

Endometrioza – rozpoznanie, leczenie według współczesnych rekomendacji

Endometriosis – diagnosis and treatment according to current recommendations

Krzysztof Szytło, Jarosław Górski

Klinika Ginekologii Operacyjnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szytło

Przeгляд Menopauzalny 2011; 6: 464–468

Streszczenie

Złożona i nie do końca poznana etiopatogeneza endometriozy powoduje, że brakuje skutecznej diagnostyki i leczenia choroby. Silne i przewlekłe dolegliwości bólowe podbrzusza, bolesne miesiączki, bolesne współżycie oraz niemożność posiadania potomstwa znacznie pogarszają fizyczny i psychiczny komfort życia. Brak skutecznych metod laboratoryjnych w rozpoznawaniu endometriozy zmusza do inwazyjnej diagnostyki laparoskopowej. Rodzaj leczenia najczęściej uzależniony jest od występowania dolegliwości bólowych u pacjentki lub niepłodności związanej z endometriozą. Autorzy podejmują próbę usystematyzowania zasad rozpoznawania oraz leczenia endometriozy na podstawie aktualnych zaleceń towarzystw ginekologicznych.

Słowa kluczowe: endometrioza, diagnostyka, leczenie.

Summary

Complex and not fully recognized etiopathogenesis of endometriosis results in the lack of effective diagnosis and treatment of the disease. Strong and persistent pain ailments in the abdomen, painful menstruation, dyspareunia as well as infertility worsen physical and psychological life standards. Lack of effective laboratory methods of recognizing endometriosis force more invasive, laparoscopic diagnostic methods. The method of treatment is mostly dependent on occurrence of pelvic pain or infertility connected with endometriosis. Authors make an attempt of systematizing main rules of recognizing and treatment of endometriosis on the basis of current recommendations of gynecological associations.

Key words: endometriosis, diagnosis, treatment.

Endometrioza – diagnostyka

Endometrioza, definiowana jako obecność błony śluzowej macicy wraz ze zrębem poza pierwotnym miejscem lokalizacji (jamą macicy), jest powszechnie występującą chorobą u kobiet w wieku rozrodczym. Częstość występowania wynosi 10–15% [1, 2], a wśród kobiet cierpiących z powodu niepłodności wzrasta do 50% [3]. U 66% kobiet z endometriozą pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 20. r.ż. [4].

Ze względu na mało charakterystyczne objawy oraz brak skutecznych metod diagnostyki nieinwazyjnej, rozpoznanie endometriozy opóźnia się o 6–8 lat od wystąpienia pierwszych objawów. Późne rozpoznanie powoduje progresję choroby, co ma związek z częstszym występowaniem niepłodności w tej grupie kobiet [4]. Endometrioza jest przyczyną niepłodności w wyniku zmian anatomii miednicy i nieprawidłowego mikrośro-

dowiska w obrębie jajowodów i miednicy mniejszej. Zaburzony jest rozwój komórek jajowych, rozwój zarodka oraz jego implantacji – nawet w łagodnej postaci endometriozy [3, 5].

Najczęściej ogniska ektopowego endometrium lokalizują się na otrzewnej zatoki Douglasa i załamka pęcherzowo-macicznego, jajnikach, więzadłach krzyżowo-maciczkowych, macicy, przegrodzie odbytniczo-pochwowej i jajowodach. Opisywane są również miejsca odległe, poza miednicą mniejszą, np. blizna po cięciu cesarskim, jelita, płuca, a nawet mózg [6].

Makroskopowo ogniska endometriozy mają charakter białych, czerwonych, niebieskich, brązowawych lub czarnych guzków. Zabarwienie jest spowodowane dotkankowym krwawieniem i odkładaniem złożeń hemosyderyny. Wygląd zmian endometrialnych zależy od czasu trwania choroby [6]. Ektopowe endometrium roz-

Adres do korespondencji:

Krzysztof Szytło, Klinika Ginekologii Operacyjnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

rasta się powierzchniowo lub nacieka w głąb otrzewnej, co dodatnio koreluje z nasileniem objawów [7]. Endometrioza jajnika w zaawansowanym stadium przybiera postać torbieli endometrialnych, potocznie zwanych czekoladowymi – ze względu na wygląd zawartości [8].

W związku z ogromnym zainteresowaniem problemem najważniejsze towarzystwa ginekologiczne, w tym Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), podjęły próbę usystematyzowania diagnostyki i leczenia endometriozy.

Endometriozę charakteryzują okresowe bóle podbrzusza, bolesne miesiączkowanie, dyspareunia oraz trudności z zająciem w ciąży. W miarę rozwoju choroby dolegliwości nasilają się i przybierają postać przewlekłego bólu w obrębie miednicy mniejszej. Z objawów współistniejących należy wymienić: bóle oraz krwawienie w trakcie oddawania moczu lub stolca, ból promieniujący do uda. W wielu przypadkach przebieg choroby jest bezobjawowy, a endometrioza jest rozpoznawana w trakcie laparoskopii wykonywanej z innych przyczyn. W badaniu przedmiotowym zwraca uwagę skrócenie, bolesność oraz guzki więzadeł krzyżowo-macicznych i przegrody odbytniczo-pochwowej. W diagnostyce różnicowej należy wykluczyć zapalenie przydatków, guzy przydatków, zapalenie wyrostka robaczkowego, schorzenia układu moczowego i żołądkowo-jelitowe oraz przyczyny psychiatryczne [2].

Pomimo licznych badań nad markerami endometriozy [białek CA 125, CA 19-9, interleukiny 6 (IL-6), chromograniny A] brak satysfakcjonujących wyników uniemożliwia przeprowadzenie skutecznej diagnostyki laboratoryjnej, wykorzystywanej w rozpoznawaniu oraz monitorowaniu leczenia choroby [9, 10]. Zwiększenie stężenia antygenu CA 125 w zaawansowanych postaciach endometriozy jest mało przydatne w diagnostyce. W przeprowadzonych badaniach jego czułość określono na 28%, a swoistość na 90% [9]. Z tego powodu wg Kanadyjskiego Towarzystwa Położników i Ginekologów (*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* – SOGC) nie powinien on być rutynowo wykonywany w rozpoznawaniu endometriozy, z wyjątkiem diagnostyki różnicowej guzów przydatków, w celu określenia indeksu złośliwości [11]. Ostatnie badania zwracają uwagę na defekt odpowiedzi naturalnej i nabytej. Nieprawidłowe stężenie oraz funkcjonowanie komórek regulatorowych CD4 CD25 może odgrywać znaczącą rolę w powstawaniu i rozwoju choroby [12]. Poznanie pierwotnej przyczyny upośledzonego oczyszczania jamy otrzewnej z komórek endometrium wpłynie na skuteczne rozpoznawanie i leczenie tej choroby.

Złotym standardem w rozpoznaniu choroby jest laparoscopia poprzedzona badaniem podmiotowym i przedmiotowym [13]. Badanie ultrasonograficzne (USG) pomocne jest przy rozpoznawaniu torbieli endometrialnych jajnika oraz wad wrodzonych narządu rodowego, sprzyjających wstępnemu odpływowi krwi

miesiączkowej do jamy otrzewnowej [11]. Tomografia rezonansu magnetycznego (RM) wykorzystywana jest w ocenie rozległości zaawansowanego, wieloogniskowego procesu chorobowego, a w szczególności endometriozy pozaotrzewnowej [11, 14]. W przypadku endometriozy naciekającej pęcherz moczowy czy jelito grube uzasadnione jest wykonanie cystoskopii, kolonoskopii oraz przezodbytniczego badania USG [11].

Laparoscopia jest metodą diagnostyczną i terapeutyczną. Charakterystyczny obraz uzyskiwany w trakcie laparoskopii wszczepów endometriotycznych powinien być potwierdzony badaniem histopatologicznym. Wielkość ognisk, ich lokalizacja i głębokość naciekania oraz występowanie zrostów obejmujących jajniki, jajowody i zatokę Douglasa pozwalają ocenić stopień zaawansowania choroby na podstawie kwestionariusza przygotowanego przez Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (*American Society of Reproductive Medicine* – ASRM) [15]. Stopień zaawansowania endometriozy nie zawsze koreluje z nasileniem dolegliwości czy niepłodnością. Ocena zaawansowania przez operatora jest subiektywna, dlatego istotna jest możliwość archiwizacji i powtórzonego odtworzenia przebiegu operacji. Brak skutecznych metod laboratoryjnych w rozpoznawaniu endometriozy zmusza ginekologów do diagnostyki inwazyjnej. Wiele publikacji potwierdza zmniejszenie dolegliwości bólowych w miednicy, a także zwiększenie częstości występowania ciąży po leczeniu operacyjnym [16]. Po laparoskopii zalecane jest dalsze leczenie farmakologiczne, obejmujące: terapię estrogenowo-progesteronową, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), progestageny, analogi gonadoliberyny (*gonadotropin-releasing hormone* – GnRH) lub danazol [2, 17]. Stwierdzono, że leczenie operacyjne w połączeniu z leczeniem farmakologicznym daje zmniejszenie, a w niektórych przypadkach ustąpienie dolegliwości. Wydłużeniu ulega okres bez dolegliwości bólowych, opóźniony nawrót choroby i większa liczba ciąży po leczeniu skojarzonym [3, 16, 17]. Skuteczność wymienionych grup leków jest do siebie zbliżona, różnice występują w nasileniu i rodzaju objawów ubocznych wynikających z hipostrogenizmu. Poprawa stanu zdrowia w czasie leczenia i krótko po nim w dłuższej perspektywie często nie jest osiągnięta [2, 17]. W przypadku analogów GnRH i danazolu objawy uboczne powodują ograniczenie terapii do 6 miesięcy. Leczenie to ogranicza płodność w trakcie terapii i w różnym okresie po niej [11, 17].

Odmienne sposoby postępowania diagnostyczno-terapeutycznego istnieje w przypadku bólu i niepłodności związanej z endometriozą.

Leczenie dolegliwości bólowych

Stopień nasilenia dolegliwości bólowych w wielu przypadkach nie koreluje z zaawansowaniem endometriozy. Celem leczenia jest złagodzenie, a optymalnie

– zniesienie dolegliwości. Ze względu na długi okres leczenia (nawet do wieku menopauzalnego) musi być ono bezpieczne.

Występowanie bolesnych miesiączek oraz przewlekłych dolegliwości bólowych w dole brzucha może być, według najnowszych rekomendacji, wskazaniem do zastosowania leczenia preparatami przeciwzapalnymi i przeciwbólowymi (NLPZ), estrogenowo-progestagenowymi, a także terapii progestagenami. Brak poprawy po zastosowanym leczeniu i wykluczeniu innych schorzeń układu moczowego oraz pokarmowego jest wskazaniem do wykonania diagnostyki laparoskopowej. Histopatologiczne potwierdzenie endometriozy w trakcie laparoskopii jest konieczne przed podjęciem leczenia hormonalnego ze względu na jego poważne objawy uboczne. Stwierdzone w laparoskopii ogniska endometriozy powinny zostać zniszczone poprzez elektrokoagulację prądem bipolarnym bądź wycięte. Torbiele endometrialne niepoddające się leczeniu zachowawczemu należy usunąć w trakcie laparoskopii. Najlepsze efekty osiągnięte są przy skojarzeniu leczenia chirurgicznego i farmakologicznego [11, 16].

W leczeniu przewlekłego bólu znalazły zastosowanie:

- złożona terapia estrogenowo-progestagenowa;
- terapia progestagenowa w postaci doustnej;
- terapia progestagenowa w postaci depot;
- system wewnątrzmaciczny uwalniający progestagen;
- danazol;
- agonści GnRH.

Leczenie pierwszego rzutu powinno obejmować złożoną terapię estrogenowo-progestagenową, podawaną najlepiej w sposób ciągły, lub terapię progestagenową, niezależnie od drogi podania. W leczeniu drugiego rzutu stosuje się agonistów GnRH w połączeniu z uzupełniającą terapią hormonalną lub systemy wewnątrzmaciczne uwalniające progestagen. Ostatnie badania potwierdzają porównywalną skuteczność z agonistami GnRH w leczeniu endometriozy, doustnie podawanymi gestagenami, np. dienogest. Skuteczność zastosowanej terapii powinna być oceniana po 3-miesięcznym okresie leczenia. Uzupełniająco można podawać leki przeciwbólowe [11, 13].

Prowadzone są badania poszukujące nowej metody leczenia endometriozy, eliminujące opisywane objawy uboczne. Oceniana jest przydatność inhibitorów aromatazy, selektywnych modulatorów receptora estrogenowego i progesteronowego [17].

Leczenie operacyjne

Techniką operacyjną z wyboru jest laparoscopia, pozwalająca na jednoczasową diagnostykę i leczenie zmian endometrialnych. Dodatkowym atutem jest lepsza wizualizacja ognisk endometriozy w wyniku stosowania optyk z dużym powiększeniem oraz szybszy powrót pacjentek do normalnego funkcjonowania

w porównaniu z laparotomią. Leczenie operacyjne powinno być poprzedzone w zależności od potrzeb diagnostyką USG, RM, oznaczeniem antygenu CA 125, rektoskopią, cystoskopią, konsultacjami specjalistycznymi [11, 13, 16].

Laparoskopię należy wykonać w przypadku:

- nieskutecznego leczenia farmakologicznego przewlekłych i silnych dolegliwości bólowych, szczególnie o nieustalonej etiologii;
- braku zgody pacjentki lub występujących przeciwwskazaniach do leczenia hormonalnego;
- torbieni endometrialnych;
- zaawansowanej endometriozy obejmującej pęcherz moczowy, jelito, nerwy w obrębie miednicy;
- niepłodności bez objawów współistniejących lub z objawami współistniejącymi (np. ból, guz jajnika).

U pacjentek z rozpoznaną endometriozą w trakcie laparoskopii, wykonywanej z innych przyczyn, u których nie występują dolegliwości bólowe, nie jest wymagane dalsze leczenie hormonalne [11, 13].

Leczenie operacyjne dzieli się na zachowawcze i radykalne. Operacja zachowawcza – polegająca na zniszczeniu lub wycięciu ognisk endometriozy z otrzewnej lub narządów sąsiadujących, uwolnieniu zrostów, wyluszczeniu torbieni endometrialnych, odnerwieniu miednicy mniejszej – proponowana jest pacjentkom w wieku rozrodczym mającym plany macierzyńskie. Leczenie radykalne polegające na obustronnym wycięciu jajników wraz z jajowodami i macicą, usunięciu wszystkich widocznych ognisk endometriozy proponowane jest pacjentkom niezakładającymi posiadania potomstwa. Kobiety z zaawansowaną endometriozą, w szczególności obejmującą pęcherz moczowy, jelita czy prze-grodę odbytniczo-pochwową, powinny być operowane w wysoko specjalistycznych ośrodkach z odpowiednio przeszkoloną wielospecjalistyczną kadrą. Skuteczność leczenia operacyjnego w porównaniu z postawą wyczekującą czy laparoskopią diagnostyczną wynosi odpowiednio 63–80% vs 23–32%. Niestety, brak efektu leczenia stwierdzany jest u 20–40%. Skuteczność wycięcia ognisk endometriozy w porównaniu z ich zniszczeniem nie wykazuje statystycznie istotnej różnicy. Oba sposoby postępowania skutecznie zmniejszają dolegliwości bólowe spowodowane endometriozą [11, 18].

Leczenie operacyjne torbieni endometrialnych powinno uwzględniać plany macierzyńskie pacjentki. Obejmuje ono wycięcie torbieni, szczególnie gdy rozmiary przekraczają 3 cm. Mniejsze torbiele można zdrenować i wykonać termoablację ścian torbieni. Usunięcie torbieni daje lepsze efekty w zakresie zmniejszenia dolegliwości bólowych i częstości nawrotów w porównaniu ze zniszczeniem ściany torbieni. Należy pamiętać, aby pozostawić jak największy fragment zdrowego jajnika. Ponowne wystąpienie torbieni endometrialnych po uprzednim leczeniu laparoskopowym jest obserwowane u 30% pacjentek [11]. Aby osiągnąć najlepsze efek-

ty terapeutyczne po leczeniu laparoskopowym, należy następowo zastosować terapię estrogenowo-progestagenową u pacjentek nieplanujących ciąży. Dzięki terapii skojarzonej – chirurgicznej i farmakologicznej – następuje zmniejszenie dolegliwości bólowych i rzadsze powolne występowanie torbieli jajników [17].

Odrębny problem stanowi endometrioza głęboko naciekająca. Najczęściej są to zmiany wieloogniskowe, głęboko penetrujące, przez co ocena wzrokowa stopnia zaawansowania jest bardzo utrudniona. Zmiany mogą być zlokalizowane w obrębie przegrody odbytniczo-pochwowej, naciekać ścianę jelita, pęcherza moczowego, moczowodu czy nerwów miednicy. Charakterystycznym objawem jest bardzo silny ból w obrębie miednicy, mogący promieniować do okolicy krzyżowej kręgosłupa, pachwin oraz ud. Badaniem przedmiotowym stwierdza się obecność guzków w obrębie więzadeł krzyżowo-maciczných, przegrody odbytniczo-pochwowej. Ogniska endometriozy w obrębie układu moczowego i pokarmowego diagnozowane są za pomocą badania USG (w tym przezodbytniczego) i RM. Leczenie tej postaci endometriozy polega na wycięciu guzka endometrialnego, czego efektem jest zmniejszenie dolegliwości bólowych. Postępowanie operacyjne może wiązać się z koniecznością wycięcia fragmentu jelita, ściany pęcherza moczowego. Z tego powodu leczenie to powinno być przeprowadzone przez doświadczonych operatorów w wielospecjalistycznych ośrodkach.

Ból związany z endometriozą, przy braku skuteczności leczenia laparoskopowego i hormonalnego, może być leczony za pomocą laparoskopowej neurektomii przedkrzyżowej, która jest skuteczniejsza od ablacji nerwów macicznych [19, 20].

Leczenie operacyjne z powodu niepłodności

Złotym standardem w leczeniu operacyjnym pacjentek cierpiących z powodu niepłodności związanej z endometriozą jest również laparoscopia. Zaletą jest mniejsza częstość występowania zrostów po tym leczeniu oraz możliwość jednoczesnej oceny drożności jajowodów. Wskazania, badania przedoperacyjne oraz zakres operacji jest podobny jak w laparoskopkach wykonywanych z powodu dolegliwości bólowych. Istotne jest usunięcie wszystkich ognisk endometriozy, torbieli endometrialnych, zrostów wewnątrzotrzewnowych, przywracające prawidłową anatomię miednicy mniejszej. Wycięcie torbieli daje lepszy współczynnik ciąży w porównaniu ze zdrenowaniem i zniszczeniem torebki guza. Nie wykazano różnicy w skuteczności pomiędzy wycięciem a ablacją ognisk endometriozy z otrzewnej [3, 11]. Należy pamiętać o dokładnej hemostazie, ograniczeniu stosowania szwów kosztem hemostazy z użyciem prądu bipolarnego, stosowanie środków zapobiegających tworzeniu się zrostów, np. 4-procentowy roztwór ikodekstryny, żel hialuronowy [11, 13].

W grupie kobiet cierpiących z powodu niepłodności endometrioza występuje z częstością 25–50% [3, 5]. Potencjalne czynniki prowadzące do niepłodności u kobiet z endometriozą zostały przedstawione w początkowej części publikacji. Leczenie hormonalne mające na celu zahamowanie czynności jajników nie jest skuteczne w leczeniu niepłodności, a dodatkowo wydłuża czas zajścia w ciążę. Na podstawie przeprowadzonych badań zauważono, że stosowanie inseminacji razem z kontrolowaną stymulacją jajników u kobiet z endometriozą poprawia ich płodność [3, 5]. Supresja hormonalna jajników nie powinna być stosowana, ponieważ nie zwiększa współczynnika ciąży. Stosowanie agonistów GnRH z dodatkową terapią hormonalną (*add-back therapy*) przez okres 3–6 miesięcy przed zapłodnieniem pozaustrojowym zwiększa wskaźnik poczęć. Kobiety po 35. r.ż. z rozpoznaną endometriozą powinny być kierowane do wykonania procedur zapłodnienia pozaustrojowego [11].

Endometrioza młodocianych

Endometrioza ze względu na dostępność laparoskopii jest coraz częściej rozpoznawanym schorzeniem ginekologicznym, również u młodych dziewcząt. Objawy kliniczne i powikłania związane z zaawansowaniem choroby w znacznym stopniu ograniczają aktywność fizyczną i społeczną chorych kobiet. Szczególnie w endometriozie bardzo istotna jest ocena komfortu życia nie tylko fizycznego, ale również psychicznego [1, 4]. Leczenie torbieli endometrioidalnych u młodocianych pacjentek powinno być bardzo oszczędzające, tak aby pozostawić jak najwięcej zdrowej tkanki jajnikowej. Koagulacja ognisk endometriozy na otrzewnej powinna być wykonywana z użyciem prądu bipolarnego, dzięki czemu ryzyko wystąpienia w późniejszym okresie zrostów jest mniejsze [11, 13].

Podsumowanie

Ujednolicenie diagnostyki i leczenia wobec nie do końca poznanej etiologii wpłynie na stworzenie skuteczniejszych schematów terapeutycznych, obejmujących skojarzone leczenie chirurgiczne i farmakologiczne. Pozwoli to na zniesienie dolegliwości bólowych, zwiększenie odsetka ciąży, a w efekcie – poprawę komfortu życia.

Piśmiennictwo

1. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 235-58.
2. Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 61: 1735-50.
3. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21: 243-54.
4. Bourdel N, Matsusakı S, Roman H, et al. [Endometriosis in teenagers]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34: 727-34.

5. Gianetto-Berrutti A, Feyles V. Endometriosis related to infertility. *Minerva Ginecol* 2003; 55: 407-16.
6. Donnez J, Squifflet J, Casanas-Roux F, et al. Typical and subtle atypical presentations of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 83-93.
7. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, et al. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003; 18: 760-6.
8. Candiani GB, Danesino V, Gastaldi A, et al. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56: 230-4.
9. Somigliana E, Viganò P, Tirelli AS, et al. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Hum Reprod* 2004; 19: 1871-6.
10. Szyłto K, Lewy J, Tchórzewski H, et al. [Evaluation of the generation of interleukin-10 by peripheral blood lymphocytes in women with endometriosis]. *Ginekol Pol* 2001; 72: 437-41.
11. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS; SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32 (7 Suppl. 2): S1-S32.
12. Górski J, Szyłto K, Banasik M, et al. CD4+, CD8+ and CD4+CD25+ T lymphocytes in peripheral blood and peritoneal fluid of women with endometriosis – preliminary report. *Arch Med Sci* 2007; 3: 37-42.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis. Green-top Guideline 2006; 24: 1-14.
14. Arrivé L, Hricak H, Martin MC. Pelvic endometriosis: MR imaging. *Radio-logy* 1989; 171: 687-92.
15. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-21.
16. Milingos S, Protopapas A, Drakakis P, et al. Laparoscopic management of patients with endometriosis and chronic pelvic pain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 269-73.
17. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, et al. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 275-306.
18. Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82: 878-84.
19. Zullo F, Palomba S, Zupi E, et al. Long-term effectiveness of presacral neurectomy for the treatment of severe dysmenorrhea due to endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11: 23-8.
20. Daniels J, Gray R, Hills RK, et al. Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 955-61.