

**KWIATKOWSKI, Piotr, GLADYSZ, Konrad, SZYDŁOWSKA, Justyna, ŻUCHNIK, Olga, KRÓL, Olgierd, KUCZYŃSKA, Beata, CZELEJ, Magdalena, KŁOS, Aleksander, GIEROBA, Krzysztof & SZYDŁOWSKI, Marcin. Endometriosis - Pathogenesis, diagnosis and treatment. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(3):302-308. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.039> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42238> <https://zenodo.org/record/7634463>**

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 December 21, 2021. No. 32343. 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 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. 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: 26.01.2023. Revised: 26.01.2023. Accepted: 13.02.2023.

## **Endometriosis - Pathogenesis, diagnosis and treatment Endometrioza - Patogeneza, diagnostyka i leczenie**

### **Piotr Kwiatkowski**

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie  
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin  
ORCID: 0000-0002-4466-1092  
<https://orcid.org/0000-0002-4466-1092>  
E-mail: [piotr1996@gmail.com](mailto:piotr1996@gmail.com)

### **Konrad Gładysz**

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie  
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin  
ORCID 0000-0003-4935-8823  
<https://orcid.org/0000-0003-4935-8823>  
E-mail: [konrad.gladyszke@gmail.com](mailto:konrad.gladyszke@gmail.com)

### **Justyna Szydłowska**

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie  
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin  
ORCID 0000-0002-1054-1519  
<https://orcid.org/0000-0002-1054-1519>  
E-mail: [juszyd@gmail.com](mailto:juszyd@gmail.com)

### **Olga Żuchnik**

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie  
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin  
ORCID 0000-0001-9392-1500  
<https://orcid.org/0000-0001-9392-1500>  
E-mail: [zuchnikolga@gmail.com](mailto:zuchnikolga@gmail.com)

### **Olgierd Król**

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie  
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin  
ORCID 0000-0001-6886-4997  
<https://orcid.org/0000-0001-6886-4997>  
E-mail: [okrol96@onet.pl](mailto:okrol96@onet.pl)

### **Beata Kuczyńska**

Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ORCID 0000-0003-4997-4335  
<https://orcid.org/0000-0003-4997-4335>  
E-mail: [beatamkuczynska96@gmail.com](mailto:beatamkuczynska96@gmail.com)

### **Magdalena Czelej**

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny SPSK 4 w Lublinie  
ORCID 0000-0002-3717-4261  
<https://orcid.org/0000-0002-3717-4261>  
E-mail: [czelejmagdalena@gmail.com](mailto:czelejmagdalena@gmail.com)

**Aleksander Klos**

Studenckie Koło Naukowe Symulacji Medycznej przy Zakładzie Dydaktyki i Symulacji Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0002-9091-6754

<https://orcid.org/0000-0002-9091-6754>

E-mail: [alek.klos@gmail.com](mailto:alek.klos@gmail.com)

**Krzysztof Gieroba**

Studenckie Koło Naukowe Medycyny Ratunkowej w Lublinie przy Klinice Chirurgii Urazowej i Medycyny Ratunkowej SPSK nr 1 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0003-0121-410X

<https://orcid.org/0000-0003-0121-410X>

E-mail: [krzysztof.gieroba@gmail.com](mailto:krzysztof.gieroba@gmail.com)

**Marcin Szydłowski**

Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0002-5867-6172

<https://orcid.org/0000-0002-5867-6172>

E-mail: [mszydowski152@gmail.com](mailto:mszydowski152@gmail.com)

**Abstract**

**Introduction:** Endometriosis is defined as a chronic gynecological disease characterized by endometrial tissue outside the uterus. The condition affects 5-10% of women of reproductive age worldwide and is associated with pelvic pain and infertility. Despite its prevalence, diagnosis is usually delayed for many years which postpones the introduction of appropriate treatment.

**Aim of the study:** Summary of the current state of knowledge on endometriosis, analyzing the pathogenesis, the current diagnostic approach, highlighting the problem of fertility in this disease entity and presenting treatment options.

**Methods and materials:** A review of the literature available in the PubMed database and GoogleScholar from the last 5 years was conducted, using the following keywords: „endometriosis”, „endometriosis pathogenesis”, „endometriosis diagnosis”, „infertility in endometriosis”, „endometriosis treatment”

**Results:** The precise cause of endometriosis is not yet known. Among the etiological factors mentioned are congenital, environmental, epigenetic, autoimmune and allergic factors. The main theory for the formation of the condition is retrograde menstruation through the fallopian tubes into the peritoneal cavity and implantation of endometrial cells. Laparoscopy is nowadays the gold standard for diagnosis, but less invasive methods that can shorten the time to diagnosis are being sought. Current treatment is limited to surgery, hormonal treatment and analgesics which are associated with many side effects.

**Conclusion:** Endometriosis is the cause of infertility, chronic pain and reduced quality of life in many women. The disease not only affects the pelvis but the whole body. The main problem is that diagnosis is delayed for many years. Non-invasive diagnostic tests such as imaging studies, genetic tests, biomarkers or miRNAs have diagnostic potential but more analysis is needed to be applied in daily clinical work. Future research should focus on learning and understanding the pathogenesis, identifying subtypes of the disease, and a modern approach to diagnosis and comprehensive treatment taking into account concomitant general symptoms.

**Key words:** endometriosis, endometriosis pathogenesis, endometriosis diagnosis, infertility in endometriosis, endometriosis treatment

**Abstrakt**

**Wprowadzenie:** Endometrioza jest definiowana jako przewlekła choroba ginekologiczna charakteryzująca się występowaniem tkanki endometrialnej poza macicą. Schorzenie dotyka 5-10% kobiet w wieku reprodukcyjnym na świecie i wiąże się z bólem w miednicy i niepłodnością. Pomimo jej powszechności diagnoza jest zwykle opóźniona o wiele lat co przesuwają wprowadzenie odpowiedniego leczenia.

**Cel pracy:** Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat endometriozy, przeanalizowanie patogenety, aktualnego podejścia diagnostycznego, zwrócenie uwagi na problem płodności w tej jednostce chorobowej oraz przedstawienie możliwości leczenia.

**Materiały i metody:** Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed oraz Google Scholar z okresu ostatnich 5 lat, używano następujących słów kluczy: „endometriosis”, „endometriosis pathogenesis”, „endometriosis diagnosis”, „infertility in endometriosis”, „endometriosis treatment”

**Wyniki:** Dokładna przyczyna endometriozy nie została jeszcze poznana. Wśród czynników etiologicznych wymieniane są czynniki wrodzone, środowiskowe, epigenetyczne, autoimmunologiczne i alergiczne. Główną teorią powstawania schorzenia jest wsteczne miesiączkowanie przez jajowody do jamy otrzewnej i implantacja

komórek endometrialnych. Laparoscopia jest współcześnie złotym standardem w diagnostyce, lecz poszukiwane są mniej inwazyjne metody mogące skrócić czas do postawienia diagnozy. Obecne leczenie ogranicza się do leczenia chirurgicznego, hormonalnego oraz przeciwbólowego które wiąże ze sobą wiele działań niepożądanych.

**Podsumowanie:** Endometrioza jest u wielu kobiet przyczyną niepłodności, przewlekłego bólu i pogorszenia jakości życia. Choroba nie tylko dotyka miednicy ale całego organizmu. Głównym problemem jest opóźniona o wiele lat diagnoza. Nieinwazyjne testy diagnostyczne takie jak badania obrazowe, testy genetyczne, biomarkery czy miRNA posiadają potencjał diagnostyczny lecz potrzebne są kolejne analizy aby mogły być stosowane w codziennej pracy klinicznej. Przyszłe badania powinny być skupione na poznaniu i zrozumieniu patogenezy, identyfikacji podtypów choroby oraz nowoczesnego podejścia do diagnostyki i kompleksowego leczenia z uwzględnieniem towarzyszących objawów ogólnych.

**Słowa kluczowe:** endometriosis, endometriosis pathogenesis, endometriosis diagnosis, infertility in endometriosis, endometriosis treatment

## I. Wprowadzenie

Endometrioza jest najczęstszą przyczyną przewlekłego bólu w miednicy u kobiet w wieku reprodukcyjnym i często prowadzi do pogorszenia jakości ich życia. Według klasycznej definicji endometrioza to chirurgiczne wykrycie tkanki endometrialnej poza jamą macicy, jednakże ta wąska anatomiczna definicja okazuje się niewystarczająca do wyjaśnienia patogenezy endometriozy, podłoża molekularnego, pełnego spektrum jej objawów klinicznych, częstych nawrotów i reakcji na nowoczesne metody leczenia [1]. Do czynników ryzyka wystąpienia endometriozy należą m.in. wczesna pierwsza miesiączka, krótki cykl, obfite krwawienie miesięczne, niski indeks masy ciała, wiek 25-29 lat i spożywanie alkoholu [3,5]. Wyróżnia się trzy główne warianty tego schorzenia: powierzchowną chorobę otrzewnej, endometriozę głęboko naciekającą oraz endometriozę jajnikową endometriomas [2]. Niepłodność jest stosunkowo częstym objawem u pacjentek z endometriozą, statystycznie ok. 30% do 50% kobiet dotkniętych tą chorobą zmaga się z problemami z zajściem w ciążę. Endometrioza może wpływać na płodność na kilka sposobów: zniekształcona anatomia miednicy, zrosty, blizny jajowodów, stany zapalne struktur miednicy, zaburzone funkcjonowanie układu odpornościowego, upośledzenie implantacji zarodka, spadek jakości komórek jajowych. Często etiologia niepłodności pozostaje niewyjaśniona z powodu późnej diagnozy, co powoduje znaczny poziom stresu u pacjentek [1,5]. Na uwagę zasługuje fakt, iż pomimo wielu lat badań nad tym schorzeniem jego patogeneza i etiologia ciągle nie została do końca wyjaśniona [2,4].

## II. Cel pracy:

Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat diagnostyki, patogenezy i najnowszych metod terapeutycznych w leczeniu endometriozy, ze szczególnym zwróceniem uwagi na problemy z płodnością w przebiegu tej choroby.

## III. Materiały i metody:

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed oraz Google Scholar z okresu ostatnich 5 lat, używano następujących słów kluczowych: „infertility in endometriosis”, „endometriosis infertility treatment”, „endometriosis pathogenesis”.

## IV. Wyniki

### IV a. Patogeneza

Zagłębienie w patogenezę endometriozy pozwala szerzej spojrzeć na poszczególne etapy diagnostyki i leczenia tej jednostki chorobowej. Od drugiej połowy XIX wieku powstało już wiele teorii wśród których dominują wsteczna menstruacja, metaplasja celomatyczna, przerzuty naczyniowe i limfatyczne, zapalenie lecz żadna w pełni nie wyjaśnia mechanizmów powstawania. Teoria implantacji Sampsona z 1925 roku oparta wstecznym przepływie krwi menstruacyjnej z komórkami endometrium przez jajowody i implantacji w jamie otrzewnej jest opisywana jako jedna z kluczowych hipotez w patogenezie. Jednak wsteczny przepływ krwi występuje u prawie wszystkich miesiączkujących kobiet a endometrioza rozwija się u 10% z nich. Endometriozę rozpoznaje się również w innych narządach, u kobiet bez macicy oraz u mężczyzn co wskazuje, że wsteczne miesiączkowanie nie stanowi jedynej drogi rozwoju schorzenia [9]. Teoria celomatyczna bazuje na przekształcaniu prawidłowej tkanki otrzewnej w ektopową tkankę endometrialną. Istnieje sugestia, że niektóre populacje komórek macierzystych pochodzących ze szpiku kostnego (BMDSCs) w tym mezenchymalne komórki macierzyste, hematopoetyczne komórki macierzyste i śródbłonkowe komórki progenitorowe, zwiększają fizjologiczną regenerację endometrium a liczba tych komórek może wzrastać w czasie cyklu menstruacyjnego i fazie proliferacyjnej endometrium odpowiadając za początek endometriozy pozaotrzewnej i mogą być przyczyną rzadkich przypadków choroby u mężczyzn. Badanie na myszach ujawniło, że mezenchymalne komórki macierzyste z endometriozy otrzewnej mogą przyczyniać się do unaczynienia

zmian i są podatne na rozprzestrzenienie się do płuc [1,14]. Endometrioza jest złożoną chorobą spowodowaną nałożeniem na siebie czynników genetycznych i środowiskowych które osobno mają niewielki wpływ na zwiększenie ryzyka. Podczas przeprowadzonego badania całego genomu w celu zlokalizowania miejsc powiązanych z endometriozą potwierdzono 14 wspólnych loci [13]. Geny znajdujące się najbliżej loci wykazują, że zaburzenia sygnalizacji białka WNT, adhezji i migracji komórek, angiogenezy i zapalenia są powiązane z endometriozą [12]. Hipoteza przerzutów układem chłonnym i krwionośnym przedstawiająca drogę komórek endometrium i fragmentów tkanek z jamy macicy, która jest potwierdzona obecnością komórek endometrium w węzłach chłonnych najlepiej opisuje kolonizację odległych miejsc ektopowych i występowania rzadkich przypadków endometriozy pozamiedniczej [9].

#### **IV b. Diagnostyka**

Podejrzenie endometriozy wysuwa się na podstawie typowych objawów klinicznych do których należy przewlekły ból miednicy występujący głównie w okresie okołomiesiączkowym, często pojawiający się również podczas współżycia. Choroba przez niespecyficzny obraz kliniczny jest diagnozowana średnio po 10 latach od wystąpienia objawów [7]. Warte uwagi jest, że pomimo postępu w zakresie diagnostyki obrazowej badanie fizykalne miednicy wykonane przez doświadczonych klinicystów jest również pomocne i pozwala określić zakres choroby. Podczas badania w pierwszej kolejności powinno skupić się na ocenie palpacyjnej brzucha. Następnie należy przejść do badania miednicy ze szczególnym zwróceniem uwagi na zatokę Douglasa, więzadło krzyżowo-maciczne i przydatki. Nasilenie bólu w badanych okolicach dostarcza wiele informacji o zaawansowaniu choroby przy minimalnych kosztach [2,3]. Zastosowanie biomarkerów dających nadzieje na nieinwazyjne testy przesiewowe jest ciągle w początkowej fazie i wymaga nadal wielu badań przed wykorzystaniem w rutynowej opiece nad pacjentkami. Biomarkery mogą pomóc w rozpoznaniu, klasyfikacji, wyborze najlepszej opcji terapeutycznej oraz ocenie skuteczności leczenia, niestety nie pozwolą na określenie lokalizacji zmian endometrialnych [2]. Przeanalizowano 200 biomarkerów w tkance endometrialnej lub płynie menstruacyjnym w 182 badaniach i zauważono różnice pomiędzy kobietami chorymi na endometriozę a zdrowymi co daje nadzieje na rozwój diagnostyki. Spośród badanych markerów stwierdzono, że PGP 9.5 może mieć dodatnią wartość diagnostyczną. Istnieją sprzeczne badania, które pokazują, że nie ma wystarczających dowodów i w związku z niską jakością analiz oraz niemożnością dokładnej oceny większości biomarkerów wyniki odnośnie PGP 9.5 powinny być traktowane z ostrożnością [2,4]. Jedynym markerem wykorzystywanym jest CA-125, który obniża się po zabiegach i wzrasta w razie postępu choroby. Czulość w zaawansowanych stadiach endometriozy jest wysoka lecz swoistość kształtuje się na niskim poziomie, ponieważ CA-125 jest podwyższony w innych chorobach ginekologicznych i zmienia się podczas cyklu miesięczkowego [17]. Przeprowadzono badania nad miRNA biorącym udział w patogenezie poprzez proliferację, moderowanie zapalenia, angiogenezę i przebudowę tkanek. Porównano eutopową tkankę endometrium u pacjentek z ciężką i łagodną endometriozą i potwierdzono wzrost miR-21 w większym zaawansowaniu choroby. Jednak miRNA może być zwiększone pod wpływem m.in. nowotworów, chorób sercowo-naczyniowych, stresu i potrzebna jest większa standaryzacja i amplifikacja w poszukiwaniu miRNA z potencjałem diagnostycznym w endometriozie [16]. Elementarnym badaniem obrazowym w diagnostyce endometriozy jest ultrasonografia. TVUS pozwala na rozpoznanie m.in. torbieli endometrialnych jajnika, DIE oraz wad wrodzonych macicy zwiększających ryzyko choroby. Podczas badania powinna być zachowana ocena macicy i przydatków ze zwróceniem uwagi na obecność adenomiozy, tkliwość i ruchomość jajników, ocena zatoki Douglasa i obecności guzków DIE. Zaznaczono również jak duże znaczenie ma doświadczenie lekarza w uzyskaniu wiarygodnego wyniku oraz konieczność opracowania standardowej nomenklatury badania [18]. Obecnie badania wskazują, że MRI charakteryzujący się wysoką rozdzielczością i większą obiektywnością umożliwia dokładniejszą diagnostykę niż TVUS. Dodatkowo MRI pozwala na wczesne i dokładniejsze wykrycie torbieli endometrialnych jajnika i DIE oraz odgrywa rolę w określeniu stopnia zaawansowania co pozwala na wybór odpowiedniego i postępowania przedoperacyjnego wykluczając konieczność przeprowadzenia inwazyjnych badań, które zmniejszają rezerwę jajnikową u chorych kobiet [19]. Nadal złotym standardem w diagnostyce endometriozy pozostaje laparoscopia, która w połączeniu z biopsją tkanki do badania histopatologicznego daje możliwość oceny zaawansowania, stopnia złośliwości zmian z jednoczesnym przeprowadzeniem wstępnego leczenia [6].

#### **IV c. Leczenie farmakologiczne**

##### **Progestageny**

Progestageny zgodnie z najnowszymi zaleceniami stosowane są jako leczenie pierwszego rzutu bólu w endometriozie. Zalicza się do nich m.in. dienogest, octan medroksyprogesteronu oraz lewonogestrel. Dienogest wykazuje skuteczność porównywalną do analogów GnRH z lepszą tolerancją i obniża w sposób minimalny poziom estrogenów dzięki czemu nie opisano hipoestrogennych działań niepożądanych. Wytyczne zalecają stosowanie dienogestu jako pierwszego leku z tej grupy w dawce 2 mg [20].

##### **Doustni antagoniści GnRH**

Elagolix jest pierwszym doustnym niepeptydowym antagonistą GnRH dostępnym w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego bólu związanego z endometriozą. Hamuje uwalnianie hormonu folikulotropowego

i hormonu luteinizującego. Możliwe jest dostosowanie indywidualnej dawki zgodnie z potrzebami pacjenta. Dodatkowo analizowane są dwa nowe leki z tej grupy. Wykazano trwałe zmniejszenie bólu podczas stosowania lizagolixu i relugolixu. Preparaty są obecnie w 3 fazie testów. Dodatkowym atutem antagonistów GnRH jest mniejsza ilość efektów ubocznych względem analogów GnRH [9]

#### **Inhibitory aromatazy**

Mechanizm działania inhibitorów aromatazy polega na aktywności enzymatycznej zmniejszając syntezę estrogenów w jajnikach tkankach obwodowych [6]. Mogą mieć zastosowanie jako leczenie drugiego rzutu albo uzupełniające w redukcji bólu mimo. Wykazano, że inhibitory aromatazy powinny być zalecane u kobiet z dolegliwościami bólowymi pomimo wcześniejszego stosowania leczenia hormonalnego i chirurgicznego [20].

#### **Resweratrol**

Resweratrol to naturalna substancja uzyskiwana z wina gronowego indukująca apoptozę w endometrialnych komórkach zrębowych. Potrzeba jeszcze wielu analiz ale wstępne wyniki eksperymentów na szczurach wykazują supresyjny wpływ na progresję choroby [2].

#### **IV d. Leczenie chirurgiczne**

Leczenie operacyjne można podzielić na oszczędzające u kobiet w wieku rozrodczym planujących ciążę i radykalne u pacjentek które nie planują ciąży oraz tych u których nie ustąpiły objawy bólowe pomimo farmakoterapii [5]. Głównymi wskazaniami do leczenia operacyjnego są bóle miednicy, niepłodność i torbiele endometrialne jajników [9]. Udowodniono przewagę chirurgii laparoskopowej nad laparotomią ze względu na mniejsze dolegliwości bólowe, krótszy czas hospitalizacji powrót do zdrowia oraz wyższe efekty kosmetyczne. Analiza dostępnych badań nie wykazała różnic pomiędzy chirurgią klasyczną a robotową z wyjątkiem dłuższego czasu zabiegu w przypadku operacji z użyciem robota chirurgicznego. Jednak pacjentki z głęboką naciekającą endometriozą, podwyższonym BMI lub z wcześniejszymi operacjami w wywiadzie mogą odnieść korzyść z operacji robotowej w wielodyscyplinarnych ośrodkach opieki długoterminowej [21]. Zalecono żeby unikać wielokrotnych reoperacji ze względu na powstawanie zrostów i zmniejszenie rezerwy jajnikowej. ESHRE i CNGOF nie zaleca hormonoterapii przedoperacyjnej natomiast wskazuje na dobre efekty stosowania leczenia hormonalnego jak profilaktyki wtórnej po zabiegach [20]. Najczęstszymi powikłaniami po operacjach głęboko naciekającej endometriozy są przetoka odbytnicza (0,3-2%), zwężenie jelita (2%), oraz atonia pęcherza moczowego (4-6%) [5]. Pomimo dobrych efektów po zabiegach objawy nawracają u 40-50% kobiet co wskazuje na bardzo ważną rolę terapii zachowawczej i regularnej kontroli w interdyscyplinarnych ośrodkach z doświadczeniem w leczeniu endometriozy [12].

#### **IV e. Endometrioza a niepłodność**

Postępowanie w przypadku niepłodności powiązanej z endometriozą jest współcześnie dużym wyzwaniem i budzi szereg kontrowersji. Potencjalnymi czynnikami wpływającymi na płodność pacjentek są zmiany anatomiczne miednicy, zaburzenia owulacji, zmieniona steroidogeneza [16,22]. Dodatkowo zmienione środowisko otrzewnej może zagrażać mikrośrodkowemu pęcherzyków wpływając na folikulogenezę i właściwości oocytów u kobiet z endometriozą. Zmiany w otrzewnej mogą również uszkadzać plemniki i połączenie gamet [3,22]. Aktualnie odchodzi się od leczenia chirurgicznego wszystkich stopni zaawansowania choroby i operacji jajnika do czasu zakończenia leczenia bezpłodności. U kobiet w I i II stadium wskaźnik żywych urodzeń jest porównywalny z kobietami zdrowymi. Kobiety z większym zaawansowaniem choroby (stopień III i IV) mają jednak mniejszy procent szans na zajście w ciążę i IVF jest metodą z wyboru w leczeniu niepłodności w tych stadiach [1].

#### **V. Podsumowanie**

Pomimo występowania endometriozy u 5-10% kobiet w wieku reprodukcyjnym i charakterystycznych objawów takich jak przewlekły ból miednicy, niepłodność i pogorszenie jakości życia diagnoza jest opóźniona nawet o kilkanaście lat. Aktualny złoty standard diagnostyczny nie pomaga we wczesnym diagnozowaniu choroby co skutkuje wysokim odsetkiem pacjentek w zaawansowanym stadium. Leczenie opierające się na hormonoterapii i chirurgii również nie rozwiązuje ogólnoustrojowego problemu choroby i niesie za sobą szereg działań niepożądanych. Zrozumienie endometriozy jako choroby ogólnoustrojowej pozwoli wykorzystać nowe nieinwazyjne testy do diagnostyki choroby we wczesnym stadium. Badania obrazowe, testy genetyczne, biomarkery czy miRNA wraz z kolejnymi badaniami zyskują większy potencjał diagnostyczny lecz potrzeba kolejnych analiz do wykorzystania w codziennej pracy klinicznej. Ważne jest rozszerzenie badań o aspekty molekularne co może nie tylko ułatwić diagnostykę choroby ale również wskazać potencjalne niehormonalne metody leczenia i rozszerzyć dostępne możliwości medyczne o leki immunomodulujące, modulatory miRNA i terapie oparte na komórkach macierzystych.

#### **Disclosures: no disclosures**

**Financial support: No financial support was received.**

**Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.**

## References

1. 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 1;40(4):1048-1079. doi: 10.1210/er.2018-00242. PMID: 30994890.
2. Edgardo Rolla. 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. eCollection 2019. PMID: 31069056. PMCID: PMC6480968.
3. Tommaso Falcone, Rebecca Flyckt. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):557-571. doi: 10.1097/AOG.0000000000002469. PMID: 29420391.
4. L Kiesel, M Sourouni. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric.* 2019 Jun;22(3):296-302. doi: 10.1080/13697137.2019.1578743. Epub 2019 Mar 25. PMID: 3090518.
5. Beata Smolarz, Krzysztof Szyłło, Hanna Romanowicz. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 29;22(19):10554. doi: 10.3390/ijms221910554. PMID: 34638893. PMCID: PMC8508982.
6. Philippe R Koninckx, Rodrigo Fernandes , Anastasia Ussia , Larissa Schindler, Arnaud Wattiez , Shaima Al-Suwaidi , Bedayah Amro , Basma Al-Maamari , Zeinab Hakim , Muna Tahlak. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 25;12:745548. doi: 10.3389/fendo.2021.745548. eCollection 2021. PMID: 34899597 PMCID: PMC8656967.
7. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells.* 2021 Jun 3;10(6):1381. doi: 10.3390/cells10061381. PMID: 34205040; PMCID: PMC8226491.
8. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 10;20(22):5615. doi: 10.3390/ijms20225615. PMID: 31717614; PMCID: PMC6888544.
9. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021 Feb 27;397(10276):839-852. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5. PMID: 33640070.
10. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019 Feb;111(2):327-340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30527836.
11. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Jul;50:50-60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29576469.
12. 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.
13. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris AP, Fassbender A, Rahmioglu N, De Vivo I, Buring JE, Zhang F, Edwards TL, Jones S, O D, Peterse D, Rexrode KM, Ridker PM, Schork AJ, MacGregor S, Martin NG, Becker CM, Adachi S, Yoshihara K, Enomoto T, Takahashi A, Kamatani Y, Matsuda K, Kubo M, Thorleifsson G, Geirsson RT, Thorsteinsdottir U, Wallace LM; iPSYCH-SSI-Broad Group; Yang J, Velez Edwards DR, Nyegaard M, Low SK, Zondervan KT, Missmer SA, D'Hooghe T, Montgomery GW, Chasman DI, Stefansson K, Tung JY, Nyholt DR. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun.* 2017 May 24;8:15539. doi: 10.1038/ncomms15539. PMID: 28537267; PMCID: PMC5458088.

14. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol.* 2020 Jan 24;15:71-95. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31479615; PMCID: PMC7980953.
15. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, Singh SS, Taylor HS. 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. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30625295.
16. Raja MHR, Farooqui N, ig R, Badar B, Rehman R. Endometriosis, infertility and MicroRNA's: A review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Nov;50(9):102157. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102157. Epub 2021 May 3. PMID: 33957270.
17. Coutinho LM, Ferreira MC, Rocha ALL, Carneiro MM, Reis FM. New biomarkers in endometriosis. *Adv Clin Chem.* 2019;89:59-77. doi: 10.1016/bs.acc.2018.12.002. PMID: 30797471.
18. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Aug;51:16-24. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29506961.
19. Kido A, Himoto Y, Moribata Y, Kurata Y, Nakamoto Y. MRI in the Diagnosis of Endometriosis and Related Diseases. *Korean J Radiol.* 2022 Apr;23(4):426-445. doi: 10.3348/kjr.2021.0405. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35289148; PMCID: PMC8961012.
20. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, Dinas K, Daniilidis A. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health.* 2021 Nov 29;21(1):397. doi: 10.1186/s12905-021-01545-5. PMID: 34844587; PMCID: PMC8628449.
21. Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M, Wattiez A, Koninckx PR. New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 May 31;19(11):6725. doi: 10.3390/ijerph19116725. PMID: 35682310; PMCID: PMC9180566.
22. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod.* 2019 Aug 22;23(3):273-280. doi: 10.5935/1518-0557.20190029. PMID: 31091056; PMCID: PMC6724396.