

MISZCZYK, Karolina, GONET, Malwina, KANIA, Agata, LAZAR, Michał, MAJ, Patrycja, MATERNIA, Jakub, MOZER, Piotr, SERGIEL, Natalia, SERWIK-TRANDASIR, Aleksandra and WŁODARCZYK-CYBULSKA, Karolina. Endometriosis as very common cause of chronic pelvic pain – overview of actual knowledge. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;46(1):368-381. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.46.01.026>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45322>
<https://zenodo.org/record/8285359>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 24.07.2023. Revised: 21.08.2023. Accepted: 25.08.2023. Published: 29.08.2023.

Endometriosis as very common cause of chronic pelvic pain – overview of actual knowledge

Endometrioza jako bardzo częsta przyczyna przewlekłego bólu miednicy - przegląd aktualnej wiedzy

Karolina Miszczyk¹, Malwina Gonet², Agata Kania³, Michał Lazar⁴, Patrycja Maj⁵, Jakub Maternia⁴, Piotr Mozer⁵, Natalia Sergiel⁵, Aleksandra Serwik-Trandasir³, Karolina Włodarczyk-Cybulska⁵

Karolina Miszczyk

<https://orcid.org/0009-0005-4210-489X>
karolinamiszczk23@gmail.com

Malwina Gonet

<https://orcid.org/0009-0008-8254-8681>
malwina.k.gonet@gmail.com

Agata Kania

<https://orcid.org/0009-0008-2685-5126>
agata.kania95@gmail.com

Michał Lazar

<https://orcid.org/0009-0004-9470-1955>
lazamicha@gmail.com

Patrycja Maj

<https://orcid.org/0009-0008-4867-1715>
patym2381@gmail.com

Jakub Maternia
<https://orcid.org/0009-0004-4535-7211>
jj.maternia@onet.pl

Piotr Mozer
<https://orcid.org/0009-0009-2529-4117>
piotrmozer23@gmail.com

Natalia Sergiel
<https://orcid.org/0000-0003-3253-4800>
natalia.sergiel@gmail.com

Aleksandra Serwik-Trandasir
<https://orcid.org/0009-0005-7671-889X>
a.serwiktrandasir@gmail.com

Karolina Włodarczyk-Cybulska
<https://orcid.org/0009-0004-8600-0040>
kwlodarczykcybulska@gmail.com

1. Nowodworskie Centrum Medyczne, Nowy Dwór Mazowiecki
2. Poznań University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Poznań
3. Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
4. Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej, Rzeszów
5. 1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ, Lublin

Corresponding author: Karolina Miszczyk, karolinamiszczk23@gmail.com

Abstract

Introduction and purpose of the study: Endometriosis is a prevalent condition that affects women in their reproductive years. Diagnosing the condition and determining its manifestations can be complex and uncertain, as they vary among individuals. The symptoms of endometriosis have a detrimental impact on the overall quality of life for patients, leading to decreased well-being, limitations in physical activity, and impaired social functioning. The available treatments for endometriosis are determined based on the primary symptom (chronic pelvic pain or infertility) and are primarily focused on surgical interventions, hormonal therapies, and analgesic medications. These treatments often come with numerous side effects and rarely offer long-term relief. In this review, we provide a comprehensive overview of the current knowledge regarding endometriosis, including its pathophysiology, diagnostic methods, and the existing treatment options.

Materials and methods: The analysis relied on examining materials obtained from both the "PubMed" database and books. The search was performed using the keywords: "endometriosis diagnosis", "endometriosis therapy", "dysmenorrhea", "combined oral contraceptive", "laparoscopy".

Summary: Endometriosis poses a significant health concern due to its correlation with compromised daily functioning and infertility. Appropriate diagnostic and therapeutic management of endometriosis contributes to a significant improvement in the wellbeing of patients, including a reduction in pain and improved ability to function both physically and socially. Conservative treatment consists of hormonal therapy, which regulates the menstrual cycle, reduces the severity of pain symptoms and inhibits the development of endometrial foci outside the uterus. In situations of advanced endometriosis, pharmacological treatments may not be sufficient and surgical therapy is required.

Keywords: "endometriosis diagnosis"; "endometriosis therapy"; "dysmenorrhea"; "combined oral contraceptive"; "laparoscopy".

Abstrakt

Wprowadzenie i cel pracy: Endometrioza jest powszechnym schorzeniem, które dotyka kobiety w okresie rozrodczym. Zdiagnozowanie choroby i określenie jej objawów może być złożone i niejednoznaczne, ponieważ różnią się one u poszczególnych osób. Objawy endometriozy mają szkodliwy wpływ na ogólną jakość życia pacjentów, prowadząc do pogorszenia samopoczucia, ograniczenia aktywności fizycznej i upośledzenia funkcjonowania społecznego. Dostępne metody leczenia endometriozy są określane na podstawie głównego objawu (przewlekłego bólu miednicy lub niepłodności) i koncentrują się głównie na interwencjach chirurgicznych, terapiach hormonalnych i lekach przeciwbólowych. Terapie te często wiążą się z licznymi skutkami ubocznymi i rzadko oferują długotrwałą ulgę. W niniejszym przeglądzie przedstawiamy kompleksowy przegląd aktualnej wiedzy na temat endometriozy, w tym jej patofizjologii, metod diagnostycznych i istniejących opcji leczenia.

Materiały i metody: Analiza opierała się na badaniu materiałów uzyskanych zarówno z bazy danych "PubMed", jak i książek. Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu słów kluczowych: "diagnostyka endometriozy", "leczenie endometriozy", "bolesne miesiączkowanie", "złożone doustne środki antykoncepcyjne", "laparoscopia".

Podsumowanie: Endometrioza stanowi poważny problem zdrowotny ze względu na jej powiązanie z pogorszeniem codziennego funkcjonowania i niepłodnością. Właściwe postępowanie diagnostyczno-lecznicze endometriozy przyczynia się do istotnej poprawy dobrostanu pacjentek, w tym redukcji dolegliwości bólowych oraz poprawy zdolności do funkcjonowania zarówno fizycznego, jak i społecznego. Leczenie zachowawcze polega na zastosowaniu terapii hormonalnej, która reguluje cykl menstruacyjny, zmniejsza nasilenie objawów bólowych oraz hamuje rozwój ognisk endometrium poza macicą. W sytuacjach zaawansowanej endometriozy, farmakologiczne metody leczenia mogą okazać się niewystarczające, wymagane jest zastosowanie terapii chirurgicznej.

Słowa kluczowe: "diagnostyka endometriozy", "leczenie endometriozy", "bolesne miesiączkowanie", "złożone doustne środki antykoncepcyjne", "laparoscopia".

Wstęp

Endometrioza, jedna z najczęstszych łagodnych chorób ginekologicznych, jest przewlekłą, zapalną i estrogenozależną chorobą, polegającą na proliferacji endometrium (komórek gruczołowych i zrębu) poza jamą macicy. [1] Szacuje się, że 5%-10% kobiet w wieku rozrodczym cierpi na tę chorobę. [15] Endometrioza jest najczęstszą przyczyną przewlekłego bólu miednicy u kobiet w wieku reprodukcyjnym i jest silnie powiązana z uporczywymi epizodami owulacji, miesiączką i cyklem hormonów steroidowych. [2] Innymi dominującymi objawami tego schorzenia są zaburzenia płodności, które znacząco wpływają na jakość życia chorych. [3] Pomimo wysokiej częstości występowania choroby, diagnoza endometriozy jest często opóźniona o 7-10 lat ze względu na złożoność patogenezy, różnorodność objawów, a także braku zastosowania odpowiedniego narzędzia diagnostycznego na czas. [5] Endometrioza wykazuje pewne podobieństwa do nowotworów złośliwych, takie jak postępujący i inwazyjny wzrost,

zależność wzrostu od estrogenów, skłonność do nawrotów i możliwość przerzutów [6] Pomimo wielu publikacji i kilku dominujących teorii, etiologia endometriozy pozostaje w większości nieznana. [1] Wybór metody leczenia endometriozy jest uzależniony od stopnia zaawansowania choroby, wieku pacjentki, ogólnego stanu zdrowia oraz jej planów dotyczących posiadania dzieci. W leczeniu endometriozy stosuje się zarówno metody farmakologiczne, jak i chirurgiczne. [25]

Patogeneza

Mimo przeprowadzenia licznych badań, nadal nie osiągnięto jednoznacznej odpowiedzi co do przyczyn występowania tej choroby, a jej złożona etiopatogeneza została wyjaśniona tylko częściowo. [1] Jedną z teorii patogenezy endometriozy jest tzw. „wsteczna menstruacja”, która sugeruje, że podczas krwawienia menstruacyjnego, niektóre z resztek endometrium przepływają wstecznie przez jajowody do jamy miednicy mniejszej. [16] Komórki endometrium, które przylegają do powierzchni otrzewnej, mogą rozrastać się i naciekać struktury otrzewnej pod wpływem środowiska hormonalnego, zmienionej odporności, odpowiedzi zapalnej, angiogenezy i innych czynników. [17] Teoria metaplastyki zakłada, że komórki wyściełające jamę otrzewną mogą ulegać przekształceniu w komórki endometrium poza jamą macicy. [18] Ogniska endometriozy mogą także powstawać poprzez implantację, czyli przeniesienie komórek endometrium poza jamę macicy, na przykład podczas zabiegu cesarskiego cięcia, operacji macicy lub w wyniku zmian endometrialnych. Chociaż endometrioza miednicy jest często tłumaczona teorią implantacji, endometrioza poza miednicą, obejmująca jamę klatki piersiowej i ścianę brzucha, jest trudna do wyjaśnienia wyłącznie za pomocą tej koncepcji. [19] To zjawisko może być wyjaśnione za pomocą teorii indukcji, która sugeruje, że transformacja niezróżnicowanych komórek jamy otrzewnowej w komórki endometrium może nastąpić w odpowiedzi na obecność specyficznych substancji zawartych w wydzielinie menstruacyjnej, krwi, limfie lub naturalnym środowisku. [24]

Czynniki ryzyka

Endometrioza jest wynikiem złożonego oddziaływania wielu czynników genetycznych, epigenetycznych i środowiskowych, które wspólnie przyczyniają się do rozwoju tej choroby. [9] Do najistotniejszych z nich należą uwarunkowania genetyczne

(kobiety z historią endometriozy w rodzinie mają nawet 3 do 15 razy większe prawdopodobieństwo zachorowania) oraz obecność chorób o podłożu immunologicznym (np. toczeń trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów czy choroba Hashimoto). [21] Badania wykazały różnice w występowaniu zdiagnozowanej endometriozy w różnych grupach rasowych i etnicznych. Przegląd systematyczny wykazał, że kobiety pochodzenia azjatyckiego miały wyższe ryzyko rozwoju endometriozy niż kobiety rasy białej, a kobiety czarnoskóre niższe. [10] Równie często można dostrzec związek pomiędzy endometriozą a czynnikami takimi jak:

- upośledzony odpływ krwi menstruacyjnej z macicy – z powodu wad budowy macicy (anomalia Mullera), przebytych infekcji, urazów lub zabiegów operacyjnych
- krótkie cykle miesięczne
- obfite miesiączki
- wczesne rozpoczęcie miesiączkowania
- bezdzietność
- niska masa urodzeniowa
- niski wskaźnik masy ciała
- ekspozycja na substancje chemiczne zaburzające gospodarkę hormonalną. [20][17]

Rodzaje endometriozy i ich objawy

Objawy endometriozy mogą być różne i mogą zmieniać się w czasie. W niektórych przypadkach endometrioza jest diagnozowana przypadkowo podczas operacji przeprowadzanej z innych przyczyn. Niezależnie od konkretnego podtypu choroby, większość (90%) pacjentek z objawami doświadcza wtórnego bolesnego miesiączkowania, które może być wyniszczające i często jest ich pierwszym zmartwieniem. [13] Zdecydowana większość chorych podaje, że ich dolegliwości rozpoczęły się w okresie dojrzewania i ustępują wraz z nadejściem menopauzy. Niemniej niektóre z nich mogą nadal odczuwać ból nawet po menopauzie. [23] Powierzchniowa endometrioza otrzewnowa jest najczęstszym podtypem i cechuje się zmianami o różnorodnych barwach zlokalizowanych na powierzchni otrzewnej.

Endometrioza jajnikowa objawia się tworzeniem torbieli endometrialnych, które zawierają ciemny, zabarwiony krwią płyn (często nazywane torbielami czekoladowymi). [11] Tworzenie zrostów otrzewnej w wyniku przewlekłego stanu zapalnego w obrębie jamy brzusznej, może prowadzić do blokady jajowodu i jego niedrożności, co jest jednym z głównych czynników powodujących niepłodność u kobiet. Endometrioza głęboka (wcześniej nazywana endometriozą głęboko naciekającą) jest identyfikowana przez zmiany, które wykraczają poza otrzewną; zmiany te są często guzkowe i zwłókniałe oraz mają zdolność do inwazji sąsiednich narządów miednicy, takich jak odbytnica, moczowód lub pęcherz moczowy. [11] Głęboka endometrioza często występuje w połączeniu z torbielą endometrialną, a jej obecność wykryta za pomocą ultrasonografii powinna skłonić do przeprowadzenia dodatkowych badań, zwłaszcza jeśli pacjentka odczuwa silny ból. [12] Głęboka endometrioza może powodować uszkodzenie narządów, takie jak niewydolność nerek (z powodu niedrożności moczowodu) lub niedrożność jelit, dlatego tak ważna jest szybka diagnoza i leczenie. Podtyp pozamiedniczny jest mniej powszechnym rodzajem endometriozy i może występować w takich obszarach jak przepona, jama klatki piersiowej i blizny pooperacyjne. [20] Ogniska endometriozy w obrębie przepony lub klatki piersiowej mogą powodować cykliczną duszność, ból w klatce piersiowej lub barku, krwioplucie i odmę opłucnową. Inne objawy, które są mniej specyficzne, ale często zgłaszane przez pacjentki z endometriozą, obejmują bóle brzucha i wzdęcia, nieprawidłowe krwawienia z macicy, bóle krzyża i zmęczenie. [22] Endometrioza jatrogena to bezpośrednie lub pośrednie rozprzestrzenianie się endometrium po zabiegu chirurgicznym (np. endometrioza blizny po cięciu cesarskim). [14]

Rozpoznanie

Istotnym elementem diagnostyki endometriozy jest dokładnie przeprowadzony wywiad medyczny z pacjentką oraz badanie ginekologiczne. Jednak ocena narządu rodniczego w ramach badania ginekologicznego może być myląca, dlatego stwierdzenie prawidłowego stanu narządu rodniczego nie wyklucza możliwości występowania endometriozy. [10] Przepochwowe badanie ultrasonograficzne powinno być badaniem pierwszego rzutu stosowanym w celach diagnostycznych u pacjentek z podejrzeniem endometriozy. Rezonans magnetyczny (MRI) jest ważnym uzupełnieniem nieinwazyjnej diagnostyki endometriozy pozajajnikowej i powinien być wykonywany

przed rozpoczęciem leczenia, zwłaszcza chirurgicznego. [8] Laparoscopia jest obecnie uznawana za złoty standard ostatecznej identyfikacji endometriozy, a biopsja histologiczna za metodę potwierdzającą diagnozę. [7] Pomimo szeroko prowadzonych badań nad biomarkerami, obecnie nie ma badania krwi, które mógłby jednoznacznie zdiagnozować endometriozę. [20] Ocena stężenia markera nowotworowego CA125 we krwi jest powszechnie stosowana w diagnozowaniu i monitorowaniu pacjentek cierpiących na endometriozę, ale nie jest ona wystarczająco czułą i specyficzną metodą, aby skutecznie rozpoznać to schorzenie. [26][27]

Leczenie

Głównym celem leczenia jest złagodzenie bólu oraz przywrócenie płodności u kobiet w wieku rozrodczym. W przypadku zaawansowanej choroby, gdy te cele są trudne do osiągnięcia, priorytetem staje się maksymalne ograniczenie uciążliwych objawów. [28] Opcje leczenia pacjentek z endometriozą to terapie farmakologiczne, leczenie chirurgiczne lub połączenie obu tych metod. [25]

Decyzja dotycząca metody leczenia zależy od:

- wieku pacjentki,
- jej planów prokreacyjnych,
- stopnia zaawansowania choroby,
- lokalizacji zmian,
- odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. [3][29]

W przypadku leczenia farmakologicznego stosuje się środki przeciwbólowe oraz terapię hormonalną. Większość kobiet w leczeniu bólu związanego z endometriozą stosuje leki dostępne bez recepty, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Hormonalne metody leczenia endometriozy obejmują złożone środki antykoncepcyjne, progestageny, agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), antagonistów GnRH i inhibitory aromatazy. [3] Celem terapii hormonalnej jest hamowanie cyklu menstruacyjnego, wywołanie braku miesiączki i, jeśli to możliwe, zatrzymanie owulacji, zwłaszcza w przypadku jej bolesnego przebiegu. Ten rodzaj leczenia ma działanie antykoncepcyjne i dlatego nie jest odpowiedni dla pacjentek, które próbują zajść w ciążę. [20] W terapii hormonalnej endometriozy wykorzystuje się poniższe

kategorie leków:

- Doustne środki antykoncepcyjne (preparaty estrogenowo-progestagenowe) - mechanizm ich działania polega na redukcji poziomu FSH oraz stabilizacji endometrium, co skutkuje zmniejszeniem objawów bólowych. Do efektów ubocznych można zaliczyć: zaburzenia nastroju, nudności, plamienia, ból głowy, tkliwość piersi. [20]
- Wkładka wewnątrzmaciczna uwalniająca lewonorgestrel - jej działanie jest identyczne jak preparatów zawierających progestageny. Zalecana szczególnie kobietom cierpiącym na nasilone dolegliwości bólowe. [10]
- Analogi gonadoliberyn (aGnRH) – działają poprzez zmniejszenie wydzielania gonadoliberyny, w rezultacie obniżając stężenie FSH i LH oraz znacznym obniżeniem poziomu estrogenów. Do działań niepożądanych należą: utrata masy kostnej prowadząca do osteoporozy, suchość pochwy, obniżenie libido, uderzenia gorąca, bóle głowy. Aby zapobiec skutkom ubocznym i łagodzić objawy, stosuje się tzw. terapię add-back, która polega na podawaniu niskich dawek estrogenów i progestagenów. [10]
- Preparaty progestagenowe – zawierają pochodne progesteronu. Działania polega na obniżeniu poziomu GnRH, a co za tym idzie stężenia FSH, LH i estrogenów. Do działań niepożądanych zaliczamy: trądzik, plamienia, zaburzenia nastroju, bóle głowy, przyrost masy ciała, tkliwość piersi. [20]
- Inhibitory aromatazy – blokują syntezę estrogenów w jajnikach, tkance tłuszczowej oraz w ogniskach endometriozy, powodując znaczne ich obniżenie. Stosowanie inhibitorów aromatazy wiąże się z istotnym ryzykiem utraty gęstości mineralnej kości, zaburzeniami snu, obniżeniem libido oraz suchością pochwy. [30][20]

Leczenie chirurgiczne endometriozy dzieli się na dwie kategorie: chirurgię zachowawczą, którą zwykle można wykonać za pomocą laparoskopii, oraz chirurgię radykalną, która obejmuje częściowe lub całkowite usunięcie zmienionego chorobowo narządu. [4] Operacja laparoskopowa jest uważana za leczenie pierwszego rzutu, ponieważ jest mniej inwazyjna i nie zaburza zdolności rozrodczych kobiety. [28] Jej celem jest eliminacja jak największej liczby ognisk oraz zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. Radykalne leczenie chirurgiczne jest zazwyczaj stosowane w sytuacjach

szczególnie trudnych, gdy farmakoterapia i terapia zachowawcza nie przynoszą oczekiwanych efektów. Polega ono na usunięciu macicy wraz z przydatkami, co powoduje indukcję chirurgicznej menopauzy. [4]

Author Contributions

Conceptualization, Karolina Miszczyk and Agata Kania; methodology, Malwina Gonet; check, Karolina Włodarczyk-Cybulska; formal analysis, Alesandra Serwik-Trandasir; investigation, Patrycja Maj; resources, Michał Lazar; data curation, Piotr Mozer; writing – rough preparation, Karolina Miszczyk; writing – review and editing, Agata Kania; supervision, Natalia Sergiel; project administration, Jakub Maternia. All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Funding

This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement

Not applicable.

Informed Consent Statement

Not applicable.

Conflicts of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

[1] Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. *J Clin Med*. 2020 May 2;9(5):1309. doi: 10.3390/jcm9051309. PMID: 32370117; PMCID: PMC7291215.

[2] Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1048-1079. doi: 10.1210/er.2018-00242. PMID: 30994890; PMCID: PMC6693056.

[3] Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1752.

doi: 10.1136/bmj.g1752. PMID: 24647161.

[4] Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med Life*. 2014 Sep 15;7(3):349-57. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25408753; PMCID: PMC4233437.

[5] Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2389-98. doi: 10.1056/NEJMcp1000274. PMID: 20573927; PMCID: PMC3108065.

[6] Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Apr;18(2):349-71. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2003.03.001. PMID: 15157647.

[7] Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1789-99. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5. PMID: 15541453.

[8] Indrielle-Kelly T, Frühauf F, Fanta M, Burgetova A, Lavu D, Dundr P, Cibula D, Fischerova D. Application of International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group consensus in preoperative ultrasound and magnetic resonance imaging of deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Jul;56(1):115-116. doi: 10.1002/uog.21960. PMID: 31876340.

[9] Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Krithinakis K, Matalliotakis I, Spandidos DA, Goulielmos GN. Defining the genetic profile of endometriosis. *Exp Ther Med*. 2019 May;17(5):3267-3281. doi: 10.3892/etm.2019.7346. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30988702; PMCID: PMC6447774.

[10] Grzegorz H. Bręborowicz. *Położnictwo i Ginekologia*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, wyd. 3, Warszawa 2020

[11] International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES; Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Lee TTM, Missmer S,

Vermeulen N, Zondervan KT, Grimbizis G, De Wilde RL. An International Terminology for Endometriosis, 2021. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Nov;28(11):1849-1859. doi: 10.1016/j.jmig.2021.08.032. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34690084.

[12] Chapron C, Santulli P, de Ziegler D, Noel JC, Anaf V, Streuli I, Foulot H, Souza C, Borghese B. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2012 Mar;27(3):702-11. doi: 10.1093/humrep/der462. Epub 2012 Jan 16. PMID: 22252082.

[13] Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, Stratton P. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008 Mar;89(3):538-45. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.069. Epub 2007 May 11. PMID: 17498711; PMCID: PMC2939902.

[14] Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009. PMID: 35350465; PMCID: PMC8951218.

[15] Hirata T, Koga K, Osuga Y. Extra-pelvic endometriosis: A review. *Reprod Med Biol.* 2020 Jul 16;19(4):323-333. doi: 10.1002/rmb2.12340. PMID: 33071634; PMCID: PMC7542014.

[16] Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927 Mar;3(2):93-110.43. PMID: 19969738; PMCID: PMC1931779.

[17] Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jul 19;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5. PMID: 30026507.

[18] Ferguson BR, Bennington JL, Haber SL. Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed müllerian pelvic lymph node glandular inclusions. Evidence for

histogenesis by müllerian metaplasia of coelomic epithelium. *Obstet Gynecol.* 1969 May;33(5):617-25. PMID: 5778441.

[19] Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Feb;27(2):373-389. doi: 10.1016/j.jmig.2019.10.004. Epub 2019 Oct 13. PMID: 31618674.

[20] Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis. *CMAJ.* 2023 Mar 14;195(10):E363-E371. doi: 10.1503/cmaj.220637. PMID: 36918177; PMCID: PMC10120420.

[21] Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003 Mar;30(1):41-61. doi: 10.1016/s0889-8545(02)00052-9. PMID: 12699257.

[22] Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014 Mar;29(3):400-12. doi: 10.1093/humrep/det457. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24435778.

[23] 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 Aug;96(2):366-373.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21718982; PMCID: PMC3679489.

[24] van der Linden PJ. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 1996 Nov;11 Suppl 3:53-65. doi: 10.1093/humrep/11.suppl_3.53. PMID: 9147102.

[25] Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS; SOGC. Endometriosis: diagnosis and

management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Jul;32(7 Suppl 2):S1-32. PMID: 21545757.

[26] Guralp O, Kaya B, Tüten N, Kucur M, Malik E, Tüten A. Non-invasive diagnosis of endometriosis and moderate-severe endometriosis with serum CA125, endocan, YKL-40, and copeptin quadruple panel. *J Obstet Gynaecol.* 2021 Aug;41(6):927-932. doi: 10.1080/01443615.2020.1803245. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33064040.

[27] Guo C, Zhang C. Platelet-to-Lymphocyte Ratio and CA125 Level as a Combined Biomarker for Diagnosing Endometriosis and Predicting Pelvic Adhesion Severity. *Front Oncol.* 2022 Jun 21;12:896152. doi: 10.3389/fonc.2022.896152. PMID: 35800055; PMCID: PMC9255667.

[28] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014 Apr;101(4):927-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012. Epub 2014 Mar 13. Erratum in: *Fertil Steril.* 2015 Aug;104(2):498. PMID: 24630080.

[29] Saltiel E, Garabedian-Ruffalo SM. Pharmacologic management of endometriosis. *Clin Pharm.* 1991 Jul;10(7):518-31. PMID: 1830521.

[30] Słopień R, Męczekalski B. Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Prz Menopauzalny.* 2016 Mar;15(1):43-7. doi: 10.5114/pm.2016.58773. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27095958; PMCID: PMC4828508.