

Pregledni prispevek/Review article

GLOBOKA INFILTRATIVNA ENDOMETRIOZA

DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS

Martina Ribič-Pucelj

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča

Endometrioza ni enotna bolezen, temveč obstajajo tri različne oblike, ki se razlikujejo po etiologiji in patogenezi: peritonealna endometrioza, endometrioza jajčnika in globoka infiltrativna endometrioza (GIE). O GIE govorimo, kadar endometriotične lezije vraščajajo več kot 5 mm v retroperitonealni prostor. Ocenjujejo, da je incidenca endometrioze pri ženskah v reproduktivnem obdobju od 10 do 15 %; znatno večja je pri neplodnih bolnicah ter pri bolnicah s kronično medenično bolečino. Incidenca GIE je ocenjena na 3 do 10 %. Vodilna simptoma sta medenična bolečina, ki se stopnjuje z leti in močno korelira z globino infiltracije ter neplodnostjo. Najpomembnejša diagnostična postopka sta anamneza in ginekološki pregled, diagnozo pa potrdimo z laparoskopijo. Kadar GIE prizadene razen rodu tudi črevo, mehur in sečevode, je potrebno pred posegom z dodatnimi diagnostičnimi postopki potrditi ali izključiti morebitno prizadetost teh organov. Endometrioza je hormonsko odvisna bolezen, zato se za zdravljenje uporabljajo različna zdravila, ki zavrejo tvorbo estrogenov, vendar se simptomi po prenehanju zdravljenja kmalu povrnejo. Zaenkrat je izbirni način zdravljenja kirurški, in sicer odstranitev vseh lezij, vključno tistih na črevesu, mehurju in sečevodih, zaradi česar je pogosto potreben interdisciplinarni pristop. Kirurško zdravljenje pomembno zmanjša stopnjo bolečine ter pomembno vpliva tudi na stopnjo zanositve pri neplodnih bolnicah.

Zaključki

GIE je sorazmerno pogosta oblika endometrioze, za katero sta značilni kronična medenična bolečina in neplodnost. Hormonsko zdravljenje je neuspešno. Izbirni način je radikalna kirurška odstranitev vseh lezij, ki pomembno zmanjša bolečino in omogoča veliko stopnjo spontanosti in IVF zanositev. Ženske z GIE je potrebno zdraviti v centrih, ki imajo izkušnje z zdravljenjem in omogočajo interdisciplinarni pristop.

Ključne besede *globoka infiltrativna endometrioza; incidenca; simptomi; diagnostični postopki; zdravljenje*

Abstract

Background

Endometriosis is not considered a unified disease, but a disease encompassing three different forms differentiated by aetiology and pathogenesis: peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and deep infiltrating endometriosis (DIE). The disease is classified as DIE when the lesions penetrate 5 mm or more into the retroperitoneal space. The estimated incidence of endometriosis in women of reproductive age ranges from 10–15 % and that of DIE from 3–10 %, the highest being in infertile women and in those with chronic pelvic pain. The leading symptoms of DIE are chronic pelvic pain which increases with age and correlates with the depth of infiltration and infertility. The most important diagnostic procedures are patient's history and proper gynecological examination. The diagnosis is confirmed with laparoscopy.

DIE can affect, beside reproductive organs, also bowel, bladder and ureters, therefore additional diagnostic procedures must be performed preoperatively to confirm or to exclude the involvement of the mentioned organs. Endometriosis is hormone dependent disease, therefore several hormonal treatment regimens are used to suppress estrogen production but the symptoms recur soon after cessation of the treatment. At the moment, surgical treatment with excision of all lesions, including those of bowel, bladder and ureters, is the method of choice but requires frequently interdisciplinary approach. Surgical treatment significantly reduces pain and improves fertility in infertile patients.

Conclusions

DIE is not a rare form of endometriosis characterized by chronic pelvic pain and infertility. Medical treatment is not efficient. The method of choice is surgical treatment with excision of all lesions. It significantly reduces pelvic pain and enables high spontaneous and IVF pregnancy rates. Therefore such patients should be treated at centres with experience in treatment of DIE and with possibility of interdisciplinary approach.

Key words

deep infiltrating endometriosis; incidence; symptoms; diagnostic procedures; treatment

Uvod

Endometrioza je ena najpogostejših bolezni: pogostejša je od raka, sladkorne bolezni in spolno prenosljivih bolezni. Kljub številnim teorijam etiologija endometrioze v veliki meri še ni pojasnjena. Poleg genetskih in imunoloških dejavnikov igrajo vlogo v nastanku endometrioze tudi dejavniki tveganja iz okolja, med katerimi se najpogosteje omenja dioksin.¹ Natančna incidenca endometrioze ni znana, saj je kljub številnim diagnostičnim postopkom za dokončno diagnozo bolezni potrebna invazivna kirurška diagnostika (laparoskopija, laparotomija). Ocenjujejo, da je incidenca endometrioze pri ženskah v reproduktivnem obdobju od 10 do 15 %; znatno večja je pri neplodnih bolnicah, in sicer od 20 do 40 %, ter pri bolnicah s kronično medenično bolečino, pri katerih navajajo endometriozo v 10 do 70 %.² Kljub številnim poročilom o endometriozni pri mladostnicah, predvsem pri tistih z dismenorejo in kronično medenično bolečino, je incidenca v tej skupini povsem neznana, saj se ginekologi zelo redko odločajo za invazivno diagnostiko. Pri tistih, pri katerih pa ni bilo zdravljenje s protivnetnimi zdravili in oralnimi kontraceptivi (OK) uspešno in je bila zaradi kronične medenične bolečine narejena laparoskopija, so ugotovili endometriozo v 47 do 67 %, najpogostejše mesto pa je Douglasov prostor.³ Endometrioza je vzrok za medenično bolečino in neplodnost. V Evropi je prizadetih 14 milijonov žensk.⁵ Simptomi in težave so pogosto podcenjeni in poprečen čas od začetka težav do diagnoze, ki jo potrdimo z laparoskopijo, je 8 let. Samo nekoliko krajši je pri neplodnih bolnicah.^{6,7} Kronična medenična bolečina in neplodnost pomembno vplivata na telesno, duševno in socialno življenje prizadetih žensk. Velika stopnja obolevnosti, prepozno prepoznavanje bolezni in pogosto neustrezno zdravljenje predstavljajo tudi velike stroške za zdravstvene blagajne, zato je Evropski parlament proglasil endometriozo za socialno bolezen.^{8,9} Endometrioza ni enotna bolezen, temveč obstajajo tri različne oblike, ki se razlikujejo po etiologiji in patogenezi: peritonealna endometrioza, endometrioza jajčnika in globoka infiltrativna endometrioza (GIE).

GIE je bila opisana že v 19. stoletju, vendar pa je bilo šele v začetku 90. let 20. stoletja spoznano, da je GIE, ugotovljena pri laparoskopski kirurgiji ali pa pri kliničnem pregledu med menstruacijo, pogosta bolezen. Z laparoskopskim izrezom sprememb so ugotovili, da ektopični endometrij vrašča retroperitonealno in je vzrok za bolečino in neplodnost. GIE je bila opredeljena kot samostojna in posebna oblika endometrioze,¹⁰

ki je večžariščna¹¹ in progresivna pri bolnicah s simptomi.¹² Ker je bolezen pogosto neprepoznana, tudi ni znana njena incidenca. Ocenjujejo, da prizadene od 3 do 10 % žensk; incidenca je večja pri mlajših ženskah.¹⁰ Tako naj bi bilo v Evropi prizadetih približno 2,8 milijona žensk.¹³ Etiologija ni znana, obstojata pa dve teoriji: po mnenju Nisolle in Donnez¹⁴ je GIE histološko podobna adenomiozi in nastane z metaplazijo iz Müllerjevih vodov, medtem ko Koninckx in sod. menijo, da gre za peritonealni izvor.¹⁵

Vodilni simptom GIE je medenična bolečina, pogosto je tudi vzrok za neplodnost. Ker GIE lahko prizadene tudi sosednje organe v mali medenici (črevo, mehur in sečevode), jo nekateri imenujejo tudi medenična bolezen, ženske pa imajo lahko težave tudi s prebavi in sečili. Čas od začetka simptomov do končne diagnoze je pomembno daljši kot pri ostalih oblikah endometrioze, predvsem zato, ker se simptomi bolezni začnejo pojavljati že v adolescenci.¹⁶ Zato je American College of Obstetricians and Gynecologists nedavno predlagal, da je potrebno pri mladostnicah, mlajših od 18 let, s kronično medenično bolečino, ki vztraja kljub jemanju oralnih kontraceptivov, narediti laparoskopijo.¹⁷ Poseg morajo narediti ginekološki laparoskopisti, ki imajo izkušnje s prepoznavanjem subtilnih in atipičnih oblik endometrioze.⁴ Najzanesljivejša diagnostična postopka sta anamneza in klinični pregled, dokončna potrditev diagnoze pa je z laparoskopijo. Diagnostični postopki se dopolnijo glede na simptome. Izbirni način zdravljenja je zaenkrat kirurški, medtem ko medikamentno zdravljenje prehodno olajša bolečine.¹⁸

Značilnosti GIE

O GIE govorimo, kadar endometriotične lezije vraščajo več kot 5 mm v retroperitonealni prostor.¹⁹ Histološka slika GIE je zelo značilna. Prevladujejo endometriotične žleze, ki kažejo različno stopnjo dejavnosti, pičla stroma, fibroza in hiperplazija gladkih mišičnih vlaken; živčni končiči, obdani z vnetnimi celicami znotraj endometriotičnih vsadkov in okrog njih, pa so glavni vzrok za bolečino. Včasih prevladuje samo fibroza.^{20,21} Bolečina se stopnjuje z leti in močno korelira z globino infiltracije.¹⁹ Obstajajo 4 tipi lezij.²² Najpogostejša mesta GIE so: sakrouterine vezi, rektovaginalni septum, danko in sigmoidni kolon, nožnica, cekum in slepič, tenko črevo, mehur in sečevodi. Pogostnost lezij pada v smeri urinega kazalca od leve proti desni. To je posledica nesimetričnosti male medenice.²³ Zaenkrat še ni enotne klasifikacije GIE. Najpogosteje se uporablja klasifikacija Enzian²⁴ in klasifikacija, ki jo je predlagal Chapron.²³

Simptomi

Najpogostejši simptomi so dismenoreja, disparevnija ter ciklična in kronična medenična bolečina. Bolečina je posledica lokalne vnetne reakcije, globoke infiltracije s poškodbo tkiva, fibroznih zadebelitev ter prisotnosti živčnih končičev in fibroze v endometriotičnih vozlih.²⁰ Čeprav so vzroki za dismenorejo številni, je najpogostejša pri ženskah z endometriozo, zlasti kadar se pojavi pri ženskah, ki so imele prej neboleče menstruacije. Pri mladostnicah se lahko pojavi dismenoreja takoj po menarhi. Večina raziskav ni uspela potrditi povezave med stopnjo bolečine in obsežnostjo endometrioze.²⁵ Vzrok za to je verjetno v tem, da je bila stopnja bolečine ocenjena po točkovnem sistemu AFS,²⁶ ki vključuje vse oblike endometrioze, ne da bi posebej opredelil GIE, in ni primeren za ocenjevanje bolečine.²⁶ Za razliko od ostalih oblik endometrioze je za GIE značilna velika korelacija med medenično bolečino, ki se stopnjuje z leti in korelira s stopnjo infiltracije.¹⁹ Odvisna je tudi od anatomske umestitve endometrioze: globoka disparevnija korelira s prizadetostjo sakrouterinih vezi, boleča defekacija s prizadetostjo nožnice, ne-ciklična kronična bolečina s prizadetostjo črevesa, spodnjega dela sečil, gastrointestinalne simptomi pa s prizadetostjo črevesa in nožnice, medtem ko za hudo dismenorejo ni posebej značilna nobena umestitev.¹⁹ GIE prizadene črevo v 38 %, najpogostejše danko, sigmoidni kolon, sledijo cekum, slepič in tanko črevo. Glavni simptomi endometrioze črevesja so krčevite bolečine v spodnjem delu trebuha, meteorizem, boleče defekacije, lahko pa tudi kri v blatu. Čeprav se ti simptomi pojavljajo pri številnih bolnih prebavne cevi, je za endometriozo značilno, da so simptomi povezani z menstruacijo.²⁷ Mehur in sečevodi so prizadeti v 11 %. Endometrioza mehurja se najpogostejše pokaže s hematurijo ali bolečim uriniranjem v času menstruacije. Endometrioza sečevodov poteka v veliki meri brez simptomov, prvi znak je lahko šele hidronefroza.²⁸

Diagnostični postopki

Natančna anamneza in klinični pregled sta najpomembnejša diagnostična postopka.²⁹ Zadebeljene in boleče sakrouterine vezi, nepremakljiva maternica, boleč Douglasov prostor so značilni za GIE. Z natančnim pregledom v spekulih odkrijemo endometriozo nožnice in zadnjega forniksa nožnice. S transvaginalno ultrazvočno (TVU) preiskavo odkrijemo endometrioza jajčnika, ki pa je pogosto le znak obsežnejše bolezni, saj je GIE mnogo pogostejša pri ženskah z endometrioza jajčnika kot pri tistih brez.³⁰ Kirurgi, ki diagnosticirajo in zdravijo zgolj endometrioza jajčnika, zato pogosto podcenijo obsežnost bolezni, zato je zdravljenje neustrezno in nezadostno.³¹ TVU je pomemben tudi v odkrivanju adenomioze, ki je pogosta pri ženskah z GIE.³² S TVU je zelo zanesljivo mogoče ugotoviti ne le endometrioza jajčnika, temveč tudi sakrouterinih vezi, rektovaginalnega septuma, mehurja in črevesa. Kombinacija vaginalnega pregleda in TVU je eden najzanesljivejših

predoperativnih diagnostičnih postopkov za ugotavljanje GIE, s katerim je mogoče zanesljivo oceniti tudi stopnjo infiltracije stene danke.^{33, 34} Dokončno diagnozo potrdimo laparoskopsko. Sistematično je potrebno ne le pregledati, temveč s topo prijemalno otipati vse organe v mali medenici in trebušni votlini. Da ne bi spregledali ali podcenili bolezni, je treba laparoskopijo narediti najprej 3 mesece po končanem hormonskem zdravljenju.³⁵ Vse površne, predvsem subtilne lezije, je potrebno izrezati, saj so pogosto le vrh ledene gore, med obsežnostjo GIE in oceno obsežnosti endometrioze po klasifikaciji AFS pa ni nobene korelacije.³⁶ Pri sumu na GIE je pred laparoskopijo potrebno izključiti ali potrditi tudi morebitno prizadetost črevesa in sečil. Z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) lahko z veliko zanesljivostjo diagnosticiramo GIE sakrouterinih vezi, Douglasovega prostora in mehurja, ni pa dovolj občutljiva v odkrivanju endometrioze črevesa.³⁷ Enako velja za kolonoskopijo. Proces širjenja endometrioze se začne v serozi in prodira v globino, vendar zelo redko prodre v sluznico, zato je izvid kolonoskopije običajno negativen in za dalj časa odloži pravilno in pravočasno diagnozo. Indicirana je pri cikličnih krvavitvah iz črevesa in v primeru diagnostičnega dvoma.³⁸ Rentgenska dvojna kontrastna preiskava pokaže zgolj stopnjo zožitve črevesa, ne pa drugih umestitev. Prednost te preiskave je v tem, da z njo ne prikažemo le danke, temveč ves kolon vse do ileocekalnega predela.³⁹ Razen TVU je transrektalni UZ ena najzanesljivejših preiskav v diagnostiki endometrioze črevesa.^{33, 40} Bistvena prednost te preiskave je, da je z njo mogoče natančno oceniti razdaljo med črevesno lezijo in zadnjikom. Cistoskopija je sorazmerno nezanesljiva preiskava v diagnostiki endometrioze mehurja.³⁷ Sorazmerno občutljiv je TVU, vendar pa ima največjo občutljivost (97 %) MRI, zlasti v odkrivanju manjših lezij.^{33, 38} Transabdominalni pregled sečil pokaže razširitev votlega sistema ledvic. Pri sumu na prizadetost sečil je potrebno narediti intravenski pielogram (IVP). IVP je potrebno narediti pri vseh ženskah, ki imajo urološke simptome.⁴¹

Zdravljenje

Medikamentno zdravljenje

Endometrioza je hormonsko odvisna bolezen, estrogeni pa spodbujajo rast endometriotičnega tkiva. Za zavrtje tvorbe estrogenov se uporabljajo različna zdravila, in sicer gestageni, danazol, gestrinon, analogi GnRH, in oralni kontraceptivi (OK), katerih učinkovitost pri zmanjšanju medenične bolečine je po pregledu številnih prospektivnih dvojno slepih študij primerljiva.¹⁸ Hormonsko zdravljenje prehodno zmanjša stopnjo bolečine pri bolnicah z GIE, ki pa se v več kot 70 % ponovi kmalu po prenehanju zdravljenja,^{42, 43} zato je izbirni način zdravljenja kirurška odstranitev vseh lezij.¹⁸ Zaenkrat ni dokazov, da bi pred- in pooperativno zdravljenje izboljšalo uspešnost kirurškega zdravljenja.⁴⁴ Hormonsko zdravljenje je upravičeno kot prvi način zdravljenja dismenoreje in pelvične bolečine pri mladostnicah,

vendar je pri tistih, pri katerih je vzrok endometrioza, neuspešno v 70 %² ali pri ženskah, ki odklanjajo ali želijo preložiti kirurški poseg oziroma so se simptomi po kirurškem zdravljenju ponovili. Slabost hormonskega zdravljenja so tudi neugodni sopojavi, negativen učinek na nekatere druge organe ter časovna omejitev zdravljenja na največ 6 mesecev. Izjema je neprekinjeno jemanje OK, pri katerem se ponovijo simptomi kasneje.⁴⁵ Bolečine zmanjša tudi maternični vložek z levonorgestrelom.¹⁸ Negativni vpliv na GIE in napredovanje imajo estrogeni, tako endogena tvorba kot eksogeno dodajanje. Opisani so hudi zapleti v postopku zunajtelesne oploditve (IVF) pri endometriozi črevesa.⁴⁶ Simptomi lahko vztrajajo ali pa se ponovijo tudi po histerektomiji s priveski, če pri posegu niso bile odstranjene vse lezije GIE, zlasti še, če ženske jemljejo hormonsko nadomestno zdravljenje.^{47, 48} Maligne spremembe endometrioze so sicer redke, vendar je do sedaj opisanih že 44 bolnic z adenokarcinomom rektosigmoidnega kolona, ki je nastal iz endometrioze črevesa.⁴⁹

Kirurško zdravljenje

Trenutno je za zdravljenje simptomatske GIE izbirni način radikalna kirurška odstranitev vseh lezij, vključno zunaj spolovil, kajti GIE je v velikem odstotku večžariščna.¹¹ Uspešnost kirurškega zdravljenja je odvisna od korenitosti prvega posega,⁵⁰ zato so izjemno pomembni natančni predoperativni postopki in pogovor z bolnico, ki mora biti natančno seznanjena z vrsto posega, uspešnostjo in morebitnimi zapleti. Nepopolno narejen prvi kirurški poseg vodi do ponovnih, ki so vedno zahtevnejši, uspešnost manjša, zapleti pa pogostejši.^{51, 52} Ker gre za retroperitonealno obliko bolezni, je potrebno tudi poznavanje retroperitonealnega prostora. Najpogostejši poseg je resekcija sakrouterinih vezi. Za popolno in varno resekcijo je potrebna tudi ureteroliza na prizadeti strani.⁵⁰ Kadar GIE prizadene Douglasov prostor in forniks nožnice, je potrebno sprostiti rektovaginalni prostor, odpreti nožnico ter ekscidirati vse prizadeto tkivo.⁵³ Kirurški poseg pri endometriozi črevesa je odvisen od globine infiltracije: diskoidna resekcija ali segmentna resekcija črevesa. Ker so spremembe pogosto večžariščne,¹¹ je slednja uspešnejša, z manj ponovitvami bolezni.^{54, 55} Čeprav še vedno obstajajo indikacije za pristop z laparatomijo, je danes izbirni način laparoskopski pristop.^{11, 54} Tovrstni posegi zahtevajo tesno sodelovanje z abdominalnim kirurgom. Pogostnost zapletov, zlasti rektovaginalne fistule in popustitve anastomoze, je od 3–7,5 %.⁵⁵ Endometrioza sečil zahteva resekcijo mehurja, ureterolizo in redkokdaj tudi resekcijo in anastomozo sečevoda.⁵⁶

GIE in neplodnost

GIE je razen vzroka za bolečino pogosto vzrok tudi za neplodnost. Negativen vpliv na zanositev imajo tudi črevesne lezije.⁵⁷ Stopnja zanositve po kirurškem zdravljenju je od 44,4–72 %. Korenito kirurško zdravljenje, vključno z resekcijo črevesa, ne izboljša le stopnje spontane zanositve, temveč pomembno izboljšuje tudi rezultate IVF.^{52, 58}

Zaključki

GIE je sorazmerno pogosta oblika endometrioze, za katero sta značilni kronična medenična bolečina in neplodnost. Hormonsko zdravljenje je neuspešno. Izbirni način je korenita kirurška odstranitev vseh lezij, ki pomembno zmanjša bolečino in omogoča veliko stopnjo spontanah zanositev in zanositev z IVF. Ženske z GIE je potrebno zdraviti v centrih, ki imajo izkušnje z zdravljenjem in kjer je mogoč interdisciplinarni pristop.

Literatura

1. Serdar E, Bukun MD, Khaled M, Zeitoun MD, and Kilic G. Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 767–75.
2. Birnbaum MD. Incidence of endometriosis, www.Google.com, junij 2009, dosegljivo na <http://www.infertilityphysician.com/endometriosis/incidence.html>
3. Goldstein DP, DeCholnoky C, Emans SJ. Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care* 1980; 1: 37–41
4. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997; 19: 199–202
5. European Union grants funding for endometriosis work in Europe. *Endometriosis news* May 2007. Dosegljivo na: www.endometriosis.org
6. Hadfield RM, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in diagnosis of endometriosis: a survey of women from USA and UK. *Hum Reprod* 1996; 11: 878–80.
7. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 649–53.
8. Bianconi L, Hummelshoj L, Coccia ME, Vigano P, Vittori G, Veit J, et al. Recognizing endometriosis as a social disease: European Union-encouraged Italian Senate approach. *Fertil Steril* 2007; 85: 1285–4.
9. Seminar in the European parliament brings stake holders together to tackle endometriosis. *Endometriosis news* March 2007. Dosegljivo na www.endometriosis.org
10. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx P. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990; 53: 978–83.
11. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003; 18: 157–61.
12. Fedele L, Bianci S, Zancanato G, Raffaelli R, Berlanda N. Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1539–42.
13. Canis M, Matsuzaki S, Botchorishvili R, Rabishong B, Pouly JL, Mage G. Pathophysiology of deep infiltrating disease. Deep infiltrating endometriosis: The laparoscopic challenge – 2nd International meeting 2008 Dec 13–14, Athens, Greece: Athens centre of endoscopic training.
14. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585–96.
15. Koninckx P, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 741–51.
16. Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, Raboschong B, Botchorishvili R, Mage G. Relationship between delay of surgical diagnosis and severity of disease in patients with symptomatic deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86: 1314–6.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 921–7.
18. Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, Gattei U, Daguati R, Crosignani PG. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. *J Am Assoc Laparosc* 2004; 11: 153–61.

19. Koninckx P, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55: 759–65.
20. Anaf V, Simon Ph, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2000; 15: 1744–50.
21. Anaf V, Simon Ph, Fayt I, Noel JC. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2000; 15: 767–77.
22. Koninckx P. Epidemiology of endometriosis. In: Tulandi T, Redwine B, eds. *Endometriosis: advances and contraversis*. London: Informa Healthcare; 2003. p.1–18.
23. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod* 2006; 21: 1839–45.
24. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol* 2005; 127: 275–81.
25. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6: 544–9.
26. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Breat G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 719–26.
27. Yantiss R, Clement PB, Young RH. Endometriosis of the intestinal tract. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 445–54.
28. Carmignani L, Vercellini P, Spinelli M, Fontana E, Frontino G, Fedele L. Pelvic endometriosis and hydronephrosis. *Fertil Steril*. V tisku 2009.
29. Canis M. Deep infiltrating endometriosis: a plea for listening to patients and for vaginal manual examination. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31: 893–4.
30. Banerjee SK, Karen D, Ballard D, Wright JT. Endometriomas as a marker of disease severity. *J Minimal Invasive Gynecol* 2008; 15: 538–40.
31. Redwinw DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999; 310–15.
32. Landi S, Mereu L, Pontrelli G, Stepniewska A, Romano L, Tateo S, et al. The influence of adenomyosis in patients laparoscopically treated for deep endometriosis. *J Minimal Invasive Gynecol* 2008; 15: 566–70.
33. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, Tuttlies F, Rautar G, Ritter O, et al. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 1018–24.
34. Hudelist G, Tuttlies F, Rautar G, Pucher S, Keckstein J. Can transvaginal sonography predict infiltration depth in patients with deep infiltrating endometriosis of the rectum? *Hum Reprod* 2009; 24: 1012–7.
35. Kennedy S, Berquist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698–704.
36. Ribič-Pucelj M, Kobal B, Jelenc F, Šinkovec J. Deep infiltrating endometriosis. Poslijediplomski tečaj trajnog medicinskog usavršavanja iz obnove znanja: Nove spoznanje o patofiziologiji, dijagnozi i terapiji endometrioze i adenomioze. Zagreb, 19–20 studenog 2004.
37. Kinkel K, Chapron C, Balleyquir C, Fritel X, Dubuisson JB, Moreau Jf. Magnetic resonance imaging characteristic of deep endometriosis. *Hum Reprod* 1999; 14: 1080–6.
38. Barbieri F. Diagnostic strategies prior to laparoscopy. Deep infiltrating endometriosis: The laparoscopic challenge – 2nd International meeting 2008 Dec 13–14, Athens, Greece: Athens centre of endoscopic training.
39. Landi S, Barbieri F, Fiaccavento A. Preoperative double-contrast barium enema in patients with suspected intestinal endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11: 223–8.
40. Chapron C, Vieira M, Chopin N. Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 175–9.
41. Comiter CV. Endometriosis of the urinary tract. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 625–35.
42. Waller K, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1993; 59: 511–5.
43. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60: 75–9.
44. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and postoperative medical treatment for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003678.
45. Vercellini P, Somigliana E, Dagupati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani PG. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 504.e1–e5.
46. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Englert Y, Peny MO, Fayt I, et al. Sigmoid endometriosis and ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2000; 15: 790–4.
47. Rosa-e-Silva JC, Carvalho BR, Barbosa HF, Poli-Neto OB, Rosa-e-Silva AC, Candido-dos-Reis FJ, et al. Endometriosis in postmenopausal women without previous hormonal therapy: report of three cases. *Climacteric* 2008; 11: 525–8.
48. Matorras R, Elorriaga M, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero F. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002; 77: 303–8.
49. Jones KD, Owen E, Berresford A, Sutton C. Endometrial adenocarcinoma arising from endometriosis of the rectosigmoid colon. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 220–2.
50. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Malartic C, Decuypere F, Foulot H. Surgical management of deeply infiltrating endometriosis: an update. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1034: 326–37.
51. Jelenc F, Ribič-Pucelj M, Kobal B, Juvan R, Šinkovec J, Norčič G, et al. Laparoskopsko asistiranje resekcije debelega črevesa in danke zaradi endometrioze. *Endoscopic Rev* 2009; 14: 67.
52. Ribič-Pucelj M. Plodna sposobnost žensk po kirurškem zdravljenju endometrioze. In: Takač I, ed. *Mednarodni znanstveni simpozij 50 let načrtovanja družine v Mariboru*. 15.6. 2007; Maribor. Maribor: Univerzitetni klinični center; 2007. p. 241–50.
53. Angioni S, Peiretti M, Zirone M, Palomba M, Mais V, Gomel V, et al. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod* 2006; 21: 1629–34.
54. Remergida V, Ragni R, Ferrero S, Anserini P, Torelli P, Fulcheri E. How complete is full thickness disc resection of bowel endometriosis? A prospective surgical and histological study. *Hum Reprod* 2005; 20: 2317–20.
55. Darai E, Ackerman G, Bazot M, Rouzier R, Dubernard G. Laparoscopic segmental resection for endometriosis. Limits and complications. *Surg Endosc* 2007; 21: 1572–7.
56. Keckstein J. Laparoscopic treatment of endometriosis of the urinary tract. In: Ribič-Pucelj M, ed. *Endoscopic surgery in gynecology*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 198–204.
57. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, et al. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod* 2009; 24: 1619–25.
58. Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JB, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrating endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 174–80.