

## Препоръки за поведение при ендометриоза

### Вносител :

Д-р Надя Магунска, дм, ,, САГБАЛ ,,д-р Щерев“

### Авторски текст

### Основна специалност :

Акушерство и гинекология

### Допълнителни специалности :

Оперативна гинекология, коремна хирургия,урология,АРТ

### Ключови думи :

Ендометриоза, инфертилитет, болков синдром, лапароскопия

### Определение

Ендометриозата е едно от най-честите доброкачествени гинекологични заболявания. Представлява наличие на тъкан, наподобяваща ендометриума извън маточната кухина, която предизвиква хронична възпалителна реакция (1). Характеризира се с хронично рецидивиращо протичане (2).

### Епидемиология

Ендометриозата е най-разпространена сред жени в репродуктивна възраст (3). Точната честота на заболяването е неизвестна, но варира от 2 до 10% при жени в репродуктивна възраст, до 50% при жени с инфертилитет (4,5). Между 30 и 50% от пациентките, диагностицирани с ендометриоза са с репродуктивни неуспехи (6). Сред жените с хронична тазова болка ендометриоза се открива в 30 до 80% (6).

### Етиология и патогенеза

Етиологията и патогенезата все още не са напълно изяснени, поради което липсва и етиологично лечение (7). Ендометриозата е естроген-зависимо заболяване (8). Съществуват различни теории - имплантационна на Sampson (8,9), метапластична (10), метастатична (11), имунологична (12), хормонална (13), генетична (14,15)

### Форми и разпространение

Ендометриоза може да се развие в почти всеки орган в човешкото тяло, но най-честа е локализацията в малкия таз - различават се пелвична и екстрапелвична ендометриоза (16). В малкия таз основно се засягат вътрешните генитални органи и перитонеума – генитална и екстрагенитална ендометриоза (17). Според разположението на лезиите в гениталните

органи, ендометриозата бива вътрешна, засягаща маточната мускулатура (аденомиоза), и външна, засягаща маточната сероза, маточните тръби и яйчници (17). Макроскопски се различават три форми на ендометриоза: повърхностна перитонеална, яйчникова и дълбока инфилтрираща ендометриоза (ДИЕ), като аденомиозата е форма на ДИЕ (18).

Перитонеалната форма може да се прояви по различни начини – множество дребни лезии тип „барутно обгаряне“ или единични плаки с различен цвят – черни, кафяви, червени или бели, жълто-белезникаво обезцветяване на перитонеума, перитонеални хлътвания (18,19). Яйчниковата форма се представя от яйчникови кисти, изпълнени с гъста кафява течност от натрупване на стара кръв, известни като „шоколадови“ кисти. ДИЕ се дефинира като наличие на ендометриозен имплант на повече от 5 мм под перитонеума (18).

### Патофизиология

Въпреки че заболяването е с доброкачествен характер, специфична особеност на ендометриозните клетки е способността им за прикрепяне и инвазия (20). Ендометриозата се съпътства с хроничен възпалителен процес, фиброзиране на тъканите и формиране на плътни адхезии (21-23). Налице е и процес на неоваскуларизация (24,25). Локално се увеличават нивата на фактори на възпалението – IL8, IL6, COX1, COX2, макрофаги, TNF (26-28).

### Клинична картина

Ендометриозата се асоциира с хронична тазова болка, дисменорея, засилваща се с времето, обилни менструални кръвотечения, диспареуния, дизурия, дисхезия, циклични интестинални смущения, хронична тазова възпалителна болест, инфертилитет. Заболяването може да протича и асимптомно (29-33).

### Класификация

Ендометриозата е мултиорганно заболяване с разнообразни форми. Може да бъде разпространена в различни степени. Клиничната картина е разнообразна и не корелира с тежестта на заболяването. Създадени са множество класификации, но нито една не дава ясно описание на разпространението, което да има прогностична стойност относно симптоматиката, лечението и рецидивирането (34).

Въз основа на публикуваните до момента класификационни системи се препоръчва рутинното използване на rASRM класификация (35) и стадиране при всяка оперативна интервенция с открита ендометриоза. В случаите, когато се касае за пациентки с инфертилитет като допълнение може да се използва Endometriosis Fertility Index (EFI), която има предиктивна стойност за фертилните възможности и може да бъде използвана за планиране на лечението на жени с инфертилитет (36,37) – **Ниво А, Клас IIa**

### ДИАГНОЗА

Диагнозата на ендометриозата често е късна ,по данни от различни страни между 5 и 10 години от началото на заболяването (38-40).

#### 1. Анамнеза

При наличие на един или повече от следните симптоми ендометриозата следва да бъде включена в диференциално-диагностичен план: - **Ниво С**

Дисменорея – почти всички пациентки с ендометриоза се оплакват от дисменорея (41)

Други симптоми от страна на гениталната система: диспареуния, хронична тазова болка, менометрорагия, инфертилитет

Екстрагенитални симптоми: циклична дисхезия, дизурия, хематурия, ректорагия

## 2. Физикално изследване

### 2.1. Вагинално изследване – оглед със спекулум –

- ендометриозни огнища по повърхността на PVCU, влагалищен форникс (42) – съмнение за дълбока инфилтрираща ендометриоза - **клас I, ниво B**

- отклонение на PVCU от централна позиция - резултат от сраствания или яйчникови кисти  
- **клас I, ниво С**

### 2.2. Бимануална вагино-абдоминална палпация

- аднексиални формации – съмнение за яйчникова ендометриоза (43,44) - **клас I, ниво B**

- палпация на възел във влагалищния форникс – съмнение за ДИЕ (42) – **клас I, Ниво B**

- палпаторна болезненост, ограничена подвижност на матка и аднекси – съмнение за ДИЕ, сраствания – **клас I, ниво С**

- нормалната находка не отхвърля диагнозата ендометриоза (45) – **клас I, ниво B**

### 2.3. Ректовагинална палпация

- Препоръчва се при съмнение за ДИЕ засягаща ректовагиналното пространство – **клас I, ниво С**

### 2.4. Абдоминална палпация

- Чрез абдоминална палпация се диагностицират формации в малкия таз – съмнение за яйчникова ендометриоза – **клас I, Ниво С**

- Диагностицирани раздути чревни бримки – съмнение за интестинална форма на ендометриоза, сраствания с чревни бримки – **клас I, ниво С**

## 3. Ултразвуково изследване

3.1 Трансвагинална ехография – установяват се кистозни формации, най-често с типично хомогенно, умерено ехогенно съдържимо тип „матово стъкло“; по-рядко с ехоразнородно съдържимо; задебелена и понякога неравна капсула (46). При жени със симптоми и находки както при ректовагинална ендометриоза трансвагиналната ехография е полезна за

поставянето на диагнозата – скенира се обтурирал *savum Douglasi* и задебеление, прирастнало към задна маточна стена в областта на сакроутеринните връзки и предна ректална стена, съответстващо на ендометриозен възел (47). При съмнение за ендометриоза във везикоутеринното пространство трансвагиналната ехография има висока степен на сензитивност и специфичност за поставяне на диагнозата (48).

Диагностицирането на ректовагинална ендометриоза с помощта на трансвагинална ехография се препоръчва да се извършва от ехографист с опит в диагностицирането на заболяването, тъй като сензитивността на метода зависи от квалификацията на изследващия (49).

- Препоръчва се рутинно изследване на малкия таз с трансвагинална ехография при всички пациентки със съмнение за яйчникова ендометриоза и ДТЕ засягаща ректовагиналното или везикоутеринното пространство – **клас I, ниво A**

3.2. Трансректална ехография – диагностика на ДТЕ засягаща ректовагиналното пространство, диагностика на яйчникова и ДТЕ ендометриоза при пациентки, които са *virgo intacta* (50).

- Препоръчва се изследване с трансректална ехография с цел диагностициране на яйчникова ендометриоза и ДТЕ при пациентки, които са *virgo intacta* – **клас I, ниво A**

- Препоръчва се изследване на пациентки със съмнение за ДТЕ с трансректална ехография в случаите, когато трансвагиналната ехография не е с висока достоверност за поставяне или отхвърляне на диагнозата ректовагинална ендометриоза – **клас I, ниво B**

#### 4. Лапароскопия

4.1. Конвенционална лапароскопия – диагностичната лапароскопия с биопсия и хистология е златен стандарт за диагностика на ендометриоза. Липса на стигми за ендометриоза интраоперативно е показател с висока достоверност за изключване на диагнозата. При наличие на лезии, характерни за ендометриоза, лапароскопия с биопсия и хистология е с по-висока позитивна достоверност от само диагностична лапароскопия относно поставяне на диагнозата (51). Проучванията показват, че визуалната диагноза на ендометриоза се потвърждава само в 54-67% (52). С лапароскопия може да се постави диагноза на всички форми на ендометриоза, като от значение за достоверността е опитът на хирурга и акуратното описание на находката и стадиране на заболяването (51). Лапароскопията е основен метод за диагностициране на перитонеална ендометриоза (53).

- Препоръчва се при съмнение за ендометриоза да се извърши диагностична лапароскопия с биопсия и хистология – **клас I, ниво A**

- При ексцизия на ендометриозна киста е желателно изпращане на материал за хистология с цел изключване на евентуална малигненост – **клас I, ниво C**

- При съмнение за перитонеална ендометриоза от анамнестичните данни – наличие на циклична тазова болка, дисменорея и инфертилитет с неизяснена етиология, с цел уточняване на терапевтичния план и евентуална оперативна намеса може да се предложи

извършването на диагностична лапароскопия. Терапевтичната полза от оперативна намеса при перитонеална ендометриоза с цел повишаване на фертилитета е минимална, затова извършването на диагностична лапароскопия при асимптоматични пациентки с цел изключване на ендометриоза не се препоръчва (54,55) – **клас II, ниво B**

4.2. Трансвагинална лапароскопия – дава възможност за ранна диагностика на много малки по размер лезии. По-малко инвазивна процедура от конвенционалната лапароскопия. Недостатък на метода е липсата на възможност за оглед на предния компартмент на малкия таз и липсата на възможност за биопсия и хистологичен резултат (56-58).

- При липса на изявиени симптоми на E (яйчникови кисти, суспектни за дълбоки E нодули формации) и наличие на дисменорея, циклична тазова болка и инфертилитет с неизяснена етиология, с диагностична цел може да се използва и трансвагинална лапароскопия – **клас I, ниво B**

5. ЯМР – висока сензитивност и специфичност за диагностика на ДТЕ, аденомиоза и диференциална диагноза с други патологии и туморни формации в малкия таз – яйчник, ректум, пикочен мехур, миомни възли (59-61). Ползата от ЯМР при диагностика на перитонеална ендометриоза е неясна (59).

- Използването на ЯМР с цел диагностично уточняване на ДТЕ може да влезе в съображение, особено в случаите, когато липсва възможност за ехографско изследване от опитен в областта ехографист – **клас I, Ниво B**

- ЯМР с цел диагностично уточняване на яйчникови кисти може да се назначи при съмнение в характера на кистите от ехографската находка, съмнение за придружаваща ДТЕ – **клас I, ниво B**

6. Рентгенови изследвания – препоръчват се с цел диагностично уточняване при съмнение за засягане на кух абдоминален орган при ДТЕ или големи яйчникови кисти

- Венозна урография – състояние на уретери, пикочен мехур – (62) – **клас I, ниво B**

- Иригография – дебело черво, ректум – **клас I, ниво C**

7. Други ендоскопски изследвания – при съмнение за ДТЕ имат диагностична стойност относно степента на инвазия на ендометриозните нодули към съседни органи, както и диференциално диагностична с други бенигнени и малигнени формации (63,64).

- Препоръчва се извършване на ректоколоноскопия при съмнение за засягане на чревната стена от ДТЕ с цел оценка на дълбочината на инвазия, ДД с Ту формации от чревен произход (63) - **клас II, ниво B**

- Препоръчва се извършване на цистоскопия – при съмнение за засягане на пикочен мехур от ДТЕ в дълбочина с цел оценка на степента на инвазия, както и ДД с Ту формации от пикочния мехур (64) – **клас II, ниво B**

8. Биомаркери - СА 125 често е повишен при наличие на ендометриоза, но стойността му не корелира със стадия на заболяването, както и с наличието или липса на рецидив (65,66). Завишението на СА 125 не е достатъчно специфичен маркер, което прави нерелевантно изследването му с цел диагноза на ендометриоза и диференциална диагноза с други яйникови тумори (7). Същото важи и за изследването на биомаркера HE 4 (67,68).

- Рутинно изследване на серумните нива на СА 125 и HE 4 с цел диагноза и проследяване на ендометриоза не се препоръчва – **клас I, ниво A**

## Лечение

Ендометриозата е заболяване имащо отношение към здравето и репродуктивните способности на жената. Различните методи на лечение на заболяването може да влияят върху бъдещите репродуктивни способности, степента на излекуване и отпадане на симптоматиката и честотата на рецидивите.

Препоръчва се при изготвяне на терапевтичен план при пациентки с ендометриоза да се подхожда индивидуално, като се вземат предвид възрастта, репродуктивния статус, клиничната картина и стадия на заболяването – **клас I, ниво C**

## I. Видове

### 1. Медикаментозно

Медикаментозно повлияване на ендометриозата се постига с препарати, потискащи естрогенната хормоносинтеза и процеса на овулация. Понастоящем се използват медикаменти от групите на оралните контрацептиви, прегестеронови и антипрогестеронови препарати, агонисти на GnRH, ароматазни инхибитори.

- Изборът на вида медикамент следва да се направи индивидуално, спрямо характеристиките на конкретната пациентка – симптоматика, репродуктивни планове, стадий на ендометриозата, поносимост към препарата – **клас I,**

#### 1.1. Самостоятелно приложение

-Контрол на болков синдром – **клас I, ниво A**

-Не се препоръчва приложение при настоящо желание за бременност с цел повишаване шанса за спонтанна бременност (69,70) – **клас I, Ниво A**

-Медикаментозно лечение може да се приложи преди начало на АРТ процедура за 3-6 месеца (71,72) – **клас I, Ниво A**

## 1.2. Предоперативно

Прилагането на медикаментозно лечение преоперативно не подобрява резултатите от операцията по отношение на лечение на болков синдром и инфертилитет ( 49, 73). В единични случаи на пациентки с инфертилитет и аденомиоза, при които е взето решение за оперативна редукция на аденомиозата предоперативното медикаментозно подтискане на овулацията спомага за техническото улесняване на операцията и намаляване на кръвозагубата (16-18).

- Рутинно предоперативно приложение на медикаментозно подтискане на ендометриозата не се препоръчва – **клас II, ниво A**

- В единични случаи при пациентки с аденомиоза и инфертилитет може да се приложи предоперативно медикаментозно лечение – **клас I, ниво B**

## 1.3. Постоперативно

- Продължително медикаментозно лечение с орални контрацептиви за 18-24 месеца се препоръчва за постоперативен контрол и профилактика на дисменорея и намаляване на риска от рецидив на яйчникова ендометриоза, независимо от стадия на заболяването (74-76) – **клас I, ниво A**

- След операция при напреднала ендометриоза, ендометриоза с обширно засягане на тазовия перитонеум (75) – **клас I, ниво B**

- Липса на планове за бременност непосредствено след операцията с цел профилактика на рецидив (74) – **клас I, ниво B**

- Постоперативно хормонално лечение при пациентки желаещи бременност с цел повишаване шанса за спонтанна бременност не се препоръчва (70,77,78) – **клас I, Ниво A**

Бележки:

- Приложението на ароматазни инхибитори в комбинация с GnRH агонисти, орални контрацептиви, прогестеронови или антипрогестеронови препарати може да се приложи за контрол на тазова болка при тежка ДТЕ. Поради страничните им ефекти следва да се прилагат при изчерпани други терапевтични възможности (79, 80) – **клас I, Ниво B**

- За контрол на болков синдром като продължително лечение (повече от 6 месеца) може да се използват орални контрацептиви (23,74) - клас I, Ниво B; хормонална спирала (81-83) - клас I, ниво B; прогестеронови и антипрогестеронови препарати (76) – **клас I, ниво A**

- Препоръчва се при приложение на GnRH агонисти успоредно да се прилага поддържаща хормонална терапия с орални контрацептиви с цел намаляване страничните ефекти от хипоестрогенемията и загубата на костна плътност. Не са известни данни за намаляване на ефективността на лечението при добавяне на поддържаща терапия (84-87) – **клас I, ниво A**

## 2. Хирургично

Хирургичното лечение на ендометриозата се състои в редукция до ерадикация на видимите ендометриозни огнища. Хирургично лечение може да се прилага при всички форми на ендометриоза. Видът операция може да бъде лапаротомия или лапароскопия, като двата подхода са еднакво ефективни, но лапароскопията се характеризира с по-малка постоперативна болка, по-кратък болничен престой, по-бързо възстановяване и по-добър козметичен ефект, затова обикновено е предпочитан подход (49).

- При техническа обезпеченост на лечебното заведение и обучен в областта на ендоскопската хирургия и хирургичното лечение на ендометриоза персонал се препоръчва използването на лапароскопски подход. Изборът следва да бъде съобразен и с опита и квалификацията на персонала спрямо стадия и формата на заболяването. – **клас I, ниво C**

- Видът и обема на оперативната интервенция трябва да се избират индивидуално според възрастта, репродуктивната анамнеза, клиничната картина, формата и стадия на ендометриозата - **клас I, ниво C**

- При жени с инфертилитет или желание за бъдеща репродукция водеща цел на операцията следва да бъде съхраняване на репродуктивните възможности, когато това е възможно и не застрашава здравето на жената. Желателно е оперативното лечение да се извършва от лекари с квалификация и опит в репродуктивната хирургия (7,88,89) – **клас I, Ниво B**

3. Асистиран репродуктивни техники за лечение на инфертилитет свързан с ендометриоза

3.1. Вътрематочна инсеминация (ВМИ) – може да се прилага при пациентки с начални степени на ендометриоза (I-II степен по rASRM) и проходими маточни тръби. ВМИ има по-висока успеваемост спрямо изчаквателното поведение (90). Комбинацията на овариална стимулация с ВМИ се свързва с по-добри резултати от ВМИ при спонтанна овулация (91,92). Проучване, сравняващо резултатите от ВМИ при пациентки с начална степен на ендометриоза и такива с неизяснен инфертилитет показва липса на разлика в ефективността на метода между двете групи (93).

- При пациентки с инфертилитет и ендометриоза I-II степен по r ASRM може да се приложи лечение с ВМИ, препоръчва се да е в комбинация с овариална стимулация – **клас I, Ниво B**

- При пациентки с инфертилитет и ендометриоза I-II степен по rASRM лечение с ВМИ е желателно да се приложи до 6 месеца след претърпяна оперативна интервенция – **клас I, ниво C**

3.2. Ин витро фертилизация (ИВФ) - влиянието на ендометриозата върху успеха от ИВФ не е напълно изяснен. Систематични обзори на литературата показват, че хирургичното лечение на ендометриоза не е задължителна предпоставка за постигане на бременност (94, 95), но от друга страна премахването на яйчникова ендометриоза улеснява извършването на фоликуларна пункция и намалява риска от инфекция (96). Трябва да се има предвид и макар и малкия риск от малигнизация на яйчникова ендометриозна киста (97). В случаите



на рецидив на заболяването при тежка степен на засягане, ИВФ има по-добри резултати по отношение на постигането на бременност спрямо поредна оперативна интервенция (98).

Бележки

Различните типове лечение могат да се комбинират, като се прилагат в различна последователност и схема с цел оптимизиране на лечението спрямо водещите симптоми на пациентката – клас I, ниво A

Терапевтичният план при жени с ендометриоза и инфертилитет трябва да бъде индивидуализиран, като се анализират факторите: степен и форма на ендометриозата, клинична картина, възраст, яйчников резерв, давност на инфертилитета и придружаващи фактори, свързани с инфертилитет (тубарна проходимост, мъжки фактор и др), както и желанието на пациентката (36) – **клас I, ниво A**

II. Лечение според вида ендометриоза и водещата симптоматика

1. Лечение на перитонеална ендометриоза

Различават се няколко вида перитонеални ендометриозни лезии – червени, бели, кафяви, пигментирани и непигментирани (35, 99,100), но не е изяснено дали различните форми имат различно влияние по отношение на болка, инфертилитет и ход на болестта (101).

1.1. Болков синдром и перитонеална ендометриоза

1.1.1. Хирургично лечение

Лапароскопското отстраняване на ендометриозните перитонеални лезии намалява болковия синдром (102). Разработени са различни методи на премахване – електрокоагулация, лазер вапоризация, ексцизия. По отношение на редукция на болката никой метод не е показал предимство (103, 104). Предимство на ексцизията е възможността за хистологично изследване и диагноза.

- При откриване на перитонеална ендометриоза в хода на операция лезиите следва да се премахнат с цел намаляване на болковия синдром – **клас I, ниво A**

- Могат да се използват различни начини за премахване на ендометриозните лезии, но с цел хистологично изследване и поставяне на точна диагноза е желателно да се направи ексцизия и изпращане на поне една проба – **клас I, ниво B**

1.1.2. Медикаментозно лечение

Потискането на яйчниковата дейност предизвика регресия в ендометриозните импланти. Медикаментозно повлияване на болков синдром, свързан с перитонеални ендометриозни импланти, може да се осъществи с орални контрацептиви, прогестеронови препарати и GnRH аналози (75, 105, 106). Някои проучвания показват, че GnRH аналозите имат по-голяма ефективност по отношение на повлияването на дисменорея и диспареуния (74). В две последващи проучвания продължителното приложение на прогестин (диеногест) показва сходни резултати (107, 108). При избор на подходящ медикамент следва да се

взимат предвид страничните ефекти, ефективността, наличността и цената на медикамента, както и къмплайънса на пациентката.

За медикаментозно повлияване на болков синдром, свързан с перитонеална ендометриоза се препоръчва продължителното използване на прогестагени (dienogest, cyproterone acetate, norethisterone acetate, danazol) или антипрогестеронови препарати. Благоприятният им ефект продължава дълго време след прекратяване на употребата (109). – **клас I, ниво A**

Препоръчва се използването на GnRH аналози за период от 3 до 6 месеца, като се отчитат страничните им ефекти и факта, че 3-месечния период на приложение е свързан с по-ранен рецидив на болката (110) – **клас I, ниво A**

Препоръчва се използването на орални контрацептиви за повлияване на болка при перитонеална ендометриоза за период 18-24 месеца – **клас I, ниво B**

## 1.2. Инфертилитет и перитонеална ендометриоза

### 1.2.1. Хирургично лечение

Проучванията показват, че оперативното премахване на перитонеалните импланти подобряват шанса за спонтанна бременност в сравнение с извършена само диагностична лапароскопия (111,112). Ретроспективно проучване показва повишаване на процента на имплантация, бременности и раждания от АРТ след лапароскопско премахване на перитонеалните лезии в сравнение с извършване на само диагностична лапароскопия (113). Ефективността на метода на премахване на ендометриозните импланти не е достатъчно проучена (111,112, 114).

При откриване на перитонеална ендометриоза в хода на оперативна интервенция при жена с инфертилитет се препоръчва отстраняване на видимите импланти, когато това не трябва да застрашава целостта на подлежащите и съседни органи и структури. Методът на премахването им може да се съобрази с наличната апаратура. – **клас I, ниво A**

При откриване на перитонеална ендометриоза в хода на оперативна интервенция при жена с инфертилитет и предстояща АРТ процедура се препоръчва отстраняване на видимите импланти. Поради недостатъчните доказателства за ползите, не се препоръчва извършването на диагностична лапароскопия с цел диагностициране и лечение на лека степен на ендометриоза рутинно преди започване на АРТ процедура при всяка жена. – **клас I, ниво C**

### 1.2.2. Медикаментозно лечение

Потискането на овулацията с медикаменти постоперативно не подобрява шанса за спонтанна бременност (73).

Не се препоръчва хормонално лечение при жени с инфертилитет и перитонеална ендометриоза – **клас I, ниво A**

## 2. Лечение на овариална ендометриоза

Между 20 и 50% от всички жени с ендометриоза имат овариална форма (115). Диагнозата се поставя с различни методи, като рутинното трансвагинално ултразвуково изследване е метод на избор поради високата сензитивност и специфичност – детекция на структура с типична ехогенност тип „матово стъкло“ (116).

### 2.1. Лечение на болков синдром при овариална ендометриоза

#### 2.1.1. Хирургично лечение

Най-ефективния метод за лечение на овариалната ендометриоза е хирургичното ѝ отстраняване. Метод на избор е оперативната лапароскопия (117). Методът на премахване на ендометриозната киста е от съществено значение - редица проучвания показват, че ексцизията на капсулата е най-ефективният метод в сравнение с отварянето и дренирането и с аблация на капсулата по отношение на рецидивирание на болестта (118,119). Само отварянето и дренирането на кистата се свързва с 80% рецидив в рамките на 6 месеца (120, 121), като постоперативното приложение на GnRH аналог не подобрява ефективността (122).

За лечение на жени с овариална ендометриоза и болков синдром метод на първи избор е лапароскопската ексцизия на яйчниковата киста. – **клас I, ниво A**

При жени със завършени репродуктивни планове и болков синдром свързан с тежка степен на яйчникова ендометриоза, рецидивираща форма, неповлияваща се от консервативно лечение или съмнение в диференциалната диагноза, може да се обсъди извършването на едностранна аднексектомия или хистеректомия с двустранна аднексектомия – **клас II, ниво C**

#### 2.1.2. Медикаментозно лечение

Самостоятелното медикаментозно лечение при овариална ендометриоза не е ефективно (7). Преоперативното приложение на GnRH аналози може да доведе до намаляване на размера на кистата. Спорен остава въпроса за ползите спрямо операцията (123, 124).

Постоперативното приложение на GnRH аналози не компенсира непълната операция (78). Някои проучвания показват намаление на рецидивите при постоперативно приложение на орални контрацептиви и прогестеронови препарати (125-128).

След оперативно премахване на яйчникова ендометриоза се препоръчва приложението на орални контрацептиви или прогестеронови препарати като вторична превенция на болков синдром и рецидиви – **клас I, Ниво A**

## 2.2. Инфертилитет и яйчникова ендометриоза

### 2.2.1. Хирургично лечение

Ексцизията на капсулата на яйчниковата ендометриоза по време на операция при жени с инфертилитет подобрява шанса за спонтанна бременност в сравнение с аблацията ( 118). При пациентки със средна и тежка степен (яйчникови кисти над 3 см) проучванията показват постигане на 52-69% бременности след оперативно лечение (129, 130), като резултатите са много по-високи в сравнение с процента постигнати бременности (33% за средна, 0% за тежка степен) при изчаквателно поведение (131). От друга страна ексцизията на ендометриозна капсула засяга значително яйчниковия резерв, което може да се окаже решаващо за бъдещите репродуктивни възможности на жената (132-138). Опитът на хирурга също има значение за този процес (139). Ефектът от премахване на яйчниковата ендометриоза като подготовка за АРТ е неясен. Проучванията показват липса на значителна разлика в процента постигнати бременности в сравнение с АРТ при наличие на ендометриоза (94,95). Такива резултати показват и проучванията с кисти над 3 см (94,118, 140). Премахването на ендометриозна киста би могло да улесни въвеждането на иглата при фоликуларна пункция и да намали риска от инфекция. Под внимание трябва да се вземе и много рядката възможност за малигнизация на кистата ( 96,97). При рецидив на болестта лечението на инфертилитета с АРТ процедура дава много по-добри резултати относно процента бременности в сравнение с реоперацията (98).

При наличие на яйчниковата ендометриоза и инфертилитет може да се обсъди оперативно лечение с цел постигане на спонтанна бременност. Под внимание трябва да се вземат индивидуалните особености на пациентката – предшестващи операции, възраст, яйчников резерв, придружаваща клинична симптоматика. - **клас I, ниво B**

При наличие на допълнителни фактори причиняващи инфертилитет, които налагат извършването на АРТ процедура (тубарна непроходимост, мъжки фактор и др) рутинното премахване на яйчниковата ендометриоза като подготовка за ИВФ не се препоръчва – **клас I, ниво A**

При наличие на яйчниковата ендометриоза при жени насочени за АРТ процедура оперативно премахване на ендометриозна киста може да се обсъди в случаите на изявен болков синдром, риск от фоликуларна пункция, съмнение в диференциалната диагноза. Решението трябва да бъде взето от пациентката след обсъждане на рисковете и ползите от операцията – **клас I, Ниво C**

При рецидив на яйчниковата ендометриоза ИВФ е препоръчителен метод на избор за лечение на инфертилитет – **клас I, ниво B**

### 2.2.2. Медикаментозно лечение

Данните показват липса на полза от хормонално лечение при жени с инфертилитет и яйчниковата ендометриоза, независимо от големината ѝ (70, 73).

Приложението на хормонално лечение при жени с инфертилитет и яйчниковата ендометриоза не се препоръчва – **клас I, ниво A**

## 3. Дълбока тазова ендометриоза

ДТЕ се свързва със засягане на ректовагиналният септум, влагалищните сводове, ретроперитонеалното пространство, черва, уретер и пикочен мехур. Изявява се с разнообразна симптоматика в зависимост от засегнатите структури (141, 142). При засягане на уретера клиничната картина на пациентките са асимптомни и може да се развие хидронефроза, която да доведе до „тиха“ загуба на бъбрек (143).

### 3.1. Болков синдром при дълбока тазова ендометриоза

#### 3.1.1. Хирургично лечение

Метод на избор при болков синдром свързан с ДТЕ е резекция на ендометриозните лезии с достигане на свободни ръбове от всички страни (144-147). Резекцията на ДТЕ оказва благоприятен ефект върху качеството на живот на жените (148). Поради полиорганното засягане от болестта от съществено значение е екзактната предоперативна диагностика по отношение на разпространението и степента на засягане, както и по преценка осигуряването на мултидисциплинарен екип при планиране на операция на ДТЕ засягаща екстрагенитални органи. Наличието на хидронефроза е абсолютна индикация за оперативна интервенция и предоперативна оценка подготовка от уролог (149). Въпреки ползите от радикалната резекция налице е значителна коморбидност и големи постоперативни усложнения, особено в случаите на сигнификантно засягане на черва (150-152). Общият интраоперативен процент усложнения е 2,1, а постоперативни усложнения се срещат в 13,9%, от които 9,5% леки и 4,4% сериозни (153). Най-често тежките усложнения са свързани със сегментна резекция на черва - до 24 % от всички усложнения (147, 154-156). Високият процент усложнения е неприемлив за лечение на доброкачествено заболяване, поради това са разработени т.нар. “shaving” техника, при която се запазва целостта на червото (157) и техника на дисковидна резекция на стената (158), които се свързват със значително по-нисък процент усложнения (159, 160). Дългосрочни постоперативни усложнения на операция за ДТЕ могат да бъдат ректовагинална фистула и ректална дисфункция (161), атония на пикочния мехур (162). Постоперативни рецидиви след резекция се наблюдават в 14% (146).

За намаляване на болковия синдром при ДТЕ, редукия на екстрагениталните оплаквания и подобряване на качеството на живот на пациентите може да се приложи оперативното лечение чрез резекция на ДТЕ в максимален възможен обем – **клас I, ниво A**

При избора на обем на операцията следва да се преценят индивидуалните особености на пациентката – възраст, репродуктивни планове, субективни оплаквания, предшестващи операции. Препоръчва се обема на лечение да бъде съобразен с ползите и рисковете за пациентката, които да й бъдат разяснени – **клас I, ниво C**

Препоръчва се оперативното лечение да се извършва от подготвен в областта на ДТЕ гинеколог с възможност за формиране на мултидисциплинарен екип. При откриване на ДТЕ интраоперативно без предварителна диагноза, при липса а подготовка за извършване на операция в пълен обем се препоръчва ограничаването на оперативната интервенция до диагностична относно ДТЕ (163) - **клас I, Ниво B**

Не се препоръчва оперативно лечение на асимптоматична ДТЕ поради риска от усложнения (164-167) – **клас III, ниво B**

Препоръчва се проследяването на асимптоматична ДТЕ да включва ултразвуково сканиране на бъбреците двустранно за изключване на хидронефроза – **клас I, ниво B**

### 3.1.2. Медикаментозно лечение

Ползата от прилагането на GnRH аналози пре- и постоперативно не е доказана (73,78). Въпреки това медикаментозно лечение може да се приложи при липса на възможност за операция, отказ на пациентката или продължаваща постоперативна симптоматика. Ефект може да се очаква само по време на прилагането на терапията, затова е уместно тя да е за продължително време.

Препоръчва се самостоятелно медикаментозно лечение на ДТЕ в случаи липса на възможност за операция или при отказ от оперативно лечение на пациентката. – **клас I, ниво B**

Препоръчва се използването на орални контрацептиви, прогестеронови препарати и НСПВС за продължителен период от време – **клас I, ниво B**

Препоръчва се лечение с GnRH аналози в рамките на 6 месеца, с допълнителна естрогено-прогестеронова поддръжка – **клас I, ниво B**

Само в случаи, рефрактерни на класическата терапия се препоръчва добавянето на ароматазни инхибитори към орални контрацептиви или прогестеронови препарати, поради техните странични ефекти – **клас II, ниво B**

Препоръчва се прилагането на прогестеронов ВМП, наблюдавани са редукция на болката и ректовагинални ендометриозни възли (168) – **клас I, ниво B**

## 3.2. Лечение на ДИЕ и инфертилитет

### 3.2.1 Хирургично лечение

Липсват литературни данни за големи рандомизирани проучвания по отношение на ползата от оперативно лечение на ДИЕ за постигането на спонтанна бременност. Няколко малки серии показват повишаване на процента спонтанни бременности след ексцизия на ДИЕ (169-171, 177). Проучване сравняващо оперативния достъп показва значително по-добри резултати след лапароскопия в сравнение с операция извършена чрез лапаротомия по отношение на постигнатите спонтанни бременности (172). Друго проучване показва липса на разлика по отношение на репродукцията след ексцизия на ДИЕ в сравнение с ексцизия само на повърхностните перитонеални лезии, което се свързва със значително по-малък морбидитет (173). По отношение на оперативното лечение на ДИЕ преди АРТ проучванията показват противоречиви резултати. В две серии не се наблюдава полза от ексцизията на ДИЕ (174, 175), докато други проучвания показва значително по-високи резултати от АРТ след оперативно лечение (176, 177).

- Препоръчва се оперативното лечение на ДИЕ да се извършва от специалист с опит в областта на репродуктивната хирургия и възможност за мултидисциплинарен екип – **Клас I, Ниво B**

- При жени с инфертилитет и ДИЕ може да се обсъди оперативно лечение с цел подобряване условията за настъпване на спонтанна бременност – **Клас I, Ниво B**

- Желателна е пълната ексцизия на ендометриозните лезии, но при висок риск от периперативни усложнения може да се извърши частична ексцизия – **Клас I, Ниво C**

- Препоръчва се оперативния достъп да бъде лапароскопски – **Клас I, Ниво C**

- Не се препоръчва рутинно оперативно лечение на ДИЕ като подготовка за АРТ поради липса на достатъчно данни за ползите от него и съществуващия риск от усложнения и намаляване на яйчниковия резерв – **Клас I, Ниво B**

- Оперативно лечение преди АРТ може да се обсъди при наличие на придружаващи симптоми или след неуспешни АРТ процедури - **Клас I, Ниво C**

### 3.2.2. Медикаментозно лечение

В литературата липсват проучвания за ефекта на медикаментозното лечение конкретно при жени с ДИЕ и инфертилитет. Наличието на ДИЕ означава наличие на стадий III-IV по rASRM. Проучвания за тези стадии показват липса на ефективност на приложението на постоперативно медикаментозно лечение с цел постигане на спонтанна бременност (78). Липсват данни за ефекта от самостоятелно медикаментозно лечение върху процента спонтанни бременности. Потискане на овулацията като подготовка за АРТ показва добри резултати по отношение на процента бременности (71).

- Препоръчва се приложение на медикаментозно лечение с агонисти на GnRH за 3-6 месеца при жени с инфертилитет и ДИЕ като подготовка за АРТ, самостоятелно или след оперативно лечение – **Клас I, Ниво B**

## 4. Аденомиоза

Аденомиоза представлява инфилтрация на миометриума с ендометриози клетки. Основните симптоми са менометрорагия с болков синдром и инфертилитет (178). Характеризира се с удебеляване на маточната стена. Основните форми биват фокална и дифузна.

### 4.1. Лечение на болков синдром и менометрорагия

#### 4.1.1.

Класическо лечение при жени с приключени репродуктивни планове е хистеректомия (179). Поради рядкото засягане на маточната шийка се допуска и извършването на супрацервикална хистеректомия (180). Въпреки това трябва да бъде извършвана с внимание поради риска от рецидив в цервикалния чукан или ректовагиналният септум(181). При наличие на съпътстваща ендометриоза ефекта на хистеректомията по отношение на

болковия синдром може да бъде непълен ( 182-184). При жени желаещи запазване на матката извършването на аденомиомектомия при фокална форма и циторедуктивна операция при дифузна форма сигнификантно повлиява менометрорагията и болковия синдром (185). Като алтернатива на хистеректомията може да се извърши хистероскопска ендометриална аблация и резекция. Резултатите от операцията са несигурни ,но редуцират шанса за хистеректомия с около 30 % (186). Успехът на процедурата е обратно пропорционален на дълбочината на инвазия на миометриума (187). Друг подход за лечение при жени със симптоматична аденомиоза е емболизация на утеринната артерия. В около 75% се постига редукция на кървенето и болката(188,189). В последните години се прилага високо интензивен фокусиран ултразвук (HIFU) за аблация на аденомиоза. Проучвания докладват редукция на дисменореята в около 85% и на кървенето с 80% без съществени постоперативни усложнения (190). Няколко фактора са от значение за успеха на процедурата – дебелина на коремната стена, големина и локализация на аденомиозата и нейното кръвоснабдяване (191). Данните за ефекта на HIFU върху забременяването са оскъдни и ограничени главно до единични случаи (192). В съображение при прилагане на HIFU на жени в репродуктивна възраст влизат и риска от странични ефекти засягащи фертилността – инцидентно попадане на лъча върху яйчника, което би имало сериозни негативни последици върху яйчниковия резерв, липса на изследвания на ендокринни промени, които биха могли да са свързани с аблацията, ултразвуковото облъчване на ендометриума, което може да наруши архитектурата му и да намали имплантационните му възможности, нарушението на миометралната архитектура след дегенерация на аденомиозните участъци (193, 194).

- При жени със завършени репродуктивни планове като дефинитивно лечение на менометрорагия и болков синдром се препоръчва извършването на хистеректомия. Решението за оперативния достъп и обем следва да се вземе индивидуално спрямо конкретния пациент и възможностите на хирурга – **Клас I, Ниво A**

- По време на извършването на хистеректомия хирургът следва да направи щателен оглед за съпътстващи ендометриозни лезии, които да бъдат премахнати с цел намаляване честотата на рецидивите. При напреднал стадий на ендометриоза при постменопаузални пациентки може да се обсъди премахване на яйчниците след разяснение на ползите, страничните ефекти и рисковете от операцията – **Клас I, Ниво B**

- При жени желаещи бъдеща бременност може да се предложи консервативно оперативно лечение – **Клас I, Ниво A**

- При жени контраиндицирани или отказващи хистеректомия като алтернатива може да се извърши хистероскопска аблация/резекция на ендометриума след обсъждане на възможността за рецидив – **Клас II, Ниво B**

- Като алтернатива на оперативното лечение може да се предложи емболизация на утеринните артерии. Препоръчва се манипулацията да се предлага само на жени със завършени репродуктивни планове поради неясния ефект върху протичането на последваща евентуална бременност – **Клас II, Ниво B**



- Неинвазивно повлияване на симптоматиката може да се постигне чрез прилагане на HIFU. Препоръчва се метода да се прилага на жени със завършени репродуктивни функции поради недостатъчните данни за ефекта на метода върху фертилността и бременността – **Клас I, Ниво B**

#### 4.1.2. Медикаментозно лечение

Повлияване на симптоматиката се постига с хормонални медикаменти, предизвикващи продължителна аменорея. Те могат да се прилагат както самостоятелно, така и след косервативно и оперативно лечение.

- Препоръчва се прилагане на GnRH агонисти за 3-6 месеца с прилагане на допълнителна хормонална терапия за повлияване на страничните ефекти. По-продължителното лечение следва да се ограничи само до пациентки рефрактерни на друг вид терапия (196, 197) – **Клас II, Ниво B**

- За редуциране на симптоматична аденомиоза може да се прилагат медикаменти от групата на прогестините като се разясняват на пациентките страничните ефекти на отделните препарати (198-203) – **Клас I, Ниво A**

- Препоръчва се прилагането на левоноргестрел-отделяща вътрематочна система като сигурен и ефективен метод за редуциране на симптоматична аденомиоза и алтернатива на оперативното лечение (204-206). За 3-годишен период при 72% от пациентките се постига задоволително купиране на симптомите (207). Ефективността на ВМС е обратнопропорционална на обема на матката (208) – **Клас I, Ниво A**

- Препоръчва се прилагането на левоноргестрел-отделяща ВМС след хистероскопска аблация/резекция на ендометриума. Комбинацията дава по-добри резултати (186,209) - **Клас I, Ниво B**

- Ефектът на ОК върху аденомиозата не е изследван . Теоретично механизмите им на действие и клиничния опит показват, че тяхното прилагане би могло да има благоприятен ефект върху симптоматиката. Препоръчва се прилагането им да се извършва по преценка.– **Клас I, Ниво C**

#### 4.2. Лечение на инфертилитет

Аденомиозата причинява инфертилитет по няколко различни механизми. Нарушението и задебелението на Junctional Zone (JZ) на миометриума засяга контрактилността му и намалява имплантационния потенциал (210, 211), причинява анормална секреция на редица имплантационни маркери (212-215), установяват се повишени концентрации на свободни радикали в матката (216, 217). Наличието на аденомиоза влияе негативно върху изхода от АРТ (218, 219).

#### 4.2.1. Хирургично лечение

Целта на консервативните оперативни техники е да бъде отстранена максимално количество аденомиозна тъкан като се съхрани функционален ендометриум. Описани са различни техники на циторедуктивни операции с различен достъп (220-228). Спонтанни бременности след операция на пациентки с инфертилитет настъпват в 6-20%, а бременности от АРТ се регистрират в 6-22% (229). Липсва сигнификантна разлика в резултатите при различните оперативни техники (229). Комбинацията на оперативно лечение с постоперативно приложение на GnRH агонисти се свързва с по-висок процент постигнати бременности (229). Рискът от руптура на матката по време на бременност след циторедуктивна операция за аденомиоза е около 6% (230). Липсва сигнификантна разлика в честотата на акушерските усложнения между различните оперативни техники и начини на достъп (231). Възрастта на жената и формата на аденомиозата са определящи фактори за ефективността на операцията (232). Аденомиозни крипти и кисти в близост до ендометриума могат да се третират чрез хистероскопска аблация. Данните показват подобрене на фертилността след тази операция (233). Други техники като емболизация на утеринната артерия и HIFU при пациентки с инфертилитет са докладвани само в единични случаи. Поради теоретичната вероятност от акушерски усложнения прилагането им при такива пациентки следва да се ограничи (232).

- При пациентки с аденомиоза и инфертилитет с цел постигане на спонтанна бременност при липса на други фактори може да се обсъди циторедуктивна операция последвана от медикаментозно лечение с GnRH агонисти за 3-6 месеца след обсъждане на риска от възникване на акушерски усложнения – **Клас I, Ниво B**

- Препоръчва се оперативно лечение с цел постигане на спонтанна бременност да се прилага предимно при пациентки до 38 годишна възраст – **Клас I, Ниво B**

- При пациентки подлежащи на АРТ не се препоръчва рутинно оперативно лечение - **Клас I, Ниво B**

- Циторедуктивна операция като подготовка за АРТ следва да се обсъди в индивидуални случаи при неуспех от консервативното лечение или при придружаваща симптоматика – **Клас I, Ниво B**

- Препоръчва се оперативното лечение на пациентки подложени на АРТ да се извършва след контролирана овариална хипертимулация и замразяване на ембриони и да бъде последвано от лечение с GnRH аналози, след което да се извърши размразен ембриотрансфер – **Клас I, Ниво B**

#### 4.2.2. Медикаментозно лечение

Проучванията показват, че самостоятелното приложение на GnRH агонисти при пациентки с аденомиоза и инфертилитет може да подобряват шанса за бременност (234, 235).

Комбинирането на пре- или постоперативно приложение на GnRH агонисти с циторедуктивна операция повишава допълнително шанса за спонтанна бременност (236-240). Приложението на GnRH преди АРТ подобрява резултатите (241,242). При сравнение

на различните видове стимулационни протоколи по-добри резултати се постигат при използване на дълъг протокол (243).

- При пациентки с инфертилитет и малки огнища на аденомиоза може да се обсъди приложението на GnRH агонисти с цел подобряване фертилността – **Клас I, Ниво A**

- При пациентки подложени на циторедуктивна операция се препоръчва постоперативното приложение на GnRH аналози – **Клас I, Ниво A**

- Препоръчва се приложението на GnRH агонисти като подготовка за АРТ при пациентки с аденомиоза – **Клас I, Ниво A**

- При планиране на АРТ може да се обсъди използването на дълъг протокол за овариална стимулация – **Клас I, Ниво B**

## 5. Ендометриоза и малигненост

Злокачествени тумори могат да произлязат от ендометриозни лезии. Около 80% от тях са злокачествени новообразувания на яйчника, а 20% са екстрагонадни (244, 245). Според едно проучване общият риск за малигнизация при ендометриоза е 2,5% (246).

Хистологично туморите са предимно ендометроидни и светлоклетъчни (247). Рискови фактори са ендометриома над 9 см, менопауза, хиперестренизъм, наличие на ендометриозна киста от млада възраст (248-250).

- Липсват категорични данни за повишаване на общата заболеваемост от злокачествени тумори при пациентки с ендометриоза. Завишаването на процента на яйчникови тумори е много малък спрямо общата популация – **Клас I, Ниво C**

- Не се препоръчва промяна в поведението при лечение на пациентки с ендометриоза в репродуктивна възраст по отношение на риска от малигнизация – **Клас I, Ниво C**

- При пациентки в менопауза се препоръчва внимателно изследване в диференциално-диагностично отношение – **Клас I, Ниво C**

## Книгопис

1. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E, ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod 2005;20:2698–2704

2. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertility and Sterility; Volume 98, Issue 3, 2012, Pages 591-598, ISSN 0015-0282, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.031>.

3. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:511–519.
4. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235–258.
5. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009; 92:68–74.
6. 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.
7. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, et al. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version - AWMF Registry No. 015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(12):1104–1118. doi:10.1055/s-0034-1383187
8. Noble LS. et al. (1996) Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 174-179
9. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of the endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422
10. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* 1927; 3: 93–109
11. Meyer R. Über den Stand der Frage der Adenomyositis, Adenomyome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zentralbl Gynäkol* 1919; 36: 745–750
12. Halban, J. (1924) Hysteroadenosis metastatica. *Wien. Klin. Wsch.*, 37, 1205-1206.
12. Seli E, Arici A: Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems. *Semin Reprod Med* 21:135, 2003
13. Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2009 Oct;15(10):587-607.
14. Simpson J, Elias S, Malinak LR, et al. A Heritable aspect of endometriosis: genetic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 137:327–331.
15. Di W, Guo SW. The search for genetic variants predisposing women to endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19:395–401.
16. Mohammad Reza Razzaghi, Mohammad Mohsen, Mazloomfard and Anahita Ansari Jafari. *Endometriosis; Endometriosis – basic concepts and current research trends, 2012*
17. Albrecht H. Die Endometriose. In: Seitz L, Amreich AI, Hrsg. *Biologie und Pathologie des Weibes.* Bd. IV. Berlin, Innsbruck, München, Wien: Urban & Schwarzenberg; 1955: 190–288

18. Koninckx P R, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie F J. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, where as deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991; 55:759–765.
19. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, Vacher-Lavenu MC, Dubuisson JB. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod*. 2003;18(1):157-61.
20. Lucidi RS, Witz CA, Chrisco M, Binkley PA, Shain SA, Schenken RS. A novel in vitro model of the early endometriotic lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on the source of endometrial cells. *Fertil Steril* 2005;84:16–21.
21. Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996;65:925–30.
22. Kats R, Collette T, Metz CN, Akoum A. Marked elevation of macrophage migration inhibitory factor in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:69–76.
23. Wu MH, Sun HS, Lin CC, Hsiao KY, Chuang PC, Pan HA, et al. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2002;8:1103–10.
24. Asante A, Taylor RN. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol* 2011;73:163–82.
25. Laschke MW, Giebels C, Menger MD. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Hum Reprod Update* 2011;17:628–36.
26. Kyama CM, Overbergh L, Debrock S, Valckx D, Vander Perre S, Meuleman C, et al. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2006;85:1667–75.
27. Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 1988;50:573–9.
28. Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, Iwabe T, Onohara Y, Tanikawa M, et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:593–7.
29. 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;115:1382–1391.
30. Bellelis P, Dias JA Jr, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrao MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:467–471.

31. Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M, Manuzzi L, Savelli L, Frasca C, Venturoli S. Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:695–699.
32. Thomassin I, Bazot M, Detchev R, Barranger E, Cortez A, Darai E. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1264–1271.
33. Lemaire GS. More than just menstrual cramps: symptoms and uncertainty among women with endometriosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004;33:71–79.
34. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:213–220.
35. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817–821.
36. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010;94:1609–1615.
37. Johnson NP, et al. World Endometriosis Society Consensus on the Classification of Endometriosis. *Hum Reprod* 2017;32:315–324
38. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:1296–1301.
39. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011; 96:366–373 e368.
40. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, Tammaa A, Salzer H. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012;27:3412–3416.
41. Siedentopf F, Hrsg. Chronischer Unterbauchschmerz der Frau. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Berlin: Verlag S. Kramarz; 2009
42. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:1825–1833.
43. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76:929–935.

44. Condous G, Van Calster B, Van Huffel S, Lam A. What is the value of preoperative bimanual pelvic examination in women undergoing laparoscopic total hysterectomy? *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:334–338.
45. Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H, Dousset B. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:115–119.
46. 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;20:630–634.
47. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:257–263.
48. Bazot, M. Thomassin, I. Hourani, R.,Cortez, A., Darai, E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis; *Ultrasound Obstet Gynecol* vol 24, issue 2; <https://doi.org/10.1002/uog.1108>; doi:10.1002/uog.1108
49. G.A.J. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker, C. Calhaz-Jorge, T. D'Hooghe, B. De Bie, O. Heikinheimo, A.W. Horne, L. Kiesel, A. Nap, A. Prentice, E. Saridogan, D. Soriano, W. Nelen, ESHRE guideline: management of women with endometriosis , *Human Reproduction*, Volume 29, Issue 3, March 2014, Pages 400–412, <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>
50. Bazot M, Lafont C, Rouzier R et al. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92: 1825–1833
51. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004;111: 1204–1212.
52. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF; *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Jun; 184(7):1407-11; discussion 1411-3
53. Garry R. The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 299–30
54. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217–22.
55. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosi. *Hum Reprod* 1999;14:1332–4.
56. Ivo Brosens, Stephan Gordts, Rudi Campo, Transvaginal hydrolaparoscopy but not standard laparoscopy reveals subtle endometriotic adhesions of the ovary, *Fertility and Sterility*, Volume 75, Issue 5, 2001, Pages 1009-1012, ISSN 0015-0282,

[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)01702-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01702-2).

57. Stephan Gordts, Rudi Campo, Ivo Brosens, Office transvaginal hydrolaparoscopy for early diagnosis of pelvic endometriosis and adhesions, *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, Volume 7, Issue 1, 2000, Pages 45-49, ISSN 1074-3804,

[https://doi.org/10.1016/S1074-3804\(00\)80008-0](https://doi.org/10.1016/S1074-3804(00)80008-0).

58. Campo R, Gordts S, Rombauts L, Brosens I. Diagnostic accuracy of transvaginal hydrolaparoscopy in infertility. *Fertil Steril*. 1999 Jun;71(6) 1157-1160. doi:10.1016/s0015-0282(99)00148-x. PMID: 10360929.

59. Stratton P, Winkel C, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Hearn-Stokes R, Heo S, Merino M, Nieman LK. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003;79:1078–1085.

60. Luciana Pardini Chamié, Roberto Blasbalg, Ricardo Mendes Alves Pereira, Gisele Warmbrand, and Paulo Cesar Serafini. Findings of Pelvic Endometriosis at Transvaginal US, MR Imaging, and Laparoscopy. *RadioGraphics* 2011 31:4, E77-E100

61. Luciana Pardini Chamié, Ricardo Mendes Alves Pereira, Alysson Zanatta, and Paulo Cesar Serafini. Transvaginal US after Bowel Preparation for Deeply Infiltrating Endometriosis: Protocol, Imaging Appearances, and Laparoscopic Correlation. *RadioGraphics* 2010 30:5, 1235-1249

62. PATEL, A. , THORPE, P. , RAMSAY, J. W., SHEPHERD, J. H., KIRBY, R. S. and HENDRY, W. F. (1992), Endometriosis of the Ureter. *British Journal of Urology*, 69: 495-498. doi:10.1111/j.1464-410X.1992.tb15595.x

63. Roman H, Ness J, Suci N et al. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod* 2012; 27: 3440–3449

64. Manuel Pérez-Utrilla Pérez, Alfredo Aguilera Bazán, José María Alonso Dorrego, Alicia Hernández, Manuel Girón de Francisco, Mario Martín Hernández, Javier de Santiago, Javier de la Peña Barthel, Urinary Tract Endometriosis: Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Aspects, *Urology*, Volume 73, Issue 1, 2009, Pages 47-51, ISSN 0090-4295,

<https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.08.470>.

65. May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update* 2011;17:637–653.

66. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, BongersMY, van der Veen F, Bossuyt PM. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101–1108.



67. Lenhard M, Stieber P, Hertlein L et al. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 2081–2088
68. Zheng H, Gao Y. Serum HE4 as a useful biomarker in discriminating ovarian cancer from benign pelvic disease. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1000–1005
69. Hughes E, Fedorkow D, Collins J et al. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Syst Rev Cochrane Library, Issue 1*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2005
70. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000155.
71. 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:CD004635.
72. Rickes D, Nickel I, Kropf S et al. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 757–762
73. Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong Y. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003678.
74. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75–79.
75. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008475.
76. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD002122.
77. Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong Y. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* bussaca2004:CD003678.
78. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III–IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16:2399–2402
79. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:89.
80. 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;115:818–822.
81. Gomes MK, Ferriani RA, Rosa e Silva JC, Japur de Sa Rosa e Silva AC, Vieira CS, Candido dos Reis FJ. The levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometriosis staging. *Fertil Steril* 2007;87:1231–1234.

82. Ferreira RA, Vieira CS, Rosa ESJC, Rosa-e-Silva AC, Nogueira AA, Ferriani RA. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with the GnRH analogue. *Contraception* 2010; 81:117–122.
83. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa ESJC, Podgaec S, Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:1993–1998.
84. Makarainen L, Ronnberg L, Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis. *Fertil Steril* 1996;65:29–34.
85. Bergqvist A, Jacobson J, Harris S. A double-blind randomized study of the treatment of endometriosis with nafarelin or nafarelin plus norethisterone. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:187–194.
86. Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S, Uryan I, Buhur A, Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:40–45.
87. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA, Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69:1056–1062.
88. Hsing-Tse Yu, Hong-Yuan Huang, Yung-Kuei Soong, Chyi-Long Lee, Angel Chao, Chin-Jung Wang. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas: surgeons' experience may affect ovarian reserve and live-born rate in infertile patients with in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 152, Issue 2, 2010, Pages 172-175, ISSN 0301-2115, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.05.016>.
89. Chiara Perono Biacchiardi, Luisa Delle Piane, Marco Camanni, Francesco Deltetto, Elena Maria Delpiano, Gian Luigi Marchino, Gianluca Gennarelli, Alberto Revelli, Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons, *Reproductive BioMedicine Online*, Volume 23, Issue 6, 2011, Pages 740-746, ISSN 1472-6483, <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.07.014>.
90. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8–12.
91. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993;82:780–786.

92. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 1999 Jan 21;340(3):177–183.
93. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D’Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006;86:566–571.
94. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N et al. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD008571
95. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA et al. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 92: 75–87
96. Moini A, Riazi K, Amid V et al. Endometriosis may contribute to oocyte retrieval-induced pelvic inflammatory disease: report of eight cases. *J Assist Reprod Genet* 2005; 22: 307–309
97. Matalliotakis I, Mahutte NG, Koukoura O et al. Endometriosis-associated stage IA clear cell ovarian carcinoma in a woman with IVF-ET treatments in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 184–186
98. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R et al. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1996; 65: 791–795
99. Jansen RP, Russel P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathological definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1154–1159
100. Nisolle M, Casanas-Roux BS, Anaf V et al. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 59: 681–684
101. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomised, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2000; 74: 24–30
102. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D et al. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD001300
103. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83: 1830–1836.
104. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010;94:2536–2540.

105. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2011; 95: 1568–1573
106. Zupi E, Marconi D, Sbracia M et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004; 82: 1303–1308
107. Harada T, Momoeda M, Taketani Y et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 675–681
108. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 633–641
109. Petraglia F, Hornung D, Seitz C et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 167–173
110. Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA et al. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 1995; 63: 955–962
111. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001398
112. Nowroozi K, Chase JS, Check JH, Wu CH. The importance of laparoscopic coagulation of mild endometriosis in infertile women. *Int J Fertil* 1987; 32:442–444.
113. Opoien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 2011;23:389–395.
114. Chang FH, Chou HH, Soong YK, Chang MY, Lee CL, Lai YM. Efficacy of isotopic  $^{13}\text{CO}_2$  laser laparoscopic evaporation in the treatment of infertile patients with minimal and mild endometriosis: a life table cumulative pregnancy rates study. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4:219–223.
115. Hudelist G, Keckstein J. Die Wertigkeit der Vaginalsonographie in der präoperativen Diagnostik der Adenomyose und tief infiltrierenden Endometriose. *praxis* 2009; 98: 603–607
116. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF et al. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 1018–1024
117. Busacca M, Fedele L, Bianchi S et al. Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. *Hum Reprod* 1998; 13: 2271–2274

118. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD004992.
119. Carmona F, Martinez-Zamora MA, Rabanal A, Martinez-Roman S, Balasch J. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *Fertil Steril* 2011;96:251–254.
120. 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: 105–110
121. Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of endometriomas by excision and fenestration. *Fertil Steril* 1999; 72: 322– 324
122. Vercellini P, Vendola N, Bocciolone L et al. Laparoscopic aspiration of ovarian endometriomas. Effect with postoperative gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *J Reprod Med* 1992; 37: 577–580
123. Donnez J, Nisolle M, Gillet N et al. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996; 11: 641–646
124. Muzii L, Marana R, Caruana P et al. The impact of preoperative gonadotropin- releasing hormone agonist treatment on laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* 1996; 65: 1235–1237
125. Muzii L, Maneschi F, Marana R et al. Oral estroprogestins after laparoscopic surgery to excise endometriomas: continuous or cyclic administration? Results of a multicenter randomized study. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 173–178
126. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 93: 52–56
127. Takamura M, Koga K, Osuga Y et al. Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision. *Hum Reprod* 2009; 24: 3042–3048
128. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005072.
129. Olive DL, Stohs GF, Metzger DA, Franklin RR. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1985;44:35–41.
130. Nezhat C, Crowgey S, Nezhat F. Videolaseroscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility. *Fertil Steril* 1989;51:237–240.

131. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006;21:2679–2685.
132. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod*. 2003 Nov;18(11):2450–2453
133. Michio Kitajima, Sylvie Defrère, Marie-Madeleine Dolmans, Sebastien Colette, Jean Squifflet, Anne Van Langendonck, Jacques Donnez,
134. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis, *Fertility and Sterility*, Volume 96, Issue 3, 2011, Pages 685-691, ISSN 0015-0282, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.064>.
135. Edgardo Somigliana, Nicola Berlanda, Laura Benaglia, Paola Viganò, Paolo Vercellini, Luigi Fedele,
136. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications, *Fertility and Sterility*, Volume 98, Issue 6, 2012, Pages 1531-1538, ISSN 0015-0282, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.009>.
137. Linnea R. Goodman, Jeffrey M. Goldberg, Rebecca L. Flyckt, Manjula Gupta, Jyoti Harwalker, Tommaso Falcone, Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 215, Issue 5, 2016, Pages 589.e1-589.e6, ISSN 0002-9378, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.029>.
138. Mauro Busacca, Michele Vignali, Endometrioma Excision and Ovarian Reserve: A Dangerous Relation, *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, Volume 16, Issue 2, 2009, Pages 142-148, ISSN 1553-4650, <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.12.013>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1553465008012211>)
139. Yu HT, Huang HY, Soong YK et al. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas: surgeons' experience may affect ovarian reserve and live-born rate in infertile patients with in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152: 172–175
140. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001; 76:662–665.
141. Possover M. Laparoscopic management of neural pelvic pain in women secondary to pelvic surgery. *Fertil Steril* 2009; 91: 2720–2725
142. Mabrouk M, Ferrini G, Montanari G et al. Does colorectal endometriosis alter intestinal functions? A prospective manometric and questionnaire- based study. *Fertil Steril* 2012; 97: 652–656

143. Soriano D, Schonman R, Nadu A et al. Multidisciplinary team approach to management of severe endometriosis affecting the ureter: long term outcome data and treatment algorithm. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 483–488
144. Chopin N, Vieira M, Borghese B et al. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Min Invas Gynecol* 2005; 12: 106–112
145. Ford J, English J, Miles WA et al. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 353–356
146. Meuleman C, Tomassetti C, D’Hooghe TM. Clinical outcome after laparoscopic radical excision of endometriosis and laparoscopic segmental bowel resection. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 245–252
147. Minelli L, Fanfani F, Fagotti A et al. Laparoscopic colorectal resection for bowel endometriosis: feasibility, complications, and clinical outcome. *Arch Surg* 2009; 144: 234–239
148. Bassi MA, Podgaec S, Dias JA jr. et al. Quality of life after segmental resection of the rectosigmoid by laparoscopy in patients with deep infiltrating endometriosis with bowel involvement. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 730–733
149. Lusuardi L, Hager M, Sieberer M et al. Laparoscopic treatment of intrinsic endometriosis of the urinary tract and proposal of a treatment scheme for ureteral endometriosis. *Urology* 2012; 80: 1033–1038
150. Bryant CL, Lunniss PJ, Knowles CH et al. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol* 2012; 13: e403–e408
151. Camagna O, Dhainaut C, Dupuis O et al. [Surgical management of rectovaginal septum endometriosis from a continuous series of 50 cases]. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32: 199–20
152. Darai E, Thomassin I, Barranger E et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 394–400
153. Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, Botchorishvili R, Pouly J, Mage G, Canis M. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG* 2011; 118:292–298.
154. Payá V, Hidalgo-Mora JJ, Diaz-Garcia C et al. Surgical treatment of rectovaginal endometriosis with rectal involvement. *Gynecol Surg* 2008: 269–277
155. Pereira RM, Zanatta A, Preti CD et al. Should the gynecologist perform laparoscopic bowel resection to treat endometriosis? Results over 7 years in 168 patients. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 472–479
156. Roman H, Rozsnay F, Puscasiou L et al. Complications associated with two laparoscopic procedures used in the management of rectal endometriosis. *J Soc Laparoendosc Surg* 2010; 14: 169–177

157. 54 Donnez J, Jadoul P, Colette S et al. Deep rectovaginal endometriotic nodules: perioperative complications from a series of 3,298 patients operated on by the shaving technique. *Gynecol Surg* 2013; 10: 31–40
158. Gordts S, Puttemans P, Campo R et al. Outcome of conservative surgical treatment of deep infiltrating endometriosis. *Gynecol Surg* 2013; 10: 137–141
159. Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2010; 25: 1949–1958.
160. Meuleman C, Tomassetti C, D’Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, Vergote I, D’Hooghe T. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update* 2011b; 17: 311–326
161. Armengol-Debeir L, Savoye G, Leroi AM et al. Pathophysiological approach to bowel dysfunction after segmental colorectal resection for deep endometriosis infiltrating the rectum: a preliminary study. *Hum Reprod* 2011; 26: 2330–2335
162. Ballester M, Chereau E, Dubernard G et al. Urinary dysfunction after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective randomized trial comparing laparoscopy to open surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 303.e1–303.e6
163. Ebert AD, Ulrich U, Keckstein J et al. Implementation of certified endometriosis centers: 5-year experience in German-speaking Europe. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 76: 4–9
164. Decker D, König J, Wardelmann E et al. Terminal ileitis with sealed perforation – a rare complication of intestinal endometriosis: case report and short review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269: 294–298
165. Boileau L, Borie F, Laporte S et al. Pelviperitonitis by colorectal perforation in the third trimester of pregnancy after surgery for deep pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2011; 96: e42–e44
166. Chen ZH, Chen M, Tsai HD et al. Intrapartum uterine rupture associated with a scarred cervix because of a previous rupture of cystic cervical endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011; 50: 95–97
167. Pisanu A, Deplano D, Angioni S et al. Rectal perforation from endometriosis in pregnancy: case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 648–651
168. 59 Fedele L, Bianchi S, Zanconato G et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485–488
169. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F et al. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod* 2009; 24: 1619–1625



170. Chapron C, Fritel X, Dubuisson JB. Fertility after laparoscopic management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *Hum Reprod* 1999; 14: 329–332
171. Gordts S, Puttemans P, Campo R et al. Outcome of conservative surgical treatment of deep infiltrating endometriosis. *Gynecol Surg* 2013; 10: 137–141
172. Darai E, Lesieur B, Dubernard G et al. Fertility after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective study comparing laparoscopy with open surgery. *Fertil Steril* 2011; 95: 1903–1908
173. Douay-Hauser N, Yazbeck C, Walker F et al. Infertile women with deep and intraperitoneal endometriosis: comparison of fertility outcome according to the extent of surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 622–628
174. Papaleo E, Ottolina J, Viganò P, Brigante C, Marsiglio E, De Michele F, Candiani M. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:878–884.
175. Vercellini P(1), Pietropaolo G, De Giorgi O, Daguati R, Pasin R, Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Nov;195(5):1303-10. Epub 2006 May 16.
176. Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A et al. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 174–180
177. Gabriele Centini, Karolina Afors, Rouba Murtada, István Máté Argay, Lucia Lazzeri, Cherif Youssef Akladios, Errico Zupi, Felice Petraglia, Arnaud Wattiez. Impact of Laparoscopic Surgical Management of Deep Endometriosis on Pregnancy Rate. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. Volume 23, Issue 1, 2016, Pages 113-119, ISSN 1553-4650, <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.09.015>.
178. Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: review of the literature. *J Min Invas Gynecol* 2011; 18: 428–437
179. 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;80:560–563.
180. Asher-Walsh CJ, Tu JL, Du Y et al. Location of adenomyosis in total hysterectomy specimens. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10: 360–362
181. Pepas L, Deguara C, Davis C. Update on the surgical management of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 259–264
182. Lieng M, Qvigstad E, Istre O, Langebrekke A, Ballard K (2008). Long-term outcomes following laparoscopic supracervical hysterectomy. *BJOG* 115:1605–1610

183. Nezhat CH, Nezhat F, Roemisch M, Seidman DS, Nezhat C (1996). Laparoscopic trachelectomy for persistent pelvic pain and endometriosis after supracervical hysterectomy. *Fertil Steril* 66(6):925–928
184. Wattiez A, Cohen SB, Selvaggi L (2002) Laparoscopic hysterectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14:417–422
185. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B (2014) Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril* 101(2):472–487
186. Farquhar C, Brosens I (2006) Medical and surgical management of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 20(4):603–616
187. McCausland AM, McCausland VM. Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:1786–94.
188. Popovic M, Puchner S, Berzaczy D, Lammer J, Bucek RA. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review. *J Vasc Interv Radiol*. 2011; 22(7):901–9.
189. Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Kroencke TJ. Uterine artery embolization to treat uterine adenomyosis with or without uterine leiomyomata: results of symptom control and health-related quality of life 40 months after treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(3):523–9
190. Lian Shui, Shihua Mao, Qingrong Wu, Guohua Huang, Jian Wang, Ruitao Zhang, Kequan Li, Jia He, Lian Zhang, High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: Two-year follow-up results, *Ultrasonics Sonochemistry*, Volume 27, 2015, Pages 677-681, ISSN 1350-4177, <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.05.024>.
191. Gong C, Yang B, Shi Y, et al. Factors influencing the ablative efficiency of high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for adenomyosis: A retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2016;32:496-503
192. Rabinovici J, Inbar Y, Eylon SC, et al. Pregnancy and live birth after focused ultrasound surgery for symptomatic focal adenomyosis: A case report. *Hum Reprod* 2006;21:1255-9.
193. Wang SW, He XY, Li MZ. High-intensity focused ultrasound compared with irradiation for ovarian castration in premenopausal females with hormone receptor-positive breast cancer after radical mastectomy. *Oncol Lett* 2012;4:1087–109
194. Fruehauf JH, Back W, Eiermann A, et al. High-intensity focused ultrasound for the targeted destruction of uterine tissues: experiences from a pilot study using a mobile HIFU unit. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:143–50
195. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Hormonal treatments for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:333–9.
196. Grow DR, Filer RB. Treatment of adenomyosis with long-term GnRH analogues: A case report. *Obstet Gynecol* 1991;78:538–9.

197. Nelson JR, Corson SL. Long-term management of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist: A case report. *Fertil Steril* 1993;59:441–3.
198. Muneyyirci-Delale O, Chandrareddy A, Mankame S, Osei-Tutu N, von Gizycki H. Norethindrone acetate in the medical management of adenomyosis. *Pharmaceuticals* 2012;5:1120–7.
199. Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001017.
200. Luisi S, Razzi S, Lazzeri L, Bocchi C, Severi FM, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with menorrhagia during fertile age. *Fertil Steril* 2009;92:1351–4.
201. Tosti C, Vannuccini S, Troia L, Luisi S, Centini G, Lazzeri L, et al. Long-term vaginal danazol treatment in fertile age women with adenomyosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2017;9:39–43.
202. Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Hagino A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebocontrolled study. *Fertil Steril* 2017;108:673–8.
203. Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43:1441–8.
204. Fraser IS. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. *Contraception* 2010;82:396–403.
205. Sabbioni L, Petraglia F, Luisi S. Non-contraceptive benefits of intrauterine levonorgestrel administration: why not? *Gynecol Endocrinol* 2017;33: 822–9.
206. Fedele L, Portuese A, Bianchi S, Dorta M, Raffaelli R. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997;68:426–9.
207. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception* 2009;79:189–93.
208. Lee KH, Kim JK, Lee MA, Ko YB, Yang JB, Kang BH, et al. Relationship between uterine volume and discontinuation of treatment with levonorgestrel-releasing intrauterine devices in patients with adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:561–6.
209. Taran FA, Stewart EA, Brucker S (2013) Adenomyosis: epidemiology, risk factors, clinical phenotype and surgical and interventional alternatives to hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 73(9):924–931
210. P. Piver, “Uterine factors limiting ART coverage,” *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 34, no. 7, part 2, pp. 5S30–5S33, 2005.

211. A. Maubon, A. Faury, M. Kapella, M. Pouquet, and P. Piver, "Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure," *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 36, no. 3, pp. 611– 618, 2010
212. Goteri G, Lucarini G, Montik N, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1alpha), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:157-63
213. Ulukus M, Ulukus EC, Seval Y, et al. Expression of interleukin-8 receptors in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 2006;85:714-20
214. Wang F, Li H, Yang Z, et al. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 2009;91:1681-5
215. Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril* 2011;95:1133-6
216. Telfer JF, Irvine GA, Kohonen G, et al. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in non-pregnant and decidualized human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1997;3:69-75
217. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, et al. 1999. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 1999;72:129-34
218. Maubon A, Faury A, Kapella M, et al. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:611-8
219. Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. *Hum Reprod* 2012;27:3487-92
220. Suginami H, Taniguchi F, Tokushige M. Senkinsho no shujutsuryoho. [Surgical treatment of Adenomyosis.]. *Obstet Gynecol (Tokyo)* 2008;75: 72–8.
221. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, et al. Laparoscopic adenomyomectomy and hysteroplasty: a novel method. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:150–4.
222. Osada H, Nagaishi M, Teramoto S. Shikyukin furappuho niyoru shikyu-senkinsho tekishutsujutsu: Rinshoteki choki-yogo oyobi shikyuharetsuyobokoka no kento. [Adenomyomectomy by uterine muscle flap method: Clinical outcome and investigation of the preventive effect on uterine rupture.]. *Obstet Gynecol (Tokyo)* 2017;84:1303–15.
223. Sun AJ, Luo M, Wang W, Chen R, Lang JH. Characteristics and efficacy of modified adenomyomectomy in the treatment of uterine adenomyoma. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:1322–6.

224. Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Ishimaru T. Modified reduction surgery for adenomyosis. A preliminary report of the transverse H incision technique. *Gynecol Obstet Invest* 2004;57:132e8.
225. Sun AJ, Luo M, Wang W, Chen R, Lang JH. Characteristics and efficacy of modified adenomyomectomy in the treatment of uterine adenomyoma. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:1322e6.
226. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kitano T, et al. Laparoscopic adenomyomectomy and hysteroplasty: a novel method. *J Minim Invasive Gynecol* 006;13:150e4.
227. Huang X, Huang Q, Chen S, Zhang J, Lin K, Zhang X. Efficacy of laparoscopic adenomyomectomy using double-flap method for diffuse uterine adenomyosis. *BMC Womens Health* 2015;15:24.
228. Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online* 2011;22:94e9.
229. ocha, Taina & Andres, Marina & Borrelli, Giuliano & Abrao, Mauricio. (2018). Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Options. *Reproductive Sciences*. 25. 193371911875675. 10.1177/1933719118756754.
230. Morimatsu Y, Matsubara S, Higashiyama N, Kuwata T, Ohkuchi A, Izumi A, et al. Uterine rupture during pregnancy soon after a laroscopic adenomyomectomy. *Reprod Med Biol* 007;6:175–7. 416
231. Osada, Hisao. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertility and Sterility*, Volume 109, Issue 3, 406 – 417
232. Dueholm, M. (2018). Minimally invasive treatment of adenomyosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.016
233. Gordts S, Campo R, Brosens I. Hysteroscopic diagnosis and excision of myometrial cystic adenomyosis. *Gynecol Surg* 2014;11:273e8.
234. Hirata JD, Moghissi KS, Ginsburg KA. Pregnancy after medical therapy of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1993;59:444–5.
235. Silva PD, Perkins HE, Schauburger CW. Live birth after treatment of severe adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1994;61:171–2.
236. Wang PH, Yang TS, LeeWL, Chao HT, Chang SP, Yuan CC. Treatment of infertile women with adenomyosis with a conservative microsurgical technique and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2000;73:1061–2.
237. Huang BS, Seow KM, Tsui KH, Huang CY, Lu YF, Wang PH. Fertility outcome of infertile women with adenomyosis treated with the combination of a conservative microsurgical technique

and GnRH agonist: Longterm follow-up in a series of nine patients. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51:212–6.

238. Ozaki T, Takahashi K, Okada M, Kurioka H, Miyazaki K. Live birth after conservative surgery for severe adenomyosis following magnetic resonance imaging and gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Int J Fertil Womens Med* 1999;44:260–4.

239. Lin J, Sun C, Zheng H. Gonadotropin-releasing hormone agonists and laparoscopy in the treatment of adenomyosis with infertility. *Chin Med J (Engl)* 2000;113:442–5.

240. Al Jama FE. Management of adenomyosis in subfertile women and pregnancy outcome. *Oman Med J* 2011;26:178–81.

241. Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med* 2016;43:169–73.

242. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108:483–90.e3.

243. Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:1026–30.

244. Ulrich U, Rhiem K, Kaminski M et al. Parametrial and rectovaginal adenocarcinoma arising from endometriosis. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 1206–1209

245. Vlahos NF, Economopoulos KP, Fotiou S. Endometriosis, in vitro fertilization and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24: 39– 50

246. Van Gorp T, Amant F, Neven P et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 349–371

247. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA et al.; on behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet* 2012; 13: 385–394

248. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T et al. Ovarian endometrioma— risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 187–203

249. Zanetta GM, Webb MJ, Li H et al. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 18–22

250. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cyst and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 395–400

