

## РАД ЗА ПРАКСУ / ARTICLE FOR PRACTITIONERS

# Dijagnostika i terapija endometrioze – preporuke za kliničku praksu

Svetlana Spremović-Radenović<sup>1,2</sup>, Jovan Bila<sup>1,2</sup>, Snežana Vidaković<sup>1,2</sup>, Nebojša Radunović<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija;<sup>2</sup>Klinički centar Srbije, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Beograd, Srbija**SAŽETAK**

Endometriozu se definiše kao prisustvo tkiva nalik endometriju izvan materice, koje dovodi do hronične inflamatorne reakcije. Endetriozu ima značajan uticaj na različite aspekte života žene: porodične, socijalne, poslovne, reproduktivne. Uobičajeni pristup je da se ispitivanje endometrioze započinje anamnezom, prepoznavanjem odgovarajućih simptoma i znakova, nastavlja kliničkim pregledom i vizualizacionim tehnikama i konačno se potvrđuje patohistološkim nalazom, najčešće posle laparoskopije. Cilj rada je da se predstave najnovije preporuke i vodiči za dijagnostiku i terapiju endometrioze dva velika udruženja koja se bave reproduktivnom medicinom – Evropskog udruženja za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) i Američkog udruženja za reproduktivnu medicinu (ASRM). Ove preporuke se pre svega odnose na terapijske modalitete endometrioze kod infertiliteta i bola izazvanih endometriozom i kao takvi predstavljaju osnovu odgovarajuće strategije za borbu protiv ove bolesti.

**Ključne reči:** endetriozu; terapija; infertilitet; bol; laparoskopija; asistiranje reproduktivne tehnologije

**UVOD**

Endetriozu se definiše kao prisustvo tkiva nalik endometriju izvan materice, koje dovodi do hronične inflamatorne reakcije tkiva, infertiliteta i bola [1, 2, 3]. Tačna učestalost endometrioze je nepoznata, ali se smatra da se kreće između 2 i 10% u opštoj populaciji, do čak 50% u populaciji infertilnih pacijentkinja [2, 4]. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, u Srbiji je u toku 2013. godine bilo hospitalizovano 1.644 pacijentkinja sa nekom od dijagnoza endometrioze.

Endetriozu ima značajan uticaj na različite aspekte života žene: porodične, socijalne, poslovne, reproduktivne. Zanimljiv je podatak da su prema podacima Svetske fondacije za istraživanje endometrioze (World Endometriosis Research Foundation – WERF) troškovi lečenja ovih pacijentkinja u referentnim centrima značajni i da su u najmanju ruku uporedivi sa troškovima lečenja kod drugih hroničnih i nezaraznih oboljenja, kao što je npr. dijabetes. Međutim, zbog različitih pristupa ovom oboljenju, kliničari širom sveta često se susreću sa teškoćama u postavljanju konačne dijagnoze endometrioze.

Uobičajeni pristup je da se ispitivanje endometrioze započinje anamnezom, prepoznavanjem odgovarajućih simptoma i znakova, nastavlja kliničkim pregledom i vizualizacionim tehnikama i konačno se potvrđuje patohistološkim nalazom, najčešće tokom laparoskopije [5]. Laparoskopija i dalje predstavlja zlatni standard za postavljanje dijagnoze endometri-

oze, iako se bazira na sposobnosti hirurga da u tom trenutku prepozna različite pojave oblike endometrioze [5]. Laparoskopija omogućava uzimanje uzoraka tkiva za patohistološku analizu, stadiranje prema ASRM (American Society for Reproductive Medicine), klasifikaciju (minimalna, blaga, srednja i teška), kao i eventualnu dalju hiruršku terapiju [5]. Danas postoji značajna potreba da se zdravstvena zaštita bolesnica sa endometriozom poboljša i ujednači, sa ciljem unapređivanja dijagnostike, lečenja, nege, kvaliteta života žene, kao i smanjivanja troškova zdravstvenih sistema.

Cilj rada je da se predstave najnovije preporuke i vodiči za dijagnostiku i terapiju endometrioze dva velika udruženja koja se bave reproduktivnom medicinom – European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) i American Society for Reproductive Medicine (ASRM) [6, 7]. Ciljevi rada obuhvataju i prikaz preporuka vezanih za terapiju bola kod pacijenata sa endometriozom i prikaz povezanosti endometrioze sa rizikom za maligne bolesti genitalnog trakta.

**SIMPTOMI ENDOMETRIOZE**

Ne postoje snažni, na činjenicama zasnovani dokazi koji izdvajaju simptome direktno povezane sa endometriozom.

Simptomi koji najčešće ukazuju na endetriozu su: dismenoreja, abdominalni bol nevezan za ciklus, dispareunija, infertilitet [2, 3]. Takođe se na endetriozu može posumnjati i

**Primљeno • Received:**

April 4, 2016

**Revizija • Revised:**

September 27, 2016

**Прихваћено • Accepted:**

October 11, 2016

**Online first:** February 14, 2017**Correspondence to:**

Svetlana SPREMOVIĆ-RADENOVIĆ  
Clinics for Gynecology and  
Obstetrics, Clinical Center of  
Serbia,  
Belgrade, Serbia  
spremovic@gmail.com

u slučaju: postkoitalnog krvarenja, prethodnog postojanja ciste jajnika, pelvične inflamatorne bolesti (PID), kao i sindroma iritabilnog kolona [2, 3]. Endometriozu treba uzeti u obzir i kod žena u reproduktivnom periodu, kod kojih se pojavljuju i drugi, neginekološki simptomi: dishezija (konstipacija), dizurija, hematurija, rektalno krvarenje, bol u ramenu [8].

Prisustvo više simptoma u isto vreme značajnije ukazuje na endometriozu.

## DIJAGNOZA ENDOMETRIOZE

### Klinički pregled

Podrazumeva pregled sa spekulima (zadnji svod vagine), bimanuelni pregled (čvorići u vagini, sakrouterinim ligamentima, Duglasovom špagu) i rektovaginalni pregled (adneksalne mase, rektovaginalne infiltracije, infiltracije rektosigmoidnog kolona) [9].

### Biomarkeri

Određivanje serumskog CA-125 ima ograničeni potencijal u dijagnostici endometriozе, s tim što ima veću prediktivnu vrednost u uznapredovalim slučajevima (gradus III/IV) [10, 11, 12]. Uprkos ovim ograničenjima, smatra se da rutinska upotreba karcinom antigena-125 (CA-125) kod pacijentkinja sa infertilitetom može biti opravdana, jer se tako može identifikovati podgrupa onih pacijentkinja koje mogu imati koristi od rano izvedene laparoskopске operacije [6, 10, 12].

Iako se ispituje preko 200 imunoloških biomarkera, njihova upotreba u dijagnostici endometriozе za sada se ne preporučuje [13].

### Vizualizacione tehnike

Transvaginalni ultrazvuk (TVUZ) ima značajno mesto pre svega u utvrđivanju prisustva endometrioma jajnika [14]. Mora se uzeti u obzir da su endometriomi jajnika retko izolovan nalaz, odnosno da mogu postojati i druga ognjišta endometriozе, pa čak i duboko infiltrišuća bolest, koja se često ne mogu vizualizovati primenom TVUZ [14]. Nedostatak TVUZ-a je i mogućnost propuštanja endometrioma manjih dimenzija. Međutim, ova tehnika je korisna u potvrđivanju rektalne endometriozе, uz uslov da ga izvodi iskusni kliničar [6].

Magnetna rezonanca (MR) nema značajniju korist u potvrđivanju ili isključivanju peritonealne diseminacije bolesti, uz činjenicu da u slučaju endometriozе MR nije dijagnostičko sredstvo sa povoljnim odnosom cena/rezultat [6]. Ipak, ukoliko postoji sumnja na duboko infiltrišuću endometriozu, savetuje se ispitivanje eventualne infiltracije mokraćne bešike, uretera i creva raspoloživim vizualizacionim tehnikama (kontrastna sredstva, TVUZ, MR) [6].

### Laparoskopija

Kod pacijentkinja sa simptomima i znacima endometriozе postoji mogućnost i stav da se sa terapijom može započeti i pre postavljanja patohistološke dijagnoze. Jasne indikacije da se izvede laparoskopска operacija su želja pacijentkinje

da ima definitivnu dijagnozu, infertilitet i znaci uznapredovale bolesti (endometriom, duboka endometriozа) [6].

Preporučuje se da se za dijagnozu endometriozе koristi laparoskopija [5]. Ona može biti sa histološkom verifikacijom i bez nje. U zavisnosti od sposobnosti hirurga da vizualizuje i prepozna različite pojavne oblike endometriozе postoji negativna i pozitivna dijagnostičка laparoskopija. Negativna dijagnostičка laparoskopija je značajno preciznija u isključivanju endometriozе nego što je pozitivna u njenom potvrđivanju. Zato bi trebalo pozitivnu laparoskopiju uvek izvoditi sa patohistološkom (PH) verifikacijom, jer ima malo dokaza da pozitivna laparoskopija bez PH verifikacije stvarno i dokazuje prisustvo bolesti. Kvalitet negativne i pozitivne laparoskopije u najvećoj meri zavisi od iskustva, umeća i znanja operatora [6]. U slučajevima postojanja endometrioma ili duboke endometriozе savetuje se obavezno uzimanje tkiva za HP verifikaciju da bi se isključili i retki oblici maligniteta [6].

Odgovarajuća tehnika laparoskopije bi podrazumevala inspekciju: uterusa sa adneksama; peritoneuma ovarijalne jame, bešike, Duglasovog špaga i pararektalnog prostora; rektuma i sigmoidnog dela kolona; apendiksa i cekuma; dijafragme [5, 6]. Čak se savetuje i digitalna palpacija vagine i cerviksa pod direktnom laparoskopskom kontrolom, kako bi se vizualizovali skriveni čvorići endometriozе [6].

## ENDOMETRIOZA I INFERTILITET – PREPORUKE ESHRE

### Medikamentozna terapija

Medikamentozna terapija endometriozе ((supresija ovarijalne funkcije: danazol, analozi gonadotropnog oslobađajućeg hormona (GnRH), oralni kontraceptivi (OK) sa ciljem poboljšanja fertilne sposobnosti u slučajevima minimalne i blage endometriozе)) nije efikasna i ne savetuje se njena izolovana primena [15].

### Hirurška terapija

Kod infertilnih žena sa endometriozom *gradus* I/II savetuje se operativna laparoskopija (ekscizija i/ili ablacija ognjišta, adheziozа) pre nego samo dijagnostičка laparoskopija, jer povećava stopu trudnoća [16]. U slučaju postojanja endometrioma jajnika savetuje se ekscizija kapsule pre nego drenaža ciste i elektrokoagulacija kapsule, jer je pokazano da se tehnikom ekscizije kapsule u većoj meri povećava stopa trudnoća [17]. Pre operacije preporučuje se da ženi bude brižljivo predočena mogućnost smanjenja ovarijalne rezerve, kao i mogućnost gubitka jajnika. Odluka da se pristupi hirurškoj terapiji mora se vrlo pažljivo razmotriti u slučaju ranije operacije na jajniku.

Kod uznapredovalih slučajeva endometriozе (*gradus* III/IV) može se razmotriti i predložiti operativni pristup umesto ekspektativnog, jer povećava stopu spontano nastalih trudnoća [6].

### Kombinovana terapija

Kod pacijentkinja sa infertilitetom i endometriozom ne savetuje se dodatna hormonska terapija, ni pre ni posle hirurškog zahvata, sa ciljem povećanja stope spontanih trudnoća [18].

**ENDOMETRIOZA I INFERTILITET – PREPORUKE ASRM****DIJAGNOZA**

Endometriozna je heterogeno oboljenje, te je usvajanje ASRM klasifikacije široko prihvaćeno sa ciljem standardizacije ispitivanja ovog oboljenja. Nažalost, ova klasifikacija ima slabu prediktivnu vrednost u slučajevima problema infertiliteta i nije u jasnoj korelaciji sa stopom ostvarenih trudnoća. Ostavlja se mogućnost da se proširivanjem ove klasifikacije sa histološkim podtipovima endometrioze ili uvođenjem biomarkera ta prediktivna vrednost poboljša [7].

Kod žena koje nemaju simptome i znake endometriozne ponekad se laparoskopiskim putem postavi dijagnoza asimptomatske endometriozne. U tim slučajevima se po pravilu konstatuje minimalni ili blagi stepen endometriozne. Terapijski uspeh laparoskopije u povećanju fekunditeta kod ovakvih oblika endometriozne je minimalan, pa se laparoskopija smatra neopravdanom procedurom. Histološka verifikacija je neophodna kad god je dijagnoza endometriozne nepouzdana laparoskopskom inspekcijom [7].

**TERAPIJA****Medikamentna terapija**

Nema dokaza da medikamentna terapija poboljšava fertilnu sposobnost jer svi oblici medikamentne terapije endometriozne inhibiraju ovulaciju. Najčešće opcije za lečenje su: progestageni, estrogen-gestagen terapija, GnRH agonisti i antagonisti, danazol i od skoro inhibitori aromataze. Ipak, pokazano je da hormonska terapija, nezavisno od primenjenih oblika, ne poboljšava fekunditet infertilnih pacijentkinja sa endometriozom. Trenutno ne postoji dovoljno podataka o efikasnosti inhibitora aromataze, selektivnih modulatora estrogenskih receptora (SERM), selektivnih modulatora progesteronskih receptora (SPRM), kao i antagonista progesterona [7].

**Hirurška terapija**

U stadijumima 1/2 endometriozne laparoskopiska ablacija endometriotičnih ognjišta povezana je sa malim ali značajnim povećanjem stope normalnih porođaja. I ovde se konstatuje da laparoskopiska cistektomija kod endometrioma većih od 4 cm dovodi do poboljšanja fertilne sposobnosti pre nego drenaža ciste i koagulacija kapsule, koja je i povezana sa većom stopom recidiva [7].

U stadijumima 3 i 4 konzervativnim hirurškim pristupom, laparoskopski ili laparotomijom može doći do povećanja fertilne sposobnosti. Posle prve operacije druga operacija retko povećava fekundibilitet, te se u tim situacijama savetuju postupci asistiranaih reproduktivnih tehnologija (ART) [7].

**Kombinovana terapija**

Za postoperativnu medikamentoznu terapiju nije dokazano da poboljšava fertilnu sposobnost. Kontrolisana ovarijalna stimulacija sa intrauterinom inseminacijom (KOS/IUI) može biti korisna posle hirurške terapije endometriozne *gradus* I/II i predstavljati alternativu IVF postupku [7].

**ENDOMETRIOZA I ART – PREPORUKE ESHRE**

Kod infertilnih pacijentkinja sa endometriozom *gradus* I/II može se praktikovati kontrolisana stimulacija jajnika (KOS) sa intrauterinom inseminacijom (IUI) umesto ekspektativnog pristupa, s obzirom na to da je zapaženo povećanje stope porođaja i živorođenosti ukoliko se primene ovi postupci [19]. U ovim situacijama postupak se može razmotriti i primeniti i unutar šest meseci od hirurškog lečenja [6].

Metode asistirane reproduktivne tehnologije (ART) preporučuju se u slučajevima infertiliteta povezanog sa endometriozom, naročito ukoliko se prethodno lečenje pokazalo neuspešnim, ili postoje udruženi, tubarni i/ili muški faktor [3, 9, 20].

Postoje nedoslednosti vezane za uticaj endometriozne na uspešnost postupaka vantelesne oplodnje / intracitotlazmatskog ubrizgavanja spermatozoida (IVF/ICSI). Iako se pretežno primenjuju, zapaženo je da se pored protokola sa GnRH agonistima sa gotovo jednakom uspešnošću mogu primenjivati i protokoli sa GnRH antagonistima kod pacijentkinja sa endometriozom *gradus* I/II i/ili endometriomima [21].

Ne postoje jasni pokazatelji uspešnosti IVF/ICSI postupaka u slučajevima duboke endometriozne, kao i što ne postoje dokazi povećanja stope recidiva endometriozne posle stimulacije jajnika u postupcima IVF/ICSI [6].

Posle hirurške terapije endometriozne u sklopu lečenja infertiliteta može se predložiti ART, s obzirom na to da stopa recidiva endometriozne nije povećana posle kontrolisane hiperstimulacije jajnika u postupcima IVF/ICSI [22]. Eventualno, pre ART može se započeti sa terapijom GnRH agonistima u periodu od tri do šest meseci, što povećava stopu kliničkih trudnoća kod ovih pacijentkinja [6, 23]. Salamova analiza za Kokranovu bazu podataka je pokazala da ovakav terapijski pristup može povećati verovatnoću kliničkih trudnoća više od četiri puta [23].

Kod pacijentkinja sa endometriozom *gradus* I/II, a koje su podvrgnute laparoskopiji pre ART, može se razmotriti kompletno hirurško uklanjanje endometriozne sa ciljem povećanja stope živorođenosti, iako korist od same procedure nije jasno pokazana [6, 24]. Nema dovoljno dokaza da laparoskopiska cistektomija kod endometrioma većih od 3 cm pre ART povećava stopu trudnoća [6, 25]. Ipak, u ovim situacijama ona se može razmotriti uz predočavanje pacijentkinji mogućnosti smanjenja ovarijalne rezerve ili gubitka jajnika.

Hirurško lečenje duboke pelvične endometriozne uglavnom je više vezano za rešavanje problema bola nego infertiliteta. Korist od hirurške ekscizije dubokih žarišta endometriozne pre uvođenja u postupke ART nije jasno pokazana, bez obzira na nalaze pojedinih studija o većim stopama trudnoća [6, 26].

**ENDOMETRIOZA I ART – PREPORUKE ASRM**

U SAD se stopa živorođenosti posle IVF/ET postupaka kod pacijentkinja sa endometriozom kreće oko 39,1%. To je u suprotnosti sa metaanalizama koje pokazuju manju sto-



pu trudnoća posle IVF kod pacijentkinja sa infertilitetom uzrokovanim endometriozom nego kod onih sa tubarnim faktorom [7, 27]. Osim toga, stopa trudnoća je manja kod onih sa težim formama endometriozе nego kod onih sa minimalnom i blagom endometriozom [7].

Endometriozа utiče na nepovoljan ishod postupaka ART, ali zato ART maksimalizuju fekunditet po ciklusu kod pacijentkinja sa endometriozom, naročito onih sa težim oblicima bolesti [7].

I ovde se navodi da hirurška terapija endometrioma pre započinjanja IVF/ICSI ciklusa nema neke značajnije koristi kod asimptomatskih pacijentkinja [7, 28]. Potencijalna korist od hirurškog lečenja, naročito većih endometrioma, može se ogledati u prevenciji rupture endometrioma, dobijanju kvalitetnih oocita, izbegavanju kontaminacije folikularne tečnosti sadržajem endometrioma, prevenciji progresije endometriozе i pravovremenoj detekciji potencijalnih maligniteta [7, 29]. Mane hirurškog lečenja bi bile trauma, hirurške komplikacije, smanjenje ovarijalne rezerve i smanjen odgovor jajnika u postupcima stimulacije ovulacije [30].

Takođe, pozivajući se na iste autore, navodi se saglasnost da primena GnRH agonista 3–6 meseci pre ART postupaka povećava stopu kliničkih trudnoća [7, 23].

## ZAKLJUČCI ASRM

Kod infertilnih pacijentkinja sa endometriozom *gradus* I/II mora se doneti odluka da li pristupiti laparoskopiji pre nego što se pacijentkinji predloži lečenje kломifenom, gonadotropinima ili ART postupcima. Takođe, u ovim slučajevima treba uzeti u obzir i druge faktore kao što su godište, trajanje infertiliteta, postojanje tegoba, mogućnost da se pristupi IVF postupcima. Kako je kod asimptomatskih pacijentkinja ultrazvučnim pregledom teško naći endometriozu naročito nižih stadijuma, postavlja se pitanje koristi od rutinskog izvođenja laparoskopije u ovim slučajevima. Ako se već izvodi, savetuje se potpuna ablacija ili ekscizija endometriotičnih ognjišta. Nakon toga ekspektativni pristup je opcija kod mlađih pacijentkinja, a alternativno se može predložiti KOS/IUI. Kod starijih pacijentkinja, naročito preko 35 godina starosti, savetuju se KOS/IUI ili IVF/ET [7].

Kod pacijentkinja sa endometriozom *gradus* III/IV savetuje se laparoskopija/laparotomija konzervativnim pristupom i/ili IVF/ET postupci. U slučaju postojanja endometrioma preko 4 cm, može se razmotriti hirurška cistektomija. Pacijentkinjama sa višim stadijumima endometriozе koje su prethodno već bile podvrgnute hirurškom lečenju savetuje se direktno uvođenje u postupke ART-a, bez izvođenja ponovne operacije [7].

U preporukama i ESHRE-a i ASRM-a predočava se rizik značajnog smanjenja ovarijalne rezerve posle hirurškog rešavanja endometriozе, koje ima negativan uticaj na fertilitnost. Iz tih razloga se ne preporučuje druga operacija endometriozе ukoliko pacijentkinja planira reprodukciju i ponekada se savetuje direktno uvođenje u postupak IVF-a, bez prethodnog operativnog lečenja endometriozе. Stoga,

veoma je značajno da se kod svake pacijentkinje odrede i pažljivo analiziraju parametri ovarijalne rezerve i moguću uticaj operacije na reproduktivni potencijal, kada se razmatra odluka o načinu lečenja i eventualna operacija endometriozе. Određivanje ovarijalne rezerve pre planiranja operativnog uklanjanja endometrioma je ušlo u kliničku praksu velikog broja specijalizovanih centara koji se bave endometriozom i infertilitetom.

## LEČENJE BOLA KOD ENDOMETRIOZE

U cilju otklanjanja bola kao jedne od najznačajnijih tegoba endometriozе postoji mogućnost primene medikamentne – hormonske terapije i to: oralnim kontraceptivima, progestagenima, antiprogesterogenima ili GnRH agonistima [6].

Kombinovana oralna hormonska kontraceptivna terapija se može primeniti i u kontinuiranom režimu kod dismenoreje, disporeunije i hroničnog pelvičnog bola vezanog za endometriozu. Jedna od opcija može biti primena progesteragena (medroksiprogesteron-acetat, dienogest, ciproteron-acetat, danazol) ili antiprogesteragena (gestrinon), pa čak i IUD-a sa levonorgestrelom. Kod primene GnRH agonista (nafarelin, buserelin, goserelin, triptorelin) ne postoje jasne smernice o dozaži i dužini trajanja lečenja, ali se preporučuje hormonska potporna terapija (tibolon, konjugovani estrogen i medroksi-progesteron-acetat (MPA) sa ciljem prevencije simptoma hipoestrogenemije i dejstva hipoestrogenemije na kosti [6].

Kada je u toku operacije postavljena dijagnoza endometriozе, preporučuje se hirurško lečenje, pri čemu se sva žarišta, naročito na peritoneumu, mogu odstraniti kako ablativnim tako i ekscizionim tehnikama. Kod postojanja endometrioma savetuje se cistektomija umesto drenaže ciste i koagulacije kapsule. U lečenju duboke endometriozе male karlice u svakom slučaju može doći u obzir hirurška terapija i otklanjanje endometriozе, jer je pokazano da utiče na povlačenje tegoba i poboljšanje kvaliteta života. Takođe se kod ovih pacijentkinja, koje su završile reprodukciju i/ili ne reaguju na druge konzervativne pristupe, može razmotriti i histerektomija sa adnektomijom uz odstranjivanje svih vidljivih žarišta endometriozе, ali što ne mora neminovno dovesti do povlačenja tegoba [6].

Ne savetuje se preoperativna hormonska terapija sa ciljem poboljšanja ishoda hirurškog lečenja [6].

Postoperativna hormonska terapija može biti kratkoročna (manje od šest meseci) ili dugoročna (više od šest meseci). Kratkoročna terapija je usmerena ka poboljšanju ishoda hirurškog lečenja, a dugoročna ka prevenciji ponovnog pojavljivanja simptoma i bolesti. Nema jasnih dokaza da kratkoročna terapija poboljšava ishod hirurškog lečenja, te se samo iz ovog razloga ne mora primenjivati. Kod pacijentkinja koje su operisane zbog endometriozе savetuje se postoperativna primena kombinovane hormonske kontraceptivne terapije najmanje 18–24 meseca ili intrauterusnog sistema (IUS) sa levonorgestrelom sa ciljem sekundarne prevencije dismenoreje, ali ne i disporeunije ili hroničnog pelvičnog bola. Posle operacije endometrioma

kod pacijentkinja koje ne planiraju trudnoću preporučuju se hormonska kontraceptivna sredstva sa ciljem sekundarne prevencije endometrioma [6, 31].

## ENDOMETRIOZA I KARCINOM JAJNIKA

Iako je endometriozna prepoznata kao benigno oboljenje, u literaturi postoje podaci o njenoj povezanosti sa kar-

cinomom jajnika [29, 32]. Tačnije, postoji povišeni rizik za pojavu endometrioidnog i *clear-cell* karcinoma jajnika kod žena sa endometriozom [32]. Smatra se da se u osnovi nastanka ovih tumora nalaze genetske mutacije koje vode poreklo iz endometrioze [32]. Ipak, potrebna su dodatna i šira istraživanja koja bi mogla voditi nekom opštem zaključku i klinčkoj primeni skrining testova, čime bi se terapija endometrioze pravovremeno mogla usmeriti i ka adekvatnom onkološkom tretmanu [32].

## LITERATURA

- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005; 20(10):2698–704.
- Spremović-Radjenović S, Bila J, Gudović A, Vidaković S, Dokić M, Radunović N. Loš odgovor na podsticanje ovulacije tokom postupka vantelesne oplodnje. *Srp Arh Celok Lek.* 2015; 143(5–6):354–61.
- Spremović-Radjenović S, Gudović A, Lazović G. Exogenous luteinizing hormone for assisted reproduction techniques in poor response patients. *Vojnosanit Pregl.* 2010; 67(7):52–5.
- Meuleman C, Vandenaabee B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril.* 2009; 92(1):68–74.
- Vojvodić Lj, Petković S, Vidaković S, Lazović-Radonjić G, Tulić I, Radovanović-Milašinović Lj. Laparoscopske operacije u cilju lečenja infertiliteta. *Zbornik radova XLV GAN SLD.* Beograd, 2001; 514–9.
- Dunselman G, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29(3):400–12.
- Pfeifer S, Fritz M, Goldberg J, et al. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98(3):591–8.
- Lazović G, Spremović S, Cmilić I, Vilendecić Z, Miličević S. Endometriosis in a women with mosaic Turner syndrome: case report. *Int J Fertil.* 2006; 51(4):160–2.
- Spremović-Radjenović S. Medikamentno lečenje infertiliteta. Postupci asistiranе reprodukcije u lečenju infertiliteta. *Acta Clinica.* 2009; 9:56–76.
- Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2012; 27(9):2698–711.
- Terzić M, Dotlic J, Likić I, Nikolic B, Brndusic N, Pilic I, et al. Diagnostic value of serum tumor markers evaluation for adnexal masses. *Cent Eur J Med.* 2014; 9(2):210–6.
- Spremović-Radjenović S. Stimulacija ovulacije u postupcima vantelesne oplodnje. Postupci asistiranе reprodukcije u lečenju infertiliteta. *Acta Clinica.* 2009; 9:92–104.
- May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update.* 2011; 17(5):637–53.
- Terzić M, Likić I, Pilić I, Bila J, Kocijančić D, Dotlic J, et al. Ultrazvuk u proceni prirode adneksalnog tumora: značaj sive skale. 56. Ginekološko akušerska nedelja SLD. *Zbornik radova.* Beograd, 2012; 491–500.
- Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3):CD000155.
- Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (1):CD001398.
- Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2):CD004992.
- Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 3:CD009590.
- Abu Hashim H, El Rakhawy M, Abd Elaal I. Randomized comparison of superovulation with letrozole vs. clomiphene citrate in an IUI program for women with recently surgically treated minimal to mild endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91(3):338–45.
- Vidakovic S. Evaluacija infertilnog para. Postupci asistiranе reprodukcije u lečenju infertiliteta. *Acta Clinica.* 2009; 9(3):43–8.
- Lin MH, Wu FS, Lee RK, Li SH, Lin SY, Hwu YM. Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil Steril.* 2013; 100(5):1296–302.
- Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod.* 2011; 26(9):2368–72.
- Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (1):CD004635.
- Opøien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online.* 2011; 23(3):389–95.
- Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (11):CD008571.
- Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009; 16(2):174–80.
- Singh N, Lata K, Naha M, Malhotra N, Tiwari A, Vanamail P. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci.* 2014; 7(2):143–7.
- Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod.* 2009; 24(3):496–501.
- Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012; 13(4):385–94.
- Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015; 21(6):809–25.
- Radonjić-Lazović G. Endometriozna. U: Radunović N, uredn. *Humana reprodukcija.* Beograd: Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu; 2013. str. 230–8.
- Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011; 2011:140310.

## Diagnosis and treatment of endometriosis – Recommendations for clinical practice

Svetlana Spremović-Radjenović<sup>1,2</sup>, Jovan Bila<sup>1,2</sup>, Snežana Vidaković<sup>1,2</sup>, Nebojša Radunović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Clinical Center of Serbia, Clinic for Gynecology and Obstetrics, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

Endometriosis is characterized by endometrial tissue found outside of the uterus (primarily in the pelvic cavity), causing chronic inflammatory reaction, infertility, and pain. The impact of endometriosis on different aspects of women's life is important, including family and social life, work, and reproduction. The usual way of examining endometriosis is history taking, recognition of typical symptoms, clinical examination, and the use of imaging techniques, but the diagnosis is made by histopathology findings, usually after laparoscopy. The aim is to represent current recommendations and guidelines referring

to endometriosis diagnostics and therapy, proposed by two major societies dealing with reproductive medicine: European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and American Society of Reproductive Medicine (ASRM). The recommendations refer primarily to the therapeutic modalities in infertility and pain problems caused by endometriosis, and represent the basis of appropriate strategy for overcoming numerous problems linked with this chronic illness.

**Keywords:** endometriosis; therapy; infertility; pain; laparoscopy; assisted reproductive technologies