniejszej, poszerzenie prze-

grody odbytniczo-pochwowej sugerują obecność endometriozy, ale nie są to objawy patognomoniczne z powodu słabej czułości i swoistości. Badanie pacjentki i jej partnera wskazane jest w przypadkach towarzyszącej niepłodności.¹⁸

Ból w miednicy mniejszej z powodu endometriozy jest zwykle przewlekły (trwa ponad 6 miesięcy), związany jest z bolesnymi miesiączkami (w 50–90% przypadków), dyspareunią, bólem w miednicy mniejszej umiejscowionym głęboko, bólem w podbrzuszu z towarzyszącym lub nie bólem pleców oraz bólem w okolicy lędźwiowej. Ból może pojawiać się niespodziewanie i przejściowo w trakcie cyklu miesiączkowego lub być cią-

gły, tępy, pulsujący, ostry i nasilony przez aktywność fizyczną.^{16,19} Cyklicznie pojawiają się objawy ze strony pęcherza moczowego i jelit (nudności, wzdęcia i wczesne uczucie sytości).^{16,19} Ból zwykle nasila się z upływem czasu, a jego charakter może się zmieniać. Czasami pacjentki skarżą się na pieczenie lub nadwrażliwość, co sugeruje obecność komponenty neurogennej.²⁰ Objawy częściowo pokrywają się z objawami innych schorzeń ginekologicznych (np. zespołu bólowego miednicy mniejszej, zrostów w miednicy mniejszej, torbali lub guzów jajnika, mięśniaków i adenomiozy), jak również chorób nieginekologicznych i innych czynników (np. zespołu jelita drażliwego, chorób zapalnych

RYCINA 2. Patofizjologia bólu i niepłodności związanych z endometriozą



Tkanka endometrium i komórki, które dostały się wstecz, przyczepiają się do powierzchni otrzewnej, są odżywiane przez krew i wnikają do sąsiednich struktur. Te są zaopatrzone w nerwy czuciowe, współczulne i przywspółczulne i wywołują odpowiedź zapalną. Wszczyepy endometrialne wydzielają estradiol (E_2), jak również prostaglandynę E_2 (PGE₂), czynniki pobudzające makrofagi (białko chemotaktyczne monocytów 1 [MCP 1]), białka neutrofilów (czynnik wzrostu nerwów [NGF]), enzymy powodujące remodeling tkanek (metaloproteazy macierzy [MMP]) oraz inhibitory tkankowe MMP (TIMP) i substancje proangiogenne, takie jak czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) i interleukina 8. Ogniska endometriozy wydzielają haptoglobinę, która osłabia adhezję makrofagów i funkcję fagocytozy. Ogniska endometriozy i aktywowane makrofagi, które występują w dużej ilości w płynie otrzewnowym u kobiet z endometriozą, wydzielają również cytokiny prozapalne (interleukinę 1 β , interleukinę 8, interleukinę 6 oraz czynnik martwicy nowotworów α [TNF α]). Wytwarzany miejscowo oraz krążący estradiol może pobudzać wytwarzanie PGE₂ w ogniskach, która może pobudzać włókna bólowe, nasilać inwazję neuronów, pobudzając wytwarzanie NGF i innych substancji troficznych nerwów, promując rozprzestrzenianie się nocycceptorów, które przyczyniają się do powstania przewlekłego bólu związanego ze stanem zapalnym i hamują apoptozę neuronów. Maleje ekspresja endometrialnego czynnika krwawienia (EBAF), co może przyczyniać się do krwawienia z macicy. Niepłodność jest wynikiem toksycznego działania stanu zapalnego na gamety i zarodki, upośledzonej funkcji kosmków oraz obecności ekotopowej tkanki endometrium odpornej na działanie progesteronu, która działa niekorzystnie na proces implantacji zarodka. Geny *Hox A10* i *Hox A11* oraz integryna α V β 3 nie podlegają dodatkniemu sprzężeniu zwrotnemu pod wpływem progesteronu, zatem endometrium działa niekorzystnie na zagnieżdżający się zarodek. Związki chemiczne zakłócające czynności wydzielnicze mogą przyczyniać się do powstania oporności na progesteron oraz prawdopodobnie zaburzenia odporności.^{1,4} ERFF1 (inhibitor 1 reakcji receptora ErbB) podlega ciągłej ekspresji i dochodzi do nadmiernego wysyłania sygnałów mitogennych.

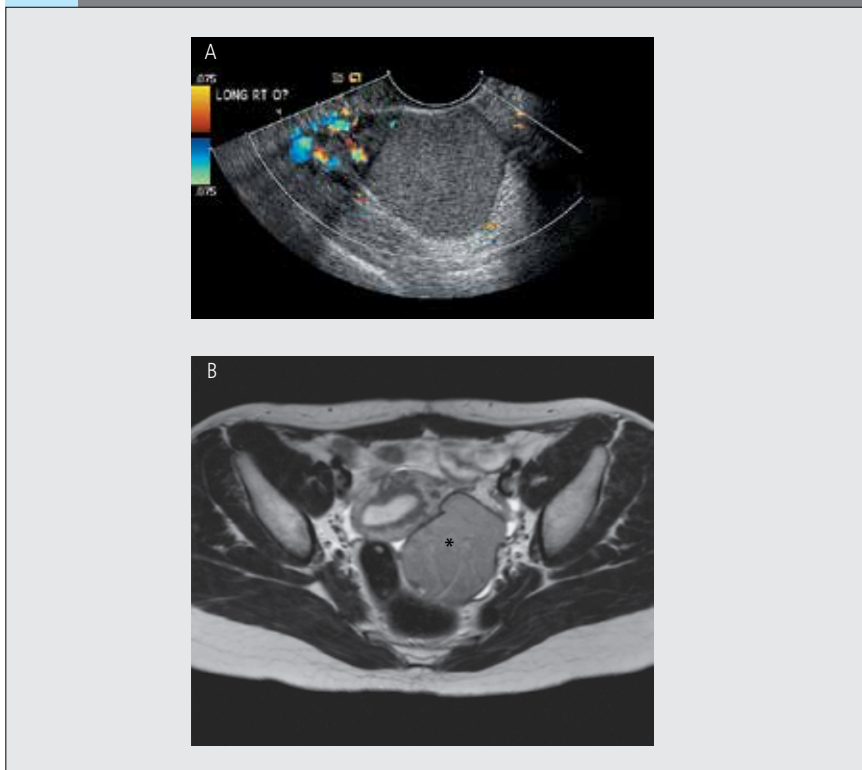
jelita, śródmiąższowego zapalenia pęcherza, bólów mięśniowo-więzadłowych, depresji oraz wykorzystywania seksualnego w wywiadzie), co sprawia, że rozpoznanie stanowić może duże wyzwanie.^{16,19}

Rozpoznanie i kliniczne stopnie zaawansowania

Obecnie jednoznaczna metoda rozpoznawania i oceny stopnia zaawansowania endometriozy oraz nawrotu choroby po leczeniu jest wizualizacja

w czasie operacji²¹ (ryc. 1). Do określenia stopnia zaawansowania choroby stosuje się uaktualniony system oceny American Society for Reproductive Medicine (zakres obejmuje stopnie od I, wskazującego na minimalne

RYCINA 3. Radiograficzne obrazy torbieli endometrialnych



Część A – zdjęcie z przezpochwowego badania USG przedstawia 5 cm torbiel endometrialną o wyglądzie szklanej kuli, przepływ w torbili jest mały, a w jajniku prawidłowy. Czerwone, żółte i pomarańczowe obszary wskazują przepływ w kierunku sondy, a niebieskie i zielone w przeciwnym. Część B – zdjęcie z rezonansu magnetycznego w czasie T₂, zależnym przedstawia torbiel endometrialną lewego jajnika (gwiazdka). (Zdjęcia dzięki uprzejmości dr. Christophera Herdona, University of California, San Francisco).

zaawansowanie choroby, do IV oznaczającego ciężką chorobę) oparty na rodzaju, lokalizacji, wyglądzie i głębokości inwazji zmian oraz rozległości choroby i zrostów (tabela w dodatku dostępnym wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie NEJM.org). Choć ocena stopnia zaawansowania jest przydatna do oceny nasilenia choroby i ustalenia leczenia, stopień zaawansowania nie koreluje z nasileniem dolegliwości bólowych ani nie umożliwia przewidywania odpowiedzi na leczenie przeciwbólowe lub niepłodności.²¹ Niezabiegowe metody diagnostyczne, takie jak przezpochwowe USG lub rezonans magnetyczny (MR) słabo się sprawdzają w rozpoznawaniu wszczepów w otrzewnej lub jajnikach oraz zrostów. Obie metody są jednak skuteczne w rozpoznawaniu torbieli endometrialnych jajników; ich czułość wynosi 80-90%, a swoistość 60-98%²²

(ryc. 3). Z powodu niewielkiego kosztu w diagnostyce endometriozy bardziej preferowane jest przezpochwowe USG niż MR. USG dopplerowskie (ryc. 3A) może pomóc w ustaleniu rozpoznania, pokazując charakterystyczny mały przepływ w torbili endometrialnej i prawidłowy w normalnej tkance jajnikowej oraz zwiększony przepływ w guzach jajnika.²² W endometriozie stężenie CA-125 może być zwiększone, ale nie zaleca się wykonywania tego badania w celach diagnostycznych z powodu jego małej czułości i swoistości.²³ Średni odstęp między początkiem dolegliwości bólowych a ostatecznym (operacyjnym) rozpoznaniem wynosi 10,4 lat.²⁴

Leczenie bólu

Długotrwałe leczenie pacjentek z przewlekłym bólem w miednicy mniejszej spowodowanym endometriozą zwią-

zane jest ze stosowaniem kolejnych kursów leczenia farmakologicznego, operacyjnego lub obydwu. W większości przypadków ból powraca po 6-12 miesiącach od zakończenia leczenia.^{19,25}

Leczenie farmakologiczne

Włączenie empirycznego leczenia często wskazane jest do opanowania bólu bez chirurgicznego potwierdzenia choroby. Terapia ta ma zmniejszyć nasilenie dolegliwości w różnych mechanizmach, w tym poprzez zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego, zahamowanie lub zmniejszenie cyklicznego wytwarzania hormonów przez jajniki, zahamowanie działania lub syntezy estradiolu oraz zmniejszenie nasilenia lub zatrzymanie miesiączek. Tabela 1 podsumowuje wskazania i działania niepożądane różnych leków oraz podejście do leczenia bólu w endometriozie.^{19,25}

W przypadku bolesnych miesiączek często są stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), chociaż jedno z randomizowanych badań kontrolowanych nie wykazało istotnego zmniejszenia nasilenia bólu związanego z endometriozą po ich stosowaniu w porównaniu z placebo ani wyższości NLPZ nad innymi lekami.²⁶ W leczeniu bólu związanego z endometriozą można stosować cyklicznie lub ciągle złożone tabletki antykoncepcyjne, które są często łączone z NLPZ, chociaż postępowanie to wiąże się z 20-25% niepowodzeniem.^{19,25} Takie leczenie jest metodą pierwszego rzutu u pacjentek, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych. Randomizowane badanie kontrolowane²⁷ wykazało większą skuteczność złożonych tabletek antykoncepcyjnych w porównaniu z placebo w zmniejszeniu nasilenia bólów miesiączkowych (o 45-52 vs 14-17%, $p < 0,001$) i objętości torbieli endometrialnych (o 48 vs 32%, $p = 0,04$). U kobiet z silnymi bólami miesiączkowymi, które leczono złożonymi tabletkami antykoncepcyjnymi stosowanymi cyklicznie, zmiana schematu podawania na ciągły zmniejszyła nasilenie bólu o 58% w ciągu 6 miesięcy i o 75% po 2 latach ($p < 0,001$).²⁸ W badaniach randomizo-

wanych bez ślepej próby stwierdzono, że octan medroksyprogesteronu charakteryzuje się skutecznością porównywalną ze złożonymi tabletkami antykoncepcyjnymi w leczeniu bólu.²⁹ Dodatkowo w randomizowanych badaniach bez ślepej próby system wewnątrzmaciczny uwalniający lewonorgestrel, który powoduje atrofię endometrium i związany z nią brak miesiączki, zmniejszył nasilenie bólu związanego z endometriozą i bólów miesiączkowych w porównaniu z regularną kontrolą i niestosowaniem żadnego leczenia lub z leczeniem za pomocą agonistów GnRH po operacji zachowawczej.³⁰

Agoniści GnRH skutecznie upośledzają przysadkowe wydzielanie endogennych gonadotropin oraz hamują dalszą syntezę, przerywając cykl miesiączkowy, co powoduje hipoestrogenizm, atrofię endometrium i brak miesiączki. W systematycznym przeglądzie 15 badań randomizowanych, w których uczestniczyło 1821 kobiet, ocena nasilenia bólu związanego z miesiączką poprawiła się o 60-100%. Te wyniki są podobne do uzyskanych podczas stosowania danazolu, antyprogesteragenów i złożonych tabletek antykoncepcyjnych.³¹ Ponieważ terapia agonistami GnRH ma poważne działania niepożądane, w tym hipoestrogenizm, który może prowadzić do 13% utraty gęstości kości w ciągu 6 miesięcy (częściowo odwracalnej po zakończeniu leczenia), zaleca się stosowanie estrogenowo-progesteronowej terapii add-back.³² Hipoteza wartości progestagenowej estradiolu pozwala przypuszczać, że utrzymanie stężenia estradiolu na poziomie między 30 a 45 pg/ml (109-164 pmol/l) umożliwi utrzymanie gęstości kości bez stymulacji choroby zasadniczej. W rzeczywistości nasilenie bólu w miednicy, bolesność uciskowa i nasilenie bólów miesiączkowych zmniejszyły się przy zastosowaniu schematu zawierającego octan noretysteronu (NETA) w dawce 5 mg/24 h z agonistą GnRH, skoniugowane estrogeny końskie w dawce 0,625 mg lub oba, ale nie wtedy, gdy 5 mg NETA było łączone ze skoniugowanymi estrogenami końskimi w większej dawce (1,25 mg).³⁴ Po roku gęstość mineral-

na kości utrzymywała się na poziomie wartości wyjściowych we wszystkich grupach, które otrzymały terapię add-back. Metaanaliza 15 randomizowanych badań kontrolowanych, w których brało udział 910 kobiet z objawową endometriozą, wykazała, że estrogenowo-progesteronowa terapia add-back umożliwiła utrzymanie gęstości kości w kręgosłupie lędźwiowym w ciągu 12 miesięcy od leczenia agonistą GnRH.³⁵ Wynik samej progesteronowej terapii add-back był niespójny w badaniach dotyczących dorosłych³⁵ i nastolatek.³⁶

Ponieważ ogniska endometriozy wykazują ekspresję aromatazy i syntetyzują własny estradiol (ryc. 2), supresja wydzielania estradiolu jajnikowego może niezupełnie złagodzić bóle. Ograniczone badania dotyczące małej liczby pacjentek wykazały, że inhibitory aromatazy (w dawkach mniejszych niż stosowane w leczeniu raka piersi) są skuteczne w leczeniu bólu i mają podobną skuteczność do innych terapii hormonalnych.³⁷ Inhibitory aromatazy nie zostały jednak zarejestrowane przez Food and Drug Administration w leczeniu endometriozy.

Danazol był wcześniej stosowaną metodą leczenia endometriozy.¹⁹ Zastosowanie kliniczne ograniczają jednak androgenne skutki jego działania. Wykazano w małych badaniach, że antyprogesterageny, takie jak mifepriston zmniejszają nasilenie bólu, jednak brakuje danych z dużych randomizowanych badań.^{20,29}

Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne w celu uśmierzenia dolegliwości bólowych związanych z endometriozą może być zastosowane jako metoda pierwszego rzutu lub być wykorzystywane w przypadku braku poprawy po leczeniu farmakologicznym³⁸ (tab. 1). Zabiegi operacyjne obejmują wycięcie, koagulację lub laserową ablację ognisk endometriozy na otrzewnej, wycięcie, drenaż lub ablację torbieli endometrialnych, wycięcie guzków odbytniczo-pochwowych, uwolnienie zrostów oraz przecięcie połączeń nerwowych. Randomizowane badanie kontrolowane wykazało po 6 miesiącach od operacji,

że laparoskopowa ablacja ognisk endometriozy była skuteczna w 65%, jeśli chodzi o zmniejszenie nasilenia bólu w porównaniu ze zmniejszeniem bólu o 22% po samej tylko laparoskopii diagnostycznej.¹³ Małe badanie porównujące laparoskopową ablację z leczeniem agonistami GnRH wykazało podobne zmniejszenie bólu po zastosowaniu obu tych metod.²⁹ Często (u 30-60% pacjentek) w ciągu 6-12 miesięcy po leczeniu następuje nawrót dolegliwości bólowych wymagających leczenia.^{19,38} Łączna analiza danych z dwóch randomizowanych badań, obejmujących 164 kobiety, w których porównywano laparoskopowe wycięcie z drenażem lub ablacją torbieli endometrialnych o średnicy powyżej 3 cm, wykazało, że po wycięciu znacznie rzadziej dochodziło do nawrotów bolesnych miesiączek, dyspareunii i bólu, jak również odsetek pacjentek, u których później wykonano operację, był mniejszy.³⁹

Alternatywną metodą operacyjną w przypadku bólu związanego z endometriozą jest przecięcie połączeń nerwowych. Podczas gdy ablacja segmentu więzadła maciczno-krzyżowego okazała się nieskuteczna, randomizowane kontrolowane badania wykazały wyższość laparoskopowej ablacji ognisk endometriozy z neurektomią przedkrzyżową (usunięcie pęczka nerwowego znajdującego się w obrębie trójkąta międzybiodrowego) nad samą laparoskopową ablacją w leczeniu bolesnych miesiączek i zmniejszeniu ciężkich dolegliwości bólowych w linii pośrodkowej.⁴⁰ Analiza przypadków wykazała, że usunięcie macicy z przydatkami powodowało ustąpienie bólu u 80-90% kobiet z objawami o małym nasileniu opornych na leczenie farmakologiczne i chirurgiczne. Stwierdzono, że dolegliwości bólowe nawróciły u 10% kobiet w ciągu 1-2 lat po operacji.¹⁹ Pooperacyjna hormonalna terapia zastępcza powinna zawierać zarówno estrogen, jak i progestagen, ponieważ sam estrogen może stymulować wzrost mikroskopijnych ognisk endometriozy.¹⁹

Leczenie wspomagające

U kobiet z zaawansowaną chorobą (stadium III lub IV), bólami miesiącz-

TABELA 1

Farmakologiczne i chirurgiczne metody leczenia bólu miednicy mniejszej związanego z endometriozą*

Metoda leczenia	Wskazanie	Rodzaj terapii
Farmakologiczne		
NLPZ	Bolesne miesiączki	Pierwszego rzutu
Złożone tabletki antykoncepcyjne Przyjmowane cyklicznie	Bolesne miesiączki	Pierwszego rzutu
Przyjmowane w sposób ciągły	Bolesne miesiączki, ciągły ból w miednicy mniejszej niezwiązany z cyklem	Drugiego rzutu
Progestageny Octan medroksyprogesteronu	Bolesne miesiączki, ciągły ból w miednicy mniejszej niezwiązany z cyklem	Drugiego rzutu
System wewnątrzmaciczny uwalniający lewonorgestrel	Bolesne miesiączki, dyspareunia	Drugiego lub trzeciego rzutu
Agoniści GnRH	Bolesne miesiączki, dyspareunia	Drugiego lub trzeciego rzutu
Inhibitory aromatazy	Bolesne miesiączki, ciągły ból w miednicy mniejszej niezwiązany z cyklem	Trzeciego rzutu
Danazol	Bolesne miesiączki, ciągły ból w miednicy mniejszej niezwiązany z cyklem	Drugiego lub trzeciego rzutu
Leczenie operacyjne		
Laparoskopia		
Przyżeganie, abłacja i wycięcie	Bolesne miesiączki, dyspareunia, ciągły ból w miednicy mniejszej niezwiązany z cyklem	Pierwszego lub drugiego rzutu
Wycięcie lub drenaż i abłacja	Torbiel endometrialna >3 cm średnicy, przewlekły ból w miednicy mniejszej	Pierwszego rzutu
LPSN, przecięcie połączeń nerwowych (z operacją zachowawczą)	Bolesne miesiączki, dyspareunia, głęboki ból pośrodkowy	Trzeciego rzutu
Histerektomia, obustronne usunięcie przydatków (przezbrzuszne, laparoskopowe, całkowita lub nadpochwowa amputacja)	Przewlekły ból w miednicy mniejszej niezwiązany z cyklem miesiączkowym	Czwartego rzutu
Wspomagające leczenie farmakologiczne po operacji zachowawczej		
Agoniści GnRH	Bolesne miesiączki, ból w miednicy mniejszej niezwiązany z cyklem miesiączkowym	Trzeciego rzutu
Octan medroksyprogesteronu, danazol, złożone tabletki antykoncepcyjne	Bolesne miesiączki	Trzeciego rzutu

*FDA – Food and Drug Administration, FSH – hormon folikulotropowy, GnRH – hormon uwalniający gonadotropinę, LPSN – laparoskopowa neurektomia przedkrzyżowa, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

Działania niepożądane i powikłania**Komentarze**

Nudności, wymioty, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, senność, ból głowy

Leczenie należy zacząć zaraz po wystąpieniu lub tuż przed miesiączką, nieco mniejsza obfitość krwawienia miesięczkowego

Nudności, zwiększenie masy ciała, retencja płynów, depresja, krwawienia przełomowe, tkliwość piersi, bóle głowy, zmniejszenie nasilenia krwawienia miesięczkowego

Nudności, zwiększenie masy ciała, retencja płynów, depresja, krwawienia przełomowe, tkliwość piersi, bóle głowy, brak miesiączek

Nudności, zwiększenie masy ciała, retencja płynów, krwawienia przełomowe, depresja, brak miesiączek, opóźniony powrót owulacji
Wzdęcia, zwiększenie masy ciała, ból głowy, tkliwość piersi

Szczególnie skuteczny u pacjentek z objawową endometriozą odbytniczo-pochwową, skąpe krwawienia miesięczkowe lub brak miesiączek przez 6-12 miesięcy, może być stosowany do 5 lat, niezarejestrowany przez FDA w leczeniu endometriozy

Hipoestrogenizm (objawy naczynioruchowe, suchość pochwy, zmniejszenie libido, nadwrażliwość, zmniejszenie gęstości mineralnej kości)

FDA zarejestrowała w leczeniu bólu związanego z endometriozą, w celu zmniejszenia utraty gęstości mineralnej kości stosuje się estrogenowo-progesteronową terapię add-back

Hipoestrogenizm, indukcja owulacji

Stosowane w połączeniu z progestagenami, złożonymi tabletkami antykoncepcyjnymi i agonistami GnRH, ponieważ można wywołać owulację, nie zarejestrowane przez FDA w leczeniu bólu związanego z endometriozą

Działania niepożądane związane z hiperandrogenizmem (trądzik, obrzęki, zmniejszenie wielkości piersi)

Działania niepożądane ograniczają powszechne stosowanie

Ryzyko związane ze znieczuleniem, zakażeniem, uszkodzeniem narządów wewnętrznych, powstaniem nowych zrostów, krwawieniem

Leczenie pierwszego rzutu w przypadku guza w miednicy mniejszej, często metoda leczenia drugiego rzutu w przypadku dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej opornych na leczenie farmakologiczne

Ryzyko związane ze znieczuleniem, zakażeniem, uszkodzeniem narządów wewnętrznych, powstaniem nowych zrostów, krwawieniem

Możliwość zmniejszenia rezerwy jajnikowej, preferowane jest wycięcie w porównaniu z drenażem i ablacją

Krwawienie z sąsiadującego splotu żylnego, parcia naglące, zaparcia, bezbolesny pierwszy okres porodu

Technicznie operacja stanowiąca wyzwanie, powinna być wykonywana przez operatorów mających doświadczenie w LPSN

Przetrzywały lub nawracający ból u 10% pacjentek, pozostawiona tkanka jajnikowa

Reoperacja może być konieczna, określenie stężenia FSH dla stwierdzenia pozostawienia tkanki jajnikowej, w przypadku objawów naczynioruchowych do estrogenowej terapii zastępczej należy dodać progestagen

Hipoestrogenizm

Stosowane głównie w III lub IV stopniu choroby

Octan medroksyprogesteronu: nudności, zwiększenie masy ciała, retencja płynów, krwawienia przełomowe, depresja; danazol: działania niepożądane związane z hiperandrogenizmem (trądzik, obrzęki, zmniejszenie piersi); złożone tabletki antykoncepcyjne: nudności, zwiększenie masy ciała, retencja płynów, depresja, krwawienia przełomowe, tkliwość piersi, ból głowy

Rzadko stosowane

kowymi o natężeniu od umiarkowanego do ciężkiego, bólami w miednicy mniejszej niezwiązanymi z cyklem miesięczkowym, pooperacyjne leczenie farmakologiczne może poprawić leczenie bólu, zapewniając kontrolę nad nawrotem mikroskopijnych lub pozostałych ognisk endometriozy. Metaanaliza sześciu randomizowanych badań, w których porównywano leczenie agonistami GnRH trwające 3-6 miesięcy po operacji, danazolem, złożonymi tabletkami antykoncepcyjnymi z niestosowaniem żadnego leczenia po operacji lub z placebo, wykazała znaczne zmniejszenie nasilenia bólu w grupach leczonych aktywnie, chociaż korzyści były niejednoznaczne przy dłuższej obserwacji (do 18 miesięcy) po zakończeniu leczenia.⁴¹ Średni odstęp między operacją a nawrotem objawów wymagających leczenia wspomagającego był istotnie dłuższy u pacjentek, które po operacji leczono agonistami GnRH (>24 miesięcy) niż u otrzymujących placebo (12 miesięcy).⁴¹

Leczenie niepłodności

Duża metaanaliza badań oceniających supresję jajników za pomocą złożonych tabletek antykoncepcyjnych, agonistów GnRH, octanu medroksyprogesteronu lub danazolu w porównaniu z placebo lub niestosowaniem żadnego leczenia u kobiet z endometriozą w różnych stopniach nasilenia nie wykazała istotnej różnicy we wskaźniku samoistnych ciąży lub żywych urodzeń.⁴² Zatem nie zaleca się stosowania tych leków w leczeniu niepłodności i nie powinny one opóźniać włączenia innych skutecznych metod leczenia niepłodności.^{18,25}

Leczenie gonadotropinami, domaciczna inseminacja oraz zapłodnienie pozaustrojowe (IVF) są skutecznymi metodami leczenia kobiet z niepłodnością i endometriozą.^{18,25} W dużym randomizowanym badaniu porównującym cztery strategie leczenia zastosowane u 932 par, w których kobieta cierpiała na endometriozę I lub II stopnia, lub z niepłodnością o niewyjaśnionej przyczynie, skumulowane wskaźniki ciąży po czterech cyklach leczenia wyniosły: inseminacja doszyj-

kowa (10%), inseminacja domaciczna (18%), leczenie gonadotropinami i inseminacja doszyjkowa (19%), leczenie gonadotropinami i inseminacja domaciczna (33%).⁴³ Metaanaliza 14 randomizowanych badań kontrolowanych wykazała, że kobiety z endometriożą rzadziej niż z niepłodnością związaną z czynnikiem jajowodowym zachodziły w ciążę dzięki IVF (iloraz szans 0,81, 95% przedział ufności [PU] 0,72-0,91).⁴⁴ W systematycznym przeglądzie trzech badań randomizowanych, obejmujących 165 kobiet z zaawansowaną endometriożą i niepłodnością, leczenie agonistami GnRH przez 3-6 miesięcy przed IVF w porównaniu z niestosowaniem żadnego leczenia przed zabiegiem istotnie zwiększyło wskaźnik żywych urodzeń (iloraz szans, 9,19, 95% PU 1,08-78,22).⁴⁵

Ablacja ognisk endometriozy z uwolnieniem zrostów zalecana jest w leczeniu niepłodności związanej z endometriożą I lub II stopnia.^{18,25} W badaniu kontrolowanym, obejmującym 341 kobiet z niepłodnością, po laparoskopii diagnostycznej, u pacjentek losowo przydzielonych do grupy, w której wykonano ablację ognisk endometriozy I lub II stopnia, po 3 latach uzyskano istotnie większy skumulowany wskaźnik ciąży niż u pacjentek nieleczonych (31 vs 17%).⁴⁶ Mniejsze badanie nie wykazało istotnie większego wskaźnika ciąży dzięki wykonaniu laparoskopowej ablacji, jednak metaanaliza dotycząca tych badań wykazała istotną różnicę wskaźników ciąży oraz żywych urodzeń między grupami.⁴⁶ W badaniu obserwacyjnym, obejmującym 216 kobiet z niepłodnością i ciężką endometriożą, skumulowany wskaźnik ciąży po 2 latach wynosił 63% wśród kobiet, u których wykonano laparotomię ze zniszczeniem ognisk endometriozy i uwolnieniem zrostów, w porównaniu z 45% w grupie, w której wykonano samą laparoskopię.⁴⁷ Dwa randomizowane badania wykazały, że po usunięciu torbieli endometrialnych o średnicy powyżej 3 cm, w porównaniu z drenażem i ablacją, uzyskiwano większy wskaźnik ciąży,³⁹ chociaż operacja jajnika może zmniejszyć rezerwę jajnikową u kobiet z zaawansowaną chorobą.^{18,25}

Kwestie nierozstrzygnięte

Brakuje danych pochodzących z randomizowanych badań, które umożliwiłyby określenie optymalnej metody leczenia endometriozy (farmakologicznej czy operacyjnej) z uwzględnieniem leczenia przeciwbólowego, nawrotu dolegliwości bólowych oraz niepłodności w przyszłości. Badania dotyczące interwencji podejmowanych w przypadku bólu w miednicy mniejszej często charakteryzują się znacznym efektem placebo (około 40-45% poprawy). Zaproponowany ostatnio system oceny przewlekłego bólu w miednicy mniejszej związanego z endometriozą⁴⁸ wymaga dalszej oceny. Brakuje nieinwazyjnego badania diagnostycznego w kierunku endometriozy, które cechowałoby się dużą czułością i swoistością, chociaż trwają badania nad metodami transkryptycznymi i proteomicznymi. Brakuje też danych pochodzących z randomizowanych badań, które oceniałyby wpływ różnych metod leczenia chirurgicznego oraz skuteczność operacji laparoskopowej z użyciem robotów w leczeniu bólu i niepłodności, w porównaniu ze sobą oraz z metodami farmakologicznymi, oraz metod oceniających różne metody terapii add-back na nasilenie bólu i gęstość kości. Nie jest pewne czy zaniechanie leczenia endometriozy przyspiesza związane z wiekiem obniżenie płodności. Chociaż patogeneza endometriozy i związanego z nią bólu oraz niepłodności pozostaje nie do końca wyjaśniona, metody mające na celu poprawę reakcji na progesteron (np. selektywne modulatory receptorów progesteronowych) oraz leczenie zaburzeń układowej odporności, jak również metody nakierowane na angiogenezę, stan zapalny, neurotropizm oraz przewodzenie bólu, w tym komponentę neuropatyczną, wymagają dalszych badań. Leki z grupy doustnych antagonistów GnRH i inne leki, które zmniejszają stężenie krążącego estradiolu do zakresu wartości sugerowanego przez hipotezę wartości progowej estrogenów (30-45 pg/ml),⁴⁹ również wymagają dalszych badań. Konieczne jest również wykonanie

TABELA 2

Główne wytyczne towarzystw naukowych dotyczące diagnostyki i leczenia bólu i niepłodności związanych z endometriozą*

Objaw	Zalecenia
Ból [†]	
Diagnostyka	Preferowaną metodą diagnostyki bólu w miednicy mniejszej lub guza (np. torbieli endometrialnej) jest operacja, ale jej wykonanie nie jest wymagane przed włączeniem terapii empirycznej, po rozważeniu obecności innych chorób w diagnostyce różnicowej. U nastolatek należy częściej podejrzewać endometriozę, ponieważ w tej grupie wiekowej często endometrioza nie jest rozpoznawana.
Leczenie	Początkowym leczeniem jest próba podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i terapii hormonalnej (złożonych tabletek antykoncepcyjnych). Wszystkie leki hormonalne, które zostały zbadane (złożone tabletki antykoncepcyjne, progestageny, agoniści GnRH i danazol) charakteryzują się podobną skutecznością, ale ich działania niepożądane i koszty leczenia są różne. Jeśli stosuje się leki z grupy agonistów GnRH, zaleca się podanie terapii estrogenowo-progesteronowej w systemie add-back. Nie zaleca się stosowania agonistów GnRH u nastolatek z powodu ich wpływu na kości. U wybranych pacjentek skuteczny jest system wewnątrzmaciczny uwalniający lewonorgestrel. Laparoskopowa abłacja nerwów maciczno-krzyżowych jest nieskuteczna.
Niepłodność	
Diagnostyka	Zarówno u pacjentki, jak i jej partnera należy wykonać pełną diagnostykę.
Leczenie	Korzyści przynosi stymulacja owulacji z inseminacją domaciczną. Supresja jajników nie jest skuteczna w uzyskiwaniu samoistnych ciąży. Skuteczne jest stosowanie agonistów GnRH przez 3-6 miesięcy przed IVF i chirurgiczną abłacją endometriozy w I i II stopniu choroby. Wycięcie torbieli endometrialnych o średnicy powyżej 3 cm przynosi korzyści, chociaż możliwe jest zmniejszenie rezerwy jajnikowej.

*Wytyczne American Society of Reproductive Medicine^{18,19} oraz European Society of Human Reproduction and Embriology.²⁵ GnRH – hormon uwalniający gonadotropinę.

[†]Dane dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłych dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej¹⁶ oraz leczenia nastolatek z bólami miednicy mniejszej pochodzą z American College of Obstetricians and Gynecologists.

badan komplementarnych oraz alternatywnych metod leczenia. W randomizowanym badaniu 18 nastolatek i młodych kobiet kontrolowanym porównanym zabiegiem, wykazano skuteczność japońskiej akupunktury w leczeniu bólu związanego z endometriozą,⁵⁰ a wyniki małych badań obserwacyjnych pozwalają przypuszczać, że zmniejszenie nasilenia bólu związanego z endometriozą uzyskuje się po przezskórnej stymulacji elektrycznej nerwów, blokadzie nerwu podbrzusznego, fizykoterapii oraz zastosowaniu komplementarnych metod leczenia.¹⁴ Brakuje jednak danych pochodzących z dużych randomizowanych badań kontrolowanych, które potwierdzałyby te wyniki.

Wytyczne

Różne towarzystwa naukowe opublikowały wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia bólu i niepłodności związanych z endometriozą. W tabeli 2 wymieniono główne wytyczne tych towarzystw,^{16,18,19,25,51} które

obejmują postępowanie interdyscyplinarne, w tym wsparcie psychologiczne dla kobiet z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi, niepłodnością bądź z obydwojema tymi problemami. Zalecenia przedstawione w artykule są zgodne z tymi wytycznymi.

Wnioski i zalecenia

U pacjentki zaprezentowanej na początku artykułu występowały objawy bólowe sugerujące obecność endometriozy. Po zebraniu dokładnego wywiadu dotyczącego chorób współistniejących, wykonanych operacji, wywiadu rodzinnego należy przeprowadzić badanie ginekologiczne. Jeśli w trakcie badania ginekologicznego stwierdzi się bolesność przydatków lub tkliwość bez lub z uczuciem pełności, u pacjentki należy wykonać przezpochwowe badanie USG w poszukiwaniu torbieli endometrialnej lub innej choroby miednicy mniejszej, chociaż choroba ograniczona do otrzewnej nie zostanie rozpoznana za pomocą

tej metody obrazowania. U pacjentek takich jak ta opisana w przykładzie, jako terapię pierwszego rzutu, w przypadku braku przeciwwskazań, zaleca się stosowanie NLPZ i złożonych tabletek antykoncepcyjnych w schemacie cyklicznym. Jeśli ból się utrzymuje, należy zmienić schemat stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych na ciągły na 3-6 miesięcy bądź założyć wkładkę domaciczną uwalniającą lewonorgestrel. Jeśli te metody postępowania są nieskuteczne, właściwe jest zastosowanie agonistów GnRH z estrogenowo-progesteronową terapią add-back. Wykonanie laparoskopii byłoby wskazane w celu oceny i leczenia przewlekłego bólu, wykluczenia guza w miednicy mniejszej lub z obu tych wskazań. Pacjentce należy udzielić konsultacji na temat związku endometriozy z niepłodnością, ale powinno się ją także poinformować, że może nie mieć problemów z zajściem w ciążę oraz że leczenie niepłodności związanej z endometriozą jest najczęściej skuteczne.

Dr Giudice zgłasza, że otrzymuje wynagrodzenie za konsultacje od firm Bayer Schering Pharma, Neurocrine Biosciences, Endo Pharmaceuticals i Schering-Plough, ma udziały w firmie Merck i Pfizer oraz zasiada w komitetach doradczych Endometriosis Association and Baylor College of Medicine. Nie zgłoszono żadnego innego konfliktu interesów związanego z tym artykułem.

Oświadczenie autorki jest dostępne wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie NEJM.org.

From the New England Journal of Medicine 2010; 362: 2389-98. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENNICTWO

- LM, Burney RO. Endometriosis. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. Endocrinology. 6th ed. New York: Elsevier, 2010:2356-70.
- Goldstein DP, deCholnoky C, Emans SJ, Leventhal JM. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J Reprod Med* 1980;24:251-6.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-58.
- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268-79.
- Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science* 2005;308:1587-9.
- Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 2006;21:3001-7.
- Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:39-43.
- Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril* 2004;82:1501-8.
- 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;160:784-96.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30:293-342.
- Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update* 2008;14:447-57.
- Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod* 2010 March 23 (Epub ahead of print).
- Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:1070-4.
- D'Hooghe T, Hummelshoj L. Multidisciplinary centres/networks of excellence for endometriosis management and research: a proposal. *Hum Reprod* 2006;21:2743-8.
- Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007;13:395-404.
- ACOG Practice Bulletin no. 51: chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2004;103:589-605.
- Ripps BA, Martin DC. Focal pelvic tenderness, pelvic pain and dysmenorrhea in endometriosis. *J Reprod Med* 1991;36:470-2.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;86: Suppl: S156-S160.
- Idem. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2008;90: Suppl: S260-S269.
- Evans S, Moalem-Taylor G, Tracey DJ. Pain and endometriosis. *Pain* 2007;132: Suppl 1: S22-S25.
- Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-21.
- Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S, Kinkel K. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18: 285-303.
- Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101-8.
- Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod* 1996;11:878-80.
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-704.
- Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD004753.
- Harada T, Momoeda H, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90:1583-8.
- Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003;80:560-3.
- Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393-401.
- Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005072.
- Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000346.
- Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD005997.
- Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992 166:740-5.
- Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Obstet Gynecol* 1998;91:16-24.
- Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001297.
- Divasta AD, Laufer MR, Gordon CM. Bone density in adolescents treated with a GnRH agonist and add-back therapy for endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:293-7.
- Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG* 2008;115:818-22.
- Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD001300.
- Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD004992.
- Proctor ML, Latthe PM, Farquhar CM, Khan KS, Johnson NP. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4:CD001896.
- Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003678.
- Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD000155.
- Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999;340:177-83.
- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55.
- Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before *in vitro* fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004635.
- Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD001398.
- Al-Inany HG. Evidence may change with more trials: concepts to be kept in mind. *Hum Reprod* 2000;15:2447-8.
- Vincent K, Kennedy S, Stratton P. Pain scoring in endometriosis: entry criteria and outcome measures for clinical trials: report from the Art and Science of Endometriosis meeting. *Fertil Steril* 2010;93:62-7.
- Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J, et al. Suppression of gonadotropins and estradiol in premenopausal women by oral administration of the nonpeptide gonadotropin-releasing hormone antagonist elagolix. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:545-51.
- Wayne PM, Kerr CE, Schnyer RN, et al. Japanese-style acupuncture for endometriosis-related pelvic pain in adolescents and young women: results of a randomized sham-controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21:247-57.
- ACOG committee opinion: number 310, April 2005: endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005;105:921-7