


e-ISSN: 2345-0592	Medical Sciences	
Online issue	Official website:	
Indexed in <i>Index Copernicus</i>	www.medicisciences.com	

Endometriosis: modern diagnostic and treatment options

Goda Jakovlevaitė¹, Laurynas Varanavičius¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine*

Abstract

Endometriosis is characterized by an estrogen-dependent chronic inflammatory process that primarily affects the pelvic tissues, including the ovaries. It develops when the secreted endometrial tissue retrogradely extraves outside the uterus and settles on the pelvic organs and peritoneum, and proliferates in the background of impaired immune response. Endometriosis is the most common cause of chronic pelvic pain in women and is associated with infertility. A woman with endometriosis also suffers from a painful and abundant menstrual period, painful intercourse and chronic fatigue. The disease affects about 10 percent of the world's population women of childbearing potential. At first the disease is diagnosed by gynecological examination and transvaginal ultrasound. Though laparoscopy and histological examination are the most important methods for diagnosing endometriosis. Two strategies are used for the medical treatment of endometriosis - inhibition of follicular growth, which causes amenorrhea and thus inhibits the development of endometriosis or the promotion of follicular growth and ovulation. Also very often is used surgical treatment. It is very important to think about endometriosis while differentiating pelvic pain in young women, so it could be diagnosed in early stages.

The aim of this article is based on the latest scientific literature covering the clinical manifestations of endometriosis, modern diagnostics and treatment options. In this article was analysed the topic of endometriosis in publications published in scientific databases. A literature search was conducted in 2021 March - 2021 April using PubMed and UptoDate scientific databases also analyzing the latest scientific articles by keywords: endometriosis, infertility, pain, endometriosis diagnosis, endometriosis treatment.

Keywords: endometriosis, infertility, pain, endometriosis diagnosis, endometriosis treatment.

Endometriozė: šiuolaikinės diagnostikos ir gydymo galimybės

Goda Jakovlevaitė¹, Laurynas Varanavičius¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

Santrauka

Endometriozė yra būdingas nuo estrogeno priklausomas lėtinis uždegiminis procesas, kuris pirmiausia veikia dubens audinius, įskaitant kiaušides. Jis išsivysto, kai išsiskyres endometriumo audinys retrogradiškai išplinta už gimdos ribų ir įsitvirtina ant dubens organų ir pilvaplėvės bei sutrikus imuniniam atsakui - išveša. Endometriozė yra dažniausia moterų lėtinio dubens skausmo priežastis, kuri dažnai susijusi ir su nevaisingumu. Moteris, kurios serga endometriozė, taip pat vargina skausmingos ir gausios mėnesinės, skausmas lytinių santykių metu bei lėtinis nuovargis. Šia liga visame pasaulyje serga apie 10 proc. reprodukcinio amžiaus moterų. Diagnostikai pirmiausiai taikomas ginekologinis tyrimas bei transvaginalinis ultragarsas. Tačiau svarbiausi endometriozės diagnostiniai metodai yra laparoskopija bei histologinis tyrimas. Endometriozės medikamentiniam gydymui yra taikomos dvi strategijos – folikulų augimo slopinimas siekiant sukelti amenorėją ir taip slopinti endometriozės vystymąsi arba folikulų augimo ir ovuliacijos skatinimas. Taip pat labai dažnai naudojamas ir chirurginis gydymas. Labai svarbu yra jauname moterų amžiuje diferencijuojant dubens skausmus pagalvoti ir apie endometriozę, siekiant išvengti pavėluotos diagnostikos.

Šio straipsnio tikslas yra remiantis naujausia mokslinė literatūra apžvelgti endometriozės klinikinę išraišką, šiuolaikinės diagnostikos bei gydymo galimybes. Šiame straipsnyje buvo nagrinėjama endometriozės tema mokslinėse duomenų bazėse paskelbtose publikacijose. Literatūros paieška buvo atliekama 2021 m. kovo – 2021 m. balandžio mėnesiais mokslinėse PubMed ir UptoDate duomenų bazėse bei analizuoti naujausi moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius: endometriozė, nevaisingumas, skausmas, endometriozės diagnostika, endometriozės gydymas.

Raktažodžiai: endometriozė, nevaisingumas, skausmas, endometriozės diagnostika, endometriozės gydymas.

Įvadas

Endometriozė yra nuo estrogeno priklausanti ginekologinė būklė, kuriai būdingas endometriumo audinio vystymasis už gimdos ribų. Šio sutrikimo metu susidaro skirtingų tipų pažeidimai, sukeliantys lėtinę uždegiminę reakciją, kuri yra dažnai susijusi su stipriu ir lėtiniu skausmu bei nevaisingumu [1]. Endometriozė yra būklė, kelianti reikšmingų gyvenimo kokybės problemų kiekvienai pacientei [2]. Skačiuojama, kad endometriozė kamuoja apie 10 proc. reprodukcinio amžiaus moterų ir 35–50 proc. moterų, turinčių dubens skausmų ar nevaisingumą [3]. Šis sutrikimas yra pagrindinė gimdos šalinimo ir hospitalizavimo priežastis JAV [4]. Auksinis endometriozės diagnozavimo standartas yra laparoskopija kartu su biopsija bei histologiniu ištyrimu [5]. Kadangi chirurgija yra invazinė ir brangi, realus reprodukcinio amžiaus moterų endometriozės paplitimas lieka neaiškus. Endometriozė gali pasireikšti keliose dubens vietose, įskaitant gimdą, kiaušides, dubens pilvaplėvę, šlapimo pūslę, šlapimtakį, tiesiąją žarną, storąją žarną, gimdos raiščius, tiesiosios žarnos pertvarą, makšties sienelę ir kt. [6].

Tyrimo tikslas - apžvelgti endometriozės paplitimą, klinikines išraiškas, šiuolaikinės diagnostikos bei gydymo galimybes, atsižvelgiant į publikuotus mokslinius šaltinius.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Buvo vykdoma mokslinių šaltinių paieška, apžvalga bei analizė. Publikacijų paieška buvo vykdoma anglų kalba tarptautinėse medicinos duomenų bazėse UpToDate, PubMed. Buvo analizuojamos 2010-2021 m. skelbtos mokslinės publikacijos. Buvo naudojami tam tikri raktiniai žodžiai bei jų deriniai originalo kalba: endometriosis, infertility, pain, endometriosis diagnosis, endometriosis treatment. Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti mokslinių straipsnių analizės rezultatai.

Rezultatai ir jų aptarimas

Epidemiologija

Sunku tiksliai įvertinti endometriozės dažnį ir paplitimą dėl chirurginės vizualizacijos reikalavimo, kuris apsunkina nustatant galutinę diagnozę ir tikslų paplitimą. Apskaičiuota, kad endometriozė serga apie 10 proc. reprodukcinio amžiaus moterų, o tai sudaro maždaug 190 milijonų moterų visame pasaulyje [7,8]. Endometriozės paplitimas tarp moterų, kurios nejaučia simptomų svyruoja nuo 2 iki 11 proc., nevaisingų moterų - nuo 5 iki 50 proc. ir moterų, kurios yra hospitalizuotos dėl dubens skausmo - nuo 5 iki 21 proc. [7].

Rizikos veiksniai

Didesnė endometriozės atsiradimo rizika yra siejama su ankstyva menarche, trumpu mėnesinių ciklu bei gausiomis mėnesinėmis [10]. S.A. Missmer ir kt. aprašė, jog trumpesni mėnesinių ciklai, kurie trunka mažiau nei 26 dienos vėlyvoje paauglystėje (18–22 metai) buvo susiję su didesne endometriozės atsiradimo rizika, lyginant su tomis moterimis, kurių mėnesinių ciklas trunka 26–31 dieną [11]. Endometriozės riziką taip pat didina ir nepalanki šeimos anamnezė. Moterims, kurių šeimoje yra buvę endometriozės atvejų, yra net 3-10 kartų didesnė tikimybė susirgti endometriozė [12].

Klinika

Net 75 proc. pacienčių išsakomas nusiskundimas būna skausmas. Tačiau dubens skausmas, nors ir būdingas endometriozė sergančioms moterims, nėra pakankamai specifiškas simptomas, nes gali būti susijęs ir su kitomis ginekologinėmis ar neginekologinėmis būklėmis [9]. Tačiau dubens skausmas, kuris yra ciklinis ar nuolatinis, lėtinis ar progresuojantis, didina endometriozės tikimybę [13]. Skausmas gali atsirasti nenusipėjamai ir per visą

menstruacinį ciklą gali būti epizodiškas arba nepertraukiamas, taip pat gali būti bukas, pulsuojuantis ar aštrus bei sustiprėti esant didesniai fiziniam aktyvumui [16]. Skausmas dažniausiai stiprėja ir moterys dažnai praneša apie deginimą ir padidėjusį jautrumą [17]. Be dubens skausmo taip pat labai dažnai moterys skundžiasi dismenorėja, gausiomis mėnesinėmis, necikliškais dubens skausmais, skausmingais lytiniais santykiais, lėtiniu nuovargiu bei nevaisingumu [14]. Be šių pagrindinių simptomų galimi ir kiti retesni, tokie kaip pilvo pūtimas, viduriavimas, galvos svaigimas ar skausminga peristaltika mėnesinių metu [15].

Diagnostika

Fizinis ištyrimas turėtų būti pradamas nuo pilvo palpacijos stebint pacientės veidą dėl skausmingumo. Pilvo srityje neužfiksavus jautrių zonų galima pereiti prie dubens palpacijos bei vaginalinio tyrimo. Atliekant bimanualinį tyrimą gali būti jaučiamas skausmingumas ties Duglaso kišene, gimda ar šlapimo pūslė [18]. Endometriozėi būdingas skausmingumas tikrinant gimdos paslankumą, skausminga užpakalinės skliauto dalies palpacija, atipinė kaklelio padėtis ar fiksuota gimdos retroversija [18,19]. Pastaroji gali įvykti atsiradus sąaugų Duglaso kišenėje arba ligai pažeidus kryžkaulinį gimdos raištį [18]. Fizinio ištyrimo metu rasti pakitimai gali būti būdingi kelioms ginekologinėms patologijoms, todėl būtinas patikslinimas instrumentiniais tyrimais [19].

Iš visų endometriozės biožymenų, randamų periferiniame kraujyje ar endometriume, kol kas nei vienas nėra patvirtintas kaip patikimas žymuo ligos diagnostikai [18]. Kalbant apie laboratorinius endometriozės tyrimus, vienas dažniau literatūroje minimų biožymenų yra Ca125. Tai yra vėžio žymuo, kurio padidėjimas leidžia įtarti endometriozę [20]. Tačiau Ca125 pasižymi mažu jautrumu ir specifiškumu, bei maža šio žymens koncentracija

nepaneigia ligos, dėl ko šio biožymens diagnostinė vertė endometriozės atveju yra menka [19,20].

Endometriozės diagnostikoje taip pat yra taikomas ir ultragarsinis tyrimas. Transvagalinės echoskopijos metu galima aptikti kiaušidžių endometriomą, patikrinti kiaušidžių paslankumą bei galimas sąaugas, patikrinti gimdos paslankumą tiesiosios žarnos atžvilgiu bei galimas sąaugas šioje srityje ar pokyčius Duglaso kišenėje. Ultragarsu galima stebėti tik giliai infiltravusius (>1cm) endometriozės mazgus aneksos ar šlapimo pūslės, kryžminio gimdos raiščio, rektovaginalinės pertvaros srityse. Paskutinės dvi sritys geriau matomos tiriant transrektaliniu echoskopu, nors šis metodas retai taikomas ginekologijoje [19,21]. Endometriomos paprastai matomos kaip išplitę mažo echogeniškumo židiniai ar sustorėjusios organų sienelės [19]. Šis tyrimo būdas yra greitas, pigus bei didelio specifiškumo ir jautrumo, tačiau juo negalima iširti pilvaplovės srities ar aptikti mažiau pažengusios endometriozės židinių, todėl jo taikymas yra ribotas.

E. Rolla savo publikuotame straipsnyje aprašo jo ir kolegų 2018 metais XIII Pasauliniame Endometriozės Kongrese pristatytą didelio ryškumo magnetinio rezonanso su intraveniniu, makšties ir tiesiosios žarnos kontrastavimu metodą. Autoriaus teigimu šis metodas leidžia aptikti paviršinius židinius, kryžkaulinio gimdos raiščio infiltraciją, šlapimo pūslės infiltraciją, kiaušidžių infiltraciją bei rektovaginalinės pertvaros infiltraciją [18]. Taikant tik intraveninį kontrastavimą MRT galima aptikti tik giliau infiltravusius endometriozės židinius, tad šio tyrimo jautrumas ženkliai sumažėja [21]. Nesant tinkamo paruošimo šis metodas yra labai riboto informatyvumo. Taip pat jis yra brangus ir ilgai trunkantis, todėl yra retai naudojamas endometriozės diagnostikoje.

Laparoskopija yra auksinis standartas diagnozuojant endometriozę. Jo metu galima nustatyti tikslią

židinių vietą ir jų išplitimo laipsnį, paimti biopata histologiniam ištyrimui ir atlikti terapines procedūras [18,19]. Endometriozės židinių pirmiausia reiktų ieškoti ties kryžkauliniais gimdos raiščiais, Duglaso kišenės srityje, kiaušidžių duobučių srityje, dubens šoninėse sienose bei šlapimo pūslės ir žarnų paviršiuje. Klasikiniu atveju matomi melsvai juodi mazgeliai su juos supančia fibroze. Tačiau dažnai židiniai yra be būdingos pigmentacijos ir sunkiai identifikuojami [19]. Šis tyrimas remiasi židinių identifikavimu matomame plote, tačiau tai apsunkina laparoskopu neprieinamos vietos bei heterogeniškas endometriozės pasireiškimas. Taip pat tyrimo jautrumas tiesiogiai priklauso nuo jį atliekančio gydytojo įgūdžių. Be jau minėtų trūkumų, laparoskopija yra santykinai brangus tyrimas bei visada išlieka invazyvios procedūros komplikacijų rizika (pvz. infekcija ar aplinkinių organų pažeidimas). Visgi, laparoskopija išlieka pagrindinis diagnostinis endometriozės metodas, kurio patikimumas yra labiausiai pripažintas iš visų galimų tyrimo metodų [22].

Gydymas

Endometriozės medikamentiniam gydymui yra taikomos dvi strategijos – folikulų augimo slopinimas siekiant sukelti amenorėją ir taip slopinti endometriozės vystymąsi arba folikulų augimo ir ovuliacijos skatinimas.

Ovuliacijos slopinimui taikomi gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) agonistai, progestinai, goserelinas, danazolė ar peroraliniai kontraceptikai [5]. Pasaulinė endometriozės draugija (WES) endometriozės sukkelto skausmo gydymą rekomenduoja pradėti nuo NVNU, progestinų ar peroralinių kontraceptikų. Jei šių grupių preparatais nepasiekiamas norimas efektas, pereinama prie GnRH agonistų ar levonorgestrelio intrauterininės sistemos preparatų [26,27]. Lili Gong ir kt. atliktas

tyrimas parodė, kad GnRH agonistų vartojimas taip pat gali sutrumpinti menstruacinio kraujavimo laiką [28]. Žvelgiant į ateitį palankius rezultatus endometriozės sukkelto skausmo malšinimui rodo GnRH antagonistai [18,27]. 2018 metais šios grupės atstovas Elagolix buvo patvirtintas endometriozės sukkelto vidutinio ir sunkaus skausmo malšinimui [18].

Ovuliacijos skatinimui gali būti skiriami gonadotropiną atpalaiduojančio hormono analogai, klomipfeno citratas (vienas ar kombinuojant su gonadotropiniais), aromatazės inhibitoriai [22,5]. Taip pat simptomų malšinimui gali būti vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo [22,5].

Kol kas geriausias endometriozės gydymo būdas yra chirurginis. Vis dažniau yra renkama laparoskopinė operacija vietoje laparotomijos dėl mažesnio žalojimo, mažesnio komplikacijų skaičiaus, greitesnio gijimo ir trumpesnės hospitalizacijos [25]. Gydant paviršinius židinius, randamus pilvo ertmėje ar pilvaplėvėje, pirmenybė teikiama rezekcijai, nes taikant židinio sunaikinimo metodą, kaip abliaciją, negalima diagnozės patvirtinti histologiniu tyrimu [24]. Kartais galima atlikti ir gana radikalią peritonektomiją siekiant pašalinti visus židinius [18]. Kiaušidžių endometriozės atveju rekomenduojama atlikti cistektomiją, kadangi šis metodas pasižymi geresniais rezultatais bei mažesne recidyvų tikimybe, negu cistų drenavimas, koaguliacija ar abliacija CO₂ [18,24,26]. Giliai infiltruojantys židiniai dažnai yra panašūs į paviršinius židinius, todėl gali likti neteisingai įvertintas ligos sunkumas [18]. Šios endometriozės formos chirurginis gydymas ženkliai palengvina skausmo simptomatiką ir pagerina gyvenimo kokybę, tačiau yra susijęs su didele komplikacijų rizika. Giliai infiltravusių židinių dažniausiai randama ties riestine ir tiesiąja žarna, bet galima aptikti ir kitose

žarnyno vietose, rektovaginaliniame tarpe, ant šlapimo pūslės sienelės ar šlapimtakio [24]. Dažnai ši forma reikalauja interdisciplininės chirurgų komandos, kurioje būtų abdominalinės chirurgijos ir nefrologijos specialistai [18]. Lengvos endometriozės atveju chirurginio gydymo tikslas yra pašalinti visus ar daugumą endometriumo židinių nepažeidžiant anatomijos [5]. Vidutinio sunkumo ir sunkios endometriozės atveju chirurginio gydymo tikslas yra atstatyti normalią dubens organų anatomiją, pašalinant dideles endometriomas ir taip nuslopinti uždegimą [23,29].

Ieškant alternatyvų laparoskopijai galima paminėti robotinę chirurgiją. S. Restaino ir kt. atliktoje sisteminėje literatūros apžvalgoje pastebėta, kad vertinant kraujavimo ar komplikacijų dažnį bei hospitalizacijos laikotarpį nebuvo stebima statistiškai reikšmingo skirtumo tarp robotinės chirurgijos ir laparoskopinių operacijų. Taip pat autoriai pastebi, jog robotinė chirurgija pasižymi didesniu tikslumu, kas yra naudinga gydant sunkesnes ligos formas, tokias kaip giliai infiltravusią endometriozę. Visgi, tyrime taip pat atkreipiamas dėmesys, jog taikant robotinę chirurgiją operacijos trunka ilgiau, bei tokių operacijų kaina yra didesnė nei taikant laparoskopinį gydymą. Todėl autoriai pataria endometriozės chirurginio gydymo standartu palikti laparoskopiją, o robotinę chirurgiją taikyti tik esant sunkioms ligos formoms [30].

Yra atlikta daug tyrimų dėl kombinuoto operacinio ir medikamentinio gydymo metodų naudojimo kartu, tačiau tokios praktikos naudingumas išlieka abejotinas. Lyginant operacinį gydymą su priešoperacinių medikamentų skyrimu ir be jo, reikšmingo skirtumo tarp išėičių nebuvo stebima [5]. Yra manoma, kad numalšinus uždegimą būtų galima lengviau pašalinti endometriozės židinius, tačiau kai kurie židiniai gali likti sunkiai pastebimi, todėl

tikėtina, kad priešoperacinio gydymo žala gali nusverti naudą. Kalbant apie pooperacinę hormonų terapiją, ji galėtų užkirsti kelią endometriozės pasikartojimui, bet sisteminėse duomenų analizėse reikšmingo klinikinio efekto nestebima, todėl šios praktikos veiksmingumas yra abejotinas [5].

Išvados

1. Endometriozė yra būdingas nuo estrogeno priklausomas lėtinis uždegiminis procesas, kuris pirmiausia veikia dubens audinius, įskaitant kiaušides bei atsiranda, kai išsiskyres endometriumo audinys retrogradiškai pereina į apatinę pilvo ertmę.
2. Endometriozė yra dažniausia moterų lėtinio dubens skausmo priežastis ir susijusi su nevaisingumu.
3. Endometriozė neturi specifinio pasireiškimo, kas labai apsunkina ligos diagnostiką. Nesant tik šiai ligai būdingų simptomų ir fizinio ištyrimo radinių, ji dažnai lieka nediagnozuota, rasti požymiai priskiriami kitai diagnozei ar diagnozuojama jau pažengusioje stadijoje.
4. Endometriozės diagnostikos aukso standartu yra laikoma laparoskopija, tačiau aktyviai ieškoma kitų, neinvazyvių vaizdinių tyrimų pritaikymo būdų, kurie galėtų pakeisti minimaliai invazyvią procedūrą.
5. Endometriozės medikamentiniam gydymui yra taikomos dvi strategijos – folikulų augimo slopinimas siekiant sukelti amenorėją ir taip slopinti endometriozės vystymąsi arba folikulų augimo ir ovuliacijos skatinimas.
6. Lengvos endometriozės atveju chirurginio gydymo tikslas yra pašalinti visus ar daugumą endometriumo židinių nepažeidžiant anatomijos, o vidutinio sunkumo ir sunkios endometriozės atveju chirurginio gydymo tikslas yra atstatyti normalią dubens organų

anatomijā pašalinant dideles endometriomas ir taip nuslopinti uždegimą.

Literatūra

1. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014;348:g1752.
2. Serdar E Bulun, Bahar D Yilmaz, Christia Sison, Kaoru Miyazaki, Lia Bernardi, Shimeng Liu, Amanda Kohlmeier, Ping Yin, Magdy Milad, JianJun Wei, Endometriosis, *Endocr Rev*. 2019 Aug; 40(4): 1048–1079.
3. ASRM. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98:591–598.
4. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod*. 2012;27:1292–9.
5. Tom Tanbo, Peter Fedorcsak, Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 20 December 2016.
6. L. Kiesel, M. Sourouni, Diagnosis of endometriosis in the 21st century, *Climacteric* Volume 22, 2019, Published online: 25 Mar 2019, Pages 296-302.
7. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:1-15.
8. The World Bank. Population ages 15-64 (% of population). 2017
9. Aalia Sachedina, Nicole Todd, Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents, *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Feb 6;12(Suppl 1):7-17.doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0217.
10. K.E. Nnoaham, P. Webster, J. Kumbang, S.H. Kennedy, K.T. Zondervan, Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies, *Fertil Steril*, 98 (2012), pp. 702-712.
11. S.A. Missmer, S.E. Hankinson, D. Spiegelman, R.L. Barbieri, S. Malspeis, W.C. Willett, et al., Reproductive history and endometriosis among premenopausal women, *Obstet Gynecol*, 104 (2004), pp. 965-974.
12. M. Ashrafi, S.J. Sadatmahalleh, M.R. Akhoond, M. Talebi, Evaluation of risk factors associated with endometriosis in infertile women, *Int J Fertil Steril*, 10 (2016), pp. 11-21.
13. M.J. Fuldeore, A.M. Soliman, Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the United States: national estimates from a cross-sectional survey of 59,411 women, *Gynecol Obstet Invest*, 82 (2017), pp. 453-461.
14. Fritz MA, S L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 2011.
15. 2010.Ballweg ML. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2004; 18: 201-18.
16. Saima Rafique, Alan H DeCherney, Medical management of endometriosis, *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Sep; 60(3): 485–496.doi: 10.1097/GRF.0000000000000292
17. Sanjay K Agarwal, Charles Chapron, Linda C Giudice, Marc R Laufer, Nicholas

- Leyland, Stacey A Missmer, Sukhbir S Singh, Hugh S Taylor, Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action, *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Apr;220(4):354.e1-354.e12.doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039.
18. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res.* 2019 Apr 23;8:F1000 Faculty Rev-529. doi: 10.12688/f1000research.14817.1. PMID: 31069056; PMCID: PMC6480968
19. Berker, Bulent, and Murat Seval. "Problems with the diagnosis of endometriosis." *Women's Health* 11.5 (2015): 597-601.
20. Hirsch M, Duffy JMN, Deguara CS, Davis CJ, Khan KS. Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Mar;210:102-107. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.002. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27987404.
21. Holland, T. K., Yazbek, J., Cutner, A., Saridogan, E., Hoo, W. L., & Jurkovic, D. (2010). Value of transvaginal ultrasound in assessing severity of pelvic endometriosis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 36(2), 241-248.
22. Agarwal, S. K., Chapron, C., Giudice, L. C., Laufer, M. R., Leyland, N., Missmer, S. A., ... & Taylor, H. S. (2019). Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(4), 354-e1.
23. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec;39(4):535-49. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002. PMID: 23182559; PMCID: PMC3538128.
24. Kho RM, Andres MP, Borrelli GM, Neto JS, Zanluchi A, Abrão MS. Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Aug;51:102-110. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.020. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29545114.
25. Guo, Y. H., Lu, N., Zhang, Y., Su, Y. C., Wang, Y., & Sun, Y. P. (2012). Comparative study on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization—embryo transfer between long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist combined with transvaginal ultrasound-guided cyst aspiration and long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist alone. *Contemporary clinical trials*, 33(6), 1206-1210.
26. Dai Y, Li X, Shi J, Leng J. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. *Reprod Health.* 2018 May 21;15(1):82. doi: 10.1186/s12978-018-0506-7. PMID: 29783992; PMCID: PMC5963030.
27. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Jul;19(10):1109-1125. doi: 10.1080/14656566.2018.1494154. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29975553.
28. Gong L, Zhang S, Han Y, Long Q, Zou S, Cao Y. Initiation of GnRH agonist treatment on 3-5 days postoperatively in endometriosis patients: a randomized controlled trial. *J Clin Pharmacol.* 2015 Aug;55(8):848-53. doi: 10.1002/jcph.485. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25694383.

29. Angioni, Stefano, Vito Cela, Federica Sedda, Emanuela Stochino Loi, Vito Cofelice, Alessandro Pontis, and Gian Benedetto Melis. "Focusing on surgery results in infertile patients with deep endometriosis." *Gynecological Endocrinology* 31, no. 8 (2015): 595-598.
30. Restaino S, Mereu L, Finelli A, Spina MR, Marini G, Catena U, Turco LC, Moroni R, Milani M, Cela V, Scambia G, Fanfani F. Robotic surgery vs laparoscopic surgery in patients with diagnosis of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg.* 2020 Oct;14(5):687-694. doi: 10.1007/s11701-020-01061-y. Epub 2020 Mar 7. PMID: 32146573.