

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЕНДОМЕТРИОЗА

ВЪВЕДЕНИЕ

Българското дружество по акушерство и гинекология (БДАГ) е неправителствена професионална организация, чиято основна цел е да подобрява качеството на акушеро-гинекологичната практика в България, както и да поддържа високо ниво на следдипломно обучение и квалификация на специализантите и специалистите акушер-гинеколози. Една от основните задачи на БДАГ е дефинирането на препоръки и стандарти за професионално поведение в областта на акушерството и гинекологията.

Предложените показания и препоръки на БДАГ се отнасят за диагностиката и лечението на ендометриоза в различните ѝ форми съобразено със спецификите на различните групи пациенти. Те като цяло нямат задължителен характер, но представляват принципни правила, чието спазване осигурява висококачествена специализирана акушерска помощ. Настоящите препоръки са приети с консенсус от водещи специалисти в областта и са съобразени със световните стандарти към момента на публикуване. В допълнение, те припокриват в голяма степен и доразвиват препоръките за извършване на изследването, предложени от Българската асоциация по ултразвук в акушерството и гинекологията (БАУАГ) през 2019 год. Така представените показания и препоръки на БДАГ за поведение при ендометриоза са отворени за дискусия и подлежат на периодична преоценка, ревизия и корекция.

ОБЩИ ДАННИ

1. Определение

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

2. Разпространение

Ендометриозата е най-разпространена сред жени в репродуктивна възраст. Точната честота на заболяването е неизвестна, но варира от 2 до 10% при жени в репродуктивна възраст, до 50% при жени с инфертилитет (1). Между 30 и 50% от пациентките, диагностицирани с ендометриоза са с репродуктивни неуспехи. Сред жените с хронична тазова болка ендометриоза се открива в 30 до 80%.

3. Етиология и патогенеза

Етиологията и патогенезата все още не са напълно изяснени, поради което липсва и ети-

ологично лечение. Ендометриозата е естроген-зависимо заболяване. Съществуват различни теории - имплантационна, метапластична, метастатична, имунологична, хормонална, генетична, генетично-епигенетична и др.

4. Форми и локализация

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. В малкия таз основно се засягат вътрешните генитални органи и перитонеума – генитална и екстрагенитална ендометриоза. Според разположението на лезиите в гениталните органи, ендометриозата бива вътрешна, засягаща маточната мускулатура (аденомиоза), и външна, засягаща маточната сероза, маточните тръби и яйчници. Макроскопски се различават три форми на ендометриоза: повърхностна перитонеална, яйчникова и дълбока инфилтрираща ендометриоза (ДИЕ), като аденомиозата е форма на ДИЕ. 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. 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 (2).

5. Патофизиология

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

6. 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.

КЛАСИФИКАЦИЯ

Ендометриозата е мултиорганно заболяване с разнообразни форми. Може да бъде разпространена в различни степени. Клиничната картина е разнообразна и не корелира с те-

жестта на заболяването. Създадени са множество класификации, но нито една не дава ясно описание на разпространението, което да има прогностична стойност относно симптоматиката, лечението и рецидивирването.

Въз основа на публикуваните до момента класификационни системи се препоръчва рутинното използване на rASRM класификация (3) и стадиране при всяка оперативна интервенция с открита ендометриоза. Един от основните недостатъци на тази класификационна система е невъзможността за детайлно описание на дълбоки ендометриозни лезии и включването на тяхното наличие като точки и съответно в стадирането. За детайлно описание на интраоперативната находка, особено при наличие на ДИЕ, се препоръчва успоредното използване на #ENZIAN класификацията (4). 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 (5).

ДИАГНОЗА

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

1. Анамнеза

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

- Дисменорея – почти всички пациентки с ендометриоза се оплакват от дисменорея.
- Други симптоми от страна на гениталната система: диспареуния, хронична тазова болка, менометрорагия, инфертилитет
- Екстрагенитални симптоми: циклична дисхезия, дизурия, хематурия, ректорагия, циклична болка в рамото, катамениален пневмоторакс, хемоптоя, циклична болка в областта на оперативен цикатрикс

Препоръчва се използването на въпросници свързани със симптомите на ендометриоза като допълнителна оценка на наличието и интензитета им.

2. Физикално изследване

2.1. Вагинално изследване

Оглед със спекулум: възможна е визуализацията на ендометриозни огнища по повърхността на PVCU и влагалищен форникс. Отклонение на PVCU от централна позиция би могло да е резултат от сраствания, параметрална инвазия или яйчникови кисти

2.2. Бимануална вагино-абдоминална палпация

Диагностицират се аднексиални формации – съмнение за яйчникова ендометриоза. Възможна е палпация на възел във влагалищния форникс – съмнение за ДИЕ. Наличието на палпаторна болезненост, уплътнение на сакроутеринните връзки, скъсяване на параметрите, ограничена подвижност на матка и аднекси

може да се дължи на ДИЕ или сраствания. Нормалната находка не отхвърля диагнозата ендометриоза и при наличие на суспектни симптоми следва да се извърши образно изследване.

2.3. Ректовагинална палпация

Препоръчва се при съмнение за ДИЕ засягаща ректовагиналното пространство или при пациентки, които са *virgo intacta*.

2.4. Абдоминална палпация

Чрез абдоминална палпация се диагностицират формации в малкия таз – съмнение за яйчникова ендометриоза

3. Ултразвуково изследване

3.1 Трансвагинална ехография

Чрез трансвагинална ехография се установяват кистозни формации, най-често с типично хомогенно, умерено ехогенно съдържимо тип „матово стъкло“; по-рядко с ехоразнородно съдържимо; задебелена и понякога неравна капсула. При жени със симптоми и находки както при ректовагинална ендометриоза трансвагиналната ехография е изключително информативна за поставянето на диагнозата – скенират се една или група от следните находки: частично или тотално облитерирал *cavum Douglasi* с негативен *sliding sign*, задебеление в областта на сакроутеринните връзки, заден влагалищен форникс, торус утеринус, предна ректална стена или дистална сигма, съответстващо на ендометриозен възел. Ехографската му характеристика може да бъде разнообразна, но най-често възелът се представя с неправилна форма, неясни граници спрямо околните тъкани, разнородна ехогенност и слабо до липсващо кръвоснабдяване (6). Относно ДТЕ засягаща везикоутеринното пространство трансвагиналната ехография има висока степен на сензитивност и специфичност за поставяне на диагнозата. При оглед на маточното тяло следва да се отбележи предно-заднен диаметър (ПЗД), размер на предна и задна стена - дискордантност >20% е маркер за вероятна аденомиоза (7), характеристика на миометриума (наличие на ендометриални жлези и/или хиперехогенни острови е силен маркер за аденомиоза), характеристиката на *junction zone* (JZ). При съмнение за дълбока тазова ендометриоза първи метод на избор от образните изследвания се явява трансвагинална ехография. Препоръчва се да се извършва от ехографист с опит в диагностицирането на заболяването, тъй като сензитивността на метода силно зависи от квалификацията на изследващия (8).

3.2. Трансректална ехография

Осъществява се диагностика на ДТЕ засягаща ректовагиналното пространство. Методът има особено висока стойност за оценка на степента на инвазия в мускулатурата на ректума, което е определящо за хирургичното поведение. Диагностика на яйчникова и ДТЕ ендометриоза при пациентки, които са *virgo intacta* също може да бъде извършена чрез трансректална ехография.

3.3. Трансабдоминална ехография

Чрез абдоминална ехография се осъществява оценка на проксималните отдели на сигма и

colon descensus, състояние на апендикс. Визуализацията на тези органи и структури не винаги е оптимална чрез тази методика, затова при съмнение за засягането им се препоръчва МРТ на абдомен. Задължителен етап от трансабдоминалната ехография следва да бъде оценка на бъбречния паренхим и дренажна система, поради риска от безсимптомна обструкция на уретер.

4. Лапароскопия

4.1. Конвенционална лапароскопия

Диагностична лапароскопия се препоръчва само в случаите на негативни резултати от образни изследвания и/или незадоволителен резултат от емпирично консервативно лечение или невъзможност за такова. В хода на лапароскопията следва да се извърши щателен оглед на органите и тъканите в малкия таз и видимите такива в абдоминалната кухина. Основните екстрагенитални локации подлежащи на щателен оглед следва да бъдат тези, които най-често са обект на инвазия от ДТЕ: Cavum Douglasi (CD), трансперитонеална проверка на състоянието и проходимостта на уретерите двустранно, стената на дебелото черво от CD до проксимална сигма и colon descendens при възможност, апендикс, диафрагмални куполи. При наличие на суспектен за ендометриоза участък се препоръчва извършването на биопсия и хистологично изследване на материала. Лапароскопията остава основен метод за диагностициране на перитонеална ендометриоза, но има по-ниска сензитивност от образните методи по отношение на ДТЕ (9). 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 (10).

4.2. Трансвагинална лапароскопия

Този вид мини инвазивна интервенция 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 ограничените възможности за биопсия и хистологичен резултат. При липса на изявени симптоми на ендометриоза (яйчникови кисти, суспектни за дълбоки нодули формации) и наличие на дисменорея, циклична тазова болка и/или инфертилитет с неизяснена етиология, с диагностична цел може да се използва трансвагинална лапароскопия.

5. Магнитно резонансна томография

МРТ има висока сензитивност и специфичност за диагностика на всички локации на ДТЕ,

аденомиоза и диференциална диагноза с други патологии и туморни формации в малкия таз – яйчник, ректум, пикочен мехур, миомни възли (11). Ползата от МРТ при диагностика на перитонеална ендометриоза е неясна. Използването на МРТ 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. С цел диагностично уточняване на яйчникови кисти може да се назначи при съмнение в характера на кистите от ехографската находка и съмнение за придружаваща ДТЕ.

6. Рентгенови изследвания

Препоръчва се венозна урография за оценка на състоянието на уретери и пикочен мехур при съмнение за засягането им от ДТЕ.

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. Препоръчва се извършване на ректоколоноскопия при съмнение за засягане на чревната стена от ДТЕ с цел оценка на дълбочината на инвазия, диференциална диагноза с туморни формации от чревен произход при наличен симптом ректография. В останалите случаи на ендометриоза на дебелочревната стена изследването има ниска сензитивност поради липса на инфилтрация на мукозата. 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 туморни формации от пикочния мехур.

8. Биомаркери

Туморният маркер 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. Завишението на СА 125 не е достатъчно специфичен маркер, което прави нерелевантно изследването му с цел диагноза на ендометриоза и диференциална диагноза с други яйчникови тумори (10). Същото важи и за изследването на биомаркера HE 4. Рутинно изследване на серумните нива на СА 125 и HE 4 с цел диагноза и проследяване на ендометриоза не се препоръчва.

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ

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 в предвид възрастта, репродуктивния статус, клиничната картина и стадия на заболяването.

I. Видове терапевтични подходи

1. Медикаментозно лечение

Медикаментозно повлияване на ендометриозата се постига с препарати, потискащи процеса на овулация. Понастоящем се използват медикаменти от групите на оралните контрацептиви (ОК), прогестогени, агонисти на GnRH, антагонисти на GnRH, ароматазни инхибитори. Може да се използват различни форми на приложение – таблетни, инжекционни, вътрематочни. За контрол на болковия синдром могат да се прилагат медикаменти от групата на НСПВС. Изборът на вида медикамент следва да се направи индивидуално, спрямо характеристиките на конкретната пациентка – симптоматика, репродуктивни планове, стадий на ендометриозата, поносимост към препарата.

1.1. Самостоятелно приложение

Контрол на болков синдром – препоръчва се приложението на НСПВС и/или хормонална терапия с цел редукция на болката. Решението какъв медикамент да се използва следва да бъде индивидуално, като се вземат предвид тежестта на болката, придружаващи заболявания, наличност на медикамента, странични ефекти, ефективност, възможност за продължителна терапия, цена. Средство на първи избор са медикаменти от групата на оралните контрацептиви и прогестогени. При жени, страдащи от тежка дисменорея, неповлияваща се ефективно от стандартна схема на приложение на ОК, те могат да се назначат като продължителна терапия без прекъсване. Медикаментите на първи избор могат да се прилагат за продължителен период, като се взимат предвид техните странични ефекти и здравния профил на пациентката, при наличен профилактичен контрол на млечните жлези. При болков синдром и менометрорагия, свързани с аденомиоза се препоръчва приложение на левоноргестрел – освобождаваща вътрематочна система, която има добър ефект и терапевтична поносимост. Медикаментите от групата на GnRH агонисти и антагонисти се явяват като алтернатива, втора линия на лечение при липса на ефект от ОК и прогестогени. Продължителността на тяхното приложение следва да бъде ограничена поради тежките хипоестрогенни менопаузални странични ефекти. За намаляването им се препоръчва назначаване на поддържаща, add-back терапия с ОК. Не са известни данни за намаляване на ефективността на лечението при добавяне на поддържаща терапия (12). Медикаменти от групата на ароматазните инхибитори се прилагат като трета линия на лечение, при болков синдром, рефрактерен на хирургично и медикаментозно лечение. Могат да се прилагат в комбинация с ОК, прогестогени, GnRH агонисти и антагонисти. Не се препоръчва медикаментозна терапия при настоящо желание за бременност с цел повишаване шанса за спонтанна бременност (10). Медикаментозно лечение може да се приложи преди начало на АРТ процедура за 3-6 месеца, особено препоръчително при пациентки с аденомиоза.

1.2. Предоперативно приложение

Приложението на медикаментозно лечение предоперативно не подобрява резултатите от операцията по отношение на лечение на болков синдром и инфертилитет и не се препоръчва. В единични случаи на пациентки с инфертилитет и аденомиоза, при които е взето решение за оперативна редукция на аденомиозата предоперативното медикаментозно потискане на овулацията спомага за техническото улесняване на операцията и намаляване на кръвозагубата.

1.3. Постоперативно приложение

Продължително постоперативно медикаментозно лечение при жени, които не желаят незабавна бременност с орални контрацептиви или прогестогени се препоръчва с цел подобряване на резултатите по отношение на болката, профилактика на дисменорея и намаляване на риска от рецидив на ендометриоза, независимо от стадия на заболяването (10,11).

2. Хирургично лечение

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 лапароскопията е метод на първи избор - се характеризира се с по-детайлна визуализация на ендометриозните лезии, по-прецизна резекция, по-малка постоперативна болка, по-кратък болничен престой, по-бързо възстановяване и по-добър козметичен ефект (10). Лапаротомията се явява метод на избор при усложнения в хода на лапароскопия и в единични, строго прецизирани случаи като начална методика. При планиране на операция на ДТЕ е необходима техническа обезпеченост на лечебното заведение и обучен в областта на ендоскопската хирургия и хирургичното лечение на ендометриоза персонал. В случай на резекция на ендометриозни огнища, засягащи екстрагениталните органи, е необходимо формирането на мултидисциплинарен екип, включващ специалисти от различни области (хирургия, урология) според вида и обема на операцията. Водещ специалист в екипа е акушер-гинеколог, специалист в областта на оперативното лечение на ендометриоза. Вида и обема на оперативната интервенция трябва да се избират индивидуално според възрастта, репродуктивната анамнеза, клиничната картина, формата и стадия на ендометриоза.

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 (13). При жени, завършили репродуктивните си намерения и неотговарящи задоволително на по-консервативно лечение, може да се предложи хистеректомия с или без аднекси с отстраняване на всички видими ендометриозни лезии. При овариектомия в по-ранна възраст следва да се обсъди хормонозаместителна

терапия. Пациентките трябва да са информирани, че такъв вид операция не гарантира пълно изчезване на симптоматиката и при запазване на яйчниците има по-висок риск от рецидив на заболяването (14).

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. Комбинацията на овариална стимулация с ВМИ се свързва с по-добри резултати от ВМИ при спонтанна овулация (10). 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 (11). Стимулация на овулацията с цел постигане на спонтанна бременност при жени с ендометриоза и редовна овулация не се препоръчва.

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, но от друга страна премахването на яйчникова ендометриоза улеснява извършването на фоликуларна пункция и намалява риска от инфекция. Трябва да се има в предвид и макар и ниския риск от малигнизация на яйчникова ендометриозна киста. При наличие на допълнителен фактор за ин-витро фертилизация, като например нарушение на проходимостта на маточните тръби, мъжки фактор и други, ИВФ се препоръчва като първа линия на лечение. В случаите на рецидив на заболяването, ИВФ има по-добри резултати по отношение на постигането на бременност спрямо поредна оперативна интервенция (10). Не се препоръчва рутинно операция за премахване на ендометриоза преди ИВФ с цел подобряване на успеваемостта. Резултатите показват, че този подход не повишава процента бременности и би могъл да доведе до редуциране на яйчниковия резерв. 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. Терапевтичният план при жени с ендометриоза и инфертилитет трябва да бъде индивидуализиран, като се вземат в предвид 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. Стимулационният протокол следва да бъде по преценка на репродуктивния специалист, тъй като няма данни за предимство на някой конкретен при жени с ендометриоза.

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, но не е изяснено дали различните форми имат различно влияние по отношение на болка, инфертилитет и ход на болестта.

1.1. Болков синдром и перитонеална ендометриоза

Лапароскопското отстраняване на ендометриозните перитонеални лезии намалява болковия синдром. Разработени са различни методи на премахване – електрокоагулация, лазер вapoризация, ексцизия. Препоръчва се ексцизия вместо аблация на лезиите поради по-добрия ефект върху болката и възможността за хистологична верификация. Хормоналната супресия 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, както и GnRH аналози и антагонисти с приложение на ad back терапия като втора линия на лечение.

1.2. Инфертилитет и перитонеална ендометриоза

Проучванията показват, че оперативното премахване на перитонеалните импланти подобряват шанса за спонтанна бременност в сравнение с извършена само диагностична лапароскопия (10). Процентът на имплантация, бременности и раждания от АРТ след лапароскопско премахване на перитонеалните лезии се повишава в сравнение с извършване на само диагностична лапароскопия. При откриване на перитонеална ендометриоза в хода на оперативна интервенция при жена с инфертилитет се препоръчва отстраняване на видимите импланти, когато това не застрашава целостта на подлежащите и съседни органи и структури. Методът на премахването им е желателно да бъде ексцизия. 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. Самостоятелното и постоперативното потискане на овулацията с медикаменти не подобрява шанса за спонтанна бременност и не се препоръчва.

2. Лечение на овариална ендометриоза

Между 20 и 50% от всички жени с ендометриоза имат овариална форма. 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“.

2.1. Лечение на болков синдром при овариална ендометриоза

Методът на премахване на ендометриозна-

та киста е от съществено значение - редица проучвания показват, че ексцизията на капсулата е най-ефективният метод в сравнение с отварянето и дренирането, както и аблацията на капсулата по отношение на рецидивирание на болестта. Само отварянето и дренирането на кистата се свързва с 80% рецидив в рамките на 6 месеца (11), като постоперативното приложение на хормонална терапия, включително GnRH аналог не подобрява ефективността (10). За лечение на жени с овариална ендометриоза и болков синдром метод на първи избор е лапароскопската ексцизия на яйчниковата киста. 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 едностранна или двустранна аднексектомия. Предоперативното приложение на хормонална терапия може да доведе до намаляване на размера на кистата. Спорен остава въпроса за ползите спрямо операцията, поради което предоперативна хормонална терапия не се препоръчва рутинно. Постоперативното приложение на GnRH аналози не компенсират непълната операция. Намаление на рецидивите се наблюдава при постоперативно приложение на орални контрацептиви и прогестеронови препарати. След оперативно премахване на яйчникова ендометриоза се препоръчва приложението на орални контрацептиви или прогестеронови препарати като вторична превенция на болков синдром и рецидиви.

2.2. Инфертилитет и яйчникова ендометриоза

При наличие на яйчникова 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, състояние на маточните тръби, придружаваща клинична симптоматика. Ексцизията на капсулата на яйчниковата ендометриоза по време на операция при жени с инфертилитет подобрява шанса за спонтанна бременност и има по-нисък риск от рецидив в сравнение с аблацията. При пациентки със средна и тежка степен (яйчникови кисти над 3 см) проучванията показват постигане на 52-69% бременности след оперативно лечение, като резултатите са много по-високи в сравнение с процента постигнати бременности (33% за средна, 0% за тежка степен) при изчаквателно поведение (15). От друга страна ексцизията на ендометриозна капсула засяга значително яйчниковия резерв, което може да се окаже решаващо за бъдещите репродуктивни възможности на жената. Опитът на хирурга също има значение за този процес. При висок риск от сигнификантна редуция на яйчниковия резерв (напр. двустранни ендометриози, напреднала репродуктивна възраст, предходни операции върху яйчниците), като алтернатива на ексцизията на капсулата може

да се приложи лазер-аблация, която е по-щадящ метод по отношение на яйчниковия резерв. Процентът на постигнати бременности е сходен при двата метода, но рискът от рецидив е по-висок след аблация (16). Литературните данни показват липса на полза от хормонално лечение при жени с инфертилитет и яйчникова ендометриоза, независимо от големината ѝ (11). Самостоятелната или постоперативна хормонална терапия с цел повишаване шанса за бременност не се препоръчва.

Премахване на яйчникова ендометриоза като подготовка за АРТ не се препоръчва рутинно. Проучванията показват липса на значителна разлика в процента постигнати бременности в сравнение с АРТ при наличие на ендометриоза (10). Такива резултати показват и проучванията с кисти над 3 см. Премахването на ендометриозна киста преди АРТ се препоръчва само в случаи на затруднена фоликуларна пункция, съпътстващ болков синдром, бързо нарастваща ендометриоза и в случаите на суспектна такава. При рецидив на болестта лечението на инфертилитета с АРТ процедура дава много добри резултати относно процента бременности в сравнение с реоперацията (17). В случаите на агресивна яйчникова ендометриоза и липса на непосредствено желание за бременност при млади пациентки може да се препоръчва и обсъди ползата от замразяване на яйцеклетки с цел запазване на бъдещия фертилитет.

3. Дълбока инфилтративна ендометриоза

ДИЕ се свързва със засягане на ректовагинални септум, сакроутеринните връзки, влагалищните сводове, ретроперитонеалното пространство, черва, уретер и пикочен мехур. Изявява се с разнообразна симптоматика в зависимост от засегнатите структури. Най-честата екстрагенитална локализация на ДИЕ е стената на дисталните отдели на дебелото черво и апендикс (5-12%) (18). При засягане на уретера клиничната пациентките са асимптомни и може да се развие хидронефроза, която да доведе до „тиха“ загуба на бъбрек (19).

3.1. Болков синдром при дълбока тазова ендометриоза

При наличие на болков синдром свързан с ДИЕ и липса на непосредствено желание за бременност продължителната хормонална терапия би могла да има благоприятен ефект.

Метод на избор при болков синдром свързан с ДИЕ е резекция на ендометриозните лезии с достигане на свободни ръбове от всички страни. Резекцията на ДИЕ значително редуцира болковата симптоматика, гастроинтестиналните оплаквания и оказва значителен благоприятен ефект върху качеството на живот на жените (20). 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 ДИЕ, засягаща екстрагенитални органи. Наличието на хидронефроза е абсолютна индикация за оперативна интервенция и предоперативна

оценка подготовка от уролог. Въпреки ползите от радикалната резекция налице е значителна коморбидност и постоперативни усложнения, особено в случаите на сигнификантно засягане на черва. Общият интраоперативен процент усложнения е 2,1, а постоперативни усложнения се срещат в 13,9%, от които 9,5% леки и 4,4% сериозни (21). Най-често тежките усложнения са свързани със сегментна резекция на черва - до 24 % от всички усложнения. 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 и техника на дисковидна резекция на стената, които се свързват със значително по-нисък процент усложнения. Оперативният метод се определя според находката и възможността за успешното му и сигурно приложение. Дългосрочни постоперативни усложнения на операция за ДИЕ могат да бъдат ректовагинална фистула и ректална дисфункция, атония на пикочния мехур. Постоперативни рецидиви след резекция се наблюдават в 14%. За намаляване на болковия синдром при ДИЕ, редукация на екстрагениталните оплаквания и подобряване на качеството на живот на пациентите може да се приложи оперативно лечение чрез резекция на ДИЕ в максимален възможен обем. При избора на лечение – медикаментозно или оперативно, както и при планиране на обема на операцията следва да се вземат в предвид индивидуалните особености на пациентката – възраст, репродуктивни планове, субективни оплаквания, повлияването им от консервативна терапия, предшестващи операции, както и желанието на пациентката. Обема на операцията следва да бъде съобразен с ползите и рисковете за пациентката, които да ѝ бъдат разяснени. Препоръчва се оперативното лечение да се извършва от подготвен в областта на ДИЕ гинеколог с възможност за формиране на мултидисциплинарен екип. Мини инвазивният подход е метод на избор поради доказаните предимства относно възстановяването на пациента и възможността за прецизна дисекция, визуализация и ексцизия на лезиите. Във всички случаи, когато няма тежко засягане на тазовата инервация, трябва да се извършва нервосъхраняваща операция. Препоръчва се продължителна постоперативна хормонална супресия на овулацията с цел намаляване риска от рецидив. При откриване на ДИЕ интраоперативно без предварителна диагноза, при липса а подготовка за извършване на операция в пълен обем се препоръчва ограничаването на оперативната интервенция до диагностична относно ДИЕ (10). Не се препоръчва оперативно лечение на асимптоматична ДИЕ поради високия риск от усложнения. Проследяването на асимптоматична ДИЕ следва да включва ултразвуково сканиране на бъбреците двустранно за изключване на хидронефроза.

3.2. Лечение на ДИЕ и инфертилитет

Липсват литературни данни за големи рандомизирани проучвания по отношение на ползата от оперативно лечение на ДИЕ за постигането на спонтанна бременност. Някол-

ко серии показват повишаване на процента спонтанни бременности след ексцизия на ДИЕ (10,22). Проучвания сравняващи оперативния достъп показват значително по-добри резултати след лапароскопия в сравнение с операция извършена чрез лапаротомия по отношение на постигнатите спонтанни бременности. По отношение на оперативното лечение на ДИЕ преди АРТ проучванията показват противоречиви резултати. В две серии не се наблюдава полза от ексцизията на ДИЕ (23,24), докато други проучвания показва значително по-високи резултати от АРТ след оперативно лечение (25,26). Препоръчва се оперативното лечение на ДИЕ да се извършва от специалист с опит в областта на репродуктивната хирургия и възможност за мултидисциплинарен екип.

При жени с инфертилитет и ДИЕ може да се обсъди оперативно лечение с цел подобряване условията за настъпване на спонтанна бременност и в случаите на съпътстващ болков синдром. Желателна е пълната ексцизия на ендометриозните лезии, но при висок риск от периперативни усложнения може да се извърши частична ексцизия. Рутинно оперативно лечение на ДИЕ като подготовка за АРТ не се препоръчва поради липса на достатъчно данни за ползите от него и съществуващия риск от усложнения и намаляване на яйчниковия резерв. Такова може да се обсъди при наличие на придружаващи симптоми или след неуспешни АРТ процедури.

4. Аденомиоза

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

4.1. Лечение на болков синдром и менометрорагия

Повлияване на симптоматиката се постига с хормонални медикаменти, предизвикващи продължителна аменорея. Приложението на хормонален вътрематочен пещар е един от методите на първи избор поради мощното локално действие и доброто повлияване на симптоматиката. Класическо лечение при жени с приключени репродуктивни планове е хистеректомия. Поради високия риск от рецидив в цервикалния чукан или ректовагиналният септум следва да се извършва тотална хистеректомия с ексцизия на всички видими лезии (27). При наличие на съпътстваща ендометриоза ефекта на хистеректомията по отношение на болковия синдром може да бъде непълен. При напреднал стадий на ендометриоза при перименопаузални пациентки може да се обсъди премахване на яйчниците след разяснение на ползите и рисковете от операцията. При жени желаещи запазване на матката извършването на аденомиомектомия при фокална форма и циторедуктивна операция при дифузна форма сигнификантно повлиява менометрорагията и болковия синдром. Като алтернатива на хистеректомията при водещ симптом меномет-

порогия, може да се извърши хистероскопска ендометриална аблация и резекция. Резултатите от операцията са несигурни и редуцират шанса за хистеректомия с около 30 %. Успехът на процедурата е обратнопропорционален на дълбочината на инвазия на миометриума. Друг подход за лечение при жени със симптоматична аденомиоза е емболизация на утеринната артерия. В около 75% се постига редукция на кръвенето и болката. В последните години се прилага високо интензен фокусиран ултразвук (HIFU) за аблация на аденомиоза. Проучвания докладват редукция на дисменореята в около 85% и на кръвенето с 80% без съществени постоперативни усложнения. Няколко фактора са от значение за успеха на процедурата – дебелина на коремната стена, големина и локализация на аденомиозата и нейното кръвоснабдяване. Данните за ефекта на HIFU върху бременността са оскъдни и ограничени главно до единични случаи. 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.

4.2. Лечение на инфертилитет

Аденомиозата причинява инфертилитет по няколко различни механизма. Нарушението и задебелението на Junctional Zone (JZ) на миометриума причинява дисперисталтика и намаляване на имплантационния потенциал, причинява анормална секреция на редица имплантационни маркери, установяват се повишени концентрации на свободни радикали в матката. Наличието на аденомиоза влияе негативно върху изхода от АРТ. Оперативно лечение на аденомиоза с цел постигане на спонтанна бременност се прилага предимно при пациентки до 38 годишна възраст. При пациентки, подлежащи на АРТ не се препоръчва рутинно оперативно лечение. Основни недостатъци на оперативния подход са невъзможността за цялостна ексцизия на аденомиозата и високият риск от кръвозагуба. Рискът от руптура на матката по време на бременност след циторедуктивна операция за аденомиоза е около 6% (28). Липсва сигнификантна разлика в честотата на акушерските усложнения между различните оперативни техники и начини на достъп. 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. Спонтанни бременности след операция на пациентки с инфертилитет настъпват в 6-20%, а бременности от АРТ се регистрират в 6-22%. Липсва сигнификантна разлика в резултатите при различните оперативни техники. Комбина-

цията на оперативно лечение с постоперативно приложение на GnRH агонисти се свързва с по-висок процент постигнати бременности (29). Възрастта на жената и формата на аденомиозата са определящи фактори за ефективността на операцията. Аденомиозни крипти и кисти в близост до ендометриума могат да се третират чрез хистероскопска аблация. Данните показват подобрене на фертилността след тази операция. 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 в тези случаи следва да се ограничи.

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. Циторедуктивна операция като подготовка за АРТ следва да се обсъди в индивидуални случаи при неуспех или при придружаваща симптоматика. Препоръчва се оперативното лечение на пациентки подложени на АРТ да се извършва след контролирана овариална хиперстимулация и замразяване на ембриони, и да бъде последвано от лечение с GnRH аналози, след което да се извърши размразен ембриотрансфер.

ЕНДОМЕТРИОЗА И МАЛИГНЕНОСТ

Злокачествени тумори могат да произлязат от ендометриозни лезии. Около 80% от тях са злокачествени новообразувания на яйчника, а 20% са екстрагонадни (30). Според едно проучване общият риск за малигнизация при ендометриоза е 2,5%. Хистологично туморите са предимно ендометроидни и светлоклетъчни. Рискови фактори са ендометриома над 9 см, менопауза, хиперестренизъм, наличие на ендометриозна киста от млада възраст.

Липсват категорични данни за повишаване на общата заболяемост от злокачествени тумори при пациентки с ендометриоза. Завишаването на процента на яйчникови тумори, карцином на млечната и щитовидната жлеза е много малък спрямо общата популация. Не се препоръчва промяна в поведението при лечение на пациентки с ендометриоза в репродуктивна възраст по отношение на риска от малигнизация (10). При пациентки в менопауза се препоръчва внимателно изследване в диференциално-диагностично отношение.

ЕНДОМЕТРИОЗА В ЮНОШЕСКА ВЪЗРАСТ

Данните за ендометриоза в юношеска възраст са ограничени. Липсват големи епидемиологични проучвания в тази популационна група. Симптомът дисменорея е често срещан сред девойките. В различни проучвания, честотата на ендометриоза в юношеска възраст (дефинирана като девойки и жени под 20 г) при наличие на хронична тазова болка, е между 25 и 73% (31). Реалното разпространение сред цялата популация за тази група все още е неясно.

Случаи на ендометриоза са описани не само при момичета след менархе, но и при такива преди менархе и след телархе, което предполага мултифакторна етиология на развитие на заболяването в тази възраст, оставаща неизяснена до момента.

1. Диагноза

При девойки и жени в млада възраст средното време, изминаващо от началните симптоми до поставяне на диагнозата е по-голямо спрямо жените в репродуктивна възраст - до 12 години (32). Диагностичния процес може да бъде сложен и поставянето на ендометриозата в диференциално-диагностичен план сред специалистите е нисък. Изследвани са редица рискови фактори относно развитие на ендометриоза в юношеска възраст, но резултатите са противоречиви. Данни, че ендометриоза би могла да се развие с по-висок риск има при фамилна обремененост, генитални малформации водещи до ретроградна менструация, ранно менархе <10 години, по-кратък интервал на менструалния цикъл (33). При наличие на симптоми като дисменорея, тазова болка, дисхезия, дизурия при девойки следва да се търсят насочено изброените рискови фактори.

2. Клинична симптоматика

За разлика от репродуктивния период, където симптом на ендометриоза е инфертилитета, наличието на ендометриоза в ювенилна възраст се свързва предимно с болкова симптоматика. Ретроспективно проучване при жени с ендометриоза показва, че най-честите симптоми в ранна възраст са били тежка дисменорея в комбинация с овулаторна болка, хронична тазова болка, обилно кръвотечение, интестинални симптоми, и системни симптоми като гадене, стомашно неразположение, главоболие по време на цикъл (34). Наличието на циклична тазова болка или хронична в комбинация с някои от изброените симптоми е суспектно за наличието на ендометриоза.

3. Диагностика

Вагинален преглед и образна диагностика с трансвагинална ехография могат да се извършват при девойки след началото на половия живот. В тези случаи методологията не се различава от тази при възрастни жени. При деца и девойки с интактен химен трансвагинална ехография може да се обсъди в случаи на диагностично затруднение, като се вземат предвид възрастта и особеностите на пациентката, след обсъждане и съгласие от нейна страна и от страна на родителите. В този случай алтернатива се явява трансректална ехография, която също следва да се извърши след съгласието им. Трансабдоминалната ехография е метод на избор, но трябва да се има предвид, че няма висока диагностична стойност относно наличието на лезии разположени в дисталните отдели – сакроутеринни връзки, влагалищен форникс, ректовагинален септум и екстрагенитална ендометриоза. В случаите на невъзможност за трансвагинална или трансректална ехография

и при пациентки с изявена симптоматика и липса на находка от тези образни изследвания се препоръчва извършването на МРТ на малък таз. Изследване на СА 125 няма информативна стойност за потвърждаване или отхвърляне на диагнозата, затова не се препоръчва да се извършва с такава цел. Извършване на инвазивна диагностика чрез диагностична лапароскопия се препоръчва в случаите на изявена симптоматика, неповлияваща се от консервативно лечение (хормонална и аналгетична терапия) и негативни резултати от образните изследвания. Най-честа интраоперативна находка е овариалната ендометриоза, следвана от перитонеалната форма. В ювенилна възраст се срещат по-често някои по-особени форми на повърхностна ендометриоза – червени и везикуларни лезии. Честотата на ДИЕ е по-ниска в сравнение с репродуктивна възраст. В случаи на детекция на суспектен участък следва да се вземе биопсия за хистологична верификация. Негативната биопсия не изключва напълно наличието на начална форма на ендометриоза.

4. Терапевтични подходи

Проучванията показват значителна редукция на болковата симптоматика при прилагане на хормонална терапия. Като първа линия на лечение могат да се приложат перорални контрацептиви. Изследванията върху дългосрочното приложение на гестагени показва значителна ефективност върху симптоматиката, но като страничен ефект може да се наблюдава намаляване на костната минерална плътност. Поставянето на хормонална вътрематочна система е препоръчително при наличие на аденомиоза. Приложението на агонисти на GnRH се препоръчва в случаите, рефрактерни на терапия с перорални контрацептиви и гестагени, в комбинация с НСПВС. Поради тежките странични ефекти задължително трябва да се прилага успоредна поддържаща терапия с перорални контрацептиви, особено като се има предвид, че загубата на костна плътност може да бъде частично невъзвратима. Хирургичното лечение с резекция на ендометриозните лезии е ефективен метод за редукция на симптомите, но приложено самостоятелно има висок риск от рецидив – 56% за 5 годишен постоперативен период (35). Хирургично лечение на ендометриоза в ювенилна възраст се препоръчва при неуспех на консервативно лечение, голяма по размери и/или нарастваща ендометриоза или като диагностична стъпка при негативни образни изследвания и суспекция за ендометриоза. Подходът следва да бъде мини инвазивен, с възможност цялостна резекция на видимите ендометриозни огнища и хистологична верификация. Интра- и постоперативните рискове следва да се обсъдят с пациентката и родителите, както и да се съпоставят с ползите от операцията. Постоперативното приложение на хормонална терапия според данни от проучванията намаляват риска от рецидив и прогресия – до 10% от пациентките имат рецидив или увеличаване на rASRM стадия в рамките на 3 години (36). След извършена оперативна резекция на

ендометриоза е уместно да се предложи продължителна хормонална терапия с цел намаляване на риска от рецидив и прогресия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spieessens 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.
2. 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.
3. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817–821.
4. Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Nathalie Vermeulen, Mauricio S. Abrao, Jon I. Einarsson, Andrew W. Horne
5. Johnson NP, et al. World Endometriosis Society Consensus on the Classification of Endometriosis. *Hum Reprod* 2017;32:315–324
6. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Installe AJ, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar JL, Goncalves MO, Pascual MA, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E, Timmerman D. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep;48(3): 318–32. doi: 10.1002/uog.15955. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27349699.
7. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, Hehenkamp WJK, Groenman F, De Bruyn C, Rasmussen C, Lazzeri L, Jokubkiene L, Jurkovic D, Naftalin J, Tellum T, Bourne T, Timmerman D, Huirne JAF. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Jul;60(1): 118–131. doi: 10.1002/uog.24786. PMID: 34587658; PMCID: PMC9328356.
8. 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
9. Garry R. The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 299–30
10. Becker, Christian M., et al. “ESHRE guideline: endometriosis.” *Human reproduction open* 2022.2 (2022): hoac009.
11. *Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline published 2017, last updated 2024*
12. 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.
13. 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>.
14. Long, Alicia J., et al. “Reoperation and pain-related outcomes after hysterectomy for endometriosis by oophorectomy status.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 228.1 (2023): 57-e1.
15. 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.
16. Paik, Haerin, and Byung Chul Jee. “Impact of Ablation Versus Cystectomy for Endometrioma on Ovarian Reserve, Recurrence, and Pregnancy: An Updated Meta-Analysis.” *Reproductive Sciences* (2024): 1-12.
17. 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
18. Wills HJ, Reid GD, Cooper MJ, Morgan M. Fertility and pain outcomes following laparoscopic segmental bowel resection for colorectal endometriosis: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48
19. 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
20. 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
21. 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.
22. Darai E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;209
23. Papaleo E, Ottolina J, Vigano 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.
24. 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.

25. 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

26. Gabriele Centini, Karolina Afors, Rouba Muratada, Istvan Mate Argay, Lucia Lazzeri, Cherif Youssief 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

27. Pepas L, Deguara C, Davis C. Update on the surgical management of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 259–264

28. Morimatsu Y, Matsubara S, Higashiyama N, Kuwata T, Ohkuchi A, Izumi A, Shibahara H, Suzuki M. Uterine rupture during pregnancy soon after a laparoscopic adenomyomectomy. *Reprod Med Biol*. 2007 Aug 6;6(3):175-177. doi: 10.1111/j.1447-0578.2007.00182.x. PMID: 29699275; PMCID: PMC5904602.

29. Rocha, 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.

30. Kvaskoff, Marina, et al. "Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis." *Human reproduction update* 27.2 (2021): 393-420.

31. Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Hum Reprod* 2013;28: 2026-2031., Shah DK, Missmer SA. Scientific investigation of endometriosis among adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24: S18-19

32. Geysenbergh B, Dancet EAF, D'Hooghe T. Detecting Endometriosis in Adolescents: Why Not Start from Self-Report Screening Questionnaires for Adult Women? *Gynecol Obstet Invest* 2017;82: 322-328.

33. Chapron C, Lafay-Pillet MC, Monceau E, Borghese B, Ngo C, Souza C, de Ziegler D. Questioning patients about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2011;95: 877-881

34. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91: 32-39.

35. Lee SY, Kim ML, Seong SJ, Bae JW, Cho YJ. Recurrence of Ovarian Endometrioma in Adolescents after Conservative, Laparoscopic Cyst Enucleation. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30: 228-233

36. Lee SY, Kim ML, Seong SJ, Bae JW, Cho YJ. Recurrence of Ovarian Endometrioma in Adolescents after Conservative, Laparoscopic Cyst Enucleation. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30: 228-233