

JACEK SZNURKOWSKI

**WIELOCZYNNIKOWA ANALIZA PRZEBIEGU
ENDOMETRIOZY U KOBIET LECZONYCH
W KLINICE GINEKOLOGII
INSTYTUTU POŁOŻNICTWA I CHORÓB
KOBIECYCH AMG.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Z Kliniki Ginekologii Instytutu
Położnictwa
i Chorób Kobięcych Akademii
Medycznej
w Gdańsku

Kierownik Kliniki
Prof. dr hab. med. Janusz Emerich

Promotor rozprawy:
Prof. dr hab. med. Janusz Emerich

Gdańsk 2005

SPIS TREŚCI

	strona
I. Wstęp:	
1. Endometrioza - definicja i rys historyczny	1
2. Epidemiologia	1
3. Patogeneza	5
4. Histogeneza	8
5. Symptomologia	9
6. Rozpoznanie	9
7. Klasyfikacje endometriozy	9
8. Leczenie endometriozy	14
9. Endometrioza i niepłodność	19
10. Endometrioza a proces nowotworowy	24
II. Cel pracy	32
III. Materiał i metoda	33
III. Wyniki	39
V. Dyskusja	80
VI. Wnioski	99
VII. Streszczenie	100
VIII. Piśmiennictwo	102

I. WSTĘP

Pomimo olbrzymiego postępu wiedzy medycznej, problemy związane z endometriozą stanowią ciągle jedno z ważnych zagadnień ginekologii klinicznej.

Endometrioza (endometriosis) - gruczolistość błony śluzowej macicy - po raz pierwszy opisana została w literaturze medycznej przez K. Rokitańskiego w drugiej połowie XIX wieku, jako obecność czynnego endometrium poza jamą macicy (177). Do chwili obecnej termin endometrioza określa schorzenie będące łagodnym procesem rozrostowym, w którym tkanki błony śluzowej macicy występują ektopowo (poza fizjologicznym usytuowaniem). Ektopowo występujące endometrium charakteryzuje się strukturą histologiczną błony śluzowej macicy oraz wykazuje jej czynność (110,158).

W Polsce po raz pierwszy o endometriozie napisał Mączewski w 1927 roku. W roku 1937 Lorentowicz wprowadził termin "gruczolistość śródmaciczna", który jednak nie przyjął się w polskim piśmiennictwie (158).

Endometrioza pomimo 130 lat badań klinicznych, nadal pozostaje enigmatycznym zjawiskiem. W ostatnich latach, coraz częściej pojawia się pogląd, że może nie być "prawdziwą" chorobą, lecz heterogenną jednostką z różnymi podtypami (153). Stwierdzono bowiem, że jedyną realnie istniejącą patologią w miednicy mniejszej, powstającą pod wpływem ektopowego endometrium, są guzy endometrialne jajników. Wykazują one silną destrukcję otoczenia oraz możliwość transformacji nowotworowej (31,225). Zmiany niecystyczne traktowane są jak "choroba" tylko wtedy, gdy stwierdzane są u kobiet z dolegliwościami o nieustalonej przyczynie (głównie w diagnostyce niepłodności). Zasadność leczenia chirurgicznego i / lub hormonalnego jest w tych przypadkach coraz częściej kwestionowana (125,159,217). Wreszcie endometrioza przegrody odbytniczo - pochwowej występująca pod postacią guzków endometriotycznych jest coraz częściej traktowana (ze względu na podobieństwa w obrazie histologicznym) jako postać adenomyosis i określana przez część autorów jako "węzły adenomiotyczne" (28,54,153).

1. Epidemiologia

Endometrioza stanowi około 14% wszystkich chorób żeńskich narządów płciowych (45).

Czynniki demograficzne:

Częstość występowania

Rzeczywista częstość występowania tego schorzenia jest do końca nieznana. Wynika to z faktu objęcia badaniami epidemiologicznymi różnych populacji pacjentek oraz wykrywania coraz to bardziej subtelnych, bezobjawowych form endometriozy (45). Wykazano, że w grupie kobiet bez dolegliwości - częstość występowania endometriozy (CWE) wynosi od 1% do 7%, średnio 4% (101,124,182,207) natomiast wśród pacjentek z zespołem dolegliwości bólowych miednicy mniejszej 5% do 21% (78,101). W grupie pacjentek z ograniczoną płodnością częstość występowania jest najwyższa i waha się w zależności od autorów między 17% a 50% (58,237).

Podsumowując dane z piśmiennictwa można stwierdzić, że około 3%-8% kobiet w wieku rozrodczym cierpi na tę chorobę (62). Częstość występowania endometriozy wynosi 0,5-5% wśród kobiet płodnych oraz 25-40% wśród niepłodnych (45,219).

Zachorowalność

W dużym badaniu epidemiologicznym z lat 70 tych stwierdzono, że zachorowalność na endometriozę wynosi 1,6 na 1000 kobiet rasy białej w wieku pomiędzy 15 - 49 lat (87). W badaniu, pochodzącym z ostatniego dziesięciolecia (1997r.), opartym na analizie zwolnień lekarskich wystawianych przez szpitale, stwierdzono że endometrioza była rozpoznaniem podanym w 1,3 przypadków na 1000 zwolnień z pracy wśród kobiet w wieku 15-44 lat (148).

Rasa

Ryzyko zachorowania na endometriozę jest najmniejsze u murzynek, a największe u kobiet rasy orientalnej. U kobiet rasy białej jest większe niż u murzynek (78,86).

Czynniki związane z cyklem menstacyjnym oraz z rozrodnością kobiety:

Dysmenorrhoe. Bolesne miesiączki były dotychczas ściśle kojarzone ze zwiększonym ryzykiem występowania endometriozy. Obecnie coraz częściej uznawane są głównie za objaw choroby (44,49,198).

Menarche. Większość badań epidemiologicznych analizujących cykl kobiet z endometriozą stwierdza, że wczesna pierwsza miesiączka (przed 11 rokiem życia), zwiększa ryzyko występowania endometriozy.(44,128,142,160,161,198). Te same

oraz inne badania dowiodły, że ryzyko endometriozy jest podwyższone u kobiet z krótkimi cyklami tzn. trwającymi mniej niż 27 dni, natomiast pozostaje bez związku z liczbą dni krwawienia oraz objętością miesiączek (3,44,128,142,161).

Przebyte ciąże. Liczba przebytych ciąż wydaje się być kontrowersyjna w ocenie czynników predykcyjnych dla endometriozy. Ograniczenie płodności jest najprawdopodobniej efektem a nie czynnikiem ryzyka choroby (45). Ponieważ jednak częstość występowania endometriozy w grupie wieloródek, poddanych zabiegowi laparoskopowego podwiązania jajowodów w celach antykoncepcyjnych jest znacząco niższa niż u pozostałych kobiet, niektórzy badacze uznają, że ryzyko endometriozy jest odwrotnie proporcjonalne do liczby przebytych ciąż (182).

Czynniki konstytucjonalne oraz genetyczne

Według wielu doniesień Waga /BMI (Body mass index) wykazuje słabą, odwrotnie proporcjonalną korelację z ryzykiem endometriozy (44,49,198).

Wysoki wzrost u kobiet jest uznany przez wielu badaczy za czynnik zwiększający ryzyko endometriozy (44,198). Jest to najprawdopodobniej związane z faktem, że wysokie kobiety mają wyższy poziom estrogenów w trakcie pierwszej fazy cyklu w stosunku do kobiet niskich (56).

Przyjmuje się, że wysiłek fizyczny obniża poziom estrogenów pierwszej fazy cyklu (9) i dlatego kobiety wykonujące regularne ćwiczenia fizyczne uznawane są za posiadające mniejsze ryzyko rozwoju choroby (44,142,198).

Rodzinne występowanie endometriozy. Istnieje szereg badań potwierdzających, że kobiety z endometriozą częściej niż pozostałe posiadają matkę i / lub siostrę dotkniętą tą chorobą (42,141,199). Opisano równoległe występowanie endometriozy wśród bliźniąt jednojajowych (82,140). Wśród kobiet z endometriozą stwierdzono liczne polimorfizmy genów, a wśród nich: M1 S Transferazy Glutationu (11), Esterazy D (202), genu związanego z receptorem estrogenowym (76), oraz polimorfizm genu N314D transferazy galaktozy (GALT) odpowiedzialny za obniżony poziom metabolizmu galaktozy (43).

W badaniu brytyjskim, określonym nazwą OXEGENE (the Oxford Endometriosis Gene) uczestniczy przeszło 50 ośrodków badających rodzinne występowanie choroby oraz starających się zidentyfikować możliwe loci dla genów endometriozy. Wstępne wyniki badań potwierdzają rodzinną skłonność do występowania endometriozy (99).

Użytki

Alkohol oraz kofeina zostały uznane za substancje zwiększające ryzyko endometriozy (21,79,80,198). Udowodniono, że picie alkoholu podnosi poziom estrogenów w surowicy krwi (173).

Palenie tytoniu, ze względu na obniżanie poziomu estrogenów, zmniejsza ryzyko endometriozy (44,49,128).

Ekspozycja na Dioxyny i PCB

Badania na zwierzętach wykazały, że działanie Polichloroku Bifenylu (PCB) oraz Dioxyn sprzyja powstawaniu endometriozy, prawdopodobnie ze względu na swój negatywny wpływ na układ odpornościowy (175). Dwie prace badawcze oparte na pomiarach poziomu Dioxyn lub PCB w surowicy kobiet z endometriozą przyniosły przeciwstawne wyniki (117,131).

Tabela A. Sumaryczne zestawienie czynników ryzyka dla endometriozy.

Czynniki ryzyka	Opis związku z endometriozą	Piśmiennictwo
Pierwsza miesiączka	Wczesny wiek < 11 lat - zwiększa ryzyko	44, 128, 142, 160, 161, 198
Długość cyklu	Krótkie, bardzo regularne cykle - zwiększają ryzyko	3,44,128,142,161
Dysmenorrhoe	Silny czynnik predykcyjny, ale uważany ostatnio jako objaw istniejącej choroby	44,49,198
Liczba ciąż	Wyższa liczba przeżytych ciąż - zmniejsza ryzyko	182
Masa ciała, BMI	Słaba, odwrotnie proporcjonalna korelacja	44,49,198
Wzrost	Wysoki wzrost - zwiększa ryzyko	44,198
Ćwiczenia	Regularne uprawianie sportu - zmniejsza ryzyko	44,142,198
Tytoń	Palenie tytoniu - zmniejsza ryzyko	44,49,128
Alkohol	Spożywanie alkoholu - zwiększa ryzyko	79,198
Kofeina	Spożywanie kofeiny - zwiększa ryzyko	21,80
Występowanie rodzinne	Wywiad endometriozy w rodzinie - zwiększa ryzyko	42,82,140,141,199
Ekspozycja na PCB, Dioxyny	Potwierdzony wzrost ryzyka w badaniach na zwierzętach, sprzeczne wyniki badań u kobiet	117,131,175

2. Patogeneza

Teoria wszczepienna

W 1927 r Sampson przedstawił hipotezę, według której podczas krwawienia miesięcznego komórki endometrium migrują przez jajowód do jamy otrzewnej i tam się wszczepiają (81). Teoria wszczepienna Sampsona wymaga spełnienia trzech podstawowych warunków (53):

1. Komórki endometrium muszą przechodzić do jamy otrzewnej przez jajowody.

Liczne badania wykazały, że u kobiet z drożnymi jajowodami, refluks komórek endometrialnych do jamy otrzewnej podczas krwawienia miesięcznego jest powszechnym, fizjologicznym zjawiskiem (84,122). W hodowlach wydzieliny miesięczkowej (pochodzącej z refluksu) oraz płynu otrzewnowego wykazano obecność żywych komórek endometrialnych (97,112). Badania eksperymentalne udowodniły również, że endometrioza może być indukowana poprzez ekspozycję miednicy mniejszej na zwiększoną objętość wydzieliny miesięczkowej (191,213), a także, że implantacja błony śluzowej endometrium indukują endometriozę u szczurów (55,184).

2. Złuszczone komórki endometrium muszą być zdolne do inwazji innych tkanek.

Wykładnikiem inwazyjności jest umiejętność adhezji i proliferacji. W badaniach, analizujących proces przylegania w endometriozie, wykazano obecność dwóch głównych glikoprotein adhezyjnych : lamininy oraz fibronektyny, odpowiedzialnych za zakotwiczenie komórek endometrium zarówno do błony podstawnej, jak i do macierzy pozakomórkowej innych tkanek (18,69). Natomiast wzajemne przyleganie komórek gruczołowych i zrębu, tworzących ognisko endometriozy, dokonuje się przy udziale integryn. Integryny to molekuły adhezyjne, pełniące funkcję receptorów dla białek macierzy pozakomórkowej (ECM-extracellular matrix proteins). Ekspresja kilku integryn, swoistych dla eutopowego endometrium (69,120,212) obecna jest również w endometriozie (18,24,223).

Kolejnym etapem w powstawaniu ognisk endometriozy jest degradacja macierzy pozakomórkowej (ECM) w celu uzyskania niezbędnej przestrzeni do proliferacji komórek. W obrębie zmian endometriotycznych wykazano silną ekspresję białka - Matrix Metalloproteinazy (MMPs), biorącego udział w degradacji składników przestrzeni pozakomórkowej (64,106), a także obecność w płynie otrzewnowym propeptydu Procollagenu typu III, który uznany jest za silny wskaźnik metabolizmu macierzy (ECM) (203).

3. Anatomiczne rozmieszczenie endometriozy w miednicy małej musi korelować z regułami transplantacji dla złuszczonej komórek nabłonka.

Rozmieszczenie zmian endometriotycznych w miednicy małej opisane przez Jenkinsa i współpracowników (95), koreluje z ogólnie przyjętymi zasadami wszczepiania się złuszczonej komórek nabłonka w obrębie jamy otrzewnej. Potwierdzeniem koncepcji Sampsona są prace wskazujące na częstszą lewostronną lokalizację zmian w endometriozie (1,226,227). Ponieważ występowanie refluku jajowodowego jest zjawiskiem fizjologicznym (84), to nie u każdej kobiety rozwija się endometrioza. Rozwój choroby może być zależny od zwiększonej ekspozycji jamy otrzewnej na działanie krwi miesięczkowej (3,7,160), a także od innych czynników etiologicznych jak genetyczne uwarunkowania (11,42,43,76,82,140,141,199,202), defekt immunologiczny (156,205), czy czynniki zapalne (59,105,169,241).

W 1991 r. Oosterlynck i współpracownicy wykazali, że endometriozie towarzyszy defekt odporności typu komórkowego polegający na upośledzonej aktywności limfocytów typu T (NK-natural killers) (156). To odkrycie sugeruje, że makrofagi kobiet z endometriozą posiadają niewystarczającą zdolność do oczyszczania jamy otrzewnej z elementów komórkowych pochodzących z refluku krwi miesięczkowej (59).

Wykazano również w płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą znacząco wyższe poziomy prozapalnych cytokin produkowanych przez makrofagi, takich jak czynnik nekrozy guza (Tumor necrosis factor) TNF-alfa, oraz interleukiny-8 (IL-8), i IL-10 (169). Stymulują one wzrost ognisk endometriozy, pobudzając do angiogenezy (105).

P.J. Van der Linden et al przedstawił wpływ uszkodzenia (uraz lub stan zapalny) nabłonka pokrywającego otrzewną na powstawanie ognisk endometriozy (222). Wspomniani badacze hodowali komórki endometrium na błonach owodniowych. Nie zaobserwowali przylegania komórek endometrialnych do powierzchni nabłonka błon płodowych, gdy nabłonek pozostawał nieuszkodzony. Sugerują oni, że zdrowy nabłonek chroni powierzchnię otrzewnej przed wstępną adhezją komórek endometrium.

Teoria metaplazji

Teoria metaplastyczna zaproponowana przez R.Meyera (136) w 1919 roku zakłada, że obecne w nabłonku wyścielającym otrzewną nie zróżnicowane komórki pochodzące z nabłonka pokrywającego pierwotną jamę ciała (coelomic epithelium) mogą różnicować się w kierunku endometrium. Niezróżnicowane komórki otrzewnej, pod wpływem różnych czynników, ulegają metaplazji do komórek gruczołowych lub / i zrębu endometrium. Dotychczas nie udało się jednoznacznie zidentyfikować czynnika czy czynników odpowiedzialnych za metaplazję nabłonka otrzewnej.

Koncepcja metaplastyczna tłumaczy występowanie endometriozy u kobiet z pierwotnym brakiem miesiączki i brakiem funkcjonalnego endometrium jak w zespole Rokitańskiego-Kustnera-Hausera (178), oraz u mężczyzn leczonych dużymi dawkami estrogenów z powodu raka gruczołu krokowego (134).

Powstawanie endometriozy w procesie metaplazji z komórek otrzewnej jest zgodne z założeniem hipotezy tzw. "drugiego systemu Mullerowskiego" (116). Po raz pierwszy tego określenia użył S.C.Lauchlan w odniesieniu do wszystkich typów nabłonka wywodzącego się z pierwotnych przewodów Mullera (w tym także do zmian endometriotycznych), a zlokalizowanych poza jamami powstałymi z tych przewodów. Otrzewna oraz nabłonek pokrywający jajniki określane są jako element "drugiego systemu Mullerowskiego" i posiadają komórki potencjalnie zdolne do przemian w kierunku komórek endometrialnych (116).

Pomimo histologicznych odkryć S.Fuji (71) i M.Nakamura (147), potwierdzających przemianę nabłonka powierzchniowego jajników w kierunku komórek innych tkanek (również nabłonka endometrialnego), teoria metplastyczna ma niewielu zwolenników. Większość badaczy uważa, że ogniska zlokalizowane na otrzewnej powstają na drodze implantacji komórek endometrium przedostających się do jamy otrzewnej na drodze refluku jajowodowego.

Poglądy dotyczące patogenezy torbieli endometrialnych jajników są jeszcze bardziej zróżnicowane (31). M.Nisolle i J.Donez (153) uważają, że typowe torbiele endometrialne powstają na drodze metaplazji komórek nabłonka otrzewnej (coelomic epithelium) znajdujących się w torebce jajnika. Część klinicystów (26,89) przypuszcza, że torbiele endometrialne rozwijają się z powierzchniowych wszczepów komórek endometrium zlokalizowanych na powierzchni jajników, które ulegają odwróceniu, a odrywająca się od nich krew miesiączkowa progresywnie wgłabia

torebkę, tworząc pseudocystę. Inni autorzy (93,150), rozwijając oryginalną hipotezę J.A.Sampsona (180) o roli pęcherzyków jajnikowych w patogenezie torbieli czekoladowej, uważają że duże torbiele rozwijają się poprzez wtórne wciągnięcie czynnościowej torbieli jajnika w proces endometriozy.

Torbiele endometrialne jajników, w przeciwieństwie do pozostałych zmian endometriotycznych, wykazują wybitną skłonność do wytwarzania zrostów w obrębie miednicy mniejszej (108). W 2003 roku M.Igarashi (91), badając płyn pochodzący z różnych histologicznie guzów jajników, wykazał znamienne wyższą zawartość receptora CD 44 (cell-cell adhesion factor) w torbielach endometrialnych oraz surowicznych torbielogruczolakorakach (serous cystadenocarcinoma), w stosunku do pozostałych guzów jajnika.

CD44 jest znany jako czynnik przylegania komórek oraz główny receptor powierzchniowy dla kwasu hialuronowego. Produkowany przez otrzewną kwas hialuronowy hamuje wytwarzanie zrostów. Wysoki poziom CD44, obniżając poziom kwasu hialuronowego, sprzyja powstawaniu zrostów.

3. Histogeneza

Różnorodność i szeroki rozrzut miejsc występowania ognisk endometriozy (jajniki, więzadła macicy, otrzewna miedniczna, przegroda odbytnicza - pochwowa a także pepek, blizny po laparotomii, worki przepuklinowe, wyrostek robaczkowy, jelita, pęcherz moczowy, moczowody, srom, pochwa) sprawia, że trudno przyjąć jednolitą teorię histogenetyczną tego zaburzenia (95,110,158).

Makroskopowy obraz zmian jest również bardzo zróżnicowany: od drobnych ognisk czerwono-niebieskich lub brązowych, o wyglądzie przypominającym włóknik, poprzez zlewające się w duże bliznowato obkurczone obszary, do pojedynczych lub mnogich, jedno lub obustronnych torbieli jajników (27,110,153,216). Przybywa też doniesień o endemiozie bezbarwnikowej, wykrywanej w badaniu wycinków pobranych z makroskopowo niezmięnionej otrzewnej lub zrostów (144).

4. Syptomatologia

Symptomatologia endometriozy jest zróżnicowana. Kobiety z rozpoznaną endometriozą cierpią na niepłodność, stwierdza się u nich patologiczne zmiany w obrębie narządu rodnego oraz silne dolegliwości bólowe, wymagające interwencji ginekologicznej. W pracach kazuistycznych, jak też w zestawieniach zbiorczych, przedstawiane są zaburzenia miesiączkowania, bolesne stosunki płciowe (dyspareunia) czy utrudnione oddawanie kału (dyschezja) (92,95).

Podsumowując dane z piśmiennictwa można wyróżnić trzy główne objawy patologiczne związane z endometriozą. Należą do nich: torbiele endometrialne, ból oraz niepłodność. Mogą one występować łącznie lub oddzielnie (186,219).

5. Rozpoznanie

Jak ustalono, rozpoznanie ostateczne wymaga bezwzględnej wizualizacji zmian - zatem może być postawione wyłącznie w oparciu o laparoskopię lub laparotomię - oraz konieczne jest potwierdzenie w badaniu histopatologicznym (92,158,219).

6. Klasyfikacje endometriozy

W badaniach klinicznych nad endometriozą znalazło zastosowanie kilka sposobów klasyfikowania tego schorzenia, przy czym najważniejsze z nich to klasyfikacja anatomiczna G.Martiusa (127), klasyfikacja histologiczna, (27,47,107,110) oraz klasyfikacja punktowa Amerykańskiego Towarzystwa Płodności i Klasyfikacji Endometriozy (AFS) opracowana w 1979 roku (215) i zmodyfikowana w 1985 (r-AFS) (216), a następnie w 1996 -ASRM (2).

Klasyfikacja Anatomiczna (127)

I. Endometrioza narządów płciowych wewnętrznych

(Endometriosis Genitalis Interna) :

1. endometriosis uteri interna (adenomyosis)
2. Endometriosis uteri tubae
3. Endometriosis tubae isthmica nodosa

II. Endometrioza narządów płciowych zewnętrznych

Endometriosis Genitalis Externa :

1. Endometriosis ovarii

2. Endometriosis retro-cervicalis
 - a. endometriosis excavationis recto-uterinae
 - b. endometriosis fornicis vaginae
 - c. endometriosis rectocervicalis

3. Endometriosis vaginalis

4. Endometriosis vulvae

5. Endometriosis perinei

6. Endometriosis portionis vaginalis

7. Endometriosis ligamenti tertis

III. Endometrioza pozapłciowa

Endometriosis Extragenitalis

1. Endometriosis endometriosis recti

2. Endometriosis appendicis

3. Endometriosis ilei et jejuni

4. Endometriosis omenti

5. Endometriosis vesicae urinariae

6. Endometriosis cicatricis post operationem

7. Endometriosis umbilicis

8. Endometriosis regiones inquinales

9. Endometriosis in extremitatis superioris et inferioris

10. Endometriosis pulmonis

Klasyfikacja Histologiczna

W oparciu o kryteria histologicznej oceny aktywności mitotycznej tkanki ektopowego endometrium podzielono gruczoliwość na:

1. aktywną
2. nieaktywną (110)

Rozwinięciem tej klasyfikacji jest propozycja I.A.Brosensa (27). Na podstawie cech morfologicznych i czynnościowych wyróżnił on trzy typy endometriozy:

1. Typ śluzówkowy- charakterystyczny jest dla torbieni endometrialnych jajnika. Ocena tkanki łącznej pozwala na zróżnicowanie podtypu czerwonego (aktywnego) i czarnego (nieaktywnego) endometriozy.
2. Typ otrzewnowy - wykazuje wielogniskowość zmian oraz różnorodność morfologiczną:

- zmiany wczesne, aktywne (czerwone), gruczołowe lub pęcherzykowe
- zmiany zaawansowane czarne i pomarszczone
- zmiany białe fibrotyczne oraz zaleczone

3. Typ gruczolakowaty - występują zmiany ogniskowe, zawierające grupy gruczołów oraz tkanki zrębu. Ich charakterystyczna lokalizacja to: więzadła krzyżowo-maciczne, przegroda odbytniczo pochwowa oraz przegroda pochwowo-pecherzowa. Głównym elementem składowym takiego ogniska jest nie tkanka endometrialna, lecz włóknisto-mięśniowa, przy czym histologicznie można zróżnicować aktywną i nieaktywną postać schorzenia.

W oparciu o morfologiczne obserwacje, stwierdzające że granica pomiędzy aktywną a nieaktywną endometriozą znajduje się na głębokości około 5-6 mm, P.R.Konnickx i współpracownicy (107) dokonali podziału na:

1. endometriozę powierzchowną - naciekanie 1 mm przy niskiej aktywności mitotycznej
2. endometriozę umiarkowanie naciekającą - naciekanie 3-5 mm. W tej podgrupie dominują ogniska nieaktywne
3. endometriozę głęboką - naciekanie powyżej 5 mm pod powierzchnią otrzewnej.

Tę podgrupę podzielono na trzy typy:

typ I - zmiany o kształcie stożkowym, osiągające największe wymiary głęboko pod otrzewną i zazwyczaj występujące wielogniskowo i obejmujące rozległe powierzchnie.

Typ II - zmiany o charakterze niewielkich ognisk na powierzchni otrzewnej, powodujące retrakcję jelit.

Typ III - głęboko infiltrujące ogniska endometriozy pokryte niezmienną otrzewną lub punktowatymi zmianami.

W 1979 roku B.Czernobylski i W.J. Morris (47) zwrócili uwagę na występowanie cech histologicznej atypii w obrębie ektopowego endometrium. Zaproponowali kryteria, na podstawie których wyróżnia się dwie postacie endometriozy atypowej (atypical endometriosis - AE):

1. Endometrioza z umiarkowaną atypią (Mild atypical endometriosis - milde AE).
Ta grupa zawiera komórki nabłonka sześciennego, typowe lub nieco spłaszczone, posiadające nieznacznie kwasochłonną cytoplazmę oraz umiarkowanie powiększone hiperchromatyczne i pleomorficzne jądra. Komórki ułożone są w jedną warstwę.

2. 2. Endometrioza z ciężką atypią (Severe atypical endometriosis - severe AE)
Zbudowana jest z komórek o silnie kwasochłonnej cytoplazmie sporadycznie zawierającej łuskowate wtręty. Komórki posiadają duże pleomorficzne, hiperchromatyczne lub blade jądra, nie układają się w regularną warstwę, lecz są stłoczone lub skłębione. W obrębie struktur gruczołowych obecne jest mostkowanie.

W świetle stale przybywających doniesień, endometriozę z cechami ciężkiej atypii będzie można prawdopodobnie uznać za stan przednowotworowy (224).

W 1988 roku A. La Grenada oraz S.G. Silveberg przedstawili 5 przypadków raka jajnika (clear-cell, oraz endometroid carcinoma), wywodzącego się z ognisk atypowej endometriozy. W 4 z nich udało się dokładnie prześledzić ciągłość przejścia endometriozy bez cech atypii, poprzez AE do raka jajnika.(113) Liczne późniejsze doniesienia również potwierdziły możliwość powstania raka z endometriozy atypowej (68,72,154,165,167).

W 2002 roku F.Prefumo i współpracownicy (167) wykazali, że średnia wieku w przypadkach endometriozy z nabłonkiem prawidłowym wynosi 33.8 (+/-7.5 lat), metaplastycznym 37.3 (+/-9.6 lat), hyperplasią 38.2 (+/_10.6 lat), atypią 46.4 (+/-13.4 lat) a rakiem endometroidalnym 50.9 (+/-12.7 lat), ustalając pośrednio chronologię przemian prowadzących do powstania nowotworu (167). Częstość występowania ciężkiej AE obliczona na podstawie analizy pięciu różnych badań wynosi 8% (tabela B).

Piśmiennictwo	Endometrioza	Endometrioza z ciężką atypią	
	n	n	%
Czernobilsky et al. (1979) ⁴⁷	194	7	3.6
Fukunaga et al. (1997) ⁷²	309	37	12.0
Nishida et al. (2000) ¹⁶⁵	147	18	12.2
Bayramoglu et al. (2001) ¹⁷	120	7	5.8
Prefumo et al. (2002) ¹⁶⁷	339	20	5.9
Razem	1109	89	8.0

Klasyfikacja uwzględniająca wpływ endometriozy na płodność

Najszerzej akceptowana jest klasyfikacja zaproponowana przez Amerykańskie Towarzystwo Płodności i Klasyfikacji Endometriozy (AFS) w 1979 r. (215), zmodyfikowana w 1985 (r-AFS) (216) oraz 1996 ASRM (2). Polega ona na

punktowej ocenie zmian endometriotycznych, zlokalizowanych w obrębie otrzewnej, jajników i jajowodów. Zmiany klasyfikuje się jako czynną endometriozę, zrosty lub obie te formy łącznie. Według rozmiarów ogniska endometriozy dzieli się na trzy kategorie: do 1 cm, 1-3 cm oraz powyżej 3 cm.

Wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania endometriozy:

stopień I: 1-5 pkt.(zmiany minimalne),

stopień II: 6-15 pkt. (nieznaczne nasilenie zmian),

stopień III: 16-40 pkt. (umiarkowane nasilenie),

stopień IV: >40 pkt. (zmiany o dużym nasileniu).

Obecność endometriozy w obrębie jelit, układu moczowego, pochwy, szyjki macicy, powłok skórnych jest dokumentowana pod pojęciem endometriozy dodatkowej.

W/w Towarzystwo dostarcza kopii swego systemu klasyfikacyjnego w postaci bloków z kartkami do wrywania. Można ich użyć bezpośrednio na sali operacyjnej do natychmiastowego zaznaczenia wykrytych zmian. Szczegółowy opis stosowania systemu punktowego według AFS wraz z diagramem został przedstawiony w rozdziale III.

Klasyfikacja endometriozy r-AFS (216) krytykowana jest głównie z powodu uproszczeń w ocenie endometriozy jajnikowej, która występuje u około 50% pacjentek z tym schorzeniem. (95). Gonada jest jedynym miejscem, gdzie endometrioza formować może duże guzy zwane przez klinicystów "endometrioma", lecz także może występować w postaci powierzchniowych ognisk, podobnych do stwierdzanych na otrzewnej w miednicy mniejszej (110).

W 1994 roku zespół kierowany przez F.Nezatha (150) zaproponował klasyfikację torbieli endometrialnych, w której wyróżniono dwa typy:

Typ I: endometrioma pierwotna

Charakteryzuje się występowaniem małych powierzchniowych torbieli, zawierających płyn czekoladowy; zmiany te rozwijają się na powierzchni jajnika i oddzielenie ich od gonady jest trudne. Budowa histologiczna wykazuje obecność gruczołów endometrialnych i zrębu.

TypII : endometrioma wtórna

Jest to na ogół torbiel pęcherzykowa lub ciała żółtego, zajęta przez implanty endometriotyczne lub przez endometriomę pierwotną. W tej postaci wyróżnia się trzy podtypy:

II A. Zazwyczaj duże torbiele, których torebka łatwo oddziela się od tkanki jajnikowej, a implanty endometralne nie naciekają torebki. Te torbiele krwotoczne są pochodzenia pęcherzykowego bądź luteinowego.

II B. Torbiele czynnościowe wciągnięte w ogniska powierzchownej endometriozy. Ściana torbieli łatwo oddziela się od tkanki jajnika z wyjątkiem miejsca, gdzie występuje endometrioz. Badanie histologiczne wykazuje ogniska endometriozy w ścianie torbieli.

II C. Ten typ endometriomy wykazuje podobieństwo do typu II B, lecz ogniska endometriozy w torbieli czynnościowej są bardziej liczne i wykazują głębokie naciekanie torebki. Klucznie różnicowanie II B od II C polega na ocenie stopnia trudności w oddzielaniu torebki torbieli od tkanki jajnika.

7. Leczenie endometriozy

Według większości klinicystów leczenie endometriozy jest wyłącznie objawowe, polegające na likwidacji głównych dolegliwości towarzyszących tej chorobie (ból, niepłodności oraz zmian torbielowatych). Podstawowym założeniem w leczeniu endometriozy jest usunięcie i / lub supresja ektopowych ognisk endometrium (13).

Wyróżnia się dwie główne metody leczenia:

1. leczenie farmakologiczne
2. leczenie chirurgiczne

1. Leczenie farmakologiczne

Według zwolenników tego sposobu postępowania, farmakologiczne leczenie endometriozy jest zawsze terapią hormonalną. Główną zasadą leczenia jest odwracalne, czasowe wyłączenie czynności hormonalnej osi podwzgórze-przysadka mózgowa-jajnik. Konsekwencją blokady jajników jest brak lub znaczny niedobór sterydów jajnikowych - estrogenów i progesteronu, co w konsekwencji prowadzi do zmian zanikowych ektopowej tkanki endometrialnej (13).

1.1 Progestageny

Teoretyczną podstawę do stosowania progestagenów w leczeniu endometriozy według tych autorów stanowi obserwacja, że w tkance endometrialnej bezwzględna gęstość receptorów dla sterydów płciowych jest niższa w porównaniu do liczby tych receptorów w prawidłowym endometrium. Jednocześnie w tkance ektopowego

endometrium stwierdzono wyższy stosunek gęstości receptorów progesteronowych do receptorów estrogenowych (20). Mechanizm tego leczniczego działania polega na przekształceniu doczesnym i wywołaniu atroficznych zmian gruczołów w ektopowej tkance endometrioidalnej, bez wpływu na podścielisko.

1.2 Kombinowane preparaty estrogenowo - progestagenowe - tabletki antykoncepcyjne.

Preparaty te działają poprzez: bezpośrednie blokowanie uwalniania przez przysadkę mózgową FSH i LH oraz hamowania wydzielania przez podwzgórze GnRH, co następowo powoduje supresję funkcji hormonalnej jajnika, doprowadzając do przemiany doczesnej w ogniskach endometriozy (100).

1.3 Danazol

Jest sterydem, pochodną etisteronu. Wykazuje złożone i wielokierunkowe działanie:

- a) interakcja z receptorami dla hormonów sterydowych (androgennych, progesteronowych, estrogenowych i glikokortykoidowych);
- b) kompetycyjne hamowanie enzymów steroidogenezy w jajnikach;
- c) hamujący wpływ na biosyntezę w wątrobie globuliny, wiążącej steroidy płciowe SHGB;
- d) supresja układu odporności humoralnej (hamowanie produkcji autoprzeciwciał) i komórkowej (hamowanie proliferacji limfocytów). (13)

Ostatecznym efektem działania Danazolu jest stan miernej androgenizacji oraz hypoestrogenizm, który powoduje blokowanie wzrostu ognisk endometriozy.

1.4 Analogi GnRH

Są to syntetyczne oligopeptydy, pochodne natywnego, naturalnego GnRH, w którym wprowadzono zamianę glicyny na inny aminokwas, uzyskując znacząco dłuższy okres połowicznego rozpadu (w stosunku do naturalnego GnRH) oraz odporność na enzymatyczną hydrolizę. Mechanizm działania a-GnRH w endometriozie polega na wywołaniu stanu przewlekłego hypoestrogenizmu, wynikającego z supresji osi podwzgórze-przysadka-jajnik. Po początkowym fizjologicznym działaniu agonistycznym, polegającym na wyrzuceniu gonadotropin z przedniego płata przysadki, w drugiej fazie działania a-GnRH, dochodzi do znacznej redukcji gęstości receptorów oraz do spadku ich czułości dla GnRH.

Ostatecznym efektem działania a--GnRH jest powstanie pożądanego dla terapii, stanu czasowego hypogonadyzmu hypogonadotropowego, określanego mianem pseudomenopauzy (13).

1.5 Antyprogestageny

Mifepriston (RU 486) - posiada bardzo silne działanie antyprogestagenne oraz jest antyandrogenem, a także wykazuje działanie antyglukokortykoidowe (14). Mechanizm działania terapeutycznego w endometriozie jest złożony. Hamuje on zależną od progesteronu mikrowascularyzację w ogniskach endometriozy, która jest sterowana przez prostoglandyny (40). Wykazano ponadto, że mifepriston powstrzymuje angiogenezę aktywowaną przez śródbłonkowy czynnik wzrostu (36), blokuje enzymy biorące udział w degradacji macierzy międzykomórkowej oraz zmniejsza krwawienia indukowane przez aktywator plazminogenu (183). Mimo że mifepriston powoduje stan wtórnego braku miesiączek, nie obserwuje się istotnych zmian w profilu hormonalnym leczonych pacjentek. Na szczególną uwagę zasługuje fakt prawidłowych (analogicznych do występujących u nieleczonych) stężeń w surowicy estradiolu w trakcie kuracji (13).

Ad.2 Leczenie chirurgiczne

Zwolennicy tego postępowania wyróżniają dwa typy leczenia:

2.1 Oszczędzające leczenie chirurgiczne:

2.1.1. cytoredukcja ektopowych zmian endometriotycznych.

Jak podnoszą liczni klinicyści ważna jest odpowiednia klasyfikacja stwierdzanych zmian patologicznych w celu umożliwienia prowadzenia metaanaliz danych pochodzących z różnych ośrodków (33).

Jak przedstawiają autorzy w klinicznych pracach, charakterystycznymi zmianami dla aktywnej postaci endometriozy są: nieprawidłowy przebieg naczyń z licznymi teleangiektazjami, zmiany pęcherzykowate, białawe blizny oraz zmiany przypominające wyglądem ziarenka sago. Są one szczególnie łatwe do rozpoznania, gdy zabieg laparoskopii lub laparotomii wykonywany jest w trakcie krwawienia miesięcznego, ponieważ zmiany te krwawią w tym okresie dość intensywnie (170).

Typowe ciemne plamki wypełnione złoгами hemosyderyny, będące kiedyś warunkiem sine qua non stwierdzenia endometriozy, uważane są obecnie za zmianę reprezentującą nieaktywną postać choroby (171).

2.1.2 Rekonstrukcja (w maksymalnie możliwym stopniu) prawidłowej anatomii w obrębie miednicy mniejszej.

Występowanie zrostów, zmieniających prawidłowe stosunki przestrzenne pomiędzy jajnikiem a jajowodem oraz powodujące zaburzenia perystaltyki jajowodu, może być czynnikiem sprawczym niepłodności nawet przy drożnych jajowodach i nienaruszonym aparacie strzępkowym (170).

2.1.3. Chirurgiczne usunięcie torbieli endometrialnych

Według bardzo bogatej literatury torbiele endometrialne jajników zwane także czekoladowymi (cystis picae) nie poddają się leczeniu danazolem i progestagenami i dlatego metodą z wyboru jest ich chirurgiczne usunięcie(170). Jak podkreślają klinicyści, usunięta tkanka zawsze musi podlegać ocenie histopatologicznej, ponieważ ryzyko nowotworowej transformacji guzów endometrialnych jajników jest wysokie i wynosi 0,7-1,6% (151,193).

2.1.4. Przecięcie czuciowych dróg nerwowych odpowiedzialnych za odczucia bólowe związane z endometriozą.

Chirurgiczne przecinanie dróg czuciowych wykonuje się u pacjentek z nawracającymi, opornymi na leczenie farmakologiczne bólami w obrębie miednicy mniejszej. Przy użyciu technik laparoskopowych, proponuje się po zlokalizowaniu przebiegu moczowodu, obustronną waporyzację więzadła krzyżowo-macicznego w pobliżu szyjki macicy za pomocą lasera (211), w celu przerwania ciągłości włókien czuciowych i zniszczenia splotów Frankenhauera. Jak zalecają liczni operatorzy, głębokość waporyzacji powinna wynosić około 1 cm, przy czym należy waporyzować od zewnątrz w kierunku przysrodkowym a nie bocznym. Chodzi tu o uniknięcie krwawienia z naczyń żylnych, przebiegających bocznie, w odległości około 1 cm wzdłuż więzadeł krzyżowych macicy (170).

Inną skuteczną metodą usuwania dolegliwości bólowych związanych z endometriozą może być przedkrzyżowa neurectomia, wykonywana techniką laparoskopową (32).

1.1.5 Jednostronne usunięcie jajnika (wyłącznie lub z jajowodem)

Wyłącznie jednostronne usunięcie jajnika lub z przylegającym jajowodem jest najłagodniejszą formą chirurgii ablacyjnej, która zachowuje jeszcze naturalną

zdolność kobiety do prokreacji, oczywiście pod warunkiem, że pozostające przydatki macicy nie są zajęte przez proces chorobowy (170).

2.2. Radykalne leczenie chirurgiczne

Warunkiem podjęcia decyzji o zastosowaniu terapii radykalnej jest na ogół rezygnacja leczonej kobiety z prokreacji.

2.2.1 Usunięcie macicy wraz z przydatkami

U kobiet z wybitnie nasilonymi objawami chorobowymi, nie zainteresowanych prokreacją, postępowanie radykalne obejmujące usunięcie macicy wraz z przydatkami jest metodą z wyboru (170).

Według Vessey'a i współpracowników (230) badania zbiorcze, obejmujące 17 000 kobiet w Wielkiej Brytanii, wykazały, że usunięcie macicy wraz z przydatkami wykonywane z powodu endometriozy stanowiło piątą, pod względem częstości, przyczynę kwalifikacji do tego zabiegu (5,4% ogółu przypadków), po mięśniakach macicy krwotokach, zaburzeniach statyki narządu rodniczego i nowotworach.

2.2.2 Usuwanie głębokich zmian infiltracyjnych spowodowanych endometriozą

Głębokie ogniska endometriozy zagłębienia odbytniczo-macicznego są wskazaniem do przedoperacyjnej terapii analogami GnRH.(170). W takich przypadkach leczenie chirurgiczne polega na radykalnym usunięciu ognisk endometriozy z przegrody pochwowo-odbytniczej, często wraz z przednią ścianą prostaty (39,54). Zaleca się przez tych samych klinicystów, aby równie radykalne było usuwanie głębokiej endometriozy pęcherza i moczowodów z następczą ureterostomią bądź uretero-ureterostomią (190).

Według bardzo bogatej literatury wybór metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania choroby, wieku pacjentki i jej chęci urodzenia dziecka. Plan leczenia musi być zatem ustalany indywidualnie (92,170,187).

Według klinicystów amerykańskich wyróżnić można cztery główne kategorie postępowania terapeutycznego (92):

(1) leczenie endometriozy u nieplodnej pacjentki;

Zalecana jest następująca forma leczenia: chirurgia oszczędzająca (laparoscopia, laparotomia) z lub bez następnej supresji hormonalnej.

(2) leczenie endometriozy objawowej u pacjentki, która chciałaby zachować swe funkcje rozrodcze, ale nie jest zainteresowana szybkim zajściem w ciążę.

Proponuje się: supresję hormonalną bez lub z wcześniejszym leczeniem chirurgicznym oszczędzającym.

(3) leczenie endometriozy objawowej u pacjentki, u której zmiany są rozległe, ona sama zaś nie jest zainteresowana utrzymaniem płodności.

Zaleca się: radykalne leczenie chirurgiczne - wycięcie ogniska endometriozy z całkowitym usunięciem macicy wraz z przydatkami z lub bez pooperacyjną supresją hormonalną.

(4) leczenie endometriozy poza jamą otrzewnej.

W tej postaci proponuje się: doszczętne wycięcie ogniska endometriozy w granicach tkanek zdrowych z lub bez pooperacyjną supresją hormonalną.

8. Endometrioza i niepłodność

8.1 Zdolność do zapłodnienia u kobiet z endometriozą

Zdolność do zapłodnienia (ZD) - koncepcyjność (Fecundity) jest określana jako prawdopodobieństwo poczęcia dziecka w bieżącym cyklu płciowym (34).

Prawidłowa ZD wśród kobiet współżyjących bez antykoncepcji waha się pomiędzy 0,15 do 0,20 na miesiąc i zmniejsza się sukcesywnie wraz z wiekiem (189).

U nieleczonych kobiet z endometriozą i towarzyszącą jej niepłodnością miesięczna zdolność do zapłodnienia jest niższa i wynosi 0,02 do 0,1 (88).

Wcześniejsze badania sugerowały, że 25-50 % niepłodnych kobiet miało endometriozę i że 30% do 50% kobiet z endometriozą jest niepłodnych (41). Stwierdzono większą częstość występowania endometriozy u niepłodnych kobiet (48%) w porównaniu z płodnymi (5%), u których wykonano laparoskopowe podwiązanie jajowodów (207).

Inne liczne doniesienia potwierdzają, że niepłodne kobiety 6 - 8 razy częściej cierpią na endometriozę niż kobiety płodne(229).

8.2 Endometrioza i niepłodność - przyczyna i skutek

Hipoteza, zakładająca że endometrioza jest przyczyną niepłodności lub obniża zdolności koncepcyjne kobiet jest ciągle kontrowersyjna, ponieważ z jednej strony występuje duża liczba doniesień przedstawiających częste współlistnienie endometriozy i niepłodności, a z drugiej strony brak jest jednoznacznych dowodów na określenie ich wzajemnego związku przyczynowo-skutkowego (217).

W badaniu prospektywnym, dotyczącym inseminacji wewnątrzmacicznej, miesięczna zdolność do zapłodnienia kobiet bez endometriozy wyniosła 0,12, a u kobiet z endometriozą minimalną 0,036 (94). Wyniki tego badania pozostają w sprzeczności z innymi badaniami retrospektywnymi z lat 80 tych, w których zdolność do zapłodnienia kobiet z minimalną endometriozą była zbliżona do zdolności koncepcyjnych pozostałych kobiet (166,176).

Opierając się na przesłance że endometrioza jest przyczyną niepłodności, usunięcie jej ognisk powinno wyraźnie zwiększać zdolności koncepcyjne (217).

Dotychczas przeprowadzono dwa randomizowane badania kontrolne, które oceniły płodność kobiet z endometriozą w stopniu zaawansowania I/II poddanych zabiegowi laparoskopowego usuwania zmian endometriotycznych.

W randomizowanym badaniu kanadyjskim, obejmującym 341 kobiet z I/II stopniem zaawansowania endometriozy (według klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Płodności), obserwowanych przez 36 tygodni po laparoskopowej ablacji ognisk, miesięczna zdolność do zapłodnienia wynosiła 0,047 w stosunku do 0,024 w grupie nieleczonej (125).

W randomizowanym badaniu włoskim, do którego włączono 101 kobiet w I/II stopniu zaawansowania endometriozy (według klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Płodności), prowadzonych przez kolejne 52 tygodnie po laparoskopowym usunięciu zmian endometriotycznych, zdolność do zapłodnienia wynosiła odpowiednio 0,016 i 0,019 w grupie nieleczonej (159).

Pomimo że w badaniu Kanadyjskim zdolność do zapłodnienia kobiet leczonych operacyjnie była znacząco wyższa w porównaniu z kobietami nieleczonymi, to i tak wszystkie te wartości pozostają znacząco niższe w stosunku do zdolności koncepcyjnych zdrowych kobiet. Ponieważ usuwanie zmian w I/II stopniu zaawansowania endometriozy nie przywraca prawidłowych wartości zdolności do zapłodnienia, można sądzić, że widzialne zmiany endometriotyczne przyczyniają się jedynie w małym stopniu do zmniejszenia zdolności koncepcyjnych kobiet z endometriozą (187).

8.3 Biologiczne mechanizmy które mogą łączyć endometriozę i niepłodność

Dotychczas opisano liczne mechanizmy mogące tłumaczyć związek endometriozy z niepłodnością (187). Brak jest jednak jednoznacznych dowodów, że którykolwiek z nich obniża zdolność do zapłodnienia kobiet z endometriozą (217).

Mechanizmy łączące endometriozę z niepłodnością:

Zaburzenia anatomii miednicy mniejszej - zrosty

Liczne zrosty w obrębie miednicy mniejszej, również te spowodowane endometriozą, mogą upośledzać uwalnianie komórki jajowej podczas owulacji, jej wychwyty lub transport jajowodowy (188).

Zmieniona funkcja otrzewnej

Liczne prace wykazały, że kobiety z endometriozą posiadają zwiększoną objętość płynu otrzewnowego, zwiększoną koncentrację w płynie otrzewnowym aktywowanych makrofagów zaangażowanych między innymi w fagocytozę plemników, zwiększoną koncentrację w płynie otrzewnowym prostoglandyn, interleukiny-1, enzymów proteolitycznych, czynnika nekrozy guza (59,105,145,241). Płyn otrzewnowy kobiet z endometriozą zawiera czynnik hamujący wychwyty komórki jajowej (ovum capture inhibitor - OCI), który upośledza kontakt strzępków jajowodu z wzgórkami jajnikowymi pęcherzyka jajnikowego (209).

Opisane zaburzenia mogą mieć niekorzystny wpływ na komórkę jajową, plemniki, a także funkcję jajowodów.

Zaburzenia odporności typu humoralnego

Stwierdzono również wyższe miano przeciwciał klasy IgG i IgA oraz większą koncentrację limfocytów B w endometrium kobiet z endometriozą. Dodatkowo wykazano zwiększone miano autoprzeciwciał skierowanych przeciwko antygenom komórek endometrium (118).

Opisane anomalie mogą zaburzać proces implantacji zarodka.

Zaburzenia jajczkowania

1. Przedwczesne pęknięcie pęcherzyka

Pęknięcie pęcherzyka, poprzedzające pik owulacyjny LH, stwierdzono wśród 7,5% kobiet z umiarkowaną endometriozą (123).

2. Anowulacja i oligoowulacja

Anowulacja stwierdzana była u 5% - 10% kobiet chorych na endometriozę, (18,52) a oligoowulacja u 22% (8).

Arumugan i współpracownicy zwrócili uwagę na fakt, że częściej spotyka się brak jajczkowania w średnio nasilonej endometriozie (10%), niż w ciężkich postaciach schorzenia (3%) (4).

3. Niedoczynność ciała żółtego

W licznych pracach stwierdzono skrócenie aktywności ciała żółtego, zwłaszcza w przypadkach ciężkiej endometriozy oraz obecność dwóch pików LH w odstępie 2-3 dni (37). Podobna sytuacja jest jednak możliwa również w innych niepłodnościach niezwiązanych z endometriozą (218).

4. Luteinizacja niepękniętego pęcherzyka jajnikowego (zespół LUF)

Rozpoznanie LUF na drodze laparoskopowej w przypadkach niepłodności i endometriozy waha się od 20%(126) do 80% (52), zaś przy użyciu USG od 9% do 13% (77).

Oslabiona implantacja

Wykazano w okresie okołoinplantacyjnym zmniejszoną ekspresję alfa i beta-integrzyn (molekuł adhezyjnych) w endometrium kobiet z endometriozą (121), a także bardzo niski poziom enzymu odpowiedzialnego za syntezę endometrialnego ligandu dla L-selektyny - białka okrywającego trofoblast (75). Powyższe zaburzenia mogą upośledzać zdolność do implatacji zarodka u kobiet z endometriozą (96).

8.4 Farmakologiczne leczenie niepłodności u kobiet z endometriozą

Liczne randomizowane badania kliniczne wykazały brak skuteczności Danazolu, innych progestagenów, a także analogów GnRH w leczeniu niepłodności towarzyszącej endometriozie w stopniu zaawansowania I/II (16,67,214).

W meta analizie składającej się z siedmiu badań porównujących leczenie farmakologiczne z brakiem leczenia lub placebo, wskaźnik niepowodzeń w uzyskaniu ciąży wyniósł 0,85 (95% CI 0,95, 1,22). Dowodzi to, że leczenie hormonalne kobiet z endometriozą w stopniu I/II nie zwiększa ich zdolności koncepcyjnych (217).

8.5 Chirurgiczne leczenie endometriozy u niepłodnych kobiet

Na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych, oceniających efektywność chirurgii laparoskopowej w leczeniu niepłodności u kobiet z endometriozą w stopniu zaawansowania I i II można uznać, że ablacja zmian

endometriotycznych przynosi niewielką, ale znamienne poprawę wskaźników urodzeń (125,159).

W odniesieniu do endometriozy w stopniu zaawansowania III/IV z towarzyszącą niepłodnością (bez stwierdzonych dodatkowych czynników ograniczających płodność) wykazano, że oszczędzające leczenie chirurgiczne nieznacznie zwiększa płodność (186), ale brak do chwili obecnej obiektywnych badań randomizowanych (217).

8.6 Hiperstymulacja jajników i inseminacja wewnątrzmaciczna

Hiperstymulacja jajników (SO) przy użyciu gonadotropin oraz wewnątrzmaciczna inseminacja są bardzo często stosowanymi metodami leczenia niepłodności u kobiet z endometriozą (81).

W porównawczym badaniu klinicznym, obejmującym pacjentki niepłodne z endometriozą w stopniu zaawansowania I/II, oraz pacjentki z niepłodnością idiopatyczną, przeprowadzono randomizację do inseminacji doszyjkowej (IC), inseminacji wewnątrzmacicznej (IUI), hiperstymulacji jajników z inseminacją doszyjkową (SO/IC) lub hiperstymulacji jajników z inseminacją wewnątrzmaciczną (SO/IUI). W grupie kobiet leczonych hiperstymulacją jajników z następową inseminacją wewnątrzmaciczną (SO/IUI) uzyskana miesięczna zdolność do zapłodnienia (0.09) była znacząco wyższa niż w pozostałych grupach gdzie wynosiła odpowiednio: (0.05) dla grupy IUI, (0.04) dla grupy SO/IC i (0.02) dla grupy IC (81).

8.7 Techniki wspomaganie rozrodu (IVF-ET) w leczeniu niepłodności kobiet z endometriozą

Jak do tej pory nie ma dużych randomizowanych badań klinicznych potwierdzających większą skuteczność zapłodnienia in vitro z transferem zarodka (IVF-ET) nad pozostałymi metodami leczenia niepłodności u kobiet z endometriozą (217).

W randomizowanym badaniu klinicznym, obejmującym małą grupę - 21 pacjentek, wykazano przewagę IVF-ET w leczeniu niepłodności u kobiet z endometriozą nad pozostałymi zastosowanymi metodami (200). Wyniki leczenia niepłodności metodą IVF-ET u kobiet z endometriozą (zwłaszcza w stopniu zaawansowania III/IV) są gorsze niż u innych niepłodnych pacjentek. Zastosowanie

supresji hormonalnej analogami GnRH przed procedurą IVF-ET zwiększa jej skuteczność (217).

Nowe badanie randomizowane z 2002 roku wykazało znacząco wyższy wskaźnik uzyskanych ciąż u pacjentek poddanych przedłużonej supresji analogami GnRH przed wykonaniem zabiegiem IVF-ET, w stosunku do pacjentek bez supresji hormonalnej (210).

9. Endometrioza a proces nowotworowy

Od 1925 roku, kiedy Sampson (179) jako pierwszy zwrócił uwagę na fakt, że endometrioza może przekształcić się w zmianę złośliwą, w literaturze medycznej pojawiły się liczne publikacje silnie dokumentujące związek gruczolistości z nowotworami, a w szczególności z rakiem jajnika (225).

9.1 Dowody epidemiologiczne na związek endometriozy z rakiem

9.1.1. Nowotwór złośliwy jajnika może powstać bezpośrednio z endometriozy jajnikowej.

Około 80% raków jajnika towarzyszących endometriozie EAO (endometriosis-associated ovarian cancer) rozwija się w sąsiedztwie endometriozy jajnikowej lub wychodzi bezpośrednio z jej ognisk. Pozostałe 20% EAO towarzyszy endometriozie zlokalizowanej poza jajnikami (60,139).

Najczęstszymi EAO rozwijającymi się w sąsiedztwie endometriozy jajnikowej są: rak jasnokomórkowy (clear cell) i rak endometroidalny (endometroid carcinoma) jajnika, natomiast clear-cell adenocarcinoma i adenosarcoma najczęściej towarzyszą endometriozie pozagonadальной (60,206,240).

Ryzyko bezpośredniej, złośliwej przemiany endometriozy jajnikowej ustalono pomiędzy 0.7-1.6% dla średniego okresu obserwacji ponad 8 lat (165,195).

Interesującym, ale niewyjaśnionym do końca jest fakt częstszego lewostronnego występowania torbieli endometrialnych (1), podobnie do raków endometroidalnych i jasnokomórkowych jajników (228).

9.1.2. Zwiększone ryzyko raka jajnika u kobiet z endometriozą , niezależnie od odległości zmian endometriotycznych od nowotworu.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka jajnika u kobiet w Wielkiej Brytanii wynosi 21,9 na 100 000 (0,02%), z czego 75% przypadków

przypada na okres menopauzy (149). Zakładając, że występowanie raka jajnika nie ma związku z endometriozą to częstość występowania endometriozy u kobiet z rakiem jajnika powinna być podobna jak w populacji ogólnej. Częstość występowania endometriozy u kobiet z rakiem jajnika jest znacząco wyższa i wynosi 8% - 30% (72,154,157). Jest to znacząca różnica w stosunku do populacji ogólnej, gdzie częstość występowania endometriozy u kobiet w wieku rozrodczym ustalono na 7% - 15%, a u kobiet po menopauzie mniej niż 2% (115).

Powyższe dane korelują z wynikami badań populacji szwedzkiej, gdzie ryzyko raka jajnika było znamienne podwyższone 4,2 (95% confidence interval 2,0-7,7) - w przypadku obecności endometriozy (25).

Dodatkowo częstość występowania poszczególnych postaci histologicznych EAO: 40% - 55% clear cell, 20% - 40% endometroid i mniej niż 10% raków surowicznych i śluzowych (72,139,239) różni się zasadniczo od częstości typów histologicznych spotykanych w rakach jajnika wg FIGO: 55% surowicze, 13% śluzowe, 14% endometroidalne, 6% jasnokomórkowe, (FIGO 1998 annual raport) (164).

9.1.3. Zwiększone ryzyko synchronicznego występowania raka śluzówki trzonu macicy i raków jajnika, szczególnie typu endometroidalnego, u kobiet z endometriozą.

Równoczesne występowanie raka trzonu macicy i raka jajnika jest w większości związane z typem endometroidalnym obu nowotworów. W 30% takich przypadków stwierdzono również endometriozę jajnikową (60,206,240).

9.1.4. Przebieg kliniczny i rokowanie w EAO wykazują statystycznie znamienne różnice w stosunku do odpowiadających im typów histologicznych raka jajnika, którym nie towarzyszy endometrioza.

EAO w porównaniu z rakiem jajnika bez endometriozy, prezentują niższy stopień zaawansowania, wyższe zróżnicowanie - dotyczy raków jasnokomórkowych i endometroidalnych - oraz posiadają lepsze wyniki dotyczące przeżycia. (61,139).

9.1.5. Zwiększone ryzyko nowotworów innych niż rak jajnika

U kobiet z endometriozą wykazano również zwiększone ryzyko nowotworów zlokalizowanych poza jamę otrzewnej. Należą do nich rak piersi oraz ziarnica złośliwa (25).

9.2 Porównanie cech kliniczno-patologicznych endometriozy i raka

9.2.1 Histopatologia

Podobnie do zmian złośliwych, endometrioza wykazuje cechy atypii, zdolności przylegania, inwazyjność oraz do tworzenia przerzutów (225).

Atypowa endometrioza, histologicznie charakteryzująca się występowaniem gruczołów endometrialnych z cytologiczną i architektoniczną atypią (113), była obserwowana w 12%-35% endometriozy jajnikowej (17,165,194).

Cechy atypowej endometriozy wykazano w 60%-80% przypadków tzw. endometriozy towarzyszącej rakowi jajnika (EAOC - endometriosis-associated ovarian cancer) (72,154,157). Wśród tych przypadków, w 25% udało się uchwycić punkt wyjścia raka z ognisk atypowej endometriozy jajnikowej (72).

9.2.2 Morfometria

Wyniki analiz morfometrycznych tkanki rakowej, określające aktywność mitotyczną komórek oraz stopień zróżnicowania (grading), korelują z prognozą kliniczną nowotworu (111). Podobne prace badawcze rozpoczęto w endometriozie.

Pomimo że wyniki badań morfometrycznych ognisk endometriozy (bez atypii) nie wykazały istotnych różnic pomiędzy aktywnymi (czerwonymi) i nieaktywnymi (czarnymi lub białymi) zmianami, to, jak sugerują klinicyści, należy poczekać na wyniki trwającej jeszcze oceny endometriozy atypowej (172). Wykazano bowiem we wcześniejszym innym badaniu, że umiarkowana atypia w nabłonku gruczołowym torbieli endometrialnych prezentuje normalny, diploidalny wzorzec DNA, podczas gdy silna atypia może być związana z aneuploidią (10).

9.3 Porównania cech molekularnych i genetycznych endometriozy z cechami

"fenotypu raka"- Przegląd molekularnych i genetycznych cech endometriozy w odniesieniu do siedmiu cech tzw. "fenotypu raka" zasugerowanych przez Hanahana i współpracowników (85) w 2000 roku w pracy zatytułowanej "The Hallmarks of Cancer - Znamiona Raka" (Tabela C).

Tabela C.

Szczególne zdolności komórek rakowych | Charakterystyka

Samowystarczalność w generowaniu i odbieraniu sygnałów pobudzających wzrost	Sygnały pobudzające mitozę inicjują przejście komórek z fazy spoczynku w fazę proliferacji. Sygnały te przekazywane są do komórki poprzez receptor błony komórkowej wykazujący powinowactwo do: dyfuzyjnych czynników wzrostu; składników macierzy pozakomórkowej (ECM), molekuł adhezyjnych.
Nieczułość na sygnały anty-proliferacyjne	Sygnały hamujące wzrost (rozpuszczalne lub unieruchomione w macierzy pozakomórkowej (ECM) i na powierzchni sąsiadujących komórek) są odbierane przez receptory błonowe komórek i przekazywane do wewnątrzkomórkowych systemów regulujących mitozę.
Oporność na apoptozę	Mechanizmy oszukujące zaprogramowaną śmierć komórek.
Nieograniczony potencjał replikacyjny	Zniszczenie wewnętrznego, autonomicznego programu komórek, ograniczającego ich multiplikację.
Angiogeneza	W rzeczywistości komórki tworzące tkankę są zobligowane do osadzenia się wewnątrz 100 mikrometrów naczyń włosowatych, ponieważ tylko taki układ zapewnia im odpowiednie przenikanie tlenu i składników odżywczych. Komórki wewnątrz nadmiernie proliferującej zmiany muszą z czasem indukować tworzenie nowych naczyń.
Inwazja tkanek oraz przerzuty	Umożliwia komórkom raka ucieczkę z pierwotnej masy guza w obszary, gdzie przestrzeń i możliwość odżywiania są nieograniczone
Niestabilność genomu	Mutacje lub aktywacja / inaktywacja TSGs, onkogeny, enzymatyczna naprawa uszkodzeń DNA, system punktów kontrolnych w mitozie - są przeprowadzane przez mechanizmy wewnątrzgenowe (mutacja, delecja) i epigenetyczne (hypermetylacja)

Molekularne i genetyczne podobieństwa endometriozy do raka

1. Samowystarczalność w generowaniu i odbieraniu sygnałów pobudzających wzrost.

Podobnie do raka endometrium oraz raka piersi, endometrioza zachowuje się jak estrogenozależny nowotwór. Endometrioza wykazuje specyficzne przystosowanie do odbierania estrogenowych bodźców pobudzających jej wzrost. W obrębie tkanki endometriotycznej występuje:

- a). Zwiększona lokalna produkcja estrogenów poprzez zwiększoną ekspresję aromatazy cytochromu P450, niedobór 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenazy sterydowej typu 2, odpowiedzialnej za utlenianie bardziej aktywnego estradiolu do mniej aktywnego estronu (30).
- b). Zwiększona reakcja na endogenny estrogen. Wykazano zwiększoną ekspresję receptora estrogenowego (ER-alfa) w aktywnej endometriozie (czerwone zmiany) w stosunku do jej form nieaktywnych (czarne zmiany) (130).
- c). Wrodzony genetyczny polimorfizm dotyczący receptorów estrogenowych i progesteronowych, który predysponuje do endometriozy (103,236).
- d). Wrodzony genetyczny polimorfizm enzymów odpowiedzialnych za metabolizm leków (CYP1A1, CYP19 i GSTM1), predysponujący do endometriozy (181,182,183,184) oraz raków: jasnokomórkowego (clear cell) i endometroidalnego jajnika (15). Odmiany te mogą wywoływać endometriozę lub raka poprzez indukowaną dioxynami zwiększoną produkcję estrogenów. Dioxyny są zanieczyszczeniami środowiskowymi, którym w modelach zwierzęcych udowodniono udział w wywoływaniu endometriozy i guzów estrogenozależnych (22).

Eskenazi wykazał, że ryzyko powstania endometriozy zwiększa się dwukrotnie u kobiet z wysokimi poziomami dioxyn w surowicy krwi (63). Aktywacja receptorów estrogenowych w endometriozie może odbywać się pośrednio poprzez niewłaściwą aktywność polimorficznych enzymów CYP1A1, CYP19 i GSTM1, które zwiększają poziom aromatazy P450 i produkcję estrogenów (29) lub bezpośrednio poprzez aktywację receptora tkankowego dla dioxyn (155).

- e). W endometriozie wykazano także obecność innych czynników wzrostu, charakterystycznych dla tkanek nowotworowych. Należą do nich: TGF-alfa (transforming growth factor) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1 (119). Wyższe poziomy czynnika IGF1 w surowicy kobiet w wieku około- i po- menopauzalnym zwiększają ryzyko raka szyjki macicy, raka jajnika oraz endometrium (225). Również u kobiet z zaawansowaną endometriozą, obserwowano podwyższone poziomy IGF1 w surowicy krwi (57).

2. Niewrażliwość na sygnały anty-proliferacyjne.

Podział komórkowy indukowany jest zależnymi od cyklin kinazami określanymi jako CDK (cyclin-dependent kinases). Proliferacja komórek jest wprost

proporcjonalna do aktywności CDK. Zwiększenie aktywności CDK zachodzi pod wpływem cyklin (np. D1), natomiast obniżenie wywołują inhibitory-CDK (np. białka p21 i p27 Cip/Kip) (225). Najnowsze badania sugerują zmniejszoną aktywność inhibitorów CDK w aktywnych zmianach endometriotycznych (niska ekspresja białka p27Kip1) (129) i guzach endometrialnych jajników (niska ekspresja białka p21) (65). Na poziomie tkankowym wykazano oporność na anty-proliferacyjne działanie progesteronu spowodowaną obecnością w endometriozie mało aktywnego receptora progesteronowego tzw. Izoformy A (6).

3. Oporność na apoptozę

Podobnie do tkanek nowotworowych, zmiany endometriotyczne wypracowały sposoby chroniące je przed apoptozą. Należą do nich:

- a) podwyższona ekspresja Bcl-2, obniżona ekspresja BAX, (135)
- b) podwyższone poziomy matrix metalloproteinaz (MMPs), (174,221)
- c) podwyższone stężenie ligandu Fas (FasL) i interleukiny 8 (IL-8) w płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą (zwiększona ekspresja FasL przez IL-8 może indukować apoptozę limfocytów T i tym samym pozwala endometriozie uniknąć śmierci zależnej od komórek układu odpornościowego) (71).

4. Nieograniczony potencjał replikacyjny

Z każdym cyklem replikacyjnym komórki, telomery (powtarzająca się sekwencja DNA, występująca na końcu każdego chromosomu) podlegają sukcesywnemu skracaniu. Efektem zmniejszającej się długości telomerów jest starzenia się i w końcu śmierć komórki.

Większość guzów wykazuje ekspresję enzymu telomerazy, który chroni telomery chromosomów komórek tkanki nowotworowej przed ich skracaniem się (225).

Pomimo że nie ma jeszcze badań nad aktywnością telomerazy w endometriozie, można przypuszczać, że podobnie jak w innych rozrostach estrogenozależnych wystąpi zwiększona ekspresja tego enzymu(225). Wykazano bowiem w raku piersi i raku endometrium pobudzający wpływ estrogenów na aktywność telomerazy (231,234).

5. Angiogeneza

Występowanie patologicznej angiogenezy, towarzyszącej rakom, potwierdzono również w endometriozie (70,74). Zarówno rak jak i endometrioza wykazują obecność tych samych czynników proangiogennych. Geny kodujące czynniki angiogenezy prezentują polimorfizm predysponujący zarówno do endometriozy (intercellular adhesion molekule-1, promotory genów dla IL-6, IL-10) (104,232,235), jak i do raka (promotory genów IL-6, IL-8, tumor necrosis factor TNF-alfa, NFkB-1) (114).

Terapia raka przy użyciu środków hamujących angiogenezę (głównie poprzez aktywację endogennych inhibitorów angiogenezy - endostatyny, angiostatyny) znajdują się w I fazie badań klinicznych (225). Leczenia endometriozy inhibitorami angiogenezy jest dopiero w fazie eksperymentalnej (90), jakkolwiek wyniki pojedynczych badań przeprowadzonych na zwierzętach są bardzo obiecujące (48).

6. Inwazja tkanek oraz przerzuty

Przekroczenia granicy błony podstawnej oznacza dla raka przemianę formy nieinwazyjnej w inwazyjną. Guzy nowotworowe wydzielają proteiny (np. Matrix Metalloproteinaza - MMPs), degradujące błonę podstawną oraz składniki przestrzeni pozakomórkowej. W wielu rakach ekspresja MMP-2 i MMP-9 koreluje ze stopniem zróżnicowania (grading) i zaawansowania (225).

W obrębie zmian endometriotycznych wykazano również silną ekspresję białka - Matrix Metalloproteinazy (MMPs), biorącego udział w degradacji składników przestrzeni pozakomórkowej oraz błony podstawnej (64,106,138).

W nowotworach złośliwych przedstawiano zaburzoną regulację ilościowo - jakościową molekuł adhezyjnych: integryn, B-catenin, E-cadaheryny, P-cadaheryny (143).

Podobne nieprawidłowości opisywano również w etiopatogenezie endometriozy (38,192,220,238). Występowaniem opisanych powyżej molekuł adhezyjnych tłumaczy się zdolność do przylegania fragmentów złuszczonego endometrium do jamy otrzewnej (18,24,69,120,212,223). Cytokeratyno-dodatnie i E - cadaheryno-ujemne komórki zmian endometriotycznych posiadają fenotyp inwazyjny, podobny do fenotypu komórek rakowych pochodzących z przerzutów (204).

7. Niestabilność genomu

Dotychczas rozpoznano sześć głównych mechanizmów prowadzących do nietrwałości genomu komórek rakowych, ale tylko trzy pierwsze badano i potwierdzono w endometriozie (225). Należą do nich:

- a). Zwiększona przemiana protoonkogenów do onkogenów;
- b). Inaktywacja TSG (gen kodujący białka hamujące proliferację komórek i transformację nowotworową);
- c). Anomalie DNA kodującego enzymy naprawcze;
- d). Inaktywacja genów, monitorujących stabilność cyklu komórkowego (check-point genes);
- e). Dysfunkcja telomerów-prowokuje aberracje chromosomalne rozpoczynające karcinogenezę;
- f). Hypermetylacja.

II. CEL PRACY

1. Celem pracy jest wieloczynnikowa analiza przebiegu endometriozy w populacji kobiet operowanych w Klinice Ginekologii Instytutu Położnictwa i Chorób Kobietych w latach 1999-2003.
2. Kompleksowa ocena kliniczna endometriozy, ze szczególnym uwzględnieniem grupy leczonych ze wznową choroby, jak też kobiet z ograniczoną funkcją rozrodczą.
3. Zadaniem pracy jest analiza porównawcza cech klinicznych pacjentek z endometriozą, występującą w formie guzów endometrialnych jajników, z cechami klinicznymi kobiet, u których rozpoznano wyłącznie niecystyczne zmiany endometriotyczne.

III. MATERIAŁ I METODA

Badany materiał stanowią 284 pacjentki operowane w Klinice Ginekologii Instytutu Położnictwa i Chorób Kobięcych Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 1999-2003, u których rozpoznano endometriozę. Rozpoznanie w badanej grupie zostało ustalone na podstawie badania laparoskopowego - w 65 przypadkach (22,89% grupy), w 204 przypadkach poprzez laparotomię (71,83% grupy), a w pozostałych 15 przypadkach (5,28% grupy) poprzez wycięcie guza z powłok skórnych. U wszystkich pacjentek uzyskano potwierdzenie endometriozy w wyniku badania histopatologicznego. Najmłodsza chora miała 16. lat, najstarsza 61. lat.

Średnia wieku badanej grupy wynosiła 35,6 lat (odchylenie standardowe 8,2).

Średni czas obserwacji pacjentek wynosił 30,8 miesiąca (odchylenie standardowe 15,5 dnia), mediana 27 miesięcy.

Ponowna interwencja chirurgiczna z powodu endometriozy (wznowa) wystąpiła u 31 pacjentek (10,92%).

Badaną grupę 284 pacjentek podzielono na dwie podgrupy. Pierwszą stanowiło 15 chorych z endometriozą zlokalizowaną w powłokach skórnych, drugą 269 chorych z endometriozą zlokalizowaną w obrębie miednicy mniejszej. W grupie 15 pacjentek z endometriozą w powłokach ciała przeprowadzono zbiorcze zestawienie cech guzów endometrialnych.

W grupie 269 pacjentek z endometriozą miednicy mniejszej wyodrębniono:

- 30 pacjentek ze wznową i porównano ich cechy kliniczne z cechami klinicznymi pozostałych 239 pacjentek bez nawrotu choroby w okresie obserwacji,
- 45 pacjentek leczonych z powodu niepłodności i porównano ich cechy kliniczne z cechami klinicznymi pozostałych 224 pacjentek,
- 175 pacjentek, u których stwierdzono wyłącznie guzy endometrialne jajników i porównano ich cechy kliniczne z cechami klinicznymi 35 pacjentek, u których endometrioza wystąpiła wyłącznie w postaci niecystycznej.

Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego Stata 8.0.

W analizie związków pomiędzy zmiennymi kategorycznymi porównywano odsetki przy pomocy testu χ^2 , a w przypadku niskich liczebności ocenianych grup

stosowano test Fishera. W analizie dotyczącej zmiennych ciągłych oceniano parametryczność danych stosując test Shapiro – Wilk. W celu oceny związku zmiennych kategoriycznych i ciągłych w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym, porównywano średnie stosując test t-Studenta. W przypadku zmiennych niemających rozkładu normalnego korzystano ze statystyki rank, stosując testy Wilcoxon, Kruskala-Wallisa i Mann-Whitneya.

W analizie czasu do wystąpienia wznowy oraz do wykreślenia krzywych ryzyka wystąpienia wznowy w czasie obserwacji, stosowano metodę Kaplana-Meiera. Czas do wznowy w różnych grupach porównywano z zastosowaniem testu logrank. Za poziom istotności przyjęto wartość $p=0,05$.

Analiza kliniczna materiału

Analizie poddano następujące parametry kliniczne:

1. Wiek chorych w momencie rozpoznania i strukturę wieku w badanej grupie z uwzględnieniem 5-letnich przedziałów wiekowych - struktura grupy badanej.
2. Masę ciała i wzrost - struktura grupy badanej.
3. Ciśnienie skurczowe i rozkurczowe - struktura grupy badanej.
4. Czas wystąpienia pierwszej miesiączki, dane dotyczące cyklu miesięczkowego uwzględniające długość cyklu, czas krwawienia oraz częstość występowania cykli regularnych i nieregularnych.
5. Ilość ciąż, przeżytych porodów i poronień - struktura grupy badanej.
6. Częstość występowania podstawowych wskazań do zabiegu chirurgicznego, w trakcie którego rozpoznano endometriozę. W grupie badanej wyróżniono 6 podstawowych przyczyn interwencji chirurgicznej, w trakcie której rozpoznano endometriozę: 1.ból; 2.niepłodność; 3.niepłodność+ból; 4.niemożność donoszenia ciąży - infertilitas; 5.brak dolegliwości - torbiel bezobjawowa wykryta badaniem USG i / lub w badaniu ginekologicznym; 6.guz w powłokach skórnych.
7. Stopień zaawansowania klinicznego, który oceniono według klasyfikacji punktowej Amerykańskiego Towarzystwa Płodności (AFS). U wszystkich 284 pacjentek z endometriozą obliczono punkty, według klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Płodności z roku 1985 (r-AFS).

Opis stosowania systemu klasyfikacji punktowej - wycena punktowa zmian w endometriozie według AFS:

Aby zapewnić pełną ocenę zmian zalecana jest metoda dokładnego oglądania narządów płciowych miednicy mniejszej zgodnie lub odwrotnie do ruchu wskazówek zegara. Bierze się pod uwagę liczbę rozmiar i lokalizację ognisk endometriozy, torbieli endometrialnych lub zrostów. Na przykład - pięć oddzielnych ognisk endometriozy, o średnicy 5 mm każde (czyli razem 2,5 cm) ocenia się na 2 punkty. Powierzchnię macicy traktuje się jak otrzewną.

Stopień zaawansowania endometriozy powinien być ustalany w oparciu o najwyższy wynik punktowy dla otrzewnej, jajnika, jajowodu czy zatoki Douglasa. Na przykład 4 cm powierzchniowe i 2 cm głębokie ognisko endometriozy na otrzewnej będzie określone na 6 punktów, a nie na 8 punktów. I analogicznie 4 cm głęboka torbiel endometrialna jajnika, współistniejąca z większym niż 3 cm powierzchniowym ogniskiem endometriozy na tym samym jajniku da wynik 20 punktów, a nie 24.

U chorych z obecnymi jednymi przydatkami, punkty przypadające na pozostawiony jajnik i jajowód powinny być pomnożone przez dwa.

Suma uzyskanych punktów wyznacza stopień zaawansowania endometriozy w ustalonych przedziałach punktowych: I stopień, tzw. minimalny 1-5 punktów; II stopień tzw. łagodny 6-15 punktów; III stopień tzw. umiarkowany 16-40 punktów; IV stopień tzw. ciężki powyżej 40 punktów. Obecność zmian endometriotycznych w obrębie jelit, dróg moczowych, pochwy, szyjki macicy, powłok skórnych, itp. powinna być odnotowana jako "endometrioza dodatkowa".

Inne zmiany, takie jak: niedrożność jajowodów, mięśniaki macicy, wady wrodzone narządów płciowych, nieendometrialne torbiele jajników itp. powinny być udokumentowane w rubryce "towarzyszące zmiany patologiczne" i naniesione na schemat narządów płciowych.

Odnutowany powinien być rodzaj i technika zabiegu, podczas którego rozpoznano endometriozę.



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____
Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Photography _____
Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
Stage III (Moderate) - 16-40
Stage IV (Severe) - > 40
Total _____ Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm	
	Superficial	1	2	4	
Deep	2	4	6		
OVARY	R. Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
	L. Superficial	1	2	4	
Deep	4	16	20		
POSTERIOR CERVICAG OBLITERATION	Partial	4		40	
	Complete				
ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure		
	R. filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	L. filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	R. filmy	1	2	4	
Dense	4	8	16		
TUBE	L. filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
L. filmy	1	2	4		
Dense	4	8	16		

*If the tubular end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
Denote appearance of superficial implants types as red (R), red, red/pink, flavocilia, vesicular blebs, clear vesicles, white (W), opacification, positional defects, yellow-brown, as black (B) black, hemosiderin deposits, blue). Denote percent of total described as R____, N____, W____, S____ and B____. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____
Associated Pathology: _____



8. Lokalizacja endometriozy oraz częstość występowania typów morfologicznych choroby w grupie badanej oraz w poszczególnych wskazaniach do zabiegu operacyjnego.

W badanej grupie (n=284) występowały 3 podstawowe typy zmian endometriotycznych: guzy lite w powłokach; guzy cystyczne - torbiele jajników; zmiany niecystyczne - występujące na powierzchni jajników i / lub otrzewnej miednicy mniejszej (włączając otrzewną zatoki Douglasa). Opisano szczegółowo lokalizację tych zmian, a także w zależności od ich wzajemnej konfiguracji w występowaniu, badaną grupę podzielono na cztery typy morfologiczne endometriozy: a). endometriozę cystyczną - pacjentki wyłącznie z torbielami jajników; b). endometriozę niecystyczną - pacjentki wyłącznie ze zmianami niecystycznymi w miednicy mniejszej; c). endometriozę mieszaną - pacjentki

z torbielami jajników oraz zmianami niecystycznymi w miednicy mniejszej;
d). endometriozę powłok skórnych.

9. Współistnienie endometriozy z innymi schorzeniami narządów płciowych.

10. Rodzaj przeprowadzonej operacji pierwotnej w endometriozie.

11. Technikę zabiegu operacyjnego zastosowaną w rozpoznaniu i leczeniu endometriozy (laparoscopia / laparotomia).

12. Częstość wykonywania operacji radykalnych w badanym materiale. Za leczenie radykalne uznano każdy zabieg chirurgiczny, po którym leczoną kobietę pozostawiono bez gonad.

13. Rodzaj zastosowanej operacji pierwotnej w zależności od wskazań do zabiegu.

Przeprowadzono kliniczną ocenę endometriozy miednicy mniejszej w grupie pacjentek ze wznową choroby (n=30). Oceniono:

1. Częstość występowania wznów w grupie oraz w poszczególnych typach morfologicznych endometriozy.
2. Związek pomiędzy wznową w endometriozie a: wiekiem rozpoznania; liczbą ciąż; masą ciała; wzrostem; wiekiem menarche; długością cyklu i liczbą dni krwawienia; wartościami ciśnienia tętniczego krwi (skurczowo - rozkurczowego); średnią wartością punktów wg AFS uzyskanych w trakcie rozpoznania; radykalnością leczenia pierwotnego.
3. Wykreślono krzywe czasu do wznowy oraz ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w zależności od radykalności leczenia pierwotnego.

Przeprowadzono kliniczną ocenę endometriozy miednicy mniejszej w grupie niepłodnych kobiet (n=45). Ocenie poddano:

1. Częstość występowania niepłodnych kobiet w grupie chorych na endometriozę miednicy mniejszej.
2. Związek pomiędzy niepłodnością a: wiekiem rozpoznania endometriozy; masą ciała; wzrostem; wiekiem menarche; regularnością okresu; długością cyklu; liczbą dni krwawienia; wartościami ciśnień tętniczych krwi (skurczowym i rozkurczowym); typem morfologicznym zmian endometriotycznych; punktacją AFS; operacjami w miednicy mniejszej wykonanymi przed rozpoznaniem choroby.
3. Porównano średnicę torbieli endometrialnych u płodnych i niepłodnych kobiet.

4. Porównano wiek rozpoznania u kobiet niepłodnych, u których stwierdzono torbiele endometrialne jajników, z wiekiem pozostałych niepłodnych z endometriozą.

Przeprowadzono porównanie cech klinicznych pacjentek, u których stwierdzono wyłącznie torbiele endometrialne jajników (n=175), z cechami klinicznymi pacjentek z endometriozą niecystyczną (n=35). Ocenie poddano:

1. Wiek rozpoznania endometriozy.
2. Masę ciała pacjentek w momencie rozpoznania choroby.
3. Wzrost pacjentek.
4. Wartości ciśnienia tętniczego krwi.
5. Liczbę ciąż.
6. Wiek menarche, charakter miesiączek, długość okresu, liczba dni krwawienia.
7. Wskazania do zabiegu (rozpoznania endometriozy).
8. Technikę wykonania zabiegu (laparoscopia / laparotomia).
9. Patologię towarzyszącą endometriozie - współistniejące patologie.
10. Wcześniejsze laparotomie (wykonane przed rozpoznaniem endometriozy).
11. Częstość zastosowanego leczenia radykalnego.

Sporządzono zestawienie cech klinicznych pacjentek z endometriozą dodatkową (n=15).

Określono lokalizację zmian endometriotycznych, występujących poza miednicą mniejszą. W grupie kobiet z endometriozą występującą w bliźnie po cięciu cesarskim ocenie poddano: okres ciąży, w którym wykonano hystorotomię; czas od cięcia cesarskiego do pierwszych dolegliwości i do zastosowanego leczenia chirurgicznego; rodzaj dolegliwości, będący bezpośrednim wskazaniem do interwencji chirurgicznej; rozpoznanie przedoperacyjne; lokalizację zmiany względem blizny; wielkość guza (wyliczono ze wzoru $0,524 \times A \times B \times C$ w cm^3) oraz jego penetrację do poszczególnych warstw powłok brzusznych; średni czas obserwacji i występowanie nawrotów po leczeniu.

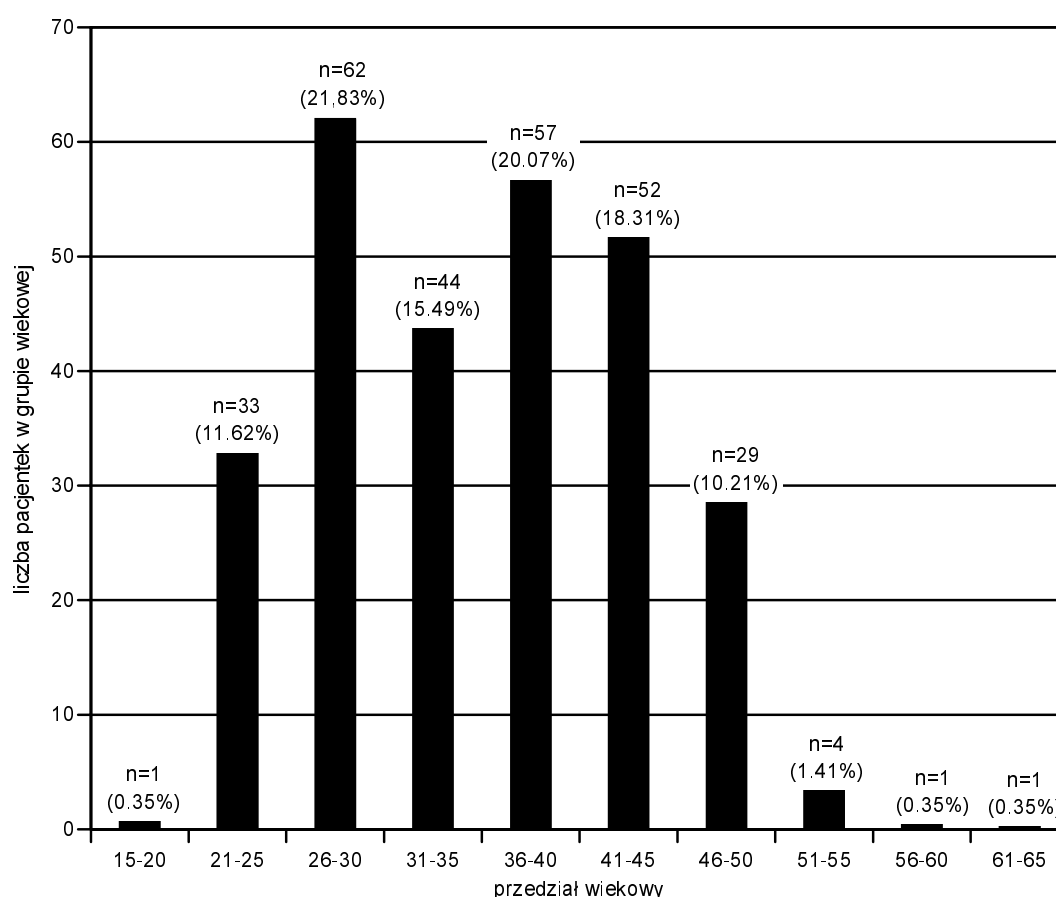
IV. WYNIKI

Wyniki analizy klinicznej:

1. Wiek: Średni wiek chorych w momencie rozpoznania endometriozy wynosił 35,6 lat (odchylenie standardowe 8,2). Najmłodsza chora miała 16., a najstarsza 61. lat.

W materiale wyodrębniono dziesięć 5-letnich przedziałów wiekowych od 15. do 65. roku życia. Najliczniejszą grupę stanowiły pacjentki w przedziale wiekowym od 26. do 30. roku życia - 62 chore, co stanowiło 21,83% całego materiału. Najmniej, bo jedynie po 1. pacjentce, było w trzech przedziałach wiekowych: od 15. do 20. roku życia, od 56. do 60. roku życia oraz od 61. do 65. roku życia. Wysoki odsetek pacjentek występował także w przedziałach wiekowych od 36. do 40. roku życia - 20,07% i od 41. do 45. roku życia (Ryc.1).

Ryc.1. Struktura wieku chorych



2. Masa ciała: Średnia masa ciała kobiet w badanym materiale wyniosła 62,79 kg (odchylenie standardowe 12,6 kg). Najlżejsza pacjentka ważyła 42,5 kg a najcięższa 130,0 kg.

3. Wzrost: Średni wzrost chorych wyniósł 165,2 cm (odchylenie standardowe 5,8 cm). Najniższa pacjentka mierzyła 148,0 cm a najwyższa 180,0 cm.

4. Ciśnienie tętnicze krwi: Średnia wartość ciśnienia skurczowego u kobiet w badanym materiale wyniosła 121,76 mm Hg (odchylenie standardowe 15,17 mm Hg). Najniższą odnotowaną wartością podczas pomiaru było 90,0 mm Hg a najwyższą 200,0 mm Hg. Średnia wartość ciśnienia rozkurczowego u kobiet w badanym materiale wyniosła 78,77 mm Hg (odchylenie standardowe 10,96 mm Hg). Najniższą odnotowaną podczas pomiaru wartością było 55,0 mm Hg a najwyższą 130,0 mm Hg.

5. Charakterystyka miesiączek:

5.1 Średni wiek menarche w badanym materiale wynosił 13,34 lat (odchylenie standardowe 1,40 lat). Najwcześniej pierwsza miesiączka pojawiła się u chorej na endometriozę w 9. roku życia, a najpóźniej w 17. roku życia.

Nie miesiączkowało przez okres dłuższy niż 12 miesięcy 6 kobiet co stanowiło 2,11% grupy. Większość, bo 260 chorych miesiączkowało regularnie, co stanowiło 91,55% badanej grupy

5.2 Średnia długość cyklu dla miesiączkujących regularnie wynosiła 25,48 dni (odchylenie standardowe 8,02 dnia). Najkrótszy cykl trwał 20. dni a najdłuższy 35. dni.

5.2 Średnia liczba dni krwawienia miesiączkowego wynosiła 5,20 dnia (odchylenie standardowe 2,07 dnia). Najkrótsze krwawienie trwało przez 1. dzień a najdłuższe przez 10. dni.

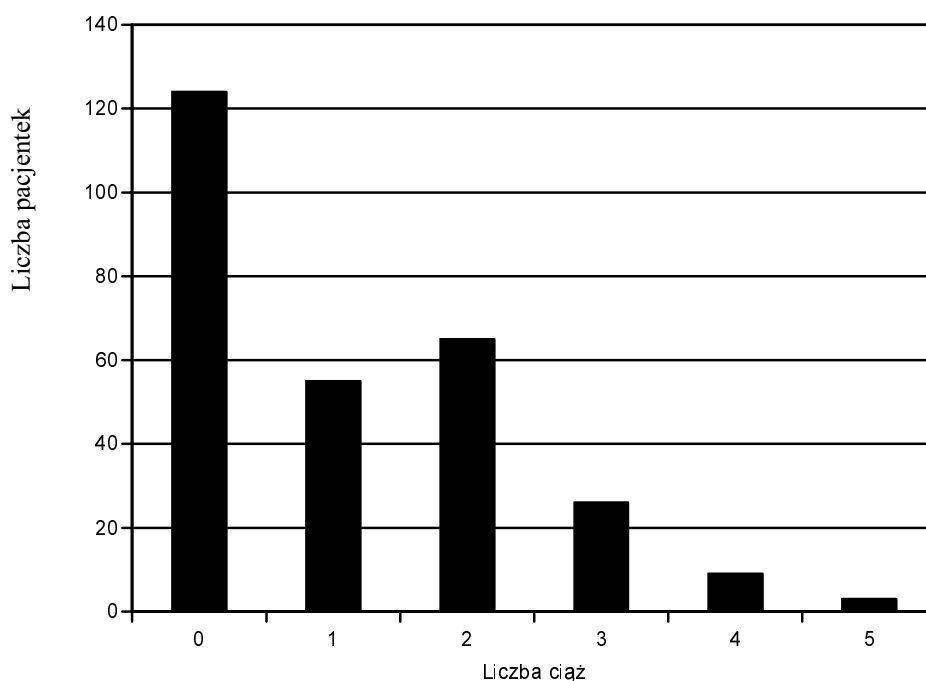
6. Liczba ciąż, liczba porodów, liczba poronień - Struktura grupy badanej

6.1 Liczba ciąż: Średnia liczba ciąż w badanym materiale wyniosła 1,15 (odchylenie standardowe 1,30). W badanej grupie odnotowano pacjentki, które nigdy nie były w ciąży oraz pacjentki będące w ciąży 5-krotnie.

Struktura badanej grupy pod względem ciąży przedstawia się w sposób następujący:

Wyodrębniono grupy chorych, które przebyły tę samą ilość ciąży od 0 do 5. Najliczniej reprezentowana była grupa pacjentek, które nie zachodziły w ciążę - 124 chore, co stanowiło 43,66% całego materiału. Również dość liczne były grupy pacjentek, które w ciążę zachodziły 2-krotnie lub 1 raz - odpowiednio 65 i 55 chorych - co stanowiło 22,89% i 19,37%. Najmniej liczne były grupy pacjentek 5-krotnie ciążarnych - 3 chore - co stanowiło 1,06% całego materiału (Ryc.2.).

Ryc.2. Struktura badanej grupy pod względem liczby ciąży

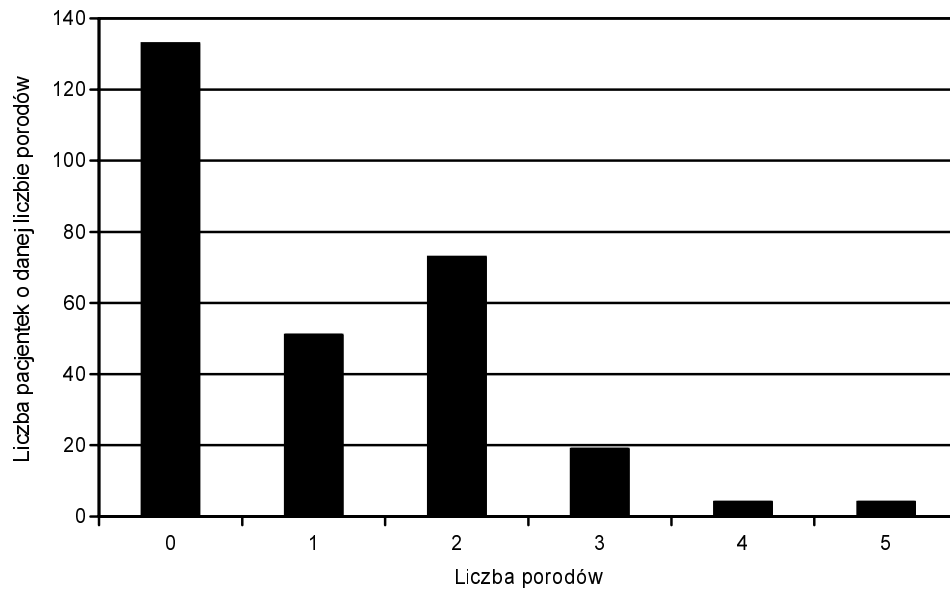


6.2 Liczba porodów: Średnia liczba porodów w badanym materiale wyniosła 1,02 (odchylenie standardowe 1,16). W grupie badanej odnotowano pacjentki, które nigdy nie rodziły oraz pacjentki które rodziły 5-cio krotnie. Struktura badanej grupy pod względem ilości przeżytych porodów przedstawia się w sposób następujący:

Wyodrębniono grupy chorych, które przebyły tę samą ilość porodów od 0. do 5. Najliczniej reprezentowana była grupa pacjentek, które nie rodziły dzieci - 133 chore, co stanowiło 46,83% całego materiału. Również dość liczne były

grupy chorych, które przeżyły 2 lub 1 poród - odpowiednio 73 i 51 kobiet - co stanowiło 25,7% i 17,96%. Najmniej liczne były grupy pacjentek rodzących 4 i 5 razy - odpowiednio 4 i 4 kobiety co stanowiło 1,41% i 1,41% całego materiału (Ryc.3).

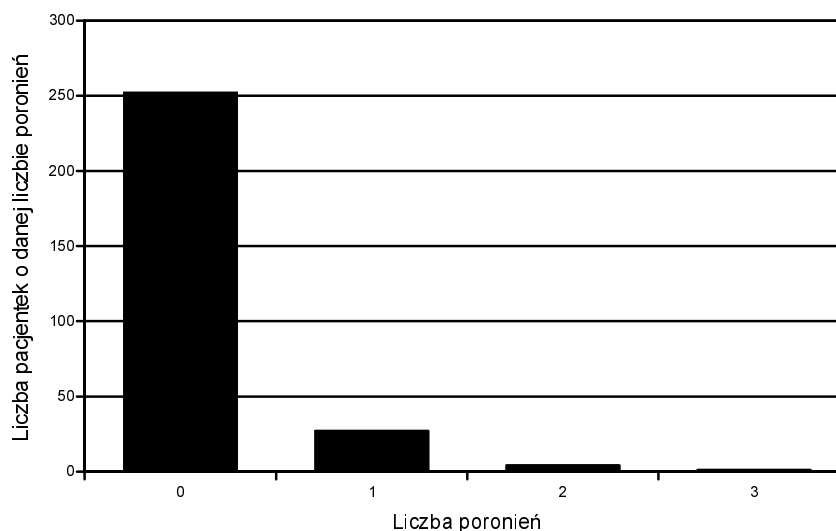
Ryc.3. Struktura badanej grupy pod względem liczby porodów



6.3 Liczba poronień: Średnia liczba poronień w badanym materiale wyniosła 0,13 (odchylenie standardowe 0.41). W grupie badanej stwierdzono pacjentki, które nigdy nie roniły oraz pacjentki, które roniły 3-krotnie. Struktura badanej grupy pod względem ilości przeżytych poronień przedstawia się w sposób następujący: Wyodrębniono grupy chorych o takiej samej ilości poronień w wywiadzie.

W grupie bez poronień znalazło się 252 kobiety, co stanowiło 88,73% całego materiału. Jedno poronienie stwierdzono w 27 przypadkach - stanowiło to 9,51%, dwa poronienia w 4 przypadkach - stanowiło to 1,41%, natomiast 3 poronienia tylko w 1 przypadku, co stanowiło 0,35% całości (Ryc.4.).

Ryc.4. Struktura grupy pod względem liczby poronień



7. Częstość występowania podstawowych wskazań do zabiegu chirurgicznego, w trakcie którego rozpoznano endometriozę:

W grupie badanej stwierdzono 6 podstawowych wskazań do interwencji chirurgicznej, w trakcie której rozpoznano endometriozę : guz w powłokach; ból w miednicy małej; niemożność donoszenia ciąży (infertylitas); niepłodność; niepłodność plus dolegliwości bólowe w miednicy małej; torbiel bez dolegliwości - wykryta w badaniu USG i / lub w badaniu ginekologicznym.

Najczęstszym wskazaniem był ból, który wystąpił u 135 chorych - co stanowiło 47,54% całego materiału.

Drugim po względem częstości wskazaniem była torbiel bezobjawowa, którą stwierdzono u 83 chorych - co stanowiło 29,23% badanej grupy.

Diagnostyka niepłodności była wskazaniem u 33 pacjentek, co stanowiło 11,62% badanej grupy.

Najrzadszym wskazaniem była niemożność donoszenia ciąży i niepłodność współistniejąca z bólem, które wystąpiły odpowiednio u 6 i 12 chorych co stanowiło 2,11% i 4,23% grupy badanej (Tabela 1).

Tabela 1. Częstość występowania podstawowych wskazań do zabiegu chirurgicznego, w trakcie którego rozpoznano endometriozę.

l.p.	Wskazanie do zabiegu chirurgicznego	Liczba przypadków	(%)
1.	Ból w miednicy małej	135	47,54
2.	Torbiel bezobjawowa	83	29,23
3.	Niepłodność	33	11,62
4.	Guz w powłokach	15	5,28
5.	Niepłodność + Ból w miednicy małej	12	4,23
6.	Niemożność donoszenia ciąży	6	2,11
	Razem :	284	100,00

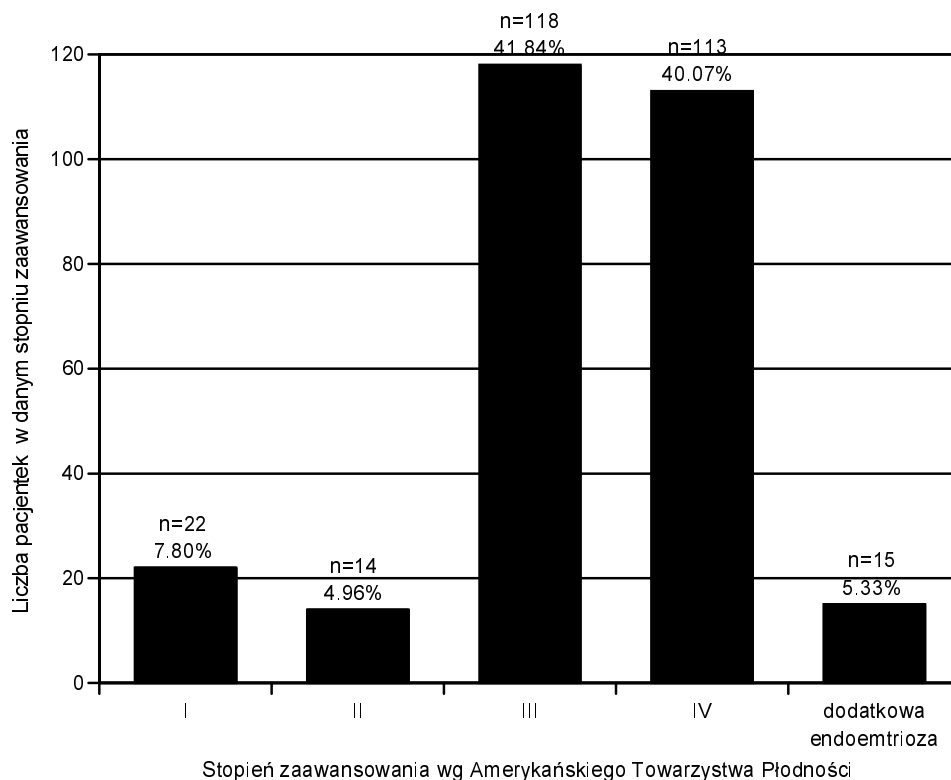
8. Stopień zaawansowania klinicznego, który oceniono według klasyfikacji punktowej Amerykańskiego Towarzystwa Płodności (AFS):

Średnia wartość punktów AFS uzyskanych przez pacjentkę w badanej grupie wynosiła 39,67 pkt (odchylenie standardowe 24,06 pkt). Najmniejsza ilość przyznanych punktów wyniosła 1. a największa 112. W analizowanym materiale wyróżniono cztery stopnie zaawansowania klinicznego endometriozy oraz "endometriozę dodatkową", której lokalizacja nie podlegała ocenie punktowej zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Niepłodności (AFS) z roku 1991. Największą grupę utworzyły pacjentki w stopniu III zaawansowania - 118 chorych, co stanowiło 41,84% całości. Dalej kolejno: u 113 pacjentek wystąpił IV stopień zaawansowania, co stanowiło 40,07% wszystkich chorych, u 22 pacjentek wystąpił I stopień zaawansowania, co stanowiło 7,80% wszystkich chorych. 15 pacjentek z endometriozą występującą w formie guzów powłok skórnych - 5,33% grupy - ujęto pod pojęciem endometriozy dodatkowej.

Najmniejszą grupę stanowiły pacjentki w II stopniu zaawansowania - 14 chorych - 4,96%.

U 2 pacjentek z endometriozą stwierdzono raka jajnika i u nich nie określono stopnia zaawansowania wg AFS (Ryc.5).

Ryc.5. Stopień zaawansowania endometriozy wg. (AFS)



Średnia wartość punktów wg AFS w grupie 22 chorych z I stopniem zaawansowania, wyniosła 3,82 pkt (odchylnie standardowe 0,96 pkt). Najmniejsza liczba uzyskanych punktów w tej grupie wyniosła 1. a największa 5. Średnia wartość punktów wg AFS w grupie 14 chorych z II stopniem zaawansowania wyniosła 8,71 pkt (odchylnie standardowe 2,79 pkt). Najmniejsza liczba uzyskanych punktów w tej grupie wyniosła 6. a największa 14. Średnia wartość punktów wg AFS w grupie 118 chorych z III stopniem zaawansowania wyniosła 28,22 pkt (odchylnie standardowe 7,56 pkt). Najmniejsza liczba uzyskanych punktów wyniosła 16. a największa 40. Średnia wartość punktów wg AFS w grupie 113 chorych z IV stopniem zaawansowania wyniosła 62,44 pkt (odchylnie standardowe 16,75 pkt). Najmniejsza liczba uzyskanych punktów w tej grupie wyniosła 41. a największa 112. (Tabela 2).

Tabela 2. Średnia wartość punktów uzyskanych przez chore w danym stopniu zaawansowania endometriozy.

Zaawansowanie Przedział punktowy	Stopień I (1-5pkt)	Stopień II (6-15pkt)	Stopień III (16-40pkt)	Stopień IV (>40pkt)
Średnia wartość pkt. wg AFS w danym stopniu	3,82	8,71	28,22	62,44

9. Typy morfologiczne endometriozy i ich częstość występowania.

W badanej grupie (n=284) zidentyfikowano trzy typy morfologiczne zmian endometriotycznych. Były to: 1. zmiany cystyczne - torbiele jajników; 2. zmiany niecystyczne - występujące na powierzchni jajników i / lub otrzewnej miednicy małej (włączając otrzewną zatoki Douglasa i omacicze); 3. zmiany guzowate niecystyczne, występujące w powłokach skórnych. W zależności od ich wzajemnej konfiguracji występowania, badaną grupę podzielono na 4 typy morfologiczne endometriozy (tabela 3).

Tabela 3. Częstość występowanie typów morfologicznych endometriozy

Typ morfologiczny endometriozy	Liczba przypadków	(%)
Torbiele	175	61,62
Torbiele + zmiany niecystyczne	59	20,77
Zmiany niecystyczne	35	12,32
Guzy niecystyczne powłok	15	5,28
Razem	284	100,00

Najczęstszym typem morfologicznym endometriozy były zmiany cystyczne w miednicy mniejszej (torbiele endometrialne jajników), które stwierdzono u 175 chorych co stanowiło 61,62% grupy badanej. Drugą grupę pod względem liczebności stanowiły chore z występującymi równoległe zmianami cystycznymi i niecystycznymi w miednicy mniejszej (torbiele + wszczepy) - 59 chorych - 20,77% całości. Wyłącznie niecystyczne zmiany na powierzchni struktur miednicy mniejszej wystąpiły u 35 pacjentek, co stanowiło 12,32% całości. Najrzadziej, bo u 15 chorych, stwierdzano guzy niecystyczne w powłokach - co stanowiło 5,28% grupy badanej.

10. Związek pomiędzy typem morfologicznym endometriozy a wiekiem w momencie rozpoznania oraz liczbą ciąż.

Tabela 4.

Typ morfologiczny endometriozy	n	wiek	Liczba ciąż
Torbiele	175	37,82	1,383
Torbiele + zmiany niecystyczne	59	33,45	0,780
Zmiany niecystyczne	35	29,88	0,426
Guzy niecystyczne powłok	15	34,27	1,670
Razem	284		

Średnia wieku pacjentek, u których stwierdzono wyłącznie torbiele endometrialne jajników wynosiła 37,82 lat, a średnia liczba ciąż w tej grupie 1,383. Kobiety z rozpoznanymi torbielami współistniejącymi ze zmianami niecystycznymi w miednicy mniejszej były młodsze - średnia wieku w momencie rozpoznania wynosiła 33,45 lata oraz rzadziej były w ciąży- średnia liczba ciąż w tej grupie wynosiła 0,78. Najmłodsze były kobiety, u których odnotowano wyłącznie zmiany niecystyczne w miednicy mniejszej. Średni wiek rozpoznania w tej grupie wynosił 29,88 lat. Podobnie średnia liczba ciąż była w tej grupie najniższa i wynosiła 0,426.

Pacjentki z guzami niecystycznymi powłok skórnych wyróżniały się największą liczbą ciąż, a ich średnia wieku wynosiła 34,27 lat. Różnice wieku i liczby ciąż we wszystkich porównywanych typach morfologicznych były statystycznie znamienne.

11. Lokalizacja zmian endometriotycznych.

Najczęstszym miejscem lokalizacji endometriozy w badanej grupie (n=284) był jajnik: 234 przypadki torbieli endometrialnych (82,39%) plus 4 przypadki powierzchniowych zmian ogniskowych (1,41%). Drugim co do częstości miejscem lokalizacji gruczolistości była zatoka Douglasa - 64 przypadki (22,54%), a dalej kolejno : otrzewna - 49 przypadków (17,25%) oraz powłoki skórne - 15 przypadków (5,28%).

Zbiorczą lokalizację zmian endometriotycznych w badanej grupie n=284 przedstawia Tabela 5.

Tabela 5 Lokalizacja endometriozy

Lokalizacja endometriozy	Rodzaj zmiany endometriotycznej	n	(%)
Jajnik - torbiele	cystyczna	234	82,39
zatoka Douglasa	niecystyczna - ogniska/wszczepy	64	22,54
Otrzewna	niecystyczna - ogniska/wszczepy	49	17,25
Powłoki skórne	guzy niecystyczne	15	5,28
Jajnik - ogniska na powierzchni	niecystyczna - ogniska/wszczepy	4	1,41

W grupie 175 pacjentek, u których rozpoznano wyłącznie torbiele endometrialne jajników w 85 przypadkach stwierdzono lewostronną lokalizację torbieli, co stanowiło 48,57% grupy, w 50 przypadkach prawostronną lokalizację torbieli - 28,57% grupy, a w 40 przypadkach torbiele występowały obustronnie - 22,86% grupy (Tabela 6).

Tabela 6. Rozmieszczenie torbieli endometrialnych w grupie pacjentek, u których nie stwierdzono innych zmian endometriotycznych.

Lokalizacja torbieli endometrialnych	n	(%)
Torbiel lewostronna	85	48,57
Torbiel prawostronna	50	28,57
Torbiele obustronne	40	22,86
Razem	175	100,00

W grupie 59 pacjentek, u których torbiele endometrialne współistniały ze zmianami niecystycznymi w miednicy mniejszej, w 28 przypadkach stwierdzono lewostronną lokalizację torbieli, co stanowiło 47,46% grupy, w 17 przypadkach prawostronną lokalizację torbieli - 28,81% grupy, a w 14 przypadkach torbiele występowały obustronnie - 23,73% grupy.

Zmiany niecystyczne towarzyszące torbielom w 27 przypadkach zlokalizowane były w zatoce Douglasa (45,76%), w 21 przypadkach na otrzewnej (35,59%), a w 11 przypadkach zarówno w zatoce Douglasa jak i na otrzewnej łącznie (18,65%) (Tabela 7).

Tabela 7. Rozmieszczenie endometriozy u pacjentek, u których stwierdzono równocześnie torbiele i zmiany niecystyczne.

Lokalizacja torbieli endometrialnych	n	(%)	Lokalizacja zmian niecystycznych	n	(%)
Torbiel lewostronna	28	47,46	zatoka Douglasa	27	45,76
Torbiel prawostronna	17	28,81	Otrzewna	21	35,59
Torbiele obustronne	14	23,73	Otrzewna + zatoka Douglasa	11	18,65
Razem	59	100,00		59	100,00

W grupie 35 pacjentek, u których rozpoznano wyłącznie zmiany niecystyczne, w 14 przypadkach były one zlokalizowane w zatoce Douglasa co stanowiło 40,0% grupy, w 12 przypadkach występowały równolegle w zatoce Douglasa i na otrzewnej - 34,29% grupy, w 5 przypadkach wyłącznie na otrzewnej - 14,29% grupy, a w 4 przypadkach na powierzchni jajników - 11,42% grupy (Tabela 8).

Tabela 8. Rozmieszczenie endometriozy u pacjentek, u których stwierdzono wyłącznie zmiany niecystyczne.

Lokalizacja zmian niecystycznych	n	(%)
zatoka Douglasa	14	40,00
zatoka Douglasa + Otrzewna	12	34,29
Otrzewna	5	14,29
Powierzchnia jajnika	4	11,42
Razem	35	100,00

W grupie 15 pacjentek, u których stwierdzono zmiany guzowate niecystyczne, wszystkie zlokalizowane były w powłokach skórnych.

W 14 przypadkach była to blizna po cięciu cesarskim, a w jednym przypadku blizna po nacięciu krocza. Lokalizację guzów niecystycznych w bliźnie po cięciu cesarskim przedstawia (Tabela 9).

Tabela 9. Lokalizacja guzów endometrialnych w bliźnie po cięciu cesarskim.

Lokalizacja zmian guzowatych niecystycznych względem blizny	n	(%)
Lewa strona	5	35,71
Prawa strona	5	35,71
Po obu stronach (lewa i prawa)	2	14,29
Środek blizny	2	14,29
Razem	14	100,00

W grupie 234 pacjentek z guzami endometrialnymi jajników, u 180 kobiet stwierdzono występowanie torbieli jednostronnych, co stanowiło 76,92% grupy, a u 54 kobiet lokalizację obustronną zmian, co stanowiło 23,08%. W grupie 180 pacjentek z torbielami obejmującymi tylko jeden jajnik, lokalizacja lewostronna wystąpiła u 113 chorych (62,78%), co stanowiło 48,29% grupy, natomiast prawostronną torbiel stwierdzono u 67 chorych - 37,22%. Porównano częstość występowania torbieli lewo i prawostronnych w stosunku do wartości oczekiwanej 50% testem Paerson Chi². Różnice były statystycznie znamienne ($p = 0.000$).

W grupie pacjentek z jednostronnymi torbielami endometrialnymi stwierdzono częstszą lewostronną lokalizację.

12. Współistnienie endometriozy z innymi schorzeniami narządów płciowych.

W grupie 269 chorych z endometriozą najczęstszą współistniejącą patologią narządów płciowych były mięśniaki macicy stwierdzane w 75 przypadkach, co stanowiło 27,88% badanej grupy.

Następnie kolejno: torbiel ciała żółtego w 17 przypadkach (6,32%), torbiel okołojajowodowa w 14 przypadkach (5,20%), torbiel surowicza jajnika również w 14 przypadkach (5,20%), przerost błony śluzowej jamy macicy w 5 przypadkach (1,86%), rak endometrialny jajnika w 4 przypadkach (1,49%), polipy endometrium w 4 przypadkach (1,49%), adenomyosis w 2 przypadkach (0,74%), torbiel śluzowa jajnika w 1 przypadku (0,37%) oraz 1 przypadek macicy dwurożnej (0,37%).

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że w badanym materiale zaobserwano 4 przypadki (1,49%) raka jajnika na podłożu endometrialnym (cystadenocarcinoma endometria) (Tabela 10).

Tabela 10. Współistnienie endometriozy z innymi schorzeniami narządu rodnego w grupie 269 chorych z endometriozą miednicy mniejszej.

l.p.	Patologia towarzysząca - rozpoznanie	Liczba przypadków	(%)
1.	Mięśniaki macicy	75	27,88%
2.	Torbiel ciała żółtego	17	6,32%
3.	Torbiel okołojajowodowa	14	5,20%
4.	Torbiel surowicza jajnika	14	5,20%
5.	Patologiczne rozrosty endometrium	5	1,86%
6.	Rak jajnika	4	1,49%
7.	Polipy endometrium	4	1,49%
8.	Adenomyosis	2	0,74%
9.	Torbiel śluzowa jajnika	1	0,37%
10.	Wady rozwojowe macicy	1	0,37%

13. Rodzaj przeprowadzonej operacji pierwotnej w leczeniu endometriozy.

Najczęściej przeprowadzoną operacją było jednostronne wyluszczenie torbieli endometrialnej, którą wykonano u 84 chorych, co stanowiło 29,58% badanej grupy. Następnymi w kolejności były: operacja usunięcia macicy wraz z przydatkami oraz wycięcie ognisk endometriozy, które wykonano odpowiednio u 45 i 36 chorych, co stanowiło 15,85% i 12,68% badanej grupy.

Najrzadziej wykonano operację obustronnego usunięcia przydatków, tylko u 1 chorej - 0,35% badanej grupy, oraz operację usunięcia macicy wraz z jednostronnym usunięciem przydatków połączoną z wyluszczeniem torbieli (nieendometrialnej) po stronie przeciwległej do usuwanych przydatków, również u 1 chorej - 0,35% badanej grupy.

W badanej grupie 284 chorych przeprowadzono łącznie 15 różnych operacji chirurgicznych (Tabela 11).

Tabela 11. Zabiegi operacyjne wykonane u chorych na endometriozę

lp.	Nazwa operacji pierwotnej	Liczba	(%)
1.	Jednostronne wyłuszczenie torbieli	84	29,58
2.	Usunięcie macicy wraz z przydatkami	45	15,85
3.	Wycięcie ognisk endometriozy	36	12,68
4.	Obustronne wyłuszczenie torbieli	27	9,51
5.	Jednostronne usunięcie przydatków	24	8,45
6.	Wycięcie guza z powłok	15	5,28
7.	Jednostronne wyłuszczenie torbieli + Elektrokoagulacja ognisk	14	4,93
8.	Obustronne wyłuszczenie torbieli ale tylko jedna była endometrialna	13	4,58
9.	Jednostronne usunięcie przydatków + Jednostronne wyłuszczenie torbieli po stronie przeciwnej	8	2,82
10.	Obustronne wyłuszczenie torbieli + Elektrokoagulacja ognisk	4	1,41
11.	Usunięcie macicy wraz z przydatkami + usunięcie sieci + usunięcie wyrostka robaczkowego	4	1,41
12.	Usunięcie macicy wraz z przydatkami + Wycięcie jednostronne przymacicz	4	1,41
13.	Usunięcie macicy oraz przydatków pojednej stronie	4	1,41
14.	Obustronne wycięcie przydatków	1	0,35
15.	Usunięcie macicy wraz z przydatkami po jednej stronie + wyłuszczenie torbieli po stronie przeciwnej	1	0,35
	Razem	284	100,00

14. Częstość rozpoznania endometriozy w zależności od techniki zabiegu operacyjnego.

W badanej grupie 284 chorych z endometriozą, w 204 przypadkach diagnozę postawiono poprzez laparotomię, co stanowiło 71,83% całości, w 65 przypadkach przy użyciu techniki endoskopowej, co stanowiło 22,89%. Inną techniką określono zabiegi usunięcia guzów w obrębie powłok brzusznych. W żadnym z tych przypadków nie dokonano otwarcia jamy brzusznej w celu przeprowadzenia inspekcji narządów miednicy mniejszej (tabela 12).

Tabela 12. Technika zabiegu operacyjnego zastosowana w rozpoznaniu endometriozy.

Technika zabiegu	Liczba przypadków	(%)
Laparotomia	204	71,83
Laparoskopia	65	22,89
Inna	15	5,28
Razem	284	100,00

15. Częstość zastosowania leczenia radykalnego w endometriozie miednicy mniejszej.

Za postępowanie radykalne uznano każdy zabieg chirurgiczny, po którym leczona kobieta pozostawała bez gonad. W grupie 269 pacjentek takie leczenie przeprowadzono u 59 kobiet, co stanowiło 21,93% całości.

16. Rodzaj zastosowanej operacji pierwotnej w zależności od wskazań.

W grupie 15 pacjentek ze zmianami endometrialnymi w powłokach u wszystkich wykonano usunięcie guza w granicach tkanek zdrowych.

Wśród 135 pacjentek z bólem wykonano: u 42 (31,11%) - jednostronne wyłuszczenie torbieli, u 26 (19,26%) - usunięcie macicy wraz z przydatkami, u 15 (11,11%) - jednostronne usunięcie przydatków, u 14 (10,37%) - obustronne wyłuszczenie torbéli endometrialnych, u 7 (5,19%) - jednostronne wyłuszczenie torbieli wraz wycięciem ognisk na otrzewnej, u 7 (5,19%) - jednostronne usunięcie przydatków i wyłuszczenie torbieli endometrialnej po stronie przeciwnej, u 6 (4,44%) - obustronne wyłuszczenie torbieli z tym, że tylko jedna była endometrialna, u 2 (1,48%) - usunięcie macicy wraz z przydatkami i przymacicami, u 2 (1,48%) - obustronne wyłuszczenie torbieli wraz z elektrokoagulacją ognisk na otrzewnej, u 2 (1,48%) - usunięcie macicy wraz z przydatkami, siecią i wyrostkiem robaczkowym (rak jajnika towarzyszący endometriozie).

W grupie 6 pacjentek operowanych z powodu niemożności donoszenia ciąży u 3 (50%) - wyłuszczone jednostronną torbiel endometrialną, a u pozostałych 3 (50%) - wycięto ogniska endometriozy na otrzewnej.

Spośród 33 pacjentek diagnozowanych z powodu niepłodności, u 18 (54,55%) wycięto ogniska endometriozy z otrzewnej, u 6 (18,18%) wyłuszczone jednostronnie

torbiel endometrialną, u 3 (9,09%) wyłuszczone torbiel endometrialną i usunięto ogniska z otrzewnej, u 3 (9,09%) obustronnie wyłuszczone torbiele jajników, u 2 (6,06%) wyłuszczone torbiele po obu stronach, ale tylko jedną z nich była endometrialna, u 1 (3,03%) obustronnie wyłuszczone torbiele i elektrokoagulowano ogniska na otrzewnej.

Wśród 12 pacjentek diagnozowanych w kierunku niepłodności, u których występowały równoległe dolegliwości bólowe w obrębie miednicy mniejszej: u 4 kobiet (33,33%) - wycięto ogniska z otrzewnej, u 3 (25%) - wykonano jednostronne, a u innych 3 (25%) - obustronne wyłuszczenie torbieli endometrialnych, u 1 (8,33%) przeprowadzono jednostronne wyłuszczenie torbieli wraz z elektrokoagulacją ognisk na otrzewnej, a u kolejnej (8,33%) obustronne usunięcie torbieli, w tym jednej endometrialnej.

W grupie 83 pacjentek bez dolegliwości, operowanych z powodu zmian wykrytych badaniem ginekologicznym i/lub w badaniu USG wykonano: u 30 (36,14%) - jednostronne wyłuszczenie torbieli, u 19 (22,89%) - usunięcie macicy wraz z przydatkami, u 9 (10,84%) - jednostronne usunięcie przydatków, u 7 (8,43%) - obustronne wyłuszczenie torbieli endometrialnych, u 4 (4,82%) - obustronne wyłuszczenie torbieli w tym jednej endometrialnej, u 3 (3,61%) - usunięcie macicy wraz z przydatkami po jednej stronie, u 3 (3,61%) - jednostronne wyłuszczenie torbieli wraz z elektrokoagulacją ognisk na otrzewnej, u 2 (2,41%) - usunięcie macicy wraz z przydatkami, siecią i wyrostkiem robaczkowym (przypadki z towarzyszącym rakiem jajnika), u 2 (2,41%) - usunięcie macicy wraz z przydatkami i przymacicami po jednej stronie, u 1 (1,20%) - jednostronne usunięcie przydatków i wyłuszczenie torbieli endometrialnej po stronie przeciwnej, u 1 (1,20%) - obustronne usunięcie przydatków, u 1 (1,20%) - usunięcie macicy wraz z przydatkami po jednej stronie i wyłuszczenie torbieli endometrialnej po stronie zachowanych przydatków, u 1 (1,20%) - obustronne wyłuszczenie torbieli wraz z elektrokoagulacją ognisk na otrzewnej (Tabela 13).

Tabela 13. Operacja pierwotna w poszczególnych wskazaniach

Razem	Guz w powłokach	Ból	Inferilitas	Nieplodność	Nieplodność +ból	Bez dolegliwości	Operacja pierwotna	%
15	15	0	0	0	0	0	Excisio tumoris tegmenti	5,28
84	0	42	3	6	3	30	Enucleatio cystis ovari UNI	29,58
13	0	6	0	2	1	4	Enucleatio cystes Bil (t.endo + t. Inna)	4,58
27	0	14	0	3	3	7	Enucleatio cystes Bil	9,51
24	0	15	0	0	0	9	Adnexectomia UNI	8,45
8	0	7	0	0	0	1	Adnexectomia UNI + Enucleatio cystis UNI contrlateral.	2,82
1	0	0	0	0	0	1	Adnexectomia BIL	0,35
45	0	26	0	0	0	19	Exstirpatio uteri cum adnexis BIL	15,85
4	0	2	0	0	0	2	Exstirpatio uteri cum adnexis bil + parametri UNI	1,41
4	0	1	0	0	0	3	Exstirpatio uteri cum adnexis UNI	1,41
1	0	0	0	0	0	1	Exstirpatio uteri cum adn. UNI+enucleatio cystis contrlateral	0,35
36	0	11	3	18	4	0	Excisio foci endometriosis	12,68
14	0	7	0	3	1	3	Enucleatio cystis ovari UNI+Elektrokoagulatio foci	4,93
4	0	2	0	1	0	1	Enucleatio cystes BIL+Elektrokoagulatio foci	1,41
4	0	2	0	0	0	2	Exstir bil + Omentectomia + appendectomia (ca ov.)	1,41
284	15	135	6	33	12	83	Razem	100,00

II. Kliniczna ocena endometriozy w grupie pacjentek ze wznową

Ponowna interwencja chirurgiczna, z powodu objawów endometriozy miednicy mniejszej, wystąpiła u 30 pacjentek, co stanowiło 11,15% badanej grupy.

1. Związek pomiędzy wiekiem rozpoznania a wznową w endometriozie.

Średni wiek rozpoznania endometriozy u pacjentek ze wznową wynosił 32,57 lat (odchylenie standardowe 6,48 lat), podczas gdy w grupie pozostałych kobiet wynosił 36,06 lat (odchylenie standardowe 8,44 lat). Różnica jest znamienna statystycznie. Porównano średnie testem t-Studenta. Różnica była znamienna statystycznie. Wznowa wystąpiła częściej u tych pacjentek, u których endometriozę rozpoznano w młodszym wieku (Tabela 14).

2. Związek pomiędzy liczbą ciąż a wznową w endometriozie.

Średnia liczba ciąż u pacjentek ze wznową endometriozy wynosiła 1,16 ciąż (odchylenie standardowe 1,18 ciąż), podczas gdy u pozostałych chorych miała wartość 1,10 (odchylenie standardowe 1,32 ciąż). Porównano średnie testem t-Studenta. Różnice nie były znamienne statystycznie. Pacjentki ze wznową nie różnią się od pozostałych pod względem liczby ciąż (Tabela 14).

3. Związek pomiędzy masą ciała a wznową w endometriozie.

Średnia masa ciała kobiet ze wznową endometriozy wynosiła 63,27 kg (odchylenie standardowe 12,17 kg), podczas gdy średnia masa ciała pozostałych chorych wynosiła 62,63 kg (odchylenie standardowe 12,37). Porównano średnie testem t-Studenta. Jest to różnica nieznamienna statystycznie. Pacjentki, u których wystąpiła wznowa, nie różnią się od pozostałych masą ciała (Tabela 14).

4. Związek pomiędzy wzrostem a wznową w endometriozie.

Średni wzrost pacjentek ze wznową endometriozy wynosił 163,9 cm (odchylenie standardowe 4,44 cm). Średni wzrost pozostałych chorych wynosił 165,42 cm. Porównano średnie testem t-Studenta. Różnice nie były znamienne statystycznie. Pacjentki, u których wystąpiła wznowa, nie różnią się od pozostałych wzrostem (Tabela 14).

5. Związek pomiędzy wiekiem menarche a wznową w endometriozie.

Średni wiek menarche u kobiet ze wznową endometriozy wynosił 13,17 lat (odchylenie standardowe 1,23 lat). Pozostałe kobiety rozpoczynały miesiączkę mając średnio 13,31 lat (odchylenie standardowe 1,39). Porównano średnie testem t-Studenta. Różnica była nieznamienna statystycznie. Pacjentki, u których wystąpiła wznowa, nie różnią się od pozostałych wiekiem menarche (Tabela 14).

6. Związek pomiędzy długością cyklu miesięczkowego a wznową w endometriozie.

Średnia długość cyklu miesięcznego u kobiet ze wznową wynosiła 26,83 dni (odchylenie standardowe 5,74 dnia). Cykl miesięczny pozostałych kobiet średnio trwał 25,20 dni (odchylenie standardowe 8,45 dnia). Porównano średnie testem t-Studenta. Różnice nie były znamienne statystycznie. Pacjentki, u których wystąpiła wznowa, nie różnią się od pozostałych długością cyklu miesięczkowego (Tabela 14).

7. Związek pomiędzy liczbą dni krwawienia miesięczkowego a wznową w endometriozie.

Średnia liczba dni krwawienia miesięczkowego u kobiet ze wznową wynosiła 5,77 dni (odchylenie standardowe 1,74 dnia). U pozostałych chorych krwawienie miesięczne trwało średnio 5,12 dni (odchylenie standardowe 2,15 dnia). Porównano średnie testem t-Studenta. Nie była to różnica znamienne statystycznie. Pacjentki, u których wystąpiła wznowa, nie różnią się od pozostałych liczbą dni krwawienia miesięczkowego w cyklu (Tabela 14).

8. Związek pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego oraz rozkurczowego) a wznową w endometriozie.

U chorych ze wznową endometriozy średnia wartość ciśnienia skurczowego wyniosła 117,67 mm Hg (odchylenie standardowe 11,04 mm Hg) a rozkurczowego 76,5 mm Hg (odchylenie standardowe 10,76 mm Hg). U pozostałych ciśnienie skurczowe miało średnią wartość 121,67 mmHg (odchylenie standardowe 11,043 mmHg) a ciśnienie rozkurczowe 78,74 mmHg (odchylenie standardowe 11,00 mmHg). Porównano średnie testem t-Studenta. Różnice w porównywanych grupach nie były statystycznie znamienne. Pacjentki, u których wystąpiła wznowa, nie różnią

się od pozostałych wartościami ciśnień skurczowego i rozkurczowego krwi (Tabela 14).

9. Związek pomiędzy wznową a średnią wartością punktów wg Amerykańskiego Towarzystwa Płodności (AFS) uzyskanych w trakcie rozpoznania.

Średnia liczba punktów AFS uzyskanych w trakcie operacji pierwotnej przez pacjentki, u których wystąpiła wznowa, wynosiła 38,92 pkt (odchylenie standardowe 23,95 pkt), podczas gdy wartość średnia punktów u pozostałych chorych wyniosła 39,75 pkt (odchylenie standardowe 24,12 pkt). Różnice nie były znamienne statystycznie. Pacjentki, u których wystąpiła wznowa, nie różnią się od pozostałych średnią ilością punktów wg AFS uzyskanych w trakcie zabiegu pierwotnego, a tym samym stopniem zaawansowania endometriozy.

10. Związek pomiędzy postępowaniem radykalnym w trakcie operacji pierwotnej a wznową endometriozy.

W grupie 30 pacjentek ze wznową, u 2 chorych przeprowadzono zabieg radykalny (w efekcie którego, w miednicy małej nie pozostawiono gonad), co stanowi 6,67% zabiegów pierwotnych w grupie oraz 3,39% wszystkich operacji radykalnych.

W grupie 239 pozostałych pacjentek zabieg radykalny wykonano u 57 kobiet, co stanowi 23,85% operacji pierwotnych w grupie i 96,61% wszystkich operacji radykalnych. Były to różnice znamienne statystycznie. Pacjentki, u których wystąpiła wznowa rzadziej były operowane radykalnie (Tabela 14).

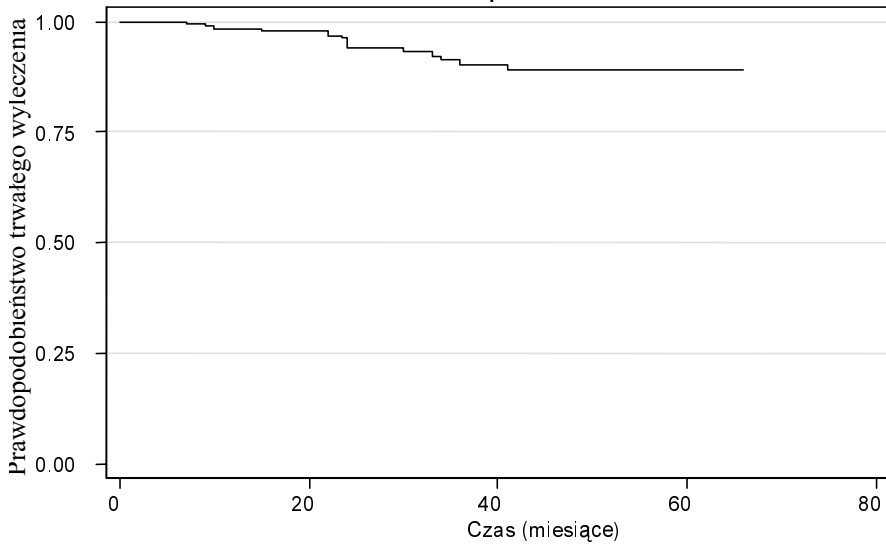
Wykreślono krzywe ryzyka wystąpienia wznowy w czasie obserwacji metodą Kaplana-Meiera.

Porównano czas do wznowy w grupach kobiet leczonych radykalnie i nieradykalnie z zastosowaniem testu logrank.

Przebieg krzywych Kaplana Meiera wykazuje znamienne statystycznie różnice dla pacjentek leczonych radykalnie i nieradykalnie ($p=0.0455$).

Czas do wznowy u pacjentek leczonych radykalnie jest dłuższy niż u chorych, u których postępowano nieradykalnie.

Rys. 1 Krzywa czasu do wznowy endometriozy.



Rys 2 Czas do wznowy endometriozy w zależności od radykalizmu postępowania.

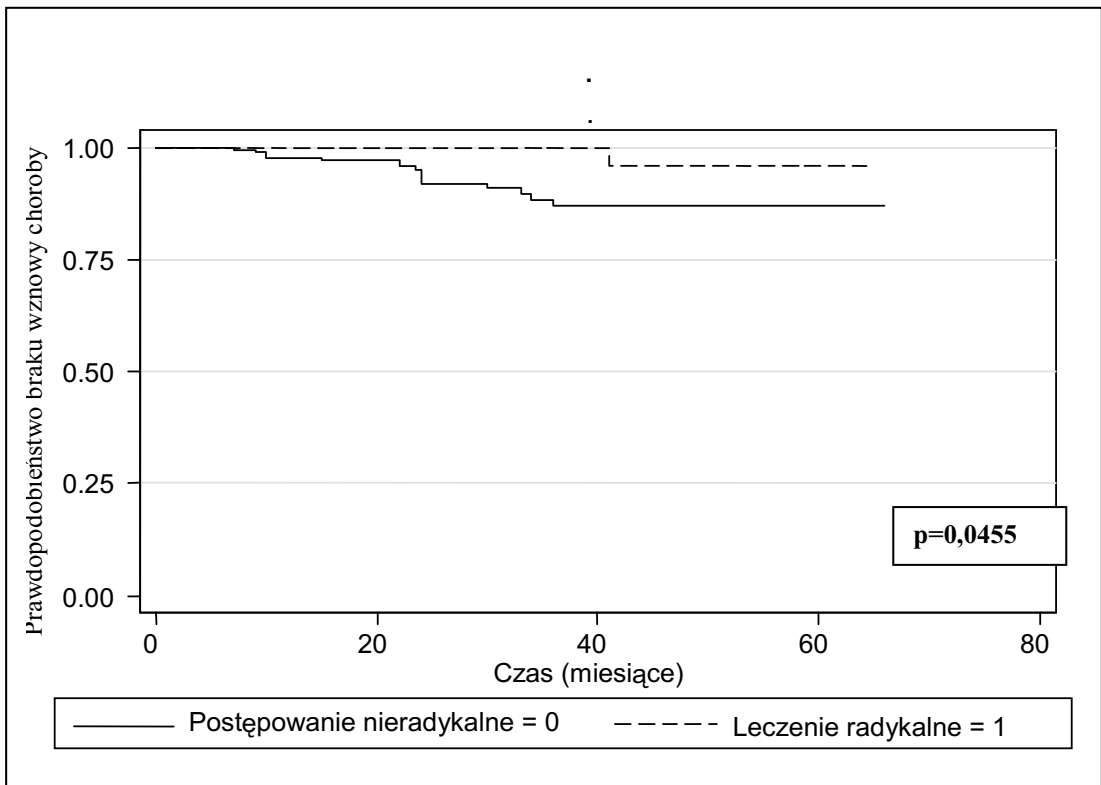


Tabela 14. Porównanie cech klinicznych pacjentek ze wznową z cechami klinicznymi pacjentek bez nawrotu endometriozy w okresie obserwacji

Cecha kliniczna	WZNOWA N=30	POZOSTAŁE N=239	Metoda statystyczna	P
Wiek rozpoznania* (lata) Wartość średnia.	32,57	36,06	Test t-Studenta	0,029
Liczba ciąż Wartość średnia.	1,111	1,105	Test t-Studenta	0,805
Masa ciała (kg) Wartość średnia.	63,267	62,626	Test t-Studenta	0,789
Wzrost (cm) Wartość średnia.	163,90	165,42	Test t-Studenta	0,174
Wiek menarche (lata) Wartość średnia.	13,167	13,305	Test t-Studenta	0,603
Długość cyklu (dni) Wartość średnia.	26,833	25,197	Test t-Studenta	0,303
Liczba dni krwawienia Wartość średnia.	5,77	5,12	Test t-Studenta	0,1180
Ciśnienie skurczowe (mmHg) Wartość średnia.	117,667	121,674	Test t-Studenta	0,169
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg) Wartość średnia.	76,50	78,74	Test t-Studenta	0,293
Liczba punktów AFS uzyskana podczas zabiegu pierwotnego (pkt)Wartość średnia.	38,929	39,757	Test t-Studenta	0,864
Pierwotne postępowanie radykalne* odsetki	6,67(%)	23,85(%)	TestPearson χ^2	0,032

*różnice statystycznie znamienne

11. Związek pomiędzy typem morfologicznym endometriozy stwierdzanym podczas operacji pierwotnej a wznową choroby.

W grupie 30 pacjentek ze wznową endometriozy w trakcie operacji pierwotnej stwierdzono: u 14 kobiet - torbiele endometrialne jajników, co stanowiło 46,67% grupy, u 12 kobiet - torbiele współistniejące ze zmianami niecystycznymi, co stanowiło 40% grupy oraz u 4 kobiet - wyłącznie zmiany niecystyczne, co stanowiło 13,33% grupy.

Spośród 175 wszystkich pacjentek, u których w trakcie operacji pierwotnej stwierdzono występowanie wyłącznie torbieli endometrialnych, wznowa choroby wystąpiła u 14 - co stanowiło 8% grupy oraz 46,67% wszystkich wznów w okresie obserwacji.

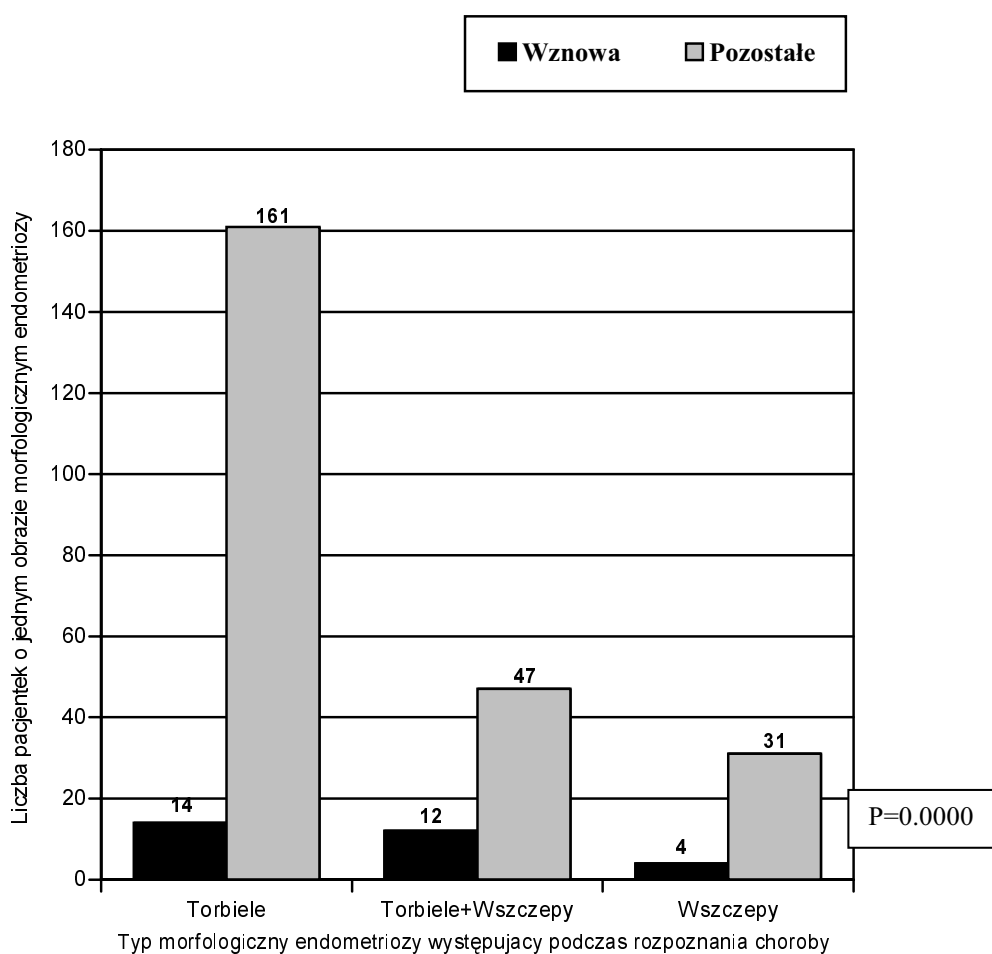
Spośród 35 wszystkich pacjentek, u których w trakcie operacji pierwotnej stwierdzono występowanie wyłącznie wszczepów endometriotycznych, wznowa objawowa wystąpiła u 4 - co stanowiło 11,43% oraz 13,33% wszystkich wznów.

Spośród 59 wszystkich pacjentek, u których w trakcie operacji pierwotnej stwierdzono występowanie torbiele endometrialnych współistniejących z wszczepami endometriotycznymi na otrzewnej, wznowa objawowa wystąpiła u 12 kobiet, co stanowiło 20,34% grupy i 40% wszystkich przypadków wznowy choroby.

Porównano częstości występowania wznów w poszczególnych typach morfologicznych endometriozy występujących podczas leczenia pierwotnego przy pomocy Testu Pearson χ^2 . Najczęściej konieczność ponownej interwencji chirurgicznej występowała u pacjentek, u których w trakcie leczenia pierwotnego stwierdzono torbiele endometrialne, współistniejące ze zmianami niecystycznymi.

Częstość występowania wznowy endometriozy w grupie kobiet, u których stwierdzono wyłącznie torbiele endometrialne nie różniła się statystycznie od częstości nawrotu choroby w grupie pacjentek, u których stwierdzono wyłącznie zmiany niecystyczne (Ryc.6).

Ryc.6. Typ morfologiczny endometriozy miednicy mniejszej



III. Kliniczna ocena endometriozy w grupie niepłodnych kobiet

W grupie 269 kobiet z endometriozą miednicy małej, niepłodnych było 45 chorych, co stanowiło 16,73% grupy.

1. Związek pomiędzy wiekiem rozpoznania endometriozy a niepłodnością.

Średni wiek rozpoznania endometriozy u niepłodnych kobiet wynosił 29,91 lat (odchylenie standardowe 4,29 lat), podczas gdy średnia wieku rozpoznania choroby wynosiła 36,83 lat (odchylenie standardowe 8,45 lat). Porównano obie średnie stosując test Wilcoxona. Różnice były znamienne statystycznie (Tabela 15).

2. Związek pomiędzy masą ciała a niepłodnością.

Średnia masa ciała kobiet niepłodnych z endometriozą wynosiła 59,04 kg (odchylenie standardowe 9,53 kg), natomiast średnia masa ciała pozostałych chorych wynosiła 63,43 kg (odchylenie standardowe 12,70 kg). Porównano średnie stosując test Wilcoxona. Różnice były statystycznie znamienne. Masa ciała kobiet niepłodnych z endometriozą jest niższa od masy ciała pozostałych kobiet w badanej grupie (Tabela 15).

3. Związek pomiędzy wzrostem a niepłodnością.

Średni wzrost kobiet niepłodnych z endometriozą wynosił 166,69 cm (odchylenie standardowe 4,72 cm), podczas gdy średni wzrost pozostałych chorych wyniósł 164,96 cm (odchylenie standardowe 5,92 cm). Porównano średnie stosując test Wilcoxona. Różnice we wzroście nie były znamienne statystycznie. Wzrost kobiet niepłodnych z endometriozą nie różni się od wzrostu pozostałych chorych (Tabela 15).

4. Związek pomiędzy wiekiem menarche a niepłodnością.

Średni wiek menarche w grupie kobiet niepłodnych z endometriozą wynosił 13,38 lat (odchylenie standardowe 1,13 lat). Średnia wieku menarche u pozostałych chorych wyniosła 13,27 lat (odchylenie standardowe 1,42 lat). Porównano średnie stosując test t-Studenta. Różnice nie były znamienne statystycznie. Wiek menarche kobiet niepłodnych nie różnił się od wieku pierwszej miesiączki u pozostałych chorych (Tabela 15).

5. Związek pomiędzy regularnością cyklu miesięcznego a niepłodnością.

W grupie kobiet niepłodnych z endometriozą regularnie miesiączkowało 39 pacjentek, co stanowi 86,67% niepłodnych i 15,92% wszystkich miesiączkujących regularnie (n=245). W grupie pozostałych chorych regularne miesiączki wystąpiły u 206 kobiet, co stanowiło 91,96% miesiączek w grupie i 84,08% miesiączkujących regularnie. Odsetki w obu grupach porównano stosując Test Pearson chi². Różnice nie były znamienne statystycznie. Charakter cyklu u kobiet niepłodnych z endometriozą nie wykazywał istotnych różnic w stosunku do cyklu pozostałych chorych (Tabela 15).

6. Związek pomiędzy długością cyklu a niepłodnością.

Średnia długość cyklu u kobiet niepłodnych z endometriozą wynosiła 24,82 dni (odchylenie standardowe 10,00 dnia), a u pozostałych chorych 25,49 dnia (odchylenie standardowe 7,82 dnia). Porównano średnie stosując test t-Studenta. Różnice nie były statystycznie znamienne (Tabela 15).

7. Związek pomiędzy liczbą dni krwawienia miesięczkowego a niepłodnością.

Średnia liczba dni krwawienia u kobiet niepłodnych z endometriozą wyniosła 5,27 dni (odchylenie standardowe 2,43 dnia), a u pozostałych chorych 5,18 dnia (odchylenie standardowe 2,05 dnia). Porównano średnie stosując test t-Studenta. Różnice nie były znamienne statystycznie (Tabela 15).

8. Związek pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego krwi a niepłodnością.

W grupie kobiet niepłodnych z endometriozą średnia wartość ciśnienia skurczowego wynosiła 114,67 mmHg (odchylenie standardowe 9,38 mmHg), a rozkurczowego 73,44 mmHg (odchylenie standardowe 8,78 mmHg). U pozostałych chorych średnia wartość ciśnienia skurczowego wynosiła 122,55 mmHg (odchylenie standardowe 15,63 mmHg), a rozkurczowego 79,51 mmHg (odchylenie standardowe 11,14 mmHg). Porównano średnie stosując test Wilcoxon. Różnice w obu kategoriach ciśnień były znamienne statystycznie (Tabela 15).

9. Związek pomiędzy punktacją Amerykańskiego Towarzystwa Płodności (AFS) a niepłodnością.

Średnia liczba punktów AFS uzyskanych w trakcie rozpoznania w grupie kobiet niepłodnych z endometriozą wynosiła 20,58 (odchylenie standardowe 20,32 pkt). Średnia liczba punktów AFS przyznanych w trakcie rozpoznania choroby w grupie pozostałych kobiet wynosiła 43,54 (odchylenie standardowe 22,92 pkt). Porównano średnie stosując test t-Studenta. Różnice były znamienne statystycznie.

W grupie kobiet niepłodnych średnia liczba punktów AFS była znacząco niższa od średniej liczby punktów AFS uzyskanych przez pozostałych chore (Tabela 15).

10. Związek pomiędzy występowaniem torbieli endometrialnych a niepłodnością.

W grupie 45 pacjentek niepłodnych z endometriozą zmiany torbielowe jajników wystąpiły u 23 kobiet, co stanowiło 51,11% grupy i 9,83% wszystkich chorych z torbielami endometrialnymi.

W grupie 224 pozostałych pacjentek z endometriozą zmiany torbielowe jajników wystąpiły u 211 kobiet, co stanowiło 94,20% grupy i 90,17% wszystkich chorych z torbielami endometrialnymi. Odsetki w obu grupach porównano stosując Test Pearson χ^2 . Różnice były znamienne statystycznie (Tabela 15).

11. Związek pomiędzy występowaniem wszczepów endometriotycznych a niepłodnością.

W grupie 45 pacjentek niepłodnych z endometriozą wszczepy endometriotyczne wystąpiły u 33 kobiet, co stanowiło 73,33% grupy i 35,11% wszystkich chorych z wszczepami.

W grupie 224 pozostałych pacjentek z endometriozą zmiany niecystyczne wystąpiły u 62 kobiet, co stanowiło 27,68% grupy i 64,89% wszystkich chorych z wszczepami endometriotycznymi. Odsetki w obu grupach porównano stosując Test Pearson χ^2 . Różnice były znamienne statystycznie (Tabela 15).

12. Związek pomiędzy wcześniejszym zabiegiem operacyjnym a niepłodnością.

Wśród 269 pacjentek z endometriozą miednicy małej wcześniejszy zabieg operacyjny przeprowadzono u 44 kobiet, co stanowiło 16,36% całej grupy.

W grupie 45 pacjentek niepełnych z endometriozą, przed rozpoznaniem choroby operowane były 3 kobiety, co stanowiło 6,67% grupy i 6,82% grupy wszystkich kobiet operowanych przed rozpoznaniem endometriozy (n=44).

W grupie 225 pozostałych chorych, wcześniejszy zabieg operacyjny wykonano u 41 kobiet, co stanowiło 18,22% tej grupy i 93,18% grupy wszystkich kobiet operowanych przed rozpoznaniem endometriozy (n=44). Częstości porównano stosując Test Pearson χ^2 . Różnice były znamienne statystycznie (Tabela 15).

Tabela 15. Porównanie cech klinicznych niepełnych i pozostałych kobiet z endometriozą.

Cecha kliniczna	Niepełne N=45	Pozostałe N=224	Metoda statystyczna	P
Wiek rozpoznania(lata)* Wartość średnia.	29,91	36,83	test Wilcoxona	0,0000
Masa ciała (kg)* Wartość średnia.	59,044	63,431	test Wilcoxona	0,015
Wzrost (cm) Wartość średnia.	166,689	164,960	test Wilcoxona	0,064
Wiek menarche (lata) Wartość średnia.	13,378	13,272	Test t-Studenta	0,640
Regularne cykle miesięczne (odsetek)	86,67(%)	91,96(%)	Test Pearson χ^2	0,255
Długość cyklu (dni) Wartość średnia.	24,822	25,491	Test t-Studenta	0,619
Liczba dni krwawienia Wartość średnia.	5,267	5,183	Test t-Studenta	0,809
Ciśnienie skurczowe (mmHg)* Wartość średnia.	114,667	122,545	test Wilcoxona	0,0006
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)* Wartość średnia.	73,444	79,509	test Wilcoxona	0,0007
Liczba punktów AFS uzyskana podczas zabiegu pierwotnego (pkt.) Wartość średnia.*	20,578	43,541	Test t-Studenta	0,0000
Występowanie torbieli endometrialnych (odsetek)*	51,11 (%)	94,20 (%)	Test Pearson χ^2	0,0000
Występowanie zmian niecystycznych (odsetek)*	73,33 (%)	27,68 (%)	Test Pearson χ^2	0,0000
Laparotomia przed rozpoznaniem endometriozy (odsetek)*	6,67 (%)	18,67 (%)	Test Pearson χ^2	0,054

* różnica znamienna statystycznie

13. Związek pomiędzy typem morfologicznym endometriozy a niepłodnością

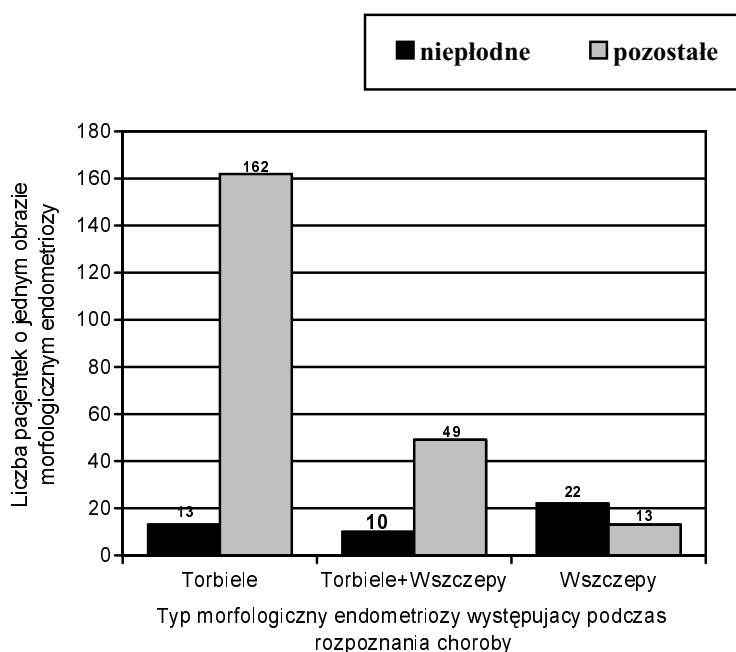
Wśród 175 pacjentek z torbielami endometrialnymi jajników, niepłodnych było 13 kobiet, co stanowiło 7,43% grupy i 28,89% grupy wszystkich niepłodnych z endometriozą (n=45).

Wśród 35 pacjentek ze zmianami niecystycznymi, niepłodne były 22 kobiety, co stanowiło 62,86% grupy i 48,89% wszystkich niepłodnych z endometriozą (n=45).

Wśród 59 pacjentek, u których stwierdzono torbiele endometrialne współistniejące ze zmianami niecystycznymi, niepłodnych było 10 kobiet, co stanowiło 16,95% grupy i równocześnie 22,22% wszystkich niepłodnych z endometriozą (n=45). Odsetki porównano stosując Test Pearson χ^2 . Różnice były znamienne statystycznie.

U niepłodnych pacjentek z endometriozą (n=45) najczęściej występowały niecystyczne zmiany endometriotyczne - 48,89% grupy, dalej kolejno: wyłącznie torbiele endometrialne - 28,89%, oraz wszczyepy otrzewnowe współistniejące z torbielami endometrialnymi - 22,22% grupy (Ryc.7).

Ryc.7. Typ morfologiczny endometriozy miednicy małej



14. Porównanie średnicy torbieli endometrialnych u płodnych i niepłodnych kobiet

W grupie niepłodnych pacjentek z endometriozą (n=45) torbiele endometrialne stwierdzono u 23 kobiet (51%): 13 przypadków, u których występowały wyłącznie

torbiele, oraz 10 przypadków z torbielami współistniejącymi równolegle ze zmianami niecystycznymi.

U kobiet niepełnych średnia wartość średnicy jednostronnej torbieli endometrialnej zlokalizowanej po stronie lewej (n=12) wyniosła 3,88 cm (odchylenie standardowe 2,41 cm), po stronie prawej (n=4) - 2,25 cm (odchylenie standardowe 1,7 cm), podczas gdy wartości średnie średnic torbieli u pozostałych kobiet wynosiły odpowiednio 5,22 cm (odchylenie standardowe 2,57 cm) dla lewej (n=98) i 5,75 cm (odchylenie standardowe 2,2 cm) - dla prawej strony (n=63). Porównano średnie wartości średnic torbieli stosując test Wilcoxon. Różnice były znamienne statystycznie. U kobiet niepełnych, u których stwierdzono obustronne torbiele endometrialne (n=7) średnia wartość średnicy torbieli zlokalizowanej po stronie lewej wyniosła 3,21 cm (odchylenie standardowe 3,51 cm), po stronie prawej 3,14 cm (odchylenie standardowe 2,5 cm), podczas gdy wartości średnie średnic torbieli obustronnych u pozostałych kobiet (n=46) wynosiły odpowiednio 5,50 cm (odchylenie standardowe 2,01 cm) dla lewej i 5,12 cm (odchylenie standardowe 2,47 cm) - dla prawej strony. Porównano średnie stosując test Wilcoxon. Różnice również były statystycznie znamienne. Torbiele endometrialne występujące u kobiet niepełnych miały w każdej z możliwych lokalizacji mniejszą średnicę od średnicy torbieli endometrialnych spotykanych u pozostałych chorych (Tabela 16).

Tabela 16. Porównanie średnicy torbieli endometrialnych u pełnych i niepełnych kobiet.

Lokalizacja torbieli endometrialnej		NIEPEŁDNE		POZOSTAŁE		Metoda statystyczna	p
		liczba (n)	średnica (cm)	liczba (n)	średnica (cm)		
Lewa strona dla jednostronnych		12	3,875	98	5,224	test Wilcoxon	0,046
Prawa strona dla jednostronnych		4	2,250	63	5,753	test Wilcoxon	0,0030
dla obustronnych	Lewa strona	7	3,214	46	5,500	test Wilcoxon	0,0052
	Prawa strona		3,142		5,120	test Wilcoxon	0,0443
RAZEM		23		207			
Wartość średnia			3,121		5,400		

15. Porównanie wieku niepłodnych z torbielami endometrialnymi do wieku pozostałych niepłodnych z endometriozą.

Średni wiek chorych niepłodnych z torbielami endometrialnymi jajników (n=23) wynosił 32,65 lat (odchylenie standardowe 4,94 lat), podczas gdy średni wiek pozostałych niepłodnych (n=22) wynosił 28,88 lat (odchylenie standardowe 3,08 lat). Porównano obie średnie stosując test Wilcoxon. Różnice były znamienne statystycznie. Wiek pacjentek niepłodnych, u których wystąpiły torbiele endometrialne jajników, jest znacząco wyższy od wieku pozostałych niepłodnych z endometriozą.

IV. Porównanie cech klinicznych pacjentek, u których stwierdzono wyłącznie torbiele endometrialne jajników, z cechami klinicznymi pacjentek z endometriozą niecystyczną miednicy mniejszej.

1. Wiek rozpoznania, a typ morfologiczny endometriozy: torbiele / wszczepy.

Średnia wieku pacjentek, u których rozpoznano endometriozę występującą w postaci torbieli endometrialnych, wyniosła 37,82 lata (odchylenie standardowe 8,40 lat). Średnia wieku pacjentek, u których rozpoznano endometriozę występującą w postaci zmian niecystycznych, wyniosła 29,89 lat (odchylenie standardowe 4,42 lata). Porównano obie średnie stosując test Wilcoxon. Różnice były znamienne statystycznie (Tabela 17).

2. Masa ciała chorych, a typ morfologiczny endometriozy: torbiele / wszczepy.

Średnia masa ciała pacjentek z torbielami jajników wyniosła 64,51 kg (odchylenie standardowe 13,29 kg), a pacjentek z wszczepami - 60,43 kg (odchylenie standardowe 10,45 kg). Porównano średnie stosując test t-Studenta. Różnice nie były znamienne statystycznie (Tabela 17).

3. Wzrost chorych, a typ morfologiczny endometriozy: torbiele / wszczepy.

Średni wzrost pacjentek z torbielami endometrialnymi wynosił 165,26 cm (odchylenie standardowe 5,85 cm), a pacjentek ze zmianami niecystycznymi - 166,06 cm (odchylenie standardowe 4,67 cm). Porównano średnie stosując test t-Studenta. Różnice nie były znamienne statystycznie (Tabela 17).

4. Liczba ciąży, a typ morfologiczny endometriozy: torbiele / wszczepy.

Średnia liczba ciąży u pacjentek z torbielami endometrialnymi wynosiła 1,383 (odchylenie standardowe 1,35), podczas gdy pacjentek ze zmianami niecystycznymi 0,426 (odchylenie standardowe 0,85). Porównano obie średnie stosując testy Wilcoxon. Różnice były znamienne statystycznie (Tabela 17).

5. Wiek menarche a typ morfologiczny endometriozy : torbiele/wszczepy.

Średni wiek menarche pacjentek z torbielami endometrialnymi wynosił 13,32 lat (odchylenie standardowe 1,33 lat), a u pacjentek z wszzczepami 13,37 lat (odchylenie standardowe 1,52 lat). Porównano średnie stosując test t-Studenta. Różnice nie były znamienne statystycznie (Tabela 17).

6. Regularność cyklu miesięcznego a typ morfologiczny endometriozy: torbiele/wszczepy.

Wśród 175 pacjentek z torbielami, regularnie miesiączkowało 161 kobiet, co stanowiło 92% grupy i 83,85% wszystkich regularnie miesiączkujących. Wśród 35 pacjentek ze zmianami niecystycznymi, regularnie miesiączkowało 31 kobiet, co stanowiło 88,57 grupy i 16,15% wszystkich regularnie miesiączkujących. Porównano odsetki stosując test Pearson χ^2 . Różnice nie były znamienne statystycznie (Tabela 17).

7. Długość cyklu a typ morfologiczny endometriozy : torbiele/wszczepy.

Średnia długość cyklu pacjentek z torbielami wynosiła 25,61 dni (odchylenie standardowe 7,83 dnia), a u pacjentek z wszzczepami 25,11 dni (odchylenie standardowe 9,38). Porównano średnie stosując test t-Studenta. Różnice nie były znamienne statystycznie ($p=0,7407$).

8. Liczba dni krwawienia miesięczkowego a typ morfologiczny endometriozy: torbiele/wszczepy.

Średnia liczba dni krwawienia u kobiet torbielami endometrialnymi wyniosła 5,29 dni (odchylenie standardowe 2,08 dnia), a u chorych z wszzczepami endometriotycznymi 5,17 dni (odchylenie standardowe 2,41 dnia). Porównano średnie stosując test t-Studenta. Różnice nie były znamienne statystycznie.

9. Związek pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego i rozkurczowego), a typem morfologicznym endometriozy: torbiele / wszczyepy.

Średnia wartość ciśnienia skurczowego u pacjentek z torbielami endometrialnymi wyniosła 122,6 mmHg (odchylenie standardowe 16,54 mmHg), a u pacjentek ze zmianami niecystycznymi 114,86 mmHg (odchylenie standardowe 12,28 mmHg). Porównano średnie stosując test t-Studenta. Różnice były znamienne statystycznie $p=0,0093$. Średnia wartość ciśnienia rozkurczowego u pacjentek z torbielami wyniosła 79,20 mmHg (odchylenie standardowe 11,58 mmHg), a u pacjentek ze zmianami niecystycznymi 73,86 mmHg (odchylenie standardowe 9,56 mmHg). Porównano średnie stosując test t-Studenta. Różnice były znamienne statystycznie ($p=0,0112$) (Tabela 17).

Tabela 16. Porównanie cech klinicznych kobiet, u których stwierdzono wyłącznie torbiele endometrialne, z cechami klinicznymi kobiet z endometriozą niecystyczną.

Cecha kliniczna	Torbiele N=175	Wszczyepy N=35	Metoda statystyczna	p
Wiek rozpoznania(lata)* Wartość średnia.	37,82	29,88	t-Student,	0,0000
Masa ciała (kg) Wartość średnia.	64,51	60,43	t-Studenta,	0,0886
Wzrost (cm) Wartość średnia.	165,26	166,06	t-Studenta,	0,4505
Liczba ciąż* Wartość średnia	1,383	0,426	t-Studenta,	0,0001
Wiek menarche (lata) Wartość średnia.	13,32	13,37	Test t-Studenta	0,838
Regularne cykle miesięczne (liczba i odsetek)	n=161 92 (%)	n=31 88,57(%)	TestPearson χ^2	0,508
Długość cyklu (dni) Wartość średnia.	25,611	25,114	Test t-Studenta	0,7407
Liczba dni krwawienia Wartość średnia.	5,29	5,17	Test t-Studenta	0,7733
Ciśnienie skurczowe(mmHg)* Wartość średnia.	122,6	114,85	test Wilcoxona	0,0093
Ciśnienie rozkurczowe(mmHg)* Wartość średnia.	79,20	73,86	test Wilcoxona	0,0112

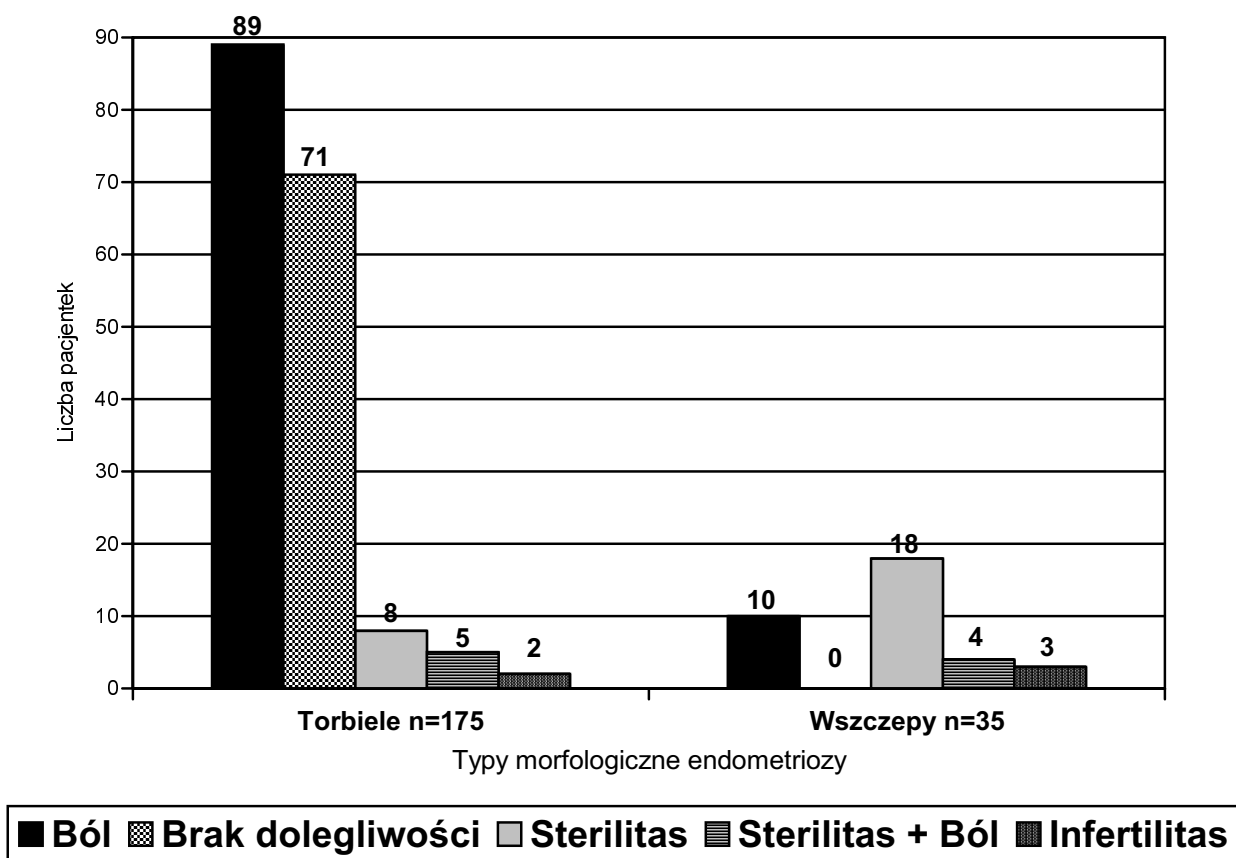
* różnice znamienne statystycznie

10. Związek pomiędzy wskazaniami do zabiegu, a typem morfologicznym endometriozy: torbiele / wszczepy

W grupie 175 pacjentek z torbielami, wskazaniem do interwencji chirurgicznej był: ból - 89 przypadków co stanowiło 50,86% grupy, a dalej kolejno: torbiel bezobjawowa (wykryta badaniem ginekologicznym lub w badaniu USG) - 71 przypadków, co stanowiło 40,57% grupy, diagnostyka niepłodności - 8 przypadków, co stanowiło 4,57% grupy, niepłodność z równolegle występującym zespołem dolegliwości bólowych miednicy mniejszej - 5 przypadków, co stanowiło 2,86% grupy, niemożność donoszenia ciąży (infertylitas) - 2 przypadki, co stanowiło 1,14% grupy.

W grupie 35 pacjentek z wszczepami, u 18 kobiet wskazaniem do zabiegu była diagnostyka niepłodności, co stanowiło 51,43% grupy i dalej kolejno: u 10 kobiet wskazaniem był ból - 28,57% grupy, u 4 kobiet diagnostyka niepłodności oraz dolegliwości bólowe miednicy mniejszej - 11,43%, u 3 kobiet - niemożność donoszenia ciąży - 8,57% grupy (Ryc. 8).

Ryc. 8. Wskazania do zabiegu u pacjentek z torbielami i endometriozą niecystyczną



Spośród 99 pacjentek operowanych z powodu dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej (w obu porównywanych grupach) - u 89 stwierdzono guzy endometrialne jajników, co stanowiło 89,90% grupy i 50,86% wszystkich kobiet z torbielami, a u 10 - zmiany niecystyczne, co stanowiło 10,10% grupy i 28,57% wszystkich pacjentek z wszczepami.

Spośród 26 pacjentek diagnozowanych z powodu niepłodności (w obu porównywanych grupach), u 8 rozpoznano torbiele endometrialne, co stanowiło 30,77% grupy i 4,57% wszystkich kobiet z torbielami, a u 18 - wyłącznie zmiany niecystyczne, co stanowiło 69,23% grupy i 51,43% wszystkich pacjentek z wszczepami.

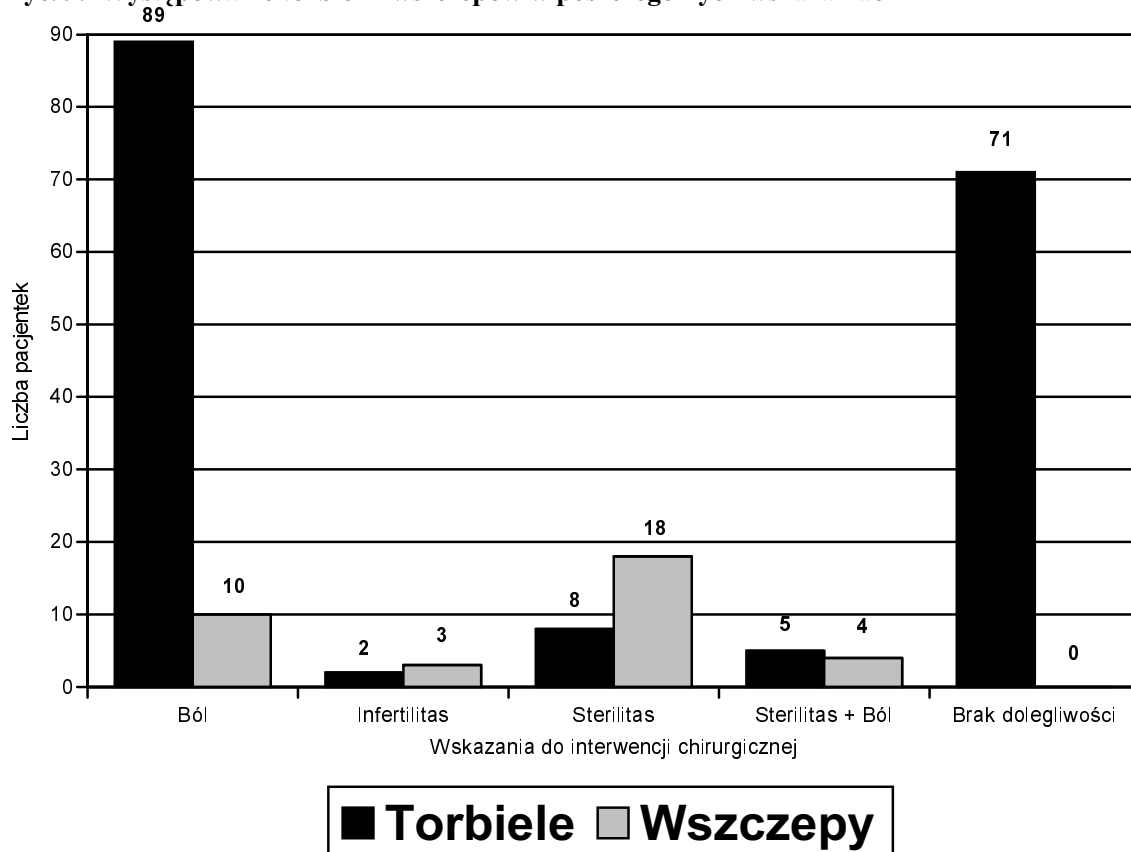
Spośród 9 pacjentek diagnozowanych z powodu niepłodności oraz dolegliwości bólowych miednicy mniejszej - u 5 stwierdzono torbiele endometrialne, co stanowiło 55,56% grupy i 2,86% wszystkich pacjentek z torbielami, a u 4 - wyłącznie wszczepy endometriotyczne, co stanowiło 44,44% grupy i 11,43% wszystkich pacjentek z wszczepami.

Spośród 5 pacjentek diagnozowanych z powodu niemożności donoszenia ciąży (infertilitas) u 2 stwierdzono występowanie torbieli endometrialnych, co stanowiło 40% grupy i 1,14% wszystkich pacjentek z torbielami, a u 3 - wszczepy endometriotyczne, co stanowiło 60% grupy i 8,57% wszystkich pacjentek z wszczepami.

Spośród 71 pacjentek bez dolegliwości podmiotowych, u których podstawą do interwencji chirurgicznej był nieprawidłowy wynik badania ginekologicznego i / lub USG - u wszystkich stwierdzono obecność wyłącznie torbieli endometrialnych jajników, co stanowiło 100% grupy i 40,57% wszystkich kobiet z torbielami.

Różnice w częstościach występowania poszczególnych wskazań do zabiegu w porównywanych dwóch grupach pacjentek były statystycznie znamienne. (test Wilcoxona $p = 0,000$) (Ryc 9).

Ryc. 9. Występowanie torbieli i wszczepów w poszczególnych wskazaniach



Ból oraz brak dolegliwości były wskazaniami częściej występującymi w grupie pacjentek z torbielami endometrialnymi jajników, niż wśród chorych ze zmianami niecystycznymi, u których statystycznie częstszym powodem interwencji chirurgicznej i rozpoznania endometriozy była diagnostyka niepłodności (Tabela 18).

Tabela 18. Różnice w częstotliwości występowania podstawowych wskazań do zabiegu u pacjentek z torbielami oraz ze zmianami niecystycznymi

Wskazanie	Torbiele	Wszczepy	Metoda statystyczna	p
Niepłodność *	n=89 50,86%	n=10 28,57%	Test Pearson χ^2	0,0000
Ból *	n=13 7,42%	n=22 62,83%	Test Pearson χ^2	0,0000

*różnica znamienne statystycznie

11. Porównanie częstości występowania innych schorzeń narządu rodnego towarzyszących endometriozie w typach morfologicznych choroby: Torbiele / Wszczępy.

Mięśniaki macicy stwierdzono u 58 kobiet z grupy 175 chorych z torbielami endometrialnymi, co stanowiło 33,14% grupy i 95,08% wszystkich chorych z mięśniakami w obu porównywanych grupach, oraz u 3 kobiet z grupy 35 chorych z endometriozą niecystyczną, co stanowiło 8,57% grupy. Różnice w częstościach występowania mięśniaków w obu typach morfologicznych endometriozy są statystycznie znamienne. Mięśniaki macicy częściej towarzyszą torbielom endometrialnym jajników niż zmianom niecystycznym w miednicy mniejszej.

Torbiel ciała żółtego rozpoznano u 3 kobiet z grupy 175 chorych z torbielami endometrialnymi jajników, co stanowiło 1,71% grupy i 50% wszystkich chorych z torbielami ciała żółtego w obu porównywanych grupach.

W grupie 35 kobiet ze zmianami niecystycznymi, torbiel ciała żółtego wystąpiła w 3 przypadkach, co stanowiło 8,57% grupy. Różnice w częstościach występowania torbieli ciała żółtego w obu typach morfologicznych endometriozy są statystycznie znamienne. Torbiel ciała żółtego rzadziej towarzyszy torbielom endometrialnym niż zmianom niecystycznym w miednicy mniejszej.

Rak jajnika stwierdzono u 4 kobiet spośród 175 chorych u których wykryto torbiele endometrialne jajników - co stanowiło 2,29% grupy i 100% wszystkich przypadków raka jajnika towarzyszącego endometriozie.

Różnice pomiędzy częstościami występowania raka jajnika u chorych z torbielami w stosunku do chorych ze zmianami niecystycznymi nie były znamienne statystycznie ($p=0,366$).

Częstości występowania pozostałych patologii towarzyszących endometriozie takich jak: torbiel okołojajowodowa, torbiel surowicza jajnika, torbiel śluzowa jajnika, nie różniły się statystycznie w obu porównywanych typach morfologicznych endometriozy (Tabela19).

Tabela 19. Częstość występowania schorzeń narządu rodnego w porównywanych typach morfologicznych endometriozy.

l.p.	Patologia towarzysząca - rozpoznanie	Torbiele n=175		Wszczyepy n=35		p
		n	(%)	n	(%)	
1.	Mięśniaki macicy*	58	33,14%	3	8,57%	0,003
2.	Torbiel ciała żółtego*	3	1,71%	3	8,57%	0,026
3.	Torbiel okołojajowodowa	6	3,43%	2	5,71%	0,519
4.	Torbiel surowicza jajnika	8	4,57%	1	2,86%	0,648
5.	Rak jajnika	4	2,29%	0	0,0%	0,366
6.	Torbiel śluzowa jajnika	1	0,57%	0	0,0%	0,521

*różnica znamienne statystycznie

12. Związek pomiędzy wcześniejszą laparotomią (przed rozpoznaniem endometriozy) a typem morfologicznym endometriozy: torbiele / wszczyepy.

W grupie 175 pacjentek z torbielami endometrialnymi 34 kobiety były operowane z innych przyczyn przed rozpoznaniem endometriozy, co stanowiło 19,43% grupy i 82,93% wszystkich wcześniej przeprowadzonych operacji w obu porównywanych grupach chorych. W grupie 35 pacjentek ze zmianami niecystycznymi przed rozpoznaniem endometriozy operowano 7 kobiet, co stanowiło 20% tej grupy. Częstości występowania operacji przed rozpoznaniem choroby porównano stosując test Pearson χ^2 . Różnice były statystycznie znamienne ($p=0,004$). Pacjentki z guzami endometrialnymi rzadziej od kobiet z endometriozą niecystyczną były operowane przed rozpoznaniem choroby (Tabela 20).

13. Technika zabiegu (laparoscopia/laparotomia), a typem morfologicznym endometriozy: torbiele/wszczyepy.

Spośród 159 laparotomii wykonanych w obu porównywanych grupach, 158 dotyczyło pacjentek z torbielami jajników - 99,37% wszystkich laparotomii oraz 90,29% wszystkich zabiegów przeprowadzonych w grupie kobiet z torbielami. Wśród 35 przypadków endometriozy niecystycznej, u 34 pacjentek chorobę rozpoznano w rezultacie laparoskopii, co stanowiło 97,14% zabiegów w tej grupie i 66,67% wszystkich laparoskopii. Różnice w częstościach występowania laparoskopii i laparotomii w obu porównywanych grupach są znamienne statystycznie ($p=0,004$).

Torbiele endometrialne jajników rozpoznawane i leczone były częściej na drodze laparotomii natomiast wszczepy endometriotyczne poprzez zabiegi endoskopowe (Tabela 20).

14. Porównanie częstości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego w obu typach morfologicznych endometriozy: torbiele/wszczepy.

W grupie 175 pacjentek z torbielami leczenie radykalne zastosowano u 53 chorych, co stanowiło 30,29% wszystkich operacji w tej grupie i 100% wszystkich zabiegów radykalnych. W grupie 35 pacjentek z wszczepami, u żadnej chorej nie zastosowano leczenia radykalnego. Różnice w częstościach wykonywania zabiegów radykalnych w obu porównywanych grupach były znamienne statystycznie ($p=0,000$) (Tabela 20).

Tabela 19.

Cecha kliniczna		Torbiele n=175	Wszczepy n=35	Metoda statystyczna	p
Operacja przed rozpoznaniem endometriozy* (liczba + odsetek)		n=34 19,43%	n=7 20,00%	Test Pearson χ^2	0,004
Technika* rozpoznania (liczba + odsetek)	Laparoskopia	n=17 9,71%	n=34 97,14%	Test Pearson χ^2	0,0000
	Laparotomia	n=158 90,29%	n=1 2,86%	Test Pearson χ^2	0,0000
Leczenie radykalne* (liczba + odsetek)		n=53 30,29%	n=0 0,00%	Test Pearson χ^2	0,0000
Wznowa (liczba + odsetek)		n=14 8,0%	n=4 11,43%	Test Pearson χ^2	0,508

*różnice znamienne statystycznie

15. Porównanie częstości występowania wznów w obu typach morfologicznych endometriozy: torbiele/wszczepy.

W grupie 175 pacjentek z torbielami wznowa wystąpiła u 14 chorych, co stanowiło 8,00 % grupy. W grupie 35 pacjentek z wszczepami wznowa wystąpiła u 4 chorych, co stanowiło 11,43% grupy. Różnice w częstościach wznowy choroby w obu porównywanych grupach nie były znamienne statystycznie ($p=0,508$) (Tabela 20).

V. Endometrioza dodatkowa

W badanym materiale (n=284) endometrioza dodatkowa wystąpiła u 15 chorych co stanowiło 5,28% całości. Średni wiek rozpoznania w tej grupie wynosił 34,26 lat (odchylenie standardowe 5,732), a średnia liczba ciąż wynosiła 1,67 (odchylenie standardowe 0,596). W 14 przypadkach (93,33%) była to endometrioza w bliźnie po cięciu cesarskim, a w 1 przypadku endometrioza w bliźnie po nacięciu krocza.

Endometrioza w bliźnie po cięciu cesarskim

W grupie 14 kobiet z endometriozą występującą w bliźnie po cięciu cesarskim, do nacięcia i otwarcia jamy macicy doszło w III trymestrze ciąży - 13 przypadków (92,86% grupy) oraz w 1 przypadku w II trymestrze ciąży. Średni czas od cięcia cesarskiego do wystąpienia pierwszych dolegliwości wynosił 3,32 lata (odchylenie standardowe 1,74), a do wycięcia guza wynosił 5,93 lat (odchylenie standardowe 2,79). W 11 przypadkach powodem interwencji chirurgicznej był ból, a w 3 przypadkach obecność guza bez dolegliwości bólowych (Tabela 21).

Tabela 21 . Wskazania do zabiegu w grupie 14 kobiet z endometriomą w bliźnie po cięciu cesarskim.

Wskazanie	Liczba przypadków	(%)
Ból cykliczny	6	42,9
Ból niecykliczny	5	35,7
Obecność guza bez bólu	3	21,4

Średnia wielkość guzów endometrialnych zlokalizowanych w bliźnie po cięciu cesarskim (wyliczona ze wzoru $0,524 \times A \times B \times C$ w cm^3) wynosiła 17,95 cm^3 . W 5 przypadkach guz zlokalizowany był po stronie lewej, w 5 - po stronie prawej, w 2 przypadkach - obustronnie, a w innych 2 przypadkach - w samym środku blizny. Najczęściej guz penetrował w obrębie tkanki podskórnej, wciągając powięź mięśniową oraz mięśnie proste i/lub skośne brzucha - 5 przypadków (35,72%).

U 4 kobiet penetrował w obrębie tkanki podskórnej, wciągając powięź mięśniową (28,57%); u innych 4 chorych zlokalizowany był wyłącznie w obrębie tkanki podskórnej (28,57%). W 1 przypadku stwierdzono lokalizację guza wyłącznie w obrębie blizny skórnej (Tabela 22).

Średni czas obserwacji pacjentek po zabiegu wynosił - 30,9 miesiąca. Nawrót guza endometrialnego stwierdzono tylko u jednej chorej, po 12 miesiącach od radykalnego wycięcia endometrioma (tabela 22).

Tabela 21. Endometrioza w bliźnie po cięciu cesarskim - zestawienie

Wczesniejsza hysterektomia: c.c III trymestr	Wczesniejsza hysterektomia: c.c II trymestr	ból cykliczny	ból niecykliczny	obecność guza bez bólu	czas od c.c do zabiegu w latach	czas od c.c do początku dolegliwości -lata	Rozpoznanie przedoperacyjne	lokalizacja zmiany względem blizny	wielkość guza w powłokach (0,524 xAxBxC)	Wciągnięta blizna	Wciągnięta powięź	Wciągnięte m. proste/skośne brzucha	rodzaj zabiegu chirurgicznego	laparotomia zwiadowcza	Wynik histopatologiczny	nawrót
1	0	1	0	0	3	1,5	Tumor tegmenti abdominis	lewa strona (5 cm od środka) 6 cm w górę od blizny	16,768	0	1	1	Excisio tumoris	0	tela fibrosa cum foci endometriosis	0
1	0	0	0	1	1	8	Endometriosis in cicatricae	lewa strona w linii blizny	4,192	0	1	0	Excisio tumoris	0	tela fibrosa et musculi cum foci endometriosis	0
1	0	0	0	1	4	3	Endometriosis in cicatricae	lewa i prawa strona w linii blizny.	5,961	0	0	0	Excisio tumoris	0	tela fibrosa et musculi cum foci endometriosis	0
0	1	1	0	0	4	2	Endometriosis in cicatricae	prawy róg blizny w jej linii	62,88	0	0	0	Excisio tumoris	0	tela fibrosa et musculi cum foci endometriosis	0
1	0	1	0	0	7	3	Endometriosis in cicatricae	lewa strona pomiędzy blizną a spojeniem łonowym	22,467	0	1	1	Excisio tumoris	0	tela fibrosa et musculi cum foci endometriosis	1
1	0	0	1	0	6	3	Endometriosis in cicatricae	prawy róg blizny w jej linii	12,576	0	0	0	Excisio tumoris	0	tela fibrosa et adiposa cum foci endometriosis	0
1	0	0	1	0	8	5	Endometriosis in cicatricae	lewa strona w linii blizny	8,188	0	1	1	Excisio tumoris	0	tela fibrosa et musculi cum foci endometriosis	0
1	0	0	0	1	3	2	Endometriosis in cicatricae	prawy róg blizny w jej linii	2,358	0	1	0	Excisio tumoris	0	tela fibrosa cum foci endometriosis	0
1	0	1	0	0	1	5	Tumor tegmenti abdominis	środek blizny w jej linii	45,85	0	1	1	Excisio tumoris	0	endometriosis telae fibrosae	0
1	0	1	0	0	3	1	Tumor tegmenti abdominis	środek blizny w jej linii	33,536	1	0	0	Excisio tumoris	0	cicatrix inveterata cum foci endometriosis	0
1	0	1	0	0	9	3	Tumor in cicatricae post laparotomiam	prawy róg blizny w jej linii	14,148	0	1	1	Excisio tumoris	0	tela fibrosa cum foci endometriosis	0
1	0	0	1	0	6	3	Endometriosis in cicatricae	lewa strona w linii blizny	8,188	0	1	0	Excisio tumoris	0	tela cicatricae cum foci endometriosis	0
1	0	0	1	0	3	2,5	Endometriosis in cicatricae	prawa strona w linii blizny	8,188	0	1	0	Excisio tumoris	0	tela fibrosa cum foci endometriosis	0
1	0	0	1	0	5	4,5	Endometriosis in cicatricae	prawa i lewa strona w linii blizny	5,961	0	0	0	Excisio tumoris	0	tela fibrosa cum foci endometriosis	0

Endometrioma w bliźnie po nacięciu krocza - wystąpiła u 1 pacjentki, co stanowiło 6,67% przypadków endometriozy dodatkowej.

Charakterystyka przypadku:

Wiek 44 lata; Masa ciała 49 kg; Wzrost 150 cm; Liczba ciąż - 5; Liczba poronień - 3;

Liczba porodów - 2 fizjologiczne (ostatni 20 lat temu);

Czas od nacięcia krocza do wystąpienia pierwszych dolegliwości - 17 lat;

Rodzaj dolegliwości - ból niecykliczny;

Czas od nacięcia krocza do zabiegu - 20 lat;

Rozpoznanie przedoperacyjne - Tumor perinei lateris dextri;

Badanie dodatkowe przed zabiegiem: biopsja guza;

Lokalizacja guza: pod bliźną w głąb pośladka na gł. 5 cm (od wewnętrznej powierzchni spojenia łonowego, guza kulszowego do ściany pochwy i zwieracza odbytu);

Wielkość guza (0,524 x A x B x C) - 12,838 cm³;

Rodzaj zabiegu: Excisio tumoris perinei;

Wynik badania histopatologicznego: tela fibrosa et musculi cum foci endometriosis;

Brak nawrotu w okresie obserwacji trwającej 37 miesięcy.

V. DYSKUSJA

Endometrioza stanowi jedną z najbardziej enigmatycznych chorób, występujących u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Enigmatyczność związana jest z nie do końca wyjaśnioną etiologią, patogenezą, histogenezą, heterogenną symptomatologią, zróżnicowanym obrazem morfologicznym oraz histopatologicznym. Skuteczność leczenia objawów towarzyszących endometriozie jest trudna do oceny. Dodatkowo w świetle najnowszych doniesień naukowych, bardzo niejasny pozostaje związek endometriozy z niepłodnością (173) oraz z chorobami nowotworowymi (225).

W ostatnich latach coraz częściej pojawia się pogląd, że ektopowo występujące endometrium, może nie być "jednorodną" chorobą, lecz heterogenną jednostką z różnymi podtypami (64,153).

Uważa się, że endometrioza jest drugim, ewentualnie trzecim, co do częstości występowania schorzeniem ginekologicznym po mięśniakach macicy i stanach zapalnych toczących się w obrębie miednicy mniejszej (45).

Zachorowalność na endometriozę wynosi od 1.3 do 1.6 na 1000 kobiet rasy białej w wieku 15-49 lat (87,148). Określenie rzeczywistej częstości występowania jest zadaniem bardzo trudnym, z uwagi na często bezobjawowy przebieg choroby. Przyjmuje się, że endometrioza stanowi około 14% wszystkich chorób narządów płciowych (45).

Przedstawiony i badany materiał obejmował 284 chore na endometriozę, operowane w Klinice Ginekologii Instytutu Położnictwa i Chorób Kobiety. U wszystkich pacjentek rozpoznanie postawiono na podstawie obrazu histopatologicznego zmian podejrzanych o gruczolistość, pobranych w trakcie zabiegu chirurgicznego. Jest to zgodne z ustaleniami innych autorów, według których do ostatecznego rozpoznania endometriozy nie wystarczy ocena makroskopowa ognisk wzbudzających podejrzenie choroby, lecz wymagane jest zawsze potwierdzenie w badaniu histopatologicznym (92,158,219).

Materiał do weryfikacji histopatologicznej może być pobrany w trakcie badania laparoskopowego, podczas laparotomii lub też bezpośrednio ze zmian, o ile te zlokalizowane są w miejscach dostępnych np. w powłokach skórnych.

W badanej grupie 284 chorych z endometriozą, w 204 przypadkach rozpoznanie postawiono poprzez laparotomię, co stanowiło 71,83% całości i w 65 przypadkach

przy użyciu techniki endoskopowej, co stanowiło 22,89%. W pozostałych 15 przypadkach, które stanowiły 5,28% grupy, endometriozę rozpoznano usuwając podejrzaną ogniska bezpośrednio z powłok brzusznych (14 przypadków) oraz z blizny po nacięciu krocza (1 przypadek) (Tabela 12).

Również w badaniu D. Czekają endometriozę częściej rozpoznawano na drodze laparotomii (52,3%) niż laparoskopii (43,0%) (46), ale różnica w częstościach zastosowania obu technik operacyjnych nie była tak duża, jak w materiale własnym. Częstość rozpoznania endometriozy poprzez wycięcie zmian podejrzanych z powłok skórnych w tym badaniu wyniosła 4,7% (46) i była zbliżona do wyników własnych.

W badanej grupie wysoki odsetek rozpoznań postawionych na drodze laparotomii wynikał z faktu, że najczęstszym typem morfologicznym endometriozy były zmiany guzowate jajników, występujące w 234 przypadkach, co stanowiło 82,40% wszystkich zmian endometriotycznych w grupie (Tabela 3), a także z częstego współistnienia gruczolistości ze zmianami mięśniakowatymi w macicy - 75 przypadków (27,88%) (Tabela 10). Odpowiada to wynikom podawanym w literaturze, gdzie zmiany guzowate w przydatkach znajdują się na pierwszym, a mięśniaki macicy na drugim miejscu wskazań do wykonania laparotomii, podczas której rozpoznaje się endometriozę (158).

Bardzo niski odsetek rozpoznań postawionych na drodze laparoskopii można uzasadnić faktem wykonywania tego zabiegu głównie u kobiet z ograniczoną płodnością oraz z zespołem dolegliwości bólowych miednicy mniejszej, u których nie stwierdza się w badaniu ginekologicznym i/lub USG zmian guzowatych w obrębie przydatków. Jest to zgodne z doniesieniami innych autorów, według których endometriozę najczęściej rozpoznaje się w trakcie laparoskopii stosowanej w diagnostyce niepłodności i/lub zespołu dolegliwości bólowych miednicy mniejszej (46,158). Pacjentki takie stanowią mniej liczną grupę chorych diagnozowanych w Klinice Ginekologii Akademii Medycznej w Gdańsku zgodnie z jej profilem nakierowanym w pierwszym rzędzie na leczenie onkologiczne.

W analizowanej grupie 284 chorych z endometriozą najmłodsza pacjentka miała 16 a najstarsza 61 lat. Występowanie endometriozy w przyjętych grupach wiekowych 15-20, 21-25, 26-30, 31-35, 36-40, 41-45, 46-50, 51-55, 56-60, 61-65 najbardziej obciąża kobiety między 26. a 30. rokiem życia, które stanowią 21,83% badanej grupy. Niewiele mniejszy odsetek (20,07%) przypada na kobiety pomiędzy 36.-40. rokiem życia oraz w wieku pomiędzy 41. a 45. lat (18,31%) (ryc.1).

Zaobserwowana w tych przedziałach wiekowych największa liczba przypadków endometriozy nie świadczy o jej najczęstszym występowaniu, ale o najczęstszym rozpoznawaniu choroby w tych okresach życia kobiety.

Analiza struktury wieku badanej grupy potwierdza obserwowany przez innych badaczy (46,102,110) fakt najczęstszego rozpoznawania endometriozy w 3. i 4. dekadzie życia - 153 przypadki (53,87%) oraz możliwość wykrywania gruczolistości praktycznie od czasu pierwszego krwawienia miesięcznego do okresu późnego przekwitania. Średni wiek w momencie rozpoznania endometriozy wynosił w badanej grupie 35,6 lat i był zbliżony do danych z piśmiennictwa (46,102,110).

Średnia liczba ciąż zakończonych porodem w badanym materiale wynosiła 1,02 (odchylenie standardowe 1,16). Struktura badanej grupy pod względem przebytych porodów (Ryc.3) dowodzi, że blisko połowa pacjentek, u których rozpoznano endometriozę nigdy nie rodziła -133 chore (46,83% grupy). Obserwowany wyraźny spadek częstości występowania endometriozy w grupie kobiet rodzących dwa lub więcej razy może wspierać rezultaty niektórych badań epidemiologicznych, według których ryzyko endometriozy jest odwrotnie proporcjonalne do liczby przebytych ciąż (182).

Z przeprowadzonych badań klinicznych wynika, że współistnienie endometriozy nie wpływa znacząco na charakter cyklu miesięczkowego.

W badanym materiale wiek pierwszej miesiączki (13,34 rok życia), długość cyklu (25,48 dni), a także liczba dni krwawienia (5,20 dnia) mieszczą się w granicach norm fizjologicznych. Jest to zgodne z doniesieniami innych autorów (44,46). W badaniu D.Czekały wiek pierwszej miesiączki (13,5 rok życia) oraz liczba dni krwawienia (5,20 dnia) były zbliżone do wyników własnych, natomiast odnotowano dłuższe cykle miesięczkowe (29,5 dni) (46).

Długość cyklu miesięczkowego obserwowana w badaniu własnym (25,48 dnia) potwierdza wyniki licznych badań epidemiologicznych dowodzących, że ryzyko endometriozy jest podwyższone u kobiet z krótkimi cyklami (tzn. trwającymi krócej niż 27 dni). Natomiast średni wiek pierwszej miesiączki (13,34 rok życia) pozostaje w sprzeczności z innym rezultatem tych samych badań, mówiącym że wczesna menarche - przed 11. rokiem życia podwyższa ryzyko endometriozy (3,44,128,142,161).

Na dodatkową uwagę zasługuje fakt, że w badanej grupie chorych stwierdzono obecność 6-ciu kobiet po menopauzie tzn. nie miesiączkujących przez okres dłuższy

niż 12 miesięcy, które stanowiły 2,11% całości. Jest to zbliżone do doniesień innych autorów, według których częstość rozpoznawania endometriozy u kobiet po menopauzie waha się od 2,1% do 3,0% (98,168).

W badanej grupie 284 chorych zidentyfikowano trzy typy morfologiczne zmian endometriotycznych :

- zmiany cystyczne - torbiele endometrialne jajników,
- zmiany niecystyczne - występujące na powierzchni jajników i/lub otrzewnej miednicy mniejszej (włączając otrzewną zatoki Douglasa i omacicze) oraz
- zmiany guzowate niecystyczne występujące w powłokach skórnych.

W zależności od ich wzajemnej konfiguracji w występowaniu u poszczególnych pacjentek, badaną grupę podzielono na cztery typy morfologiczne endometriozy:

1. wyłącznie torbiele jajników,
2. torbiele jajników wraz z występującymi równolegle zmianami niecystycznymi w miednicy mniejszej,
3. wyłącznie zmiany niecystyczne w miednicy mniejszej.
4. guzy niecystyczne powłok skórnych

Najczęściej reprezentowanym typem morfologicznym gruczlistości były: zmiany cystyczne - torbiele endometrialne jajników, które stwierdzono u 175 chorych, co stanowiło 61,62% grupy. Torbiele endometrialne współistniejące ze zmianami niecystycznymi rozpoznano u 59 kobiet, co stanowiło 20,77% grupy, natomiast wyłączną obecność zmian niecystycznych w miednicy małej stwierdzono u 35 kobiet, co stanowiło 12,32% grupy. Najmniej liczną grupę stanowiły chore z guzami niecystycznymi powłok skórnych - 15 przypadków (5,28% grupy). Częstość występowania typów morfologicznych przedstawia w zestawieniu tabela 3.

Zaproponowany powyżej podział endometriozy na typy morfologiczne nie ma swojego odpowiednika w piśmiennictwie. Wprawdzie zbliżony podział zmian endometriotycznych zaproponował M. Nisolle i współpracownicy (153), ale badacze ci poza torbielami endometrialnymi i zmianami niecystycznymi miednicy mniejszej wyróżnili dodatkowo guzy endometriotyczne przegrody odbytniczo-pochwowej, nie uwzględnili natomiast guzowatych zmian endometriotycznych występujących w powłokach skórnych. W badanym materiale nie rozpoznano endometriozy w przegrodzie odbytniczo-pochwowej .

W grupie wszystkich 284 chorych miejscem najczęstszej lokalizacji endometriozy był jajnik: 234 przypadki torbieli endometrialnych (82,39%) oraz 4

przypadki powierzchownych zmian ogniskowych (1,41%), co łącznie stanowiło 238 przypadków (83,80% grupy). Najczęstszą lokalizację gruczolistości w jajniku potwierdzono wielokrotnie w badaniach na dużych grupach chorych z endometriozą i oceniono ją na 40 do 80 % (1,46,95,158,226).

Drugim co do częstości miejscem lokalizacji endometriozy była zagłębienie Douglasa, a dalej kolejno: otrzewna oraz powłoki skórne (Tabela 5). Kolejność ta jest zgodna z wynikami badań innych autorów (1,46,95,158,226).

W grupie 234 pacjentek z guzami endometrialnymi jajników u 180 kobiet stwierdzono występowanie torbieli jednostronnych, co stanowiło 76,92% grupy, a u 54 kobiet (23,08%) lokalizację obustronną zmian (Tabela 6, Tabela 7). W grupie pacjentek z jednostronnymi torbielami stwierdzono ich częstszą lewostronną lokalizację.

Wyniki badań pozostają w zgodności z wcześniejszymi doniesieniami innych autorów, którzy również zauważyli lewostronną przewagę w lokalizacji zarówno torbieli endometrialnych jak i zrostów związanych z procesem torbielowatej, jajnikowej endometriozy (1,95,226,227). Predyspozycję do lewostronnej lokalizacji zmian endometrialnych można tłumaczyć różnicami anatomicznymi występującymi w obszarze miednicy mniejszej tzn. obecnością esicy upośledzającej po stronie lewej usuwanie krwi miesięczkowej, przedostającej się do jamy otrzewnej (na drodze refluksu jajowodowego). Komórki endometrium uzyskują tym samym więcej czasu do implantacji. Znacznie słabszy i wolniejszy przepływ płynu otrzewnowego w obszarze lewej połowy miednicy potwierdzają inni badacze (137).

C.Chapron i współpracownicy uważają, że tendencja do lewostronnego występowania endometriozy wynika z faktu znacznie częstszych owulacji po stronie prawej i tym samym wyższych poziomów lokalnych progesteronu, co stwarza gorsze warunki do rozwoju endometriozy (35). Niesymetryczne rozmieszczenie zmian dostarcza dodatkowych dowodów dla teorii transplantacyjnej powstawania endometriozy, która zakłada, że ektopowo rozwijające się endometrium jest efektem przemieszczania się fragmentów błony śluzowej w trakcie miesiączki przez jajowody do wolnej jamy otrzewnowej (84,122). Konkurencyjna teoria metaplastyczna R.Meyera zakłada, że obecne w nabłonku wyścielającym otrzewną, niezróżnicowane komórki (pochodzące z nabłonka pokrywającego pierwotną jamę ciała - coelomic epithelium) mogą różnicować się w kierunku endometrium (71,136,147). Prawdopodobieństwo metaplastji jest równe dla lewej i prawej strony i wynosi 50%.

Wyniki własne i innych badaczy wykazujące niesymetryczny rozkład torbielowatej, jajnikowej endometriozy, przemawiają za teorią transplantacyjną, nie popierają teorii metaplastycznej.

Ocena współistnienia endometriozy z innymi schorzeniami narządów płciowych wykazała, że najczęstszą patologią towarzyszącą gruczolistości były mięśniaki macicy, które stwierdzono w 27,88% przypadków.

Na drugim miejscu odnotowano torbiel ciała żółtego (6,32%), a dalej torbiel okołojajowodową (5,20%), w tym samym odsetku co torbiel surowiczą jajnika (5,20%). Najrzadziej w badanej grupie występowała torbiel śluzowa jajnika (0,37%) (Tabela 10).

W badaniach innych autorów najczęstszą patologią towarzyszącą endometrioze były mięśniaki macicy, których częstość występowania oceniano od 28% do 57%. Częstość występowania torbieli czynnościowych jajników oceniono na 8%-22%, a częstość nowotworów łagodnych jajnika na 7%-14% (46,158). W dostępnej literaturze nie znaleziono badań określających częstość występowania poszczególnych typów torbieli czynnościowych oraz guzów łagodnych jajników, które mogłyby posłużyć do analizy porównawczej.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt współistnienia endometriozy z rakiem jajnika na podłożu endometrialnym (cystadenocarcinoma endometriale), którego stwierdzono w 4 przypadkach, co stanowiło 1,49% ocenianej grupy. W badaniach innych autorów częstość występowania złośliwych nowotworów jajnika wynosiła 1,2%-1,6% (158), a ryzyko bezpośredniej złośliwej przemiany jajnikowej oceniono pomiędzy 0,7-1,6% dla średniego okresu obserwacji 8 lat (165,195).

W badanym materiale wszystkie przypadki raka jajnika rozwinęły się w sąsiedztwie endometriozy jajnikowej. Według danych z piśmiennictwa 80% raków towarzyszących gruczolistości, rozwija się właśnie w sąsiedztwie endometriozy jajnikowej lub wychodzi bezpośrednio z jej ognisk (60,139).

Występująca w badanej grupie postać histologiczna cystadenocarcinoma endometriale należy do najczęstszych współistniejących z endometriozą (60,206,240).

Interesującym, zwłaszcza w kontekście stwierdzonej w badaniu własnym częstszej lewostronnej lokalizacji torbieli endometrialnych, jest fakt częstszego lewostronnego występowania raków endometroidalnych i jasnokomórkowych jajników, opisany przez innych klinicystów (228).

W badanej grupie wszystkie cztery przypadki kobiet z rakiem jajnika towarzyszącym endometriozie były w wieku okołomenopauzalnym (46,7 lat). Jest to zgodne z obserwacjami innych badaczy (50), według których ryzyko transformacji nowotworowej u kobiet nasila się właśnie w tym okresie życia i może być tłumaczone zmianami hormonalnymi, głównie spadkiem poziomu progesteronu w surowicy krwi. Niektórzy badacze uważają, że u kobiet pomenopauzalnych obowiązują podobne czynniki ryzyka raka endometrialnego, jak w przypadku raka błony śluzowej trzonu macicy (201).

W 1979 roku B.Czernobylski i W.J.Morris (47) zwrócili uwagę na występowanie cech histologicznej atypii w obrębie ektopowego endometrium. Kryteria i zaproponowany przez nich podział tzw. endometriozy atypowej (atypical endometriosis - AE) przedstawiono we wstępie (str.11). W świetle ostatnich doniesień, endometriozę z ciężką atypią można będzie prawdopodobnie uznać za stan przednowotworowy (224).

W bardzo dużym szwedzkim badaniu (64,492 kobiet, średni okres obserwacji 12,7 lat) określono ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych wśród kobiet z rozpoznaną endometriozą. Do oceny ryzyka posłużono się standaryzowanym wskaźnikiem zachorowalności (SWZ), który określono jako stosunek liczby przypadków danego nowotworu w badanej grupie do liczby przypadków oczekiwanych, wynikającej z zachorowalności na dany nowotwór w populacji szwedzkiej (Krajowy Rejestr Nowotworów) z uwzględnieniem daty urodzenia oraz 5-cio letnich przedziałów wiekowych.

Wyniki wykazały, że endometrioza wyraźnie podwyższa ryzyko wystąpienia raka jajnika (standaryzowany wskaźnik zachorowalności SWZ=1,43), innych endokrynnych typów raka (SWZ= 1,36) (zmiana pierwotna zlokalizowana przede wszystkim w nadnerczach, przytarczycach, grasicy, w śliniance i w trzustce), chłoniaków nieziarniczych (SWZ= 1,24) oraz guzów mózgu (SWZ=1,22). Endometrioza zmniejsza natomiast ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy (SWZ=0,64). Ryzyko wystąpienia raka jajnika jest najwyższe u kobiet z endometriozą jajnikową (SWZ= 1,77), ale również podwyższone wśród kobiet z innymi typami tej choroby (SWZ= 1,47), natomiast u kobiet z adenomyosis jest wyraźnie niższe (SWZ=0,62).

Kobiety, u których wykonano operację wycięcia macicy przed lub w trakcie rozpoznania endometriozy, nie są obciążone zwiększonym ryzykiem wystąpienia

raka jajnika (SWZ=1,04). Wydaje się zatem, że usunięcie macicy ma wpływ ochronny na jajniki (19). Związek endometriozy z nowotworami w badaniach innych autorów został obszernie zaprezentowany we wstępie.

Spośród kilku obowiązujących obecnie na świecie podziałów endometriozy uwzględniających stopień klinicznego zaawansowania choroby, najczęściej stosowany jest system klasyfikacji według Amerykańskiego Towarzystwa Płodności (AFS) (215,216). Polega on na punktowej ocenie zrostów oraz zmian endometriotycznych zlokalizowanych w obrębie otrzewnej, jajników i jajowodów. Suma uzyskanych punktów wyznacza jeden z czterech stopni zaawansowania choroby: minimalny, łagodny, umiarkowany i ciężki. Obecność endometriozy w obrębie jelit, układu moczowego, pochwy, szyjki macicy, powłok skórnych jest dokumentowana pod pojęciem endometriozy dodatkowej.

Dla każdej z 284 kobiet z rozpoznaną endometriozą określono retrospektywnie liczbę punktów, ustalając tym samym stopień klinicznego zaawansowania choroby wg AFS. Pierwszy stopień wystąpił u 22 chorych (7,8%), drugi - u 14 (4,96%), trzeci - u 118 (41,84%), czwarty - u 113 (40,07%), a endometrioza dodatkowa - u 15 chorych (5,33%) (Ryc.5). Średnią liczbą uzyskanych punktów przez chore w danym stopniu zaawansowania endometriozy przedstawia tabela 2.

W badaniu D.Czekały częstości występowania poszczególnych stopni zaawansowania endometriozy były następujące: pierwszy stopień - 27,3%, drugi stopień - 15,1%, trzeci stopień - 28,9%, czwarty stopień - 22,7%, a endometrioza dodatkowa 6,0% (46).

Zbadano związek pomiędzy punktacją AFS a niepłodnością. Stwierdzono, że średnia liczba punktów uzyskanych w trakcie rozpoznania w grupie 45 niepłodnych kobiet z endometriozą była znacząco niższa od średniej liczby punktów AFS uzyskanych przez pozostałe chore (Tabela 15). Podobne wyniki uzyskała D.Czekała, który w grupie 170 chorych niepłodnych z endometriozą stwierdził statystycznie znamienne niższe stopnie zaawansowania choroby (46).

Zbadano również związek pomiędzy punktacją AFS a wznową endometriozy. Stwierdzono, że pacjentki, u których wystąpiła wznowa, nie różnią się od pozostałych średnią ilością punktów AFS uzyskanych w trakcie operacji pierwotnej, a tym samym stopniem zaawansowania klinicznego choroby. W dostępnej literaturze nie znaleziono badań, które mogłyby posłużyć do analizy porównawczej.

Powyższe wyniki sugerują niedoskonałość wyceny punktowej zmian endometriotycznych, zaproponowanej przez AFS. Płodne pacjentki z torbielami częściej uzyskują wyższą punktację niż nieplodne kobiety ze zmianami niecystycznymi, co podważa przydatność zastosowania tej klasyfikacji w ocenie niepłodności. Ponadto punktacja Amerykańskiego Towarzystwa Płodności wydaje się być również nieprzydatna w prognozowaniu nawrotu choroby, gdyż ustalone na jej podstawie stopnie zaawansowania klinicznego nie stanowią czynników rokowniczych.

Niedoskonałość systemu klasyfikacji według AFS może wynikać z powodu uproszczeń w ocenie endometriozy jajnikowej, która występuje u około 50% pacjentek z tym schorzeniem (95). Gonada jest jedynym miejscem gdzie endometrioza występuje zarówno w formie guzów określonych przez klinicystów "endometrioma", jak i w formie niecystycznej, tj. w postaci powierzchniowych ognisk podobnych do stwierdzanych na otrzewnej miednicy mniejszej (110). Inni badacze coraz częściej sugerują, że endometrioza nie jest jednorodną chorobą, lecz heterogenną jednostką z trzema podtypami, wobec której nie można stosować wspólnego systemu klasyfikacji (64,153).

Przeprowadzona kliniczna ocena endometriozy w grupie pacjentek ze wznową wykazała, że pacjentki z nawrotem choroby różnią się od pozostałych: wiekiem w momencie rozpoznania, typem morfologicznym zmian stwierdzanych w trakcie operacji pierwotnej oraz częstością wykonanego leczenia radykalnego (Tabela 14). Za postępowanie radykalne uznano każdy zabieg chirurgiczny, po którym leczona kobieta pozostawała bez gonad.

Wznowa występowała częściej u tych pacjentek, u których endometriozę rozpoznano w młodszym wieku, w trakcie leczenia pierwotnego stwierdzano torbiele endometrialne współistniejące ze zmianami niecystycznymi na otrzewnej i / lub jajnikach, a zastosowane leczenie chirurgiczne miało charakter nieradykalny.

Porównanie czasu do wznowy w grupach kobiet leczonych radykalnie i nieradykalnie wykazało, że u pacjentek, u których nie pozostawiono gonad, czas do nawrotu choroby jest znamienne dłuższy niż u pozostałych (Ryc 2).

W dostępnej literaturze medycznej nie znaleziono badań określających cechy kliniczne pacjentek ze wznową endometriozy, a także analiz skuteczności zastosowanych metod leczenia, które mogłyby posłużyć do analizy porównawczej.

Częstość występowania wznowy endometriozy w grupie kobiet, u których w trakcie leczenia pierwotnego stwierdzano torbiele endometrialne współistniejące ze zmianami niecystycznymi na otrzewnej i/lub jajnikach była największa, natomiast u chorych, u których stwierdzono wyłącznie torbiele endometrialne, nie różniła się statystycznie od częstości nawrotu choroby w grupie pacjentek, u których stwierdzono wyłącznie zmiany niecystyczne (Ryc. 6).

Powyższy wynik można tłumaczyć statystycznie najwyższym odsetkiem operacji radykalnych, przeprowadzonych w grupie pacjentek z torbielami endometrialnymi, a najniższym u kobiet ze zmianami niecystycznymi (Tabela 20). Większy radykalizm w leczeniu chorych z samymi torbielami endometrialnymi w stosunku do kobiet, u których torbiele endometrialne współistniały ze zmianami niecystycznymi, wynikał z zaobserwowanej różnicy w wieku i liczbie przebytych ciąż, występujących w obu typach morfologicznych endometriozy (Tabela 4).

Najbardziej zastosowano leczenie radykalne w grupie kobiet ze zmianami niecystycznymi w miednicy małej, u których endometriozę rozpoznano głównie w diagnostyce niepłodności, gdzie podstawową strategią postępowania jest zachowanie narządu rodne. Niski odsetek nawrotu w tej grupie wynikał z faktu, że w większości przypadków obecność samych zmian niecystycznych była bezobjawowa. Uzyskany niski odsetek ponownej interwencji chirurgicznej w grupie pacjentek z torbielami endometrialnymi, porównywalny z odsetkiem wznów u kobiet ze zmianami niecystycznymi, może potwierdzać skuteczność leczenia radykalnego w zwalczaniu objawów endometriozy.

W dostępnej literaturze nie znaleziono badań oceniających częstość nawrotu endometriozy w zależności od typu morfologicznego zmian endometriotycznych stwierdzanych w trakcie operacji pierwotnej, które mogłyby posłużyć do porównania uzyskanych wyników.

Jednym z najczęstszych problemów klinicznych związanych z endometriozą jest niepłodność. Miarą płodności kobiety jest zdolność do zapłodnienia (ZD) - koncepcyjność (Fecundity), która jest określana jako prawdopodobieństwo poczęcia dziecka w bieżącym cyklu płciowym (34).

Prawidłowa ZD wśród kobiet współżyjących bez antykoncepcji waha się pomiędzy 0,15 do 0,20 na miesiąc i zmniejsza się sukcesywnie wraz z wiekiem (189). U nieleczonych kobiet z endometriozą i towarzyszącą jej niepłodnością miesięczna zdolność do zapłodnienia jest niższa i wynosi 0,02 do 0,1 (88).

Wcześniejsze badania sugerowały, że 25%-50% niepłodnych kobiet miało endometriozę, i że 30% do 50% kobiet z endometriozą jest niepłodnych (141). W badanym materiale własnym, odsetek kobiet niepłodnych był znacząco niższy i wynosił 16,73%, co można tłumaczyć profilem leczonych w klinice chorych.

W badaniach innych autorów stwierdzono również większą częstość występowania endometriozy u niepłodnych kobiet (48%) w porównaniu z płodnymi (5%) poddanych laparoskopowemu podwiązaniu jajowodów (207). Inne doniesienia potwierdzają, że niepłodne kobiety 6-8 razy częściej cierpią na endometriozę niż kobiety płodne (229), niemniej w badaniach tych porównuje się kobiety w różnym wieku i z różnymi typami morfologicznymi zmian endometriotycznych.

Wpływ endometriozy na funkcje rozrodcze kobiety jest stale badany. Biologiczne mechanizmy, które mogą łączyć endometriozę i niepłodność, a także współczesne aspekty leczenia niepłodnych z towarzyszącą endometriozą przedstawiono we wstępie (strona 19).

W badanym materiale średnia wieku rozpoznania endometriozy u niepłodnych kobiet wynosiła 29,91 lat (odchylenie standardowe 4,29 lat) i była znacząco niższa od średniej wieku rozpoznania tej choroby w grupie kobiet leczonych z pozostałych przyczyn - 36,83 lata (odchylenie standardowe 8,45 lat). Podobne różnice wieku obserwowali także inni badacze (46,102).

Kliniczna ocena endometriozy w grupie niepłodnych pacjentek wykazała ponadto, że kobiety z ograniczoną zdolnością rozrodczą, mają niższą wagę oraz znamienne niższe wartości ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego w stosunku do pozostałych chorych w badanej grupie. W dostępnej literaturze nie znaleziono badań, które mogłyby posłużyć analizie porównawczej.

Średnia liczba uzyskanych punktów AFS była znacząco niższa w grupie kobiet niepłodnych w porównaniu do płodnych pacjentek z endometriozą i, tym samym, stwierdzono u nich statystycznie znamienne niższe stopnie zaawansowania choroby. Podobne wyniki przedstawił D. Czekala (46).

Pacjentki niepłodne z endometriozą rzadziej od pozostałych były operowane przed rozpoznaniem choroby z innych niż endometrioza przyczyn. Może to wynikać z różnicy wieku pomiędzy obu porównywanymi grupami chorych - niepłodne były znamienne młodsze - niemniej fakt, że u dużego odsetka (18,67%) kobiet operowanych przed rozpoznaniem choroby nie stwierdzano podczas zabiegu żadnych makroskopowych zmian endometriotycznych, podważa koncepcję J.V.

Meigsa (133), sugerującą długi okres utajonego rozwoju choroby. Poza tym, przyjmując tę koncepcję, można by spodziewać się istotnej zależności między wiekiem chorych a stopniem zaawansowania klinicznego endometriozy. Tymczasem w badaniu własnym oraz D. Czekają (46) stwierdzono zupełny brak korelacji pomiędzy tymi cechami. Ponieważ jednak zaobserwowano istotny statystycznie związek pomiędzy wiekiem chorych a typem morfologicznym zmian endometriotycznych (Tabela 4), brak korelacji wieku ze stopniem zaawansowania klinicznego może potwierdzać sugerowaną wcześniej niedoskonałość systemu klasyfikacji endometriozy według AFS.

Oceniono związek pomiędzy niepłodnością, a występowaniem poszczególnych typów morfologicznych endometriozy w miednicy małej. Wykazano, że endometriotyczne zmiany niecystyczne (wszczepy) występują statystycznie częściej, a torbiele endometrialne jajników statystycznie rzadziej u kobiet niepłodnych, w porównaniu do pozostałych chorych z endometriozą. Pozostaje to w zgodności z faktem występowania niższych stopni zaawansowania klinicznego endometriozy w grupie pacjentek niepłodnych, ponieważ zmiany torbielowate jajników są wyżej punktowane przez AFS (110,215,216). Dodatkowo wykazano, że rzadziej występujące u niepłodnych torbiele endometrialne jajników, mają znamienne mniejszą średnicę od średnicy analogicznych torbieli spotykanych u pozostałych chorych (Tabela 16).

Ciekawą jest również obserwacja, że średni wiek kobiet niepłodnych, u których stwierdzono torbiele endometrialne wynosił 32,65 lat i był znacząco wyższy od wieku pozostałych niepłodnych (28,8 lat). Wiek mógł zatem sam z siebie ograniczać zdolność do zapłodnienia kobiet, u których w trakcie diagnostyki niepłodności rozpoznano torbiele endometrialne. Obserwacja ta, w połączeniu z wykazaną wcześniej istotną przewagą izolowanych zmian niecystycznych w grupie kobiet niepłodnych oraz częstszym występowaniem torbieli endometrialnych u kobiet statystycznie starszych, w większości spełnionych rozrodczo (średnia liczba ciąż - 1,383), może sugerować znikomy wpływ samych torbieli endometrialnych na funkcje rozrodcze kobiety.

Powyższe wyniki wspierają dane z piśmiennictwa według których niepłodność znacznie częściej towarzyszy endometriozie w I i II stopniu zaawansowania klinicznego niż w III i IV (42,80,87,233).

Przyjmując, że zmiany torbielowate, którym zwykle towarzyszą zrosty, uzyskują dużo wyższą punktację według AFS (110,215,216), można przypuszczać, że problem niepłodności dotyka w zasadniczej mierze kobiet ze zmianami niecystycznymi.

Na obecnym poziomie wiedzy trudno rozstrzygnąć czy obecność zmian endometriotycznych w miednicy małej jest przyczyną niepłodności, czy też może skutkiem nieznanego bliżej defektu organizmu kobiety, ograniczającego jej zdolność do zapłodnienia.

Opierając się na przesłance że endometrioza jest przyczyną niepłodności, usunięcie jej ognisk powinno wyraźnie zwiększać zdolności koncepcyjne (217). Ponieważ rezultaty dwóch dużych badań porównawczych (125,159) udowodniły, że usuwanie zmian w I i w II stopniu zaawansowania endometriozy (w przeważającej ilości są to zmiany niecystyczne) nie przywraca prawidłowych wartości zdolności do zapłodnienia, można sądzić, że widzialne zmiany endometriotyczne przyczyniają się jedynie w małym stopniu do zmniejszenia zdolności koncepcyjnych kobiet z endometriozą (217).

Podobnie w odniesieniu do endometriozy w stopniu zaawansowania III i IV (w przeważającej ilości są to zmiany torbielowate) z towarzyszącą niepłodnością (bez stwierdzonych dodatkowych czynników ograniczających płodność) wykazano, że oszczędzające leczenie chirurgiczne zwiększa płodność, nie przywracając jednak prawidłowych wartości zdolności do zapłodnienia (186,217).

W grupie chorych z endometriozą miednicy mniejszej przeprowadzono porównanie cech klinicznych pacjentek, u których stwierdzono wyłącznie torbiele endometrialne jajników z cechami klinicznymi pacjentek z endometriozą niecystyczną.

Średnia wieku pacjentek, u których rozpoznano endometriozę występującą wyłącznie w postaci torbieli endometrialnych, wynosiła 37,82 lata (odchylenie standardowe 8,40 lat) i była wyższa statystycznie od średniej wieku pacjentek z endometriozą stwierdzoną wyłącznie pod postacią niecystycznych zmian endometriotycznych - 29,89 lat (odchylenie standardowe 4,42 lata).

Podobnie średnia liczba ciąż u pacjentek z torbielami endometrialnymi (1,383) była wyższa od średniej liczby ciąż w grupie chorych z endometriozą występującą pod postacią zmian niecystycznych (0,426).

Powyższe wyniki sugerują, że torbiele endometrialne jajników rozwijają się u kobiet starszych oraz płodnych natomiast zmiany niecystyczne towarzyszą

kobietom młodszym, diagnozowanym w kierunku niepłodności. Potwierdza to również ocena związku wskazań do zabiegu chirurgicznego w efekcie którego doszło do rozpoznania choroby z typem morfologicznym endometriozy. Ból oraz brak dolegliwości były wskazaniami częściej występującymi w grupie pacjentek z torbielami endometrialnymi jajników, niż wśród chorych ze zmianami niecystycznymi, u których statystycznie częstszym powodem interwencji chirurgicznej i rozpoznania endometriozy była diagnostyka niepłodności (Ryc. 8, Ryc. 9, Tabela 18). Pozostaje to również w zgodności z komentowanymi wcześniej wynikami własnej analizy klinicznej endometriozy w grupie kobiet z ograniczoną zdolnością rozrodczą wykazującymi, że u kobiet niepłodnych z endometriozą częściej występują zmiany niecystyczne, a obecne w tej grupie torbiele endometrialne są mniejsze (mniej niż 3 cm średnicy) i tworzą się u znamienne starszych niepłodnych - powyżej 30. roku życia. W dostępnej literaturze nie znaleziono badań do analizy porównawczej.

Porównanie częstości występowania innych schorzeń narządu rodnego towarzyszących endometriozie w obu typach morfologicznych: torbiele versus zmiany niecystyczne wykazało, że mięśniaki macicy oraz przerost endometrium, towarzyszą częściej torbielom endometrialnym jajników niż niecystycznym zmianom endometriotycznym, odwrotnie niż częstość rozpoznawania torbieli ciała żółtego, która była niższa w grupie chorych z endometrioma.

Częstości występowania pozostałych patologii współistniejących z endometriozą takich jak: torbiel okołojajowodowa, torbiel surowicza jajnika, torbiel śluzowa jajnika, czy też rak jajnika nie różniły się statystycznie w obu porównywanych typach morfologicznych choroby (Tabela 19). Wykazano ponadto, że pacjentki z guzami endometrialnymi jajników rzadziej od kobiet z endometriozą niecystyczną były operowane przed rozpoznaniem choroby (Tabela 20). W dostępnej literaturze nie znaleziono podobnych badań, które można byłoby wykorzystać do analizy porównawczej.

W obu porównywanych grupach stwierdzono znamienne różnice w wartościach ciśnienia tętniczego krwi przy braku statystycznych różnic w średniej masie ciała i średnim wzroście chorych. Pacjentki z endometriozą niecystyczną miednicy mniejszej miały niższe wartości ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego w porównaniu do chorych z torbielami endometrialnymi jajników (Tabela 17). W odniesieniu do zaprezentowanych wyników nie znaleziono

w dostępnym piśmiennictwie badań klinicznych, które można wykorzystać do analizy porównawczej.

Inni badacze również proponują odrębne traktowanie zmian występujących w endometriozie. M. Nisolle i współpracownicy (153) wyodrębnili trzy typy zmian endometriotycznych: wszczepy na powierzchni otrzewnej, torbiele endometrialne jajników oraz zmiany guzowate w przegrodzie odbytniczo-pochwowej.

Zaproponowali oni trzy całkowicie odrębne patomechanizmy biorące udział w ich tworzeniu:

1. Wszczepy otrzewnowe powstają na drodze implantacji komórek endometrium, przedostających się do jamy otrzewnej na drodze refluku jajowodowego.
2. Torbiele endometrialne jajników tworzą się na drodze metaplastacji komórek nabłonka otrzewnej (coelomic epithelium), znajdujących się w torebce jajnika, co jest zgodne z powszchnie akceptowaną koncepcją tworzenia się większości nabłonkowych guzów jajnika (196). Bodźcem do metaplastacji miałyby być nieznany czynnik.
3. Guzki endometriotyczne przegrody pochwo-odbytniczej są zmianami "adneomyotycznymi", powstającymi na drodze metaplastacji komórek tzw. "drugiego systemu Mulerowskiego" (116). Metaplastyczna przemiana resztek Mulerowskich do gruczołów endometriotycznych, zachodząca w przegrodzie odbytniczo-pochwowej, pobudza mięśnie gładkie do proliferacji i wytworzenia struktur histologicznie identycznych z adenomyosis występującą w endometrium.

Podobne sugestie dotyczące histogenezy tak zwanej głębokiej endometriozy zaprezentowali również inni badacze (66).

M. Nisolle i współpracownicy poparli koncepcję odmiennej histogenezy wynikami badań immunohistochemicznych, w których udowodnili istotne różnice w aktywności proliferacyjnej oraz ekspresji receptorów steroidowych dla każdej z form morfologicznych endometriozy (152).

Również wyniki innych badań immunohistochemicznych potwierdzają całkowicie odmienną ekspresję białek odpowiedzialnych za proces tworzenia się i lokalną ekspansję wszczepów otrzewnowych oraz torbieli endometrialnych jajników (64).

Niezależnie od licznych kontrowersji dotyczących interpretacji wyników powyższych badań, bezsporny wydaje się być fakt występowania istotnych różnic histogenetycznych oraz odmiennych modeli rozwoju dla torbieli endometrialnych oraz niecystycznych zmian endometriotycznych.

Wyniki własnych badań klinicznych potwierdzają, że endometrioza występująca wyłącznie w formie torbieli endometrialnych to inna "choroba" niż endometrioza w postaci niecystycznej. Obserwacje własne wykazały bowiem:

1. Różny wiek w momencie rozpoznania - torbiele pojawiają się pod koniec III dekady życia, natomiast zmiany niecystyczne u pacjentek średnio 10 lat młodszych.
2. Inne wskazania do interwencji chirurgicznej, w efekcie której wykryto endometriozę - torbiele wywołują ból lub wykrywane są w badaniu ginekologicznym i/lub ultrasonograficznym miednicy mniejszej, natomiast zmiany niecystyczne wykrywa się w trakcie diagnostyki kobiet nieplodnych lub zespołu dolegliwości bólowych miednicy mniejszej (Pelvic Pain Syndrome).
3. Inną płodność pacjentek w obu grupach - średnia liczba ciąż u kobiet z torbielami endometrialnymi wynosiła 1,383, natomiast u kobiet ze zmianami niecystycznymi zaledwie 0,426.
4. Inne cechy konstytucjonalne kobiet w obu grupach - przy tym samym średnim wzroście oraz wadze ciała znamienne niższe wartości ciśnień zarówno skurczowego jak i rozkurczowego u kobiet ze zmianami niecystycznymi w porównaniu do kobiet z torbielami endometrialnymi.
5. Różnice w występowaniu innych schorzeń narządu rodowego w obu grupach chorych - znacząco więcej patologii świadczących o hiperestrogenizacji (mięśniaki macicy, przerosty endometrium) w grupie kobiet z torbielami endometrialnymi oraz większa częstość występowania torbieli ciała żółtego w grupie ze zmianami niecystycznymi.
6. Inne leczenie (inna technika zabiegu oraz radykalność postępowania) - laparoskopowe leczenie oszczędzające stosowane jest u kobiet ze zmianami niecystycznymi, natomiast u kobiet ze zmianami torbielowatymi przewagę ma laparotomia i postępowanie radykalne. Odmienna technika zabiegu oraz zastosowane metody leczenia są konsekwencją różnic w wieku chorych, liczby posiadanego potomstwa oraz rodzaju patologii towarzyszących, które występują w obu grupach.

Skoro torbiele endometrialne różnią się histogenezą oraz modelem ekspansji od endometriotycznych zmian niecystycznych, a także oba typy morfologiczne wykazują równocześnie odmienny obraz kliniczny i wymagają odrębnych metod leczenia, należy zastanowić się, czy właściwe jest traktowanie ich jak wspólną

jednostkę chorobową, dla której może mieć zastosowanie jednolity system klasyfikacji klinicznej? Wyniki własne oraz innych badaczy potwierdzają niedoskonałość powszechnie stosowanej wyceny punktowej zmian endometriotycznych, zaproponowanej przez AFS (46).

Jeżeli oba typy morfologiczne endometriozy nie stanowią jednolitej jednostki chorobowej, to przeprowadzone dotychczas badania epidemiologiczne wymagają weryfikacji zwłaszcza w odniesieniu do związku endometriozy z niepłodnością.

Być może u wszystkich kobiet okresowo występują mniej lub bardziej liczne endometriotyczne zmiany niecystyczne na powierzchni otrzewnej, do powstawania których dochodzi poprzez implantację eutopowego endometrium, przedostającego się na drodze refluksu jajowodowego (84,97,112,122). U kobiet, które nie rodziły zjawisko to może być bardziej nasilone ze względu na małą średnicę kanału szyjki macicy, jaka występuje u nieródek (84). Tylko część kobiet, które nie rodziły, ma ograniczoną funkcję rozrodczą, a jeszcze mniej poddawanych jest diagnostyce laparoskopowej i tylko u części z nich rozpoznawana jest endometrioza (78).

W piśmiennictwie medycznym pojawiają się prace sugerujące, że endometrioza w stopniu zaawansowania klinicznego I i II, czyli przejawiająca się obecnością zmian niecystycznych, nie jest chorobą w ogóle, lecz występującym u wszystkich kobiet przejściowym zjawiskiem (109). Argumentem wspierającym powyższe rozumowanie jest dobór typów morfologicznych endometriozy do badań nad genetycznymi uwarunkowaniami tej choroby. W największym prowadzonym obecnie badaniu, określonym nazwą OXEGENE (the Oxford Endometriosis Gene), w którym uczestniczy przeszło 50 ośrodków badających rodzinne występowanie choroby oraz starających się zidentyfikować możliwe loci dla genów endometriozy, określono ściśle "fenotyp choroby" (Disease phenotype) i zaliczono do niego wyłącznie potwierdzoną histopatologicznie endometriozę w stopniu zaawansowania III i IV, odrzucając endometriozę umiarkowaną i minimalną jako wątpliwy stan chorobowy (99).

Wyniki własnej analizy klinicznej oceniającej zależność pomiędzy typem morfologicznym endometriozy rozpoznawanym podczas zabiegu operacyjnego, a średnim wiekiem kobiety w momencie rozpoznania oraz średnią liczbą przebytych ciąż wykazały, że izolowane zmiany niecystyczne pojawiają się u kobiet najmłodszych (29,88 lat), które w większości nie były w ciąży (0,426 ciąż), zmiany niecystyczne współistniejące z torbielami endometrialnymi jajników występują

u kobiet starszych (33,45 lat), u których średnia liczba ciąż wynosi (0,780), natomiast same torbiele endometrialne rozwijają u kobiet najstarszych -37,82 lat, z największą średnią liczbą ciąż (1,383) (Tabela 3).

Świadczyć to może o ewolucji zmian endometriotycznych występujących w miednicy mniejszej, ale nie w rozumieniu przemiany zmian niecystycznych w bardziej zaawansowane postacie morfologiczne choroby, co było sugerowane przez innych autorów (133), lecz o stopniowym zanikaniu wraz z wiekiem i liczbą ciąż widzialnych wszczepów endometriotycznych w miednicy mniejszej.

Wpływ ciąży na regresję zmian endometriotycznych był opisywany przez licznych autorów (132,185). Wydaje się, że obserwowana regresja choroby podczas ciąży dotyczy właśnie zmian niecystycznych na otrzewnej. Pojawianie się torbieli endometrialnych wydaje się mieć większy związek z wiekiem kobiety niż z jej płodnością.

Częstość występowania endometriozy dodatkowej w badanym materiale wyniosła 5,28% i była zbliżona do wyników badań klinicznych innych autorów (46). Wszystkie rozpoznane przypadki dotyczyły guzów w powłokach skórnych, a większość z nich (93,33%) stanowiły guzy zlokalizowane w obrębie blizny po cięciu cesarskim. Wszystkie pacjentki miesiączkowały i nie miały wcześniej rozpoznanej endometriozy miednicy mniejszej. Jest to zgodne z doniesiami innych autorów, według których ten typ endometriozy rozpoznawany jest wśród niechorujących wcześniej na endometriozę, miesiączkujących kobiet, u których do rozwoju zmian endometriotycznych dochodzi na skutek jatrogennej transplantacji endometrium do powłok, podczas najczęstszych zabiegów związanych z ukończeniem ciąży takich jak: cięcie cesarskie czy nacięcie krocza (197).

Podstawowym wskazaniem do interwencji chirurgicznej był ból, który wystąpił w 80% przypadków, przy czym tylko u połowy kobiet dolegliwości bólowe miały charakter cykliczny (Tabela 21). Podobne obserwacje poczynili inni badacze (23,197). Zwraca to uwagę na możliwość występowania guzów w obrębie powłok skórnych z bólem niecyklicznym lub bez dolegliwości bólowych. Operacyjne usuwanie guzów bezobjawowych nie powinno być odraczane lub zaniechane, zwłaszcza wobec doniesień o procesie nowotworowym, rozwijającym się z ognisk endometriozy powłok skórnych (162,163).

Średni czas od cięcia cesarskiego do wystąpienia pierwszych dolegliwości wynosił 3,32 lata, a do usunięcia guza 5,93 lat, co może potwierdzać bagatelizowanie choroby, zarówno przez lekarzy jak i same chore.

We wszystkich przypadkach guzów endometrialnych powłok skórnych przeprowadzono radykalne usunięcie zmiany w granicach tkanek zdrowych i tylko u jednej chorej zaobserwowano nawrót choroby w okresie obserwacji, co stanowiło 6,66% grupy. Zaprezentowane wyniki leczenia są lepsze niż w innych ośrodkach, gdzie wznowa po usunięciu guza występowała u 9% - 11% operowanych (23,197).

Problematyczne wydaje się przeprowadzanie inspekcji miednicy mniejszej u chorych z potwierdzoną endometriozą w powłokach skórnych.

Niektórzy badacze odnotowali współistnienie endometriozy miednicy mniejszej ze zmianami endometriotycznymi w powłokach skórnych, aż w 24% przypadków (208), podczas gdy inni nie stwierdzali żadnych zmian w trakcie zwiadowczej laparotomii lub laparoskopii (197). W badanej grupie chorych z guzami endometrialnymi powłok, nie wykonano inspekcji miednicy mniejszej z powodu braku ewidentnych wskazań do laparotomii.

VI. WNIOSKI

1. Częstość występowania widzialnych, niecystycznych zmian endometriotycznych w miednicy mniejszej (wszczepów) zmniejsza się wraz z wiekiem kobiety oraz liczbą przebytych ciąż.
2. Częstość występowania torbieli endometrialnych zwiększa się wraz z wiekiem kobiety.
3. Pacjentki, u których występują wyłącznie torbiele endometrialne, mają wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego, w porównaniu do kobiet z endometriozą niecystyczną miednicy mniejszej, przy braku istotnych różnic w masie ciała i wzroście.
4. Torbielom endometrialnym jajników częściej towarzyszą mięśniaki macicy, natomiast niecystycznym zmianom endometriotycznym torbiele ciała żółtego.
5. Kobiety niepłodne z endometriozą są młodsze od pozostałych chorych, mają niższą masę ciała oraz znamienne niższe wartości ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego w stosunku do pozostałych chorych. W grupie tej najczęściej rozpoznawane są niecystyczne zmiany endometriotyczne - wszczepy. Rzadziej spotykane u niepłodnych torbiele endometrialne posiadają mniejszą średnicę od średnicy analogicznych torbieli, występujących u pozostałych chorych. Wiek rozpoznania choroby u kobiet niepłodnych z torbielami endometrialnymi jest wyższy od wieku niepłodnych z niecystycznymi zmianami endometrialnymi.
6. Leczenie operacyjne endometriozy, w efekcie którego nie pozostawia się gonad (operacja radykalna), obniża ryzyko nawrotu choroby. Czas do wznowy u pacjentek operowanych radykalnie jest dłuższy, niż u kobiet którym pozostawiono jajniki.
7. Odnotowano występowanie raka jajnika, który rozwinął się w sąsiedztwie endometriozy jajnikowej.
8. Występuje znacząco częstsze tworzenie się endometrialnych torbieli w lewym jajniku, co może wspierać transplantacyjną teorię powstawania endometriozy.

VII. STRESZCZENIE

Endometrioza stanowi bardzo poważny problem kliniczny i społeczny. Cierpi na nią 3% do 8% kobiet w wieku rozrodczym, z czego większość znajduje się w okresie największej aktywności życiowej. Celem pracy była kompleksowa ocena kliniczna endometriozy w populacji kobiet leczonych w klinice w latach 1999-2003, ze szczególnym uwzględnieniem grupy pacjentek ze wznową choroby jak też kobiet z ograniczoną funkcją rozrodczą.

Badany materiał stanowiły 284 kobiety z rozpozną endometriozą. Wydzielono 15 chorych z endometriozą zlokalizowaną w powłokach skórnych i ze względu na brak informacji o stanie narządów miednicy mniejszej sporządzono w tej grupie wyłącznie zbiorcze zestawienie cech guzów endometrialnych. W grupie pozostałych 269 pacjentek z endometriozą miednicy mniejszej szczegółowej ocenie poddano:

- 45 kobiet nieplodnych porównując ich cechy kliniczne z cechami klinicznymi pozostałych 224 pacjentek bez zaburzeń płodności oraz
- 30 kobiet ze wznową choroby, porównując ich cechy kliniczne z cechami klinicznymi pozostałych 239 pacjentek bez nawrotu w okresie obserwacji, a także
- 175 kobiet, u których rozpoznano wyłącznie guzy endometrialne jajników, porównując ich cechy kliniczne z cechami klinicznymi 35 pacjentek, u których endometrioza wystąpiła wyłącznie w postaci niecystycznej (wszczepów).

W badanym materiale kobiety nieplodne z endometriozą (16,73% grupy) były młodsze, miały niższą wagę ciała oraz znamienne niższe wartości ciśnienia tętniczego krwi zarówno skurczowego jak i rozkurczowego w stosunku do pozostałych chorych. W grupie tej zaobserwowano niższe stopnie klinicznego zaawansowania, co wynikało z faktu, że najczęściej rozpoznawano u nich niecystyczne zmiany endometriotyczne - wszczepy. Rzadziej spotykane w grupie nieplodnych torbiele endometrialne posiadały mniejszą średnicę od średnicy analogicznych torbieli występujących u kobiet bez zaburzeń płodności.

Wiek nieplodnych z torbielami endometrialnymi był wyższy od wieku nieplodnych z niecystycznymi zmianami endometriotycznymi.

W badanym materiale wznowa wystąpiła u 30 pacjentek, co stanowiło 11,15% grupy. Stwierdzono, że nawrót endometriozy dotyczył kobiet, u których chorobę rozpoznano w młodszym wieku oraz zastosowano nieradykalne leczenie

chirurgiczne. Wykazano, że leczenie operacyjne endometriozy, w efekcie którego nie pozostawia się gonad (operacja radykalna) obniża ryzyko nawrotu choroby, a czas do wznowy u pacjentek operowanych radykalnie jest dłuższy niż u kobiet którym pozostawiono jajniki.

Zaobserwowano, że kobiety z torbielami endometrialnymi jajników są starsze i co zaskakujące, bardziej płodne od chorych z endometriozą występującą wyłącznie w formie niecystycznej. Dodatkowo stwierdzono, że w porównaniu do kobiet z wszczepami endometriotycznymi mają one wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi zarówno skurczowego jak i rozkurczowego przy braku istotnych różnic w wadze ciała i wzroście.

Zaobserwowano także istotne różnice w częstościach występowania niektórych schorzeń współistniejących z endometriozą w obu porównywanych grupach. Badania wykazały, że torbielom endometrialnym częściej towarzyszą mięśniaki macicy, natomiast wszczepom endometriotycznym torbiele ciała żółtego.

W grupie wszystkich chorych z endometriozą miednicy mniejszej (n=269) stwierdzono brak zależności między wiekiem chorych a stopniem klinicznego zaawansowania choroby. Wykazano natomiast zależność pomiędzy wiekiem pacjentek a typem morfologicznym choroby oraz liczbą przebytych ciąż. W badanym materiale częstość występowania wszczepów endometriotycznych w miednicy mniejszej zmniejszała się wraz z wiekiem kobiety oraz liczbą ciąż odwrotnie do częstości występowania torbieli endometrialnych jajników.

Odnotowano występowanie raka jajnika, który rozwinął się w sąsiedztwie endometriozy jajnikowej (4 przypadki - 1,49% grupy).

Piśmiennictwo

1. Al-Fazan H., Tulandi T. Left Lateral Predisposition of Endometriosis and Endometrima. *Obstet Gynecol* 2003 Jan;101: 164-166.
2. American Society For Reproductive medicine (1997) Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 *Fertil Steril* 5;67:817-821.
3. Arumugan K., Lim J.M. Menstrual characteristics associated with endometriosis. *Br. J.Obstet.Gynaecol.* 1997 (104): 948-950.
4. Arumugan K., Mahmood T.A., Sew-Chine Y.F. The association of anovulation and endometriosis in the infertile female. *Aust. NZJ Obstet. Gynecol* 1989;29:350-351.
5. Arvanitis DA., Koumantakis GE., Goumenou AG., et al. CYP1A1, CYP19, and GSTM1 polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertility and Sterility* 2003;79(Suppl 1): 702–709.
6. Attia GR., Zeitoun K., Edwards D., et al. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:2897–2902.
7. Ayers J.W., Friedenstab A.P. Utero-tubal hypotonia associated with pelvic endometriosis. *The American Fertility Soc* 1985;131(supplement).
8. Badawy S.Z., Nusbaum M., Taymour E., et al. Ovulatory dysfunction in patients with endometriosis. *Diagn. Gynecol Obstet* 1981;3:305-307.
9. Baker E.R., Mathur R.S., Kirk R.F., et al. Female runners and secondary amenorrhea: correlation with age, parity mileage, and plasma hormonal and sex-hormone-binding globulin concentrations. *Fertil Steril* 1981 (36): 183-187.
10. Ballouk F., Ross JS., Wolf BC. Ovarian endometriotic cysts. An analysis of cytologic atypia and DNA ploidy patterns. *American Journal of Clinical Pathology* 1994;102:415–419.
11. Baranova H., Bothorishvilli R., Canis M., et al. Glutathione-S-transferase M1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in French population. *Mol. Hum. Reprod.* 1997(3):775-780.
12. Baranova H., Canis M., Ivaschenko T., et al. Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Molecular Human Reproduction* 1999;5:636-641.

13. Baranowski W. Endometrioza opracowanie zbiorowe pod redakcją J.A. Jakowickiego, Wydawnictwo Folium Lublin; 1997: 145-160.
14. Baulieu E. Contraception and other clinical applications of RU 486, an antiprogestosterone at the receptor. *Science* 1989;245:1351-57.
15. Baxter SW., Thomas EJ., Campbell IG. GSTM1 null polymorphism and susceptibility to endometriosis and ovarian cancer. *Carcinogenesis* 2001;22:63–65.
16. Bayer SR., Seibel MM., Saffan DS., et al. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile woman. A prospective randomized study. *J Reprod Med.* 1988;33:179-83.
17. Bayramoglu H., Duzcan E. Atypical epithelial changes and mutant p53 gene expression in ovarian endometriosis. *Pathology Oncology Research* 2001;7:33–38.
18. Beliard A., Donnez J., Nisolle M., Foidart J. M., Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:266-72.
19. Berqvist A., Melin A.S., Sparen P. Endometriosis and risk of malignancy, especially ovarian cancer. *International Congress Series* 2004; 1271: 232-235.
20. Berqvist I.A., Ferno M. Estrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: comparison according to localization and recurrence. *Fertil Steril* 1993;60:63-68.
21. Berube S., Marcoux S., Maheux R., et al. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. *Epidemiology* 1998 (9): 504-510.
22. Birnbaum LS., Cummings AM. Dioxins and endometriosis: a plausible hypothesis. *Environmental Health Perspectives* 2002;110:15–21.
23. Blanco RG., Parthiv V.S., Shah AK., et al. Abdominal wall endometriomas. *Am J Surg* 2003;185:596-598.
24. Bridges J.E., Prentice A., Roche W., et al. Expression of integrin adhesion molecules in endometrium and endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:696-700.
25. Brinton LA., Gridley G., Persson I., et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis [Comment]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997;176:572–579.

26. Brosens I., Puttemans P.J., Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994;61:1034-8.
27. Brosens I.A. Classification of endometriosis revisited. *Lancet* 1993;341:630-6.
28. Brosens I.A. Is mild endometriosis a disease? Is mild endometriosis a progressive disease? *Hum Reprod* 1994;9:2209-11.
29. Bulun SE., Zeitoun KM., Kilic G. Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;182:767-775.
30. Bulun SE., Zeitoun KM., Takayama K., et al. Estrogen bio-synthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *Journal of Molecular Endocrinology* 2000;25:35-42.
31. Busacca M., Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* ;15:321-326.
32. Candiani G.B., Fedele L., Vercellini P., et al. Presacral neurectomy for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a control study. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1992;167:100-103.
33. Canis M., Bouquet-De-Jolinieres J., Wattiez A., Et al. Classification of endometriosis. *Baill Clin. Obstet. Gyneacol.* 1993;7:759-774.
34. Chandra A., Mosher W.D. The demography of infertility and the use of medical care for infertility. *Infertil Reprod Med. Clin North Am* 1994;5:283-96.
35. Chapron C., Fauconnier A., Dubuisson JB., et al.. Does deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments present an asymmetric lateral distribution? *Br J Obstet Gyneacol* 2000; 107:559-61.
36. Charnock Jones D.S., Scharkey A.M., Rajput-Williams J., et al. Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell line. *Biol. Reprod.* 1993;48:1120-28.
37. Cheesman K.I., Ben-Nun I., Chatterton R., et al. Relationships of luteinizing hormone, pregnanediol-3 glucuronide and estrone-16-glucuronide in uterine in infertile patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1982;37:542-544.
38. Chen GT., Tai CT., Yeh LS., et al. Identification of the cadherin subtypes present in the human peritoneum and endometriotic lesions: potential role for P-cadherin in the development of endometriosis. *Molecular Reproduction and Development* 2002;62:289-294.

39. Chen T.F., StJohnCollier D., Everett W.G., et al. Endometriosis of the rectovaginal septum treated by anterior resection. *Ann Chir. Gyneacol* 1989;78:324-326.
40. Cheng Lkelly R.W., Thong K.J. et al. The effect of mifepristone (RU 486) on the immunohistochemical distribution of prostaglandin E and its metabolite in decidual and chorionic tissue in early pregnancy. *J. Clin Endocrinol Metab.*1993; 77:873-878.
41. Counsellor V.S. Endometriosis. A clinical and surgical review. *Am J Obstet Gynecol* 1938;36:877.
42. Coxhead D., Thomas E.J., Familial inheritance of endometriosis in a British population: a case control study. *J. Obstet. Gynecol.* 1993 (13):42-44.
43. Cramer D.W., Hornstein M.D., Barbieri R.L. Endometriosis associated with the N314D mutation of galactose-1-phosphate uridyl transferase. *Mol. Hum. Reprod.* 1996 (2): 149-152.
44. Cramer D.W., Wilson E., Stillman R.J., et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristic, smoking, and exercise. *JAMA*1986 255: 1904-1908.
45. Cramer Daniel W., Missmer, et all. The Epidemiology of Endometriosis. *Ann NY Acad Sci.* 2002;955:11-22.
46. Czekąła D. Kliniczna ocena endometriozy w grupie kobiet z ograniczoną płodnością. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Gdańsk 1995.
47. Czernobilsky B., Morris W.J. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. *Obstetrics and Gynecology* 1979; 53: 318–323.
48. Dabrosin C., Gyorffy S., Margetts P., et al. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *American Journal of Pathology* 2002;161:909–918.
49. Darrow S.L., Vena J.E., Batt R.E., et al. *Epidemiology* 1993 (4):135-142.
50. De Priest P.D., Banks E.R., Powell D.E., et all. Endometroid carcinoma of the ovary and endometriosis. The association in postmenopausal woman. *Gynecologic Onkol* 1992; 47:71-75.
51. Dmowski W.P., Cohen M.R., Wiehelm J.L. Endometriosis and ovarian failure: does it occur? Should ovulatory stimulating agents be used? *Recent Advances in Endometriosis.* Red. R.B.Greenblat, *Experta Medica found.* Princeton 1976:129-136.

52. Dmowski W.P., Rao R., Scommegna A. The luteinized unruptured follicle syndrome and endometriosis. *Fertil Steril* 1980;33:30-34.
53. Donnez J., Nisolle M., Casanas-Roux F., et al. Endometriosis: pathogenesis and pathophysiology. In: Shaw RW, editor. *Endometriosis*. Carnforth: Parthenon Publishing, 1990:11-29.
54. Donnez J., Nisolle M., Casanas-Roux F., et al. Rectovaginal septum, endometriosis or adenomyosis: laparoscopic management in series of 231 patients. *Hum Reprod*. 1995;10:630-635.
55. Donnez J., Wayembergh M., Casanas-Roux F., Karaman Y., et al. Effect on ovulation of surgically induced endometriosis in rabbits. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:131-7.
56. Doragan J.F., Reichman M.E., Judd J.T., et al. The relationship of body size to plasma levels of estrogens and androgens in premenopausal woman. *Cancer Causes Control* 1995(6): 3-8.
57. Druckmann R., Rohr UD. IGF-I in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas* 2002;41 (Suppl 1):65–S83.
58. Duignan N.H., Jordan J.A., Coughlan B.M., et al. One thousand consecutive cases of diagnostic laparoscopy. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 1972; 79: 1016-1020.
59. Dunselmann G.A., Hendrix M.G., Bouckaert P.X., et al. Functional aspects of peritoneal macrophages in endometriosis of woman. *J Reprod Fertil* 1988;82:707-10.
60. Erzen M., Kovacic J. Relationship between endometriosis and ovarian cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology* 1998;19:553–555.
61. Erzen M., Rakar S., Klancar B., et al. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecologic Oncology* 2001;83:100–108.
62. Eskenazi B., Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-259.
63. Eskenazi B., Mocarelli P., Warner M., et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environmental Health Perspectives* 2002;110:629–634.

64. Farr R, Nezhat , Kalir T. Comparative immunohistochemical studies of endometriosis lesions and endometritic cysts. *Fertil Steril* 2002;78: 820-824.
65. Fauvet R., Poncelet C., Hugol D., et al. Expression of apoptosis-related proteins in endometriomas and benign and malignant ovarian tumours. *Virchows Archiv* 2003;443:38–43.
66. Fedele L., et al. Bladder endometriosis: deep infiltrating endometriosis or adenomyosis? *Fertil Steril* 1998; 69:972-975.
67. Fedele L., Parazzini F., Radici E., et al. Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1345-50.
68. Fishman A., Demirel D., Laucirica R., et al. Malignant tumors arising in endometriosis: clinical –pathological study and flow cytometry analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 1996; 70: 69–74.
69. Foidart J.M., Beliard A., Donnez J. Endometriosis and invasion. In Brosens I, Donnez J editors. *The current status of endometriosis research and management*. Carnforth: Parthenon Publishing 1993:35-9.
70. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Seminars in Oncology* 2002;29 (Suppl 16):15–18.
71. Fuji S. Secondary Mullerian system and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;162:219-25.
72. Fukunaga M., Nomura K., Ishikawa E., et al. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epi-thelial tumours. *Histopathology* 1997; 30:249–255.
73. Garcia-Velasco JA., Mulayim N., Kayisli UA., et al. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 2002;78:855–859.
74. Gazvani R., Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002 ;23:217–226.
75. Genbacev OD., Prakobphol A., Foulk RA., et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science* 2003;299:405-9.
76. Georgiou I., Syrrou M., Bouba I., et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. *Fertil Steril*. 1999 (72): 154-166.

77. Gibbons W.E., Buttram V.C.jr., Rossavik I.K. The observed incidence of luteinized unruptured follicles in a population of infertile woman undergoing ovulation monitoring by ultrasound. *Fertil Steril*. 1984;41:19S(abstract).
78. Goldstein D.P., deCholnoky C., Emans S.J., et al. Laparoscopy on the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J. Reprod. Med*. 1980;24: 251.
79. Grodstein F., Goldman M.B., Cramer D.W. Infertility in woman and moderate alcohol use. *Am J. Public Health* 1994(84): 1429-1432.
80. Grodstein F., Goldman M.B., Ryan L., et al. Relation of female and infertility to consumption of caffeinated beverages. *Am J. Epidemiol*. 1993(137): 133-136.
81. Guzick DS., Carson S.A., Coutifaris C., et al. Efficacy of supraovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med*. 1999; 340:177-83.
82. Hadfield R.M., Mardon H.J., Barlow D.H., et al. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril*. 1997 (68): 941-942.
83. Hadfield RM., Manek S., Weeks DE., et al. Linkage and association studies of the relation-ship between endometriosis and genes encoding the detoxification enzymes GSTM1, GSTT1 and CYP1A1. *Molecular Human Reproduction* 2001;7:1073–1078.
84. Halme J., Hammond MG., Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy woman and patient with endometriosis. *Obstet Gyneacol* 1984; 64:151-4.
85. Hanahan D., Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
86. Hasson H.M. Incidence of endometriosis in diagnostic laparoscopy. *J. Reprod. Med*. 1976;16:135-140.
87. Houston D.E., Noller K.L., et al. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minesota, 1970-1979. *Am J. Epidemiol*. 1987; 125:959-969.
88. Hughes E.G., Fedorkow D.M., Collins J.A. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59:963-70.
89. Hughesdon P.E. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gyneacol Br Empire* 1957;44:69-84.
90. Hull ML., Charnock-Jones DS., Chan CL., et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:2889–2899.
91. Igarashi M. High CD44 content in ovarian endometriotic cysts: how the ovarian endometriosis adherens to the peritoneum. *Fertil Steril*. 2003 Oct;80(4):1065-6.

92. Israel R. Endometrioza leczenie. Endokrynologia ginekologiczna pod redakcją Mishell D.R., Jr. Brenner P.F. (Tłumaczenie z III wydania Management of Common Problems in Obstetrics and Gynecology 1994) Wydawnictwo alfa-medica press Bielko Biała ; 1996: 217.
93. Jain S., Dalton M.E. Chocolate cysts from ovarian follicles. Fertil Steril 1999;72:852-856.
94. Jansen R.P. Minimal endometriosis and reduced fecundability : prospective evidence from an artificial insemination by donor program. Fertil Steril 1986; 46:141-3.
95. Jenkins S., Olive D.L., Haney A.F. Endometriosis: pathogenetic implications of anatomic distribution. Obstet Gynecol 1986;67:335-8.
96. Kao LC., Germeyer A., Tulac S., et al. Expression profiling of endometrium from woman with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. Endocrinology 2003;144:2870-81.
97. Keetel W.C., Stein RJ. The viability of the cast-off menstrual endometrium. Am J Obstet Gynecol 1951;61:440-2.
98. Kempers R.D., Dockerty M.B., Hunt A.B., Symmonds R.E., et al. Significant postmenopausal endometriosis. Surg Gynecol Obstet 1960;8:348-356.
99. Kennedy S. The genetics of endometriosis. J Reprod Med. 1998;43:263-268.
100. Kiesel L., Runnebaum B. Mechanisms involved in the hormonal treatment of endometriosis. Current concepts in Endometriosis. Red D.R. Chadha V.C. Buttram, Alan R. Liss Inc, New York 1990:179-196.
101. Kirshon B&Poindexter A.N. Contraception: a risk factor for endometriosis. Obstet. Gynecol. 1988; 71:829-31.
102. Kistner R.W. Endometriosis. Year Book of Obstetrics and Gynecology 1984: 365-380.
103. Kitawaki J., Obayashi H., Ishihara H., et al. Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. Human Reproduction 2001;16:51-55.
104. Kitawaki J., Obayashi H., Ohta M., et al. Genetic contribution of the interleukin-10 promoter polymorphism in endometriosis susceptibility. American Journal of Reproductive Immunology 2002 ;47:12-18.
105. Koch A.E., Polverini P.J., Kunkel S.L., et al. Interleukin 8 as a macrophage derived mediator of angiogenesis. Science 1992; 258:1798-801.

106. Kokorine I., Nisolle M., Donnez J., et al. Expression of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) is related to the activity of human endometriotic lesions. *Fertil Steril* 1997;68:246-51.
107. Koninckx P.R., Martin D.C. Deep endometriosis; a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril* 1992;58:924-928.
108. Koninckx P.R., Martin D.C. Endometrioza opracowanie zbiorowe pod redakcją J.A. Jakowickiego, Wydawnictwo Folium Lublin; 1997: 117-18.
109. Koninckx PR. Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women ? *Hum Reprod* 1994;9:2202-5.
110. Kotarski J. Endometrioza opracowanie zbiorowe pod redakcją J.A. Jakowickiego, Wydawnictwo Folium Lublin; 1997: 23-30.
111. Kronqvist P., Kuopio T., Jalava P., et al. Morphometrical malignancy grading is a valuable prognostic factor in invasive ductal breast cancer. *British Journal of Cancer* 2002; 87:1275–1280.
112. Kruitwagen R.F., Poels L.G., Wilemsen WN, et al. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 1991;55:297-303.
113. LaGrenade A., Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. *Human Pathology* 1988 ;19:1080–1084.
114. Landi S., Moreno V., Gioia-Patricola L., Guino E., et al. Association of common poly-morphisms in inflammatory genes interleukin (IL)6, IL8, tumor necrosis factor alpha, NFkB1, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma with colorectal cancer. *Cancer Research* 2003;63:3560–3566.
115. Lapp T . ACOG issues recommendations for the management of endometriosis. *American College of Obstetricians and Gynecologists. American Family Physician* 2000;62: 1431, 1434.
116. Lauchlan S.C. The secondary muulerian system. *Obstet Gynecol Surv* 1972;27:133-46.
117. Lebel G., Dodin S., Dewailly E., Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil. Steril.* 1998 (69): 221-228.
118. Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.

119. Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;15:20–28.
120. Lessey B.A., Damjanovitch L., Coutifaris C., et al. Integrin adhesion molecules in the human endometrium: correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest* 1992;90:188-95.
121. Lessey B.A., Castelbaum A.J., Sawin S.W., et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of woman with endometriosis. *J Clin Endocrinol Meta* 1994;79:643-9.
122. Liu DDTY., Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93:859-62.
123. Mahmood T.A., Tempelton A. Folliculogenesis and ovulation in infertile woman with mild endometriosis. *Human Reprod* 1991;6:227-231.
124. Mahmood T.A., Tempelton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum. Reprod.* 1991; 6:544-549.
125. Marcoux S., Maheux R., Berube S. Laparoscopic surgery in infertile woman with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med.* 1997;337:217-22.
126. Marik J., Hulka J., Luteinized unruptured follicle syndrome; a subtle cause of infertility. *Fertil Steril.* 1978;29:270-274.
127. Martius G., Breckwold M., Pleiderer A. *Ginekologia i Położnictwo Klasyfikacja anatomiczna.* Wydanie I polskie pod redakcją Jacka Rzempełucha. Wydawnictwo Urban & Partner, 1997:486.
128. Matorras R., Rodriguez F., Piuoan J.I., et al. Epidemiology of endometriosis in infertile woman. *Fertil Steril* 1995 (63): 34-38.
129. Matsuzaki S., Canis M., Murakami T., et al. Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 in eutopic endometrium and peritoneal endometriosis. *Fertility and Sterility* 2001;75:956–960.
130. Matsuzaki S., Murakami T., Uehara S., et al. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertility and Sterility* 2001;75:1198–1205.
131. Mayani A., Barel S., Soback S., et al. Dioxin concentrations in woman with endometriosis. *Hum. Reprod.* 1997 (12): 373-375.

132. Mc Artur J.W.,Ulfelder H. The effect of pregnancy upon endometriosis. *Obstet Gynecol Surg* 1965;20:709-711.
133. Meigs J.V. Endometriosis - Its significance. *Ann. Surg.* 1974;114:866.
134. Melicow M.M., Pachter M.R. Endometrial carcinoma of the prostatic utericle (uterus masculinus). *Cancer* 1967;20:1715-22.
135. Meresman GF., Vighi S., Buquet RA., et al. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 2000;74:760–766.
136. Meyer R. The current question of adenomyosistis and adenomyomas in general and paerticularly seroepithelial adenomyositis and sarcomatoid adenomyometritis. *Zentralbl Gynecol* 1919;43:745-50.
137. Meyers MA. Distribution of intra-abdominal, malignant seeding: Dependancy on dynamic of the flow of ascitic fluid. *Am J Roentgenol. Radium Ther Nucl Med.* 1973; 119:198-206.
138. Mizumoto H., Saito T., Ashihara K., et al. Expression of matrix metalloproteinases in ovarian endometriomas: immunohistochemical study and enzyme immunoassay. *Life Sciences* 2002;71:259–273.
139. Modesitt S.C., Tortolero-Luna G., Robinson JB., et al. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstetrics and Gynecology* 2002;100:788–795.
140. Moen M.H. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet. Genecol. Scand.* 1994(73): 59-62.
141. Moen M.H., Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet. Gyneacol. Scand.* 1993 (72): 560-564.
142. Moen M.H., Schei B., Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet.Gynaecol. Scand.* 1997(76): 559-562.
143. Morin PJ. beta-Catenin signaling and cancer. *Bioessays* 1999;21:1021–1030.
144. Murphy A.A., Green W.R., Bobbie D., et al. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986;46:522-25.
145. Muscato J.J., Haney A.F., Weinberg J.B. Sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages: a possible cause of infertility endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144:503-510.

146. Nakago S., Hadfield RM., Zondervan KT., et al. Association between endometriosis and N-acetyl transferase 2 polymorphisms in a UK population. *Molecular Human Reproduction* 2001;7:1079–1083.
147. Nakamura M., Katabuchi H., Tohya TR., et al. Scanning electron microscopic and immunohistochemical studies of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1993;8:2218-26.
148. National Center for Health Statistics. Ambulatory and inpatient procedures in the United States. *Vital Health Stat.* 1997; 132:1-113.
149. National Statistics 2003 Cancer trends in England and Wales 1950–1999. (UK Government).
150. Nezath F., Nezath C., Allan C.J., et al. Clinical and Histologic classification of endometriomas: implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med.* 1992;37:771-776.
151. Nishida M., Watanabe K., Sato N. et al. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation.* 2000;50(suppl 1):18-25.
152. Nisolle M., Casanas-Roux F., Donnez J. Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertyl Steril* 1997;68:912-9.
153. Nisolle M., Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68:585-595.
154. Ogawa S., Kaku T., Amada S., et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohisto-chemical study. *Gynecologic Oncology* 2000;77:298–304.
155. Ohtake F., Takeyama K., Matsumoto T., et al. Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature* 2003; 423:545-550.
156. Oosterlynck D., Cornillie F.J., Waer M., et al. Woman with endometriosis show a defect in natural killer cell activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991;56:45-51.
157. Oral E., Ilvan S., Tustas E., et al. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumours. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2003;109:97–101.
158. Palatyński A. Endometrioza. Warszawa PZWL 1990.

159. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosi. *Hum Reprod* 1999;14:1332-4.
160. Parazzini F., Ferraroni M., Fedele L., et al. Pelvic endometriosis : reproductive and menstrual risk factors at different stages in Lombardy, northern Italy. *J. Epidemiol. Community Health* 1995 (49): 61-64.
161. Parazzini F., La Vecchia C., Francheschi S., et al. Risk factors for endometrioid, mucinous, and serous benign ovarian cysts. *Int. J.Epidemiol* 1989(18): 108-112.
162. Park SW., Hong SM., Wu HG., et al. Clear cell carcinoma arising in a cesarean section scar endometriosis: a case report. *J Korean Med. Sci* 1999;14:217-19.
163. Paterson GK., Winburn GB., Abdominal wall endometriomas: report of 8 cases. *Am Surg* 1999;65:36-9.
164. Pecorelli S., Odicino F., Maisonneuve P., et al. Carcinoma of the ovary. Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *Journal of Epidemiology and Biostatistics* 1998;3:75–102.
165. Petersen V.C., et al., Primary endometrioid adenocarcinoma of the large intestine arising in colorectal endometriosis. *Histopathology* 2002;40:171.
166. Portuondo J.A., Echanojauregui A.D., Herren C., et al. Early conception in patients with untreated mild endometriosis. *Fertil Steril* 1983;39:22-5.
167. Prefumo F., Todeschini F., Fulcheri E., Venturini P.L. Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecologic Oncology* 2002; 84: 280–284.
168. Punnonen R., Klemi P.J., Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Europ J Obstet Gynec Reprod Biol* 1980;11:195-200.
169. Rana N., Braun D.P., House R., et al. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in woman with endometriosis. *Fertil Steril* 1996;65:925-30.
170. Rechberger T. Endometrioza opracowanie zbiorowe pod redakcją J.A. Jakowickiego, Wydawnictwo Folium Lublin; 1997: 172-180.
171. Redwine D.B. Age -related evolution in colour appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987;48:1062-1063.

172. Regidor PA., Wagner I., Ruwe M., et al. Morphometric analyses of endometriotic tissues to determine their grade of activity. *Gynecological Endocrinology* 2002;16:235–243.
173. Reichman M.E., Judd J.T., Longscope C., et al. Effects of alcohol consumption on plasma urinary hormone concentration in premenopausal woman. *J.Natl. Cancer Inst.* 1993 (85): 722-727.
174. Ria R., Loverro G., Vacca A., et al. Angiogenesis extent and expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 agree with progression of ovarian endometriomas. *European Journal of Clinical Investigation* 2002;32:199–206.
175. Rier S.E., Martin D.C., Bowman R.E., et al. Endometriosis in rhesus monkeys(*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1993 (21): 433-441.
176. Rodriguez-Escudero F.J., Neyro J.L., Corcostequi B., et al. Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril* 1988;50:522-4.
177. Rokitansky K. Uber uterusdrusen neubildung. *Ztchr Gesselsch Arzte Wein* 1860;16:577.
178. Rosenfeld D.L., Lecher B.D. Endometriosis in a patient with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:105-7.
179. Sampson J.A. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Archives of Surgery* 1925;10: 1–72.
180. Sampson J.A. Perforating haemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. *Arch Surg* 1921;3:245-323.
181. Sampson J.A., Peritoneal Endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
182. Sangi-Haghpeykar H. Poindexter A.N. Epidemiology of endometriosis among parous woman. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85:983-992.
183. Schatz F., Lockwood C.J. Progestin regulation of plasminogen activator inhibitor type 1in primary cultures of endometrial stromal and decidual cells. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:621-625.
184. Schenken R.S., Asch R.H., Williams R.F., et al. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinizing unrutured folliciles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneus abortions. *Fertil Steril* 1984;41:122-30.

185. Schenken R.S., Williams R.F., Hodgen G.D. The effect of pregnancy on surgically induced endometriosis in cynomolgus monkeys. *Am J. Obstet Gynecol* 1987; 157:1392-1396.
186. Schenken RS. Modern concepts of endometriosis. Classification and its consequences for therapy. *J Reprod Med.* 1998;43:269-75.
187. Schenken RS. Treatment of human infertility: the special case of endometriosis: In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive endocrinology, surgery and technology.* Philadelphia, PA: Lippicott-Raven 1996:2122-39.
188. Schenken RS., Asch RH., Williams RF., et al. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unrupture follicles, lutel phase defects, pelvic adhesions and spontaneus abortions. *Fertil Steril* 1984;41:122-30.
189. Schwartz D., Mayaux M.J. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous woman with azoospermic husbands. *Federation CESOS. N Engl J Med.* 1982;306:404-6.
190. Schwartzwald D., Moopan U.M.M., Ohn H.K., et al. Endometriosis of blader. *Urology* 1992;39:219-222.
191. Scott R.B., Te Linde R.W., Wharton LR Jr. Further studies on experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1953;66:1082-103.
192. Scotti S., Regidor PA., Schindler AE., et al. Reduced proliferation and cell adhesion in endometriosis. *Molecular Human Reproduction* 2000;6:610–617.
193. Seidman J.D. Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. *International Journal of Gynecological Pathology* 1996;6:610-617.
194. Seidman JD. Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. *International Journal of Gynecological Pathology* 1996;15:1–9.
195. Seidman JD. Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. *International Journal of Gynecological Pathology* 1997;10:1–11.
196. Serov SF., Scully RE., Sobin LH. *Histological typing of ovarian tumors.* Geneva: World Health Organisation, Inyernational histological classification of tumors. No.9 1973:17-21.
197. Seydel A., Sickel J.Z., Warner E.D, et al. Extrapelvic endometriosis. Diagnosis and treatment. *Am J Surg* 1996 ;171:239-241.

198. Signorello L.B., Harlow B.L., Cramer D.W., et al. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Ann Epidemiol.* 1997(7): 267-274.
199. Simpson J.L., Elias S., Malinak L.R., et al. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1980 (137): 327-331.
200. Soliman S., Daya S., Collins J., et al. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertil Steril* 1993;59:1239-44.
201. Spaczyński M., Kedzia W. Rak jajnika a endometrioza. *Gin Pol* 2001;73:268-272.
202. Spitsyn V.A., Andreeva E.N., Adamian L.V., et al. Genetics aspects of endometriosis: features of the distribution of polymorphic gene frequencies. *Genetica* 1996(32): 1693-1699.
203. Spuijbroek M.D., Dunselman G.A., Menheere P.P., et al. Early endometriosis invades the extracellular matrix. *Fertil Steril* 1992;58:929-33.
204. Starzinski-Powitz A., Handrow-Metzmacher H., Kotzian S. The putative role of cell adhesion molecules in endometriosis: can we learn from tumour metastasis? *Molecular Medicine Today* 1999;5:304-309.
205. Steele R.W., Dmowski W.P., Marmer D.J. Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984;6:33-6.
206. Stern RC., Dash R., Bentley RC., et al. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *International Journal of Gynecological Pathology* 2001;20:133-139.
207. Strathy J.H., Molgaard C.A., Coulam C.B. et al. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile woman. *Fertil. Steril.* 1982; 38:667-72.
208. Subrata C.K. Scar endometriosis: clinicopathologic study of 17 cases. *Obstet Gynecol* 1980;56:81-84.
209. Suginami H., Yano K. An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related responsible for fimbrial failure of ovum capture. *Fertil Steril* 1988;50:648-53.
210. Surrey ES., Silverberg KM., Surrey MW., et al. Effect of prolonged gonadotropin releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro

- fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:699-704.
211. Sutton C.J.G., Hill D. Laser laparoscopy in the treatment of endometriosis. A 5-year study. *Br. J.Obstet. Geneacol.* 1990;97:901-905.
 212. Tabibzadeh S., Sun X.Z. Cytokine expression in human endometrium through the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1992; 7:1214-21.
 213. Te Linde R.W., Scott R.B. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1950;60:1147-73.
 214. Telimaa S. Danazol and medroxyprogesterone acetate inefficacious in the treatment of infertility in endometriosis. *Fertil Steril* 1988;50:872-5.
 215. The American Fertility Society. Classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1979; 32:633-634.
 216. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis : 1985. *Fertil Steril* 1985;43:351-2.
 217. The practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and Infertility. *Fertil Steril* 2004;81:1441-46.
 218. Thomas E.J., Lenton E.A., Cooke I.D. Follicle growth patterns and endocrinological abnormalities in infertile woman with minor degrees of endometriosis. *Br. J. Obstet. Gynaecol* 1986;93:852-858.
 219. Tim J., Child&Seang Lin Tan. Endometriosis Aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001;61(12):1735-1750.
 220. Ueda M., Yamashita Y., Takehara M., et al. Gene expression of adhesion molecules and matrix metalloproteinases in endometriosis. *Gynecological Endocrinology* 2002;16:391–402.
 221. Ueda M., Yamashita Y., Takehara M., et al. Survivin gene expression in endometriosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87:3452–3459.
 222. Van der Linden P.J., de Goeij A.F., Dunselman G.A., et al. Endometrial cell adhesion in an in vitro model using intact amniotic membranes. *Fertil Steril* 1996;65:76-80.
 223. Van der Linden P.J., De Goeij A.F., Dunselman G.A., et al. Expression of adherins and integrins in human endometrium through the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1995;63:1210-16

224. Van Gorp T., Amant F., Neven P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Practice and Research Clinical Obstet Gyn.* 2004;18(2):349-371.
225. Varma R., Rollason T., Gupta JK., et al. Endometriosis and the neoplastic process. *Reproduction* (2004) 127 293–304.
226. Vercellini P., Aimi G., De Giorgi O., et al. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1018-21.
227. Vercellini P., Pisacreta A., Pesole A., et al. Is ureteral endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gyneacol* 2000; 107:559-61.
228. Vercellini P., Scarfone G., Bolis G., et al. Site of origin of epithelial ovarian cancer: the endometriosis connection. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000;107:1155–1157.
229. Verkauf B.S. The incidence, symptoms and signs of endometriosis in fertile and infertile woman *J Fla Med. Assoc* 1987;74:671-5.
230. Vessey M.P., Villard-Mackintosh C., McPherson K., et al. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. *Br. J. Obstet Gynaecol* 1992;99:402-40.
231. Vidal JD., Register TC., Gupta M., et al. Estrogen replacement therapy induces telomerase RNA expression in the macaque endometrium. *Fertility and Sterility* 2002;77:601–608.
232. Vigano P., Infantino M., Lattuada D., et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene polymorphisms in endometriosis. *Molecular Human Reproduction* 2003;9:47–52.
233. Wallach E.E., Kempers R.D. Modern trends in infertility and conception control. Vol 3, Year Book Medical Publishers Chicago 1985; 264-271.
234. Wang Z., Kyo S., Maida Y., Takakura M., et al. Tamoxifen regulates human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene expression differently in breast and endometrial cancer cells. *Oncogene* 2002;21:3517–3524.
235. Wieser F., Fabjani G., Tempfer C., et al. Analysis of an interleukin-6 gene promoter polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2003;10:32–36.
236. Wieser F., Schneeberger C., Tong D., et al. R PROGINs receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. *Fertility and Sterility* 2002;77:309–312.

237. Williams T.J., Pratt J.R. Endometriosis in 1000 consecutive celiotomies: incidence and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977; 129: 245-250.
238. Witz CA., Takahashi A., Montoya-Rodriguez IA., et al. Expression of the alpha2beta1 and alpha3beta1 integrins at the surface of mesothelial cells: a potential attachment site of endometrial cells. *Fertility and Sterility* 2000;74:579–584.
239. Yoshikawa H., Jimbo H., Okada S., et al. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2000;50 (Suppl 1): 11–17.
240. Zaino R., Whitney C., Brady MF., et al. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas – a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology* 2001;83:355–362.
241. Zhang R., Wild R., Ojago J., et al. Effect of tumor necrosis factor alpha on adhesion of human endometrial cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system. *Fertil Steril* 1993;59:1196-201.