

# Arbets- och referensgruppen för endometrios

Nr 75  
2016

## Endometrios

*Författare:*

Christine Bruse	KK, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
Margita Gustavsson	Gynekologimottagningen, Hallands sjukhus samt Kungsbacka
Annika Valentin	KK, Danderyds sjukhus, Stockholm
Matts Olovsson	KK, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Thomas Lundeberg	Rehabiliteringsmedicinska Universitetskliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm
Lollo Makdessi	KK, Vrinnevisjukhuset, Norrköping
Greta Edelstam	KK, Danderyds sjukhus, Stockholm
Rama Saha	Karolinska Institutet, Södersjukhuset
Måns Palmstierna	Ungdomsmottagningarna, Region Skåne
Johan Holmberg	KK, Höglandssjukhuset, Eksjö
Viggo Blomlie	Avdelning for Bildediagnostikk, Gjøvik Sykehus-SI, Norge
Jens Jørgen Kjer	Gynækologisk afdeling, Rigshospitalet, Köpenhamn
Mikael Engman	KK, Danderyds sjukhus, Stockholm
Anneli Jördens	KK, Södersjukhuset, Stockholm
Anna-Sofia Melin	Capio Gynekologi Globen, Stockholm

---

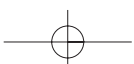
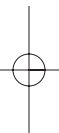
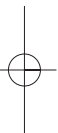
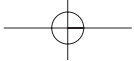
Redaktör: ARGUS Matts Olovsson, KK, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
Layout: Moniqa Frisell  
Tryck: Elanders AB

## Deklaration av potentiella jäv, intressekonflikter och andra bindningar

Anna-Sofia Melin	Arvoderad föreläsare för Bayer AB
Anneli Jördens	Inga jäv
Annika Valentin	Inga jäv
Christine Bruse	Inga jäv
Greta Edelstam	Arvoderad föreläsare för Ferring AB Aktieägare i AstraZeneca & Isifer AB
Jens Jørgen Kjer	Inga jäv
Johan Holmberg	Inga jäv
Lollo Makdessi	Inga jäv
Margita Gustavsson	Arvoderad föreläsare för Praktikertjänst AB, Astella Pharma AB, Bayer AB, Nordic Drugs AB
Matts Olovsson	Arvoderad föreläsare för Bayer AB, Nordic Drugs AB, Merck AB, Schering AB, Roche AB, Orion Pharma AB samt Pfizer AB. Tidigare medlem i Advisory Board, Bayer AB.
Mikael Engman	Inga jäv
Måns Palmstierna	Arvoderad föreläsare för Bayer AB
Rama Saha	Inga jäv
Thomas Lundeberg	Föreläsare samt rådgivare till utvecklingsbolaget Iasomai AB som drivit studier kring NAC och endometriosis i Italien
Viggo Blomlie	Inga jäv

# Innehåll

Förord.....	5
1. Historik.....	7
2. Kliniska manifestationer och differentialdiagnoser .....	10
3. Patogenes.....	15
4. Smärtmekanismer .....	19
5. Epidemiologi .....	23
6. Livskvalitet .....	26
7. Endometriosis hos unga kvinnor .....	28
8. Endometriosis och fertilitet .....	32
9. Utredning och diagnostik .....	37
10. Ultraljud vid endometriosis och adenomyos.....	40
11. MRT vid endometriosis .....	43
12. Medicinsk behandling av smärta vid endometriosis.....	48
13. Kirurgisk behandling av endometriosis.....	59
14. Adhärenser och endometriosis.....	66
15. Fertilitetsbevarande åtgärder vid endometriosis .....	68
16. Komplementär och alternativmedicinsk behandling.....	71
17. Extragenital endometriosis .....	74
18. Adenomyos.....	78
19. MRT vid Adenomyos .....	82
20. Endometriosis och malignitet.....	86



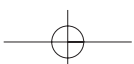
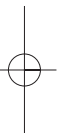
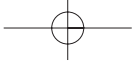
# Förord

Vi som arbetar inom endometrios-ARG ser som vår uppgift att sprida kunskap om endometrios, både bland sjukvårdspersonal och till allmänheten. I uppgiften ingår att informera om vad endometrios är, vilka symtom som bör leda misstankarna till endometrios, hur endometrios diagnostiseras och behandlas samt hur patienterna skall följas upp.

Omhändertagandet av kvinnor med endometriosrelaterade besvär varierar avsevärt beroende på var kvinnan initialt söker för sina besvär. Tiden från symtomdebut till diagnos är i genomsnitt oacceptabelt lång, vilket beror både på patient- och ”doktors delay”. Vi har tyvärr inte sett någon förbättring gällande diagnosdelay. Man kan inte nog betona vikten av tidig diagnostik, dels för att minska risken för sjukdomsprogress och bevara fertiliteten, men även för att förbättra förtroendet för sjukvården för denna patientgrupp. Till vår glädje verkar trenden i Sverige gå mot ökat teamsamarbete när det gäller endometriospatienter. Sedan förra rapporten har medicinsk behandling fått ännu större plats i relation till kirurgi och i och med detta sker även en ökad medvetenhet kring bevarande av fertilitet.

Innehållet i denna rapport är baserat på vetenskapliga publikationer, vilket framgår av referenslistorna för respektive kapitel. Samtliga författare har deltagit i arbetet med alla i rapporten ingående kapitel, även om det yttersta ansvaret legat på respektive huvudförfattare. Detta gör att alla i arbetsgruppen står bakom det som skrivits. Vi valde detta arbetssätt eftersom både sakligt innehåll och text då genomgår en kritisk intern granskning och bearbetning.

Vi som har arbetat med ARG-rapporten hoppas att den kommer att kunna utgöra en inspirerande kunskapskälla och vara till stöd och hjälp vid handläggning av kvinnor med misstänkt eller verifierad endometrios.



# 1. Historik

*Christine Bruse*

Endometrios har ofta beskrivits som en produkt av 1900-talets moderna, industrialiserade samhälle, där miljögifter som dioxin, med dess östrogenlika egenskaper skulle kunna vara en orsak till uppkomsten av endometrios, eller att kvinnans val att skjuta fram tidpunkten för graviditet till senare i livet, skulle gynna uppkomsten av endometrios.

Nu vet vi att dessa faktorer troligtvis har betydelse för uppkomsten av endometrios, men vi vet också att det finns bevis för att sjukdomen fanns i Europa för mer än 300 år sedan då kvinnans livsbetingelser såg helt annorlunda ut mot idag, med många graviditeter och utan exponering för miljögifter. Sannolikt har sjukdomen funnits längre än så, för vad gömde sig bakom beskrivningarna av svår dysmenorré, som man funnit i gamla egyptiska papyrusrullar från 1600 f Kr.

”The forgotten disease” har endometrios kallats, då sjukdomen varit så gott som okänd för medicinhistoriker. I så stora verk som *Encyclopedia of Medical History*, utgiven 1985, samt tillika i *The Cambridge World History of Human Disease*, 1993, nämns inget om endometrios.

Däremot kan vi i *Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri*, skriven av en tysk läkare vid namn Daniel Shroen och utgiven 1690, läsa utförliga beskrivningar av peritonealendometrios. Beskrivning av sår täckande hela peritoneum med förkärlek för blåsa, tarmar, uterus och cervix. Samtidigt beskrev han dessa som inflammerade svulster som såg ut att kunna blöda och med tendens att bilda sammanväxningar med inre organ. Liknande postmortemstudier med beskrivningar liknan-

de dem som Shroen gjort, följde under 1700 talet från åtminstone 11 olika undersökare i England, Skottland, Holland och Tyskland. Man slog fast att detta var en ”female disorder” som kom med puberteten och kunde leda till upprepade missfall och till och med sterilitet. Om smärtan säger man att ”In its worst stages, this disease affects the well-being of the female patient totally and adversely, her whole spirit is broken, and yet she lives in fear of still more symptoms such as further pain, the loss of consciousness and convulsions”. Visst känner vi igen liknande beskrivningar från våra värst drabbade endometriospatienter.

Carl von Rokitansky, tjeckisk patolog och forskare, tillskrivs dock den första detaljerade beskrivningen av sjukdomen som dateras till 1860. När mikroskopet blev tillgängligt i slutet av 1800 talet, kunde man börja undersöka operationspreparaten histologiskt. År 1883 beskrev Diesterweg hur ”polyper” bortopererade från uterus såg ut i mikroskop, att dessa tumörer bestod av ”cysts lined with ciliated epithelium and filled with blood”.

Han drog dock inte den slutsatsen som TS Cullen gjorde ett tiotal år senare, att de körtel-inneslutningar som finns i adenomyomatan, som adenomyos då benämndes, härrörde från uterus mucosan (endometriet), medan adenomyatan han observerat på ”round ligaments” hade sitt ursprung i Müllerska gångarna.

Hur endometrios uppkommer var då likasom det är än idag en kontroversiell fråga. Det har lanserats ett flertal andra teorier om hur endometrios uppkommer och några av dem lever kvar än idag. Den förste som skiljde mellan extra- och intrauterin adenomyos var von

## HISTORIK

Recklinghausen. Han benämnde extrauterin adenomyos som endometriosis med vävnadsursprung från Wolffska gångarna och att endast den intrauterina adenomyosen hade ursprung ur uterus mucosan, detta redan 1885. År 1903, fann Mayer vid en reoperation, på grund av svåra smärtor efter en tidigare ventrofixation av uterus, infiltrerande vävnad, bestående av epiteliala körtlar, runt den tråd av silke som han fixerat uterus med. Hans teori var att detta var en metaplasi, beroende av en inflammatorisk reaktion på ett irriterande stimuli. Samma teori har lanserats så sent som 1984 av Vasquez och 1987 av Murphy. År 1904 kritiserades Cullens teori av Schickele som menade att den endometrielliknande heterotopa vävnaden var av mesonefriskt ursprung och 1918 lanserade Lockyer åter teorin om ett ursprung från Wolffska gångarna.

År 1921 beskrev John Albertson Sampson endometriom som "perforating haemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary" och 1927 lanserade han teorin om retrograd menstruation som huvudsaklig etiologisk faktor för uppkomsten av endometriosis. Detta baserades på hans observationer av menstruationsblod i fossa Douglasii och att endometrioshärdarna återfanns i närheten av tubans fimbrietratt, det vill säga på ovarier och strukturer där nedom. Denna teori får anses vara förhärskande än idag även om invändningar finns och har funnits, framförallt som förklaring till uppkomsten av extragenital endometriosis. Sampson lanserade teorin att extragenital endometriosis skulle orsakas av hämatogen spridning av endometriefragment medan österrikaren Halban hävdade att extragenital endometriosis beror på lymfatisk spridning.

Idag vet vi att de kvinnor som utvecklar endometriosis har sämre förmåga att effektivt ta hand om de viabla endometrie celler som följer med menstruationsblodet ut i bäckenhålan, en immunologisk svaghet hos de vita blodkropparna. Vi vet också att genetiska faktorer spelar roll för risken att drabbas av endometriosis. Ännu idag vet vi inte hur denna gåtfulla, östrogenberoende sjukdom uppstår men det framstår allt tydligare att yttlig peritoneal-

endometriosis och djupt infiltrerande endometriosis är två varianter av samma sjukdom. Detta har också betydelse för valet av terapi vilket framgår av de kapitel i boken som beskriver kirurgisk respektive medicinsk behandling av endometriosis.

Den första laparoskopin på människa genomfördes 1910, av en svensk vid namn Jacobus. Det var i Europa som laparoskopin kom att utvecklas. De första operativa ingreppen via laparoskopi gjordes redan 1929 då man tog biopsier av levern. Redan 1933 kunde man göra elektrokirurgisk delning av intraabdominella adherenser och ett år senare både ta biopsier och koagulera blödningar.

Men det var först på 1970-talet som den moderna eran av laparoskopisk kirurgi började ta fart. Professor Kurt Semm från Kiel var en av de stora pionjerna på laparoskopisk kirurgi. Han introducerade endokoagulation och utvecklade säkrare system för insufflation av koldioxid. Han var också den förste att genomföra avancerade laparoskopiska operationer såsom appendectomier och subtotala hysterektomier.

Operativ behandling av endometriosis fick ett uppsving när CO<sub>2</sub> lasern togs i bruk på 1980-talet. Nu kunde man operera snabbt, utan blödningar av betydelse och med god precision. Trots senare utveckling av modernare metoder tycks laparoskopisk kirurgi med koldioxidlaser vara den metod som många framstående endometriosiskirurger föredrar.

De första försöken att medicinskt behandla endometriosis var med ett högdos-östrogen, stilbestrol, som lanserades 1948. Bieffekterna gjorde att preparatet inte fick någon större spridning. På 1950-talet kom gestagenerna vilket får anses vara den egentliga startpunkten för hormonell behandling av endometriosis. Sampsons observation från 1920-talet, att graviditet hade en välgörande effekt på patienter med endometriosis, kunde nu utvärderas genom att försätta patienterna i ett graviditetsliknande tillstånd med gestagenbehandling. Det visade sig att efter den initiala decidualiseringen av endometriosisvävnaden så atrofierade den. Fortfarande idag är ju denna metod en av de



## HISTORIK

två medicinska behandlingar som tillämpas, eftersom p-piller taget kontinuerligt utövar samma effekt på lesionerna.

Danazol var det första preparat som togs fram specifikt för behandling av endometrios och det introducerades 1971. Preparatet, ett testosteronderivat, var tänkt att inducera reversibel menopaus och därmed låga östrogennivåer, vilket skulle leda till atrofi av endometrioshärdar. Preparatets hormonella effekter visade sig vara mer komplicerade än man räknat med och följden blev i stället förhöjda östrogen- och androgennivåer. Visserligen atrofierade endometrioshärdarna men preparatet ledde till många påtagliga och oönskade biverkningar vilket inkluderar ogynnsam effekt på lipidprofilen samt maskulinisering. Preparatet är avregistrerat i Sverige sedan många år men används fortfarande internationellt på många håll. I början av 1980-talet kom sedan gonadotropinfrisättande hormoner (gonadotrophin releasing hormone agonists = GnRHa). Deras storhetstid var under 1990-talet men återigen har rena gestagener och kombinerade p-piller vunnit terräng och är nu förstahandspreparat. Gestagener, kombinerade p-piller och GnRHa anses ha likvärdig effekt på smärtor orsakade av endometrios men skiljer sig åt beträffande biverkningar och pris där gestagener och p-piller till exempel är avsevärt billigare än GnRHa.

**Referenser**

1. Knapp VJ. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease. *Fertility and Sterility*. 1999; 72:10-14.
2. Benagiano G, Brosens I. The history of endometriosis: identifying the disease. *Human Reproduction*. 1991; 6:963-968.
3. Sutton C. The history of endometriosis. In "Modern Management of Endometriosis" by Sutton C, Jones K, Adamson GD. Taylor & Francis 2006: 3-16.

## 2. Kliniska manifestationer och differentialdiagnoser

*Margita Gustavsson & Annika Valentin*

Endometrios är en kronisk, benign, östrogenberoende inflammatorisk sjukdom som kan ge symtom i ett eller flera skov, ibland med spontan regress av symtomen. Hos ungefär 50 procent av de drabbade kvinnorna sker en långsam progress (1). Tillståndet diagnostiseras vanligen mellan 25 och 30 års ålder (2,3).

Menstruationsrubbningar, till exempel premenstruell "spotting", oregelbundna eller mittcykliska blödningar samt menstruationscykler vars längd är kortare än 28 dagar är vanligare hos kvinnor med endometrios (2,4-6). Orsaken är sannolikt en inadekvat funktion hos corpus luteum. Rikliga och långdragna menstruationer bidrar till ökad retrograd blödning. Sen graviditetsdebut och få graviditeter anses också vara riskfaktorer för utveckling av endometrios.

Kvinnor med endometrios har störd peristaltik i inre delen av myometriet och därför ett högre intrauterint tryck vid menstruation än kvinnor utan endometrios (7-9). Detta anses öka mängden fragment från det basala endometriellagret som via retrograd menstruationsblödning hamnar intraperitonealt (9). Fortsatt hög mitotisk aktivitet samt bland annat uttryck av östrogen-, oxytocin- och progesteronreceptorer hos dessa fragment är en förutsättning för implantation och tillväxt i bukhåla och extragenitalt (10-12).

De klassiska symtomen är generell buk- och bäckensmärta, dysmenorré och dyspareuni. Beroende på vilka organ som engageras, aktivitetsgrad av sjukdomen, kvinnans ålder samt eventuella övriga sjukdomar är symto-

matologin varierande och mångfacetterad. Utbredningsgraden och härdarnas utseende korrelerar inte med patientens besvär. En enstaka peritoneal lesion kan beroende på lokalisation och invasionsdjup ge svåra symtom medan kvinnor med mer utbredda förändringar kan vara besvärsfria (13-16). Flera studier pekar på att kvinnor med mer avancerad endometrios (adherenser och/eller ovarialendometriom) i högre grad har dysmenorré och buksmärta samt en sämre prognos (17-19). Infiltrationsdjup anses vara av betydelse för symtomintensitet och lesioner som går djupare än tre millimeter fungerar som "pain-triggers" vid tryck, dragning eller sträckning i vävnaden (20-22). De lesioner som engagerar peritoneala ytor innerverade av perifera spinalnerv ger smärta. Lesioner som innerveras av det autonoma nervsystemet ger i huvudsak vegetativa symtom (20). Båda dessa smärtmekanismer är verksamma samtidigt vilket gör att kvinnor med endometrios som regel upplever en blandning av vegetativa symtom, diffus smärta och mer lokaliserad smärta. Djupt infiltrerande endometrios stimulerar till nervinväxt vilket bidrar till hyperalgesi (20, 22) (se kapitlet Smärtmekanismer).

### Symtom vid endometrios

Dysmenorré är det vanligaste symtomet. Det uppkommer primärt eller sekundärt efter flera år av smärtfria menstruationer (23) eller efter barnafödande. Vid endometrios startar smärtan vanligen före menstruationen och intensi-

teten ökar de första dagarna av menstruationen. Patienterna beskriver sina besvär som molvärk med inslag av huggande, skärande eller krampliknande smärta. Besvären kan vara uni- eller bilaterala, ofta med utstrålning till ben, rygg, perineum, vulva, perianalt eller glutealt. Dysmenorré är inte kopplat till lokaliseringen av lesionerna utan anses vara ett uttryck för den inflammatoriska aktiviteten och eventuella adherenser i fossa Douglasi (24,25). Vid svår dysmenorré och kronisk smärta orsakas detta ofta av djupt infiltrerande endometrios och adherenser eller lesioner i fossa Douglasi (18-22). Samma smärtupplevelse kan förekomma vid ovulation, ibland initialt eller uppkomma med tiden. Smärta i form av molvärk kan vara oberoende av menstruationscykeln liksom lägesberoende smärta och besvär från nedre ländryggen. Det är vanligare att yngre kvinnor, framför allt i tonåren snabbt utvecklar kronisk smärta och detta behöver inte vara associerat med mer avancerad endometrios.

Generell svullnad eller svullnadskänsla av buken är ofta mer uttalad i samband med mens och ovulation hos kvinnor med endometrios (2).

Minst 70 procent klagar över symtom från tarmen, besvär som ofta utlöses av endometriosrelaterad inflammatorisk aktivitet och som regel inte av lesioner på tarmen (25). Menstruationsrelaterad diarré och/eller obstipation är vanligare hos kvinnor med endometrios. Vid tjocktarmsengagemang liksom vid lesioner i bakre vaginalväggen uppträder ibland smärta vid tarmrörelse utlöst av födointag eller defekation (3,26). Tenesmer samt tryckkänsla och smärta rektalt är andra symtom som kan orsakas av sklerosering och fibrotisering av tarmväggen. Dessa besvär kan kvarstå när endometriosen blivit inaktiv eller åtgärdats kirurgiskt (24,26). Rektalblödningar i samband med menstruation kan förekomma vid genomväxt av tarmväggen. Lesioner i tunn-tarmen inkluderande terminala ileum ger bara symtom i hälften av fallen och då i form av premenstruell krampliknande smärta högre upp i buken (3,26).

Symtom som påminner om cystit (interstiell eller ickebakteriell) med smärta suprapubiskt och i nedre korsryggen förekommer ofta hos kvinnor med endometrios (2,27) utan att man kan påvisa att lesioner engagerar urinvägarna. Hematuri, recidiverande urinvägsinfektioner, smärtsamma miktationer, urinträngningar, pollakisuri, urospasm och dysuri cykiskt eller kroniskt kan vara andra symtom vid engagemang av urinvägarna (3,27).

Små, inte adherenta endometriom ger i sig som regel inte upphov till smärta. Däremot kan de leda till torsion, cystruptur eller läckage med samma symtombild och status som vid akut buk (18,21,24). Som regel sitter dock ovarialendometriom adherenta mot bäckenväggen vilket gör att torsion inte kan ske.

Djup dyspareuni kan förekomma i ett tidigt skede av sjukdomen. Smärtan orsakas som regel av infiltration i sakrouterinligamenten och/eller i bakre vaginalväggen (21,24,28). Vissa patienter upplever en djup intensiv smärta vilket ibland omöjliggör samlag. Smärtan kan kvarstå flera timmar eller dygn efter palpation eller coitus.

## Övriga symtom

Allmän sjukdomskänsla såsom trötthet, bristande energi och illamående är vanligt vid aktiv eller debuterande sjukdom (2). Förhöjd kroppstemperatur från ovulation till ett par dagar efter menstruationsstart förekommer.

Psykiska besvär av skiftande valör föreligger ofta redan när diagnosen ställs. Kvinnor med endometriosrelaterad kronisk smärta har mer depressiva symtom än de utan, 86 procent respektive 38 procent (29).

Extragenital endometrios ger symtom från ärrvävnad eller drabbat organ. Besvären utlöses av fibros och/eller cykliska blödningar (se kapitel Extragenital endometrios).

Postmenopausal endometrios drabbar framförallt ovarierna men även uretärer, urinblåsa, tarm och andra organ. Hormonell substitution med enbart östrogen anses öka risken (30).

## Behandlingseffekt

Effekten av insatt behandling är individuell då somliga inte blir bättre eller symtomfria medan andra blir symtomfria i årtionden. Vissa får recidiv inom några månader efter att initialt ha svarat bra. Inom 5 år får 20-50 procent recidiv om inte kompletterande behandling ges efter kirurgi (4,31-33). Några studier har visat att 75 procent återfår sina symtom inom 2 år efter kirurgisk åtgärd (34). En fjärdedel av de kvinnor som opereras på grund av endometriosis kommer inom fyra år att genomgå en ny operation och enligt en kanadensisk studie kommer ungefär en av tio att bli hysterektomerad (35).

## Differentialdiagnoser

Sekundär dysmenorré kan förutom endometriosis orsakas av myom, polyper, adenomyos, infektioner och IUD (intrauterine device) (36). Ovanligare åkommor som uterusanomalier, hymen imperforatus, vaginalsept, cervixstenos samt iatrogena skador såsom adherenser efter kirurgiska ingrepp kan vara andra orsaker till dysmenoré och smärtor. Vid dysmenorré som bedömts vara orsakad av endometriosis och fortfarande är kvar efter många år bör även adenomyos misstänkas (37). Diffus smärta i buken förekommer vid autoimmuna sjukdomar som SLE, Sjögrens syndrom och reumatoid artrit. Dessa sjukdomar är dessutom överrepresenterade hos kvinnor med endometriosis och bör uteslutas om behandling inte ger resultat eller om andra typiska symtom finns (2,38)

Prevalensen av kronisk buksmärta varierar mellan 3,8 procent av alla kvinnor mellan 15 och 73 år och 16 procent enligt enkätstudier (39,40). Hos ungefär hälften av kvinnorna relateras smärtan till urogenitalorgan eller tarm, IBS (irritable bowel syndrome) (39,41). Andra orsaker är muskuloskeletala problem såsom diskbräck, spondylos, fibromyalgi, inflammatoriska tillstånd, ledsmärta och hållningsdefekter med mera. Andra gastrointestinala åkommor med kronisk smärta som

följd är inflammatoriska tarmsjukdomar, laktosintolerans, kolit, diverticulit, bräck (framförallt Spigeli) och kronisk obstipation. Till de mer ovanliga tillstånden hör porfyri, abdominell migrän, hyperparathyroidism eller epilepsi och kronisk appendicit (4,36,41-43).

Malignitet bör uteslutas.

Psykosociala tillstånd, allt från stress och ätstörningar till depression och borderlinepersonligheter, finns bland de kvinnor som klagar över buksmärtor (39). Studier visar att sexuella och/eller fysiska respektive psykiska övergrepp är överrepresenterade hos denna grupp av kvinnor (44-46). Vid differentialdiagnostiska problem kan psykologkontakt vara av stort värde.

Ett tillstånd som anses orsaka dyspareuni och kronisk smärta är bäckenvaricer (47). Tidigare kirurgi och bäckenbottenskador i samband med partus likväl som kronisk cervicit, adherenser, urologiska tillstånd, maligna eller benigna tumörer, sjukdomar i adnexa, irritable bowel syndrome (IBS) och andra tarmsjukdomar ger också upphov till dyspareuni. IBS finns enligt studier hos 50-80 procent av kvinnor med kronisk smärta och menstruationsrelaterade gastrointestinala symtom finns även utan endometriosis hos 34 procent av kvinnorna (12,21,24).

Vid akut smärta hos patienter med endometriosis skall differentialdiagnoser beaktas. Infektioner i berörda organ bör alltid uteslutas liksom appendicit. Akuta smärtor kan orsakas av ruptur av andra cystor än endometriom, adnextorsion och extrauterin graviditet med eller utan samtidig endometriosis.

Ytlig dyspareuni beror inte på endometriosis men kan vara en följd av behandlingen liksom vaginism och inadekvat lubrikation, som i sin tur kan orsakas av tidigare upplevd smärta (48).

### FAKTARUTA

Endometriosis är en benign inflammatorisk sjukdom.

Endometriosis ger upphov till symtom i skov eller kroniskt.

Klassiska symtom är dysmenoré, dyspareuni och infertilitet.

Symtomatologin varierar beroende på vilket/vilka organ som drabbats.

Smärta korrelerar dåligt med hur utbredd endometriosen är.

Differentialdiagnostiskt kan urogenitala, muskuloskeletal, gastrointestinala eller psykosociala tillstånd övervägas.

### Referenslista

- Gambone JC, Mittman MG, Munro MG, et al. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril.* 2002;78(5):961-72.
- Sinaï N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High Rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2715-2724.
- Honore'G. Extrapelvic Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42(3):699-715.
- Giudice LC and Kao LC. Endometriosis. *Seminars Lancet.* 2004;364:1789-1799.
- Arumugam K, Lim JMH: Menstrual characteristics associated with endometriosis: *BJOG.* 1997;104: 948-950.
- Vercellini P, De Giorgi O, Aimi G, et al. Menstrual Characteristics in women with and without endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1997; 90(2):264-268.
- Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, et al. Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77:156-161.
- Leyendecker G, Kunz G, Herbertz M, et al. Uterine peristaltic activity and the development of endometriosis. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1034:338-355.
- Kunz G, Leyendecker G. Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: characterization, regulation, function and dysfunction. *Reprod Biomed Online.* 2002;4 Suppl 3:5-9.
- Salamanca A, Beltran E. Subendometrial contractility in menstrual phase visualized by transvaginal sonography in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1995;64:193-195.
- Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, et al. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2725-2736.
- Leyendecker G, Kunz G, Noe M, et al. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimera. *Hum Reprod Update.* 1998;4(5):752-762.
- Muzii L, Marana R, Pedulla S, et al. Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhea and the presence of typical or atypical lesions. *Fertil Steril.* 1997;68(1):19-22.
- Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain: *Fertil Steril.* 1991;55:759-765.
- Moen MH, Stokstad. A long term follow-up study of asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilisation. *Fertil Steril.* 2002;78:773-776.
- Garry R. The endometriosis syndrome: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy. *Hum Reprod.* 2004;19(4):760-768.
- Stovall DW, Bowser LM, Archer DF, et al. Endometriosis-associated pelvic pain: evidence for an association between the stage of disease and a history of chronic pelvic pain *Fertil Steril.* 199;68(1):13-18.
- Chopin N, Ballester M, Borghese B, et al. Relation between severity of dysmenorrhea and endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11):1375-1380.
- Milingos S, Protopapas A, Kallipolitis G, et al. Endometriosis in patients with chronic pelvic pain: Is staging predictive of the efficiency of laparoscopic surgery in pain relief? *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62(1):48-54.
- Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriosis nodules. *Hum Reprod.* 2000;15: 1744-1750.

## KLINISKA MANIFESTATIONER OCH DIFFERENTIALDIAGNOSER

21. Popora MG, Koninckx PR, et al. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999;6(4):429-434.
22. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod.* 2002;17(7):1895-1900.
23. Proctor M, Farquhar C. Clinical review. Diagnosis and treatment of dysmenorrhoea. *BMJ.* 2006;332:1134-1138.
24. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson J-B, et al. Relationship between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:4719-4726.
25. Lebovic D, Mueller M and Taylor R. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(1):1-10.
26. Kavallaris A, Köhler C, Kuhne-Heid R, et al. Histopathological extent of rectal invasion by rectovaginal endometriosis. *Hum Reprod.* 2003;18(6):1323-1327.
27. Nezhat CH, Malik S, Osias J, et al. Laparoscopic management of 15 patients with infiltrating endometriosis of the bladder and a case of primary intravesical endometrioid adenocarcinoma. *Fert Steril.* 2002;78(4):872-875.
28. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, et al. Deeply infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhea and extent of disease. *Hum Reprod.* 2003;18:760-766.
29. Lorencatto C, Petta CA, Navarro MJ, et al. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(1):88-92.
30. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Bagesen N, et al. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(10):1158-1164.
31. Farquhar C Endometriosis clinical review. *BMJ.* 2007;334:249-253.
32. Garry R. Review: The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16:299-303.
33. Valle RF. Endometriosis: current concepts and therapy. Review article. *Int J Gynecol and Obstet.* 2002;78:107-119.
34. Weir E, Mustard C, Cohen M, et al. Endometriosis: what is the risk of hospital admission, readmission, and major surgical intervention? *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(6):486-493.
35. Sinaï N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in Characteristics among 1000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008 Mar;89(3):538-45.
36. Wellbery C. Diagnosis and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician.* 1999 Oct 15;60(6):1753-62, 1767-8. Review.
37. Kissler S, Zangos S, Kohl J, et al. Duration of dysmenorrhoea and extent of adenomyosis visualised by magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Apr;137(2):204-9.
38. Thomson JC, Redwine DB. Chronic pelvic pain associated with autoimmunity and systemic and peritoneal inflammation and treatment with immune modification. *J Reprod Med.* 2005;50(10):745-758.
39. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, et al. Chronic pelvic pain in the community-symptoms investigations, and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1149-1155.
40. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, et al. Chronic Pelvic Pain. Prevalence, healthrelated quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol.* 1996;87:321-327.
41. Howard FM. Chronic Pelvic Pain. *Obstetrics & Gynecology* 2003;101(3):594-611.
42. Hewitt GD, Brown RT. Acute and chronic pelvic pain in female adolescents. *Med Clin North Am.* 2000 Jul;84(4):1009-25. Review.
43. Martin D, Ling F. Endometriosis and pain. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(3):664-686. Review.
44. Lampe A, Solder E, Ennemoser A, et al. Chronic Pelvic Pain and previous sexual abuse *Obstet Gynecol.* 2000;96:929-933.
45. Poleshuck EL, Dworkin RH, Howard FM, et al. Contributions of physical and sexual abuse to women's experiences with chronic pelvic pain. *J Reprod Med.* 2005;50(2):91-100.
46. Walling MK, Reiter RC, Ottara MW, et al: Abuse history and chronic pain in women: I Prevalances of sexual abuse and physical abuse. *Obstet Gynecol.* 1994 Aug;84(2):193-9.
47. Tu FF, Hahn D, Steege JF. Pelvic congestion syndrome-associated pelvic pain: a systematic review of diagnosis and management. *Obstetric and Gynecological Survey.* 2010;65:332-340.
48. Heim LJ. Evaluation and differential diagnosis of dyspareunia. *Am Fam Physician.* 2001 Apr 15;63(8):1535-44. Review.



## 3. Patogenes

*Matts Olovsson*

Det är inte känt varför vissa kvinnor drabbas av endometrios. Ett antal förklaringsmodeller har presenterats (1-5). Endometrios uppkommer sannolikt genom att en kombination av olika nedan beskrivna mekanismer samverkar.

Redan i slutet av 1800-talet kom den sannolikt första förklaringsmodellen av von Recklinghausen respektive Russel baserad på en aktivering av rester från det Müllerska systemet vilket skulle ge upphov till endometrios i lilla bäckenet. Denna mekanism förklarar möjligen endometrios hos män som behandlas med östrogen (6) men anses inte vara av någon större betydelse i övrigt.

Metaplasi av coelomceller i peritoneum eller pleura har av Iwanoff och Meyer föreslagits som en alternativ förklaringsmodell. Den så kallade metaplasimodellen är förenlig med endometrios i buk- och bröståla samt hos män som behandlas med östrogen. Ovarialendometrios kan sannolikt uppstå på grund av metaplasi av ovariets epitel eller stromaceller (7,8). Möjligen kan även rektovaginal endometrios uppkomma genom metaplasi (9).

Den så kallade implantationsteorin som presenterades av Sampson redan 1927 (10) anses av de flesta vara en central och än idag, om än något omstridd, giltig förklaringsmodell. Den baserar sig på antagandet att endometriefragment följer med mensblodet i retrograd riktning via transport genom äggledarna och att fragmenten sedan implanterar på olika peritonealytor. För denna teori talar bland annat att riklig menstruation eller ett avflödes hinder i cervix ökar risken för endometrios. Vidare har man i experimentella studier visat att endometriefragment i mensblodet är via-

bla och har förmågan att etablera sig och växa i bland annat peritoneum (3,6,11). Det kanske starkaste argumentet mot denna förklaringsmodell är att man kan påvisa en retrograd menstruation hos majoriteten av alla kvinnor medan endometrios endast förekommer hos 10-15 procent. För att en kvinna skall drabbas av endometrios via implantation av endometriefragment enligt denna teori så krävs ytterligare förutsättningar.

Den så kallade metastaseringsteorin (Halban's theory) baserar sig på en spridning av celler eller fragment av endometrium via lymfbänor och vener, från uterus till nära belägna peritonealytor och lymfknotor eller vidare ut i kroppen (13,14). Denna teori har både kliniskt och experimentellt stöd. Bland annat har man påvisat endometrios i lymfknotor hos en större andel av de kvinnor som har endometrios jämfört med dem utan (15) och att lymfogen spridning sannolikt kan förvärra sjukdomen (16). Vidare kan man inducera endometrios i lungorna hos kaniner genom intravenös injektion av endometriefragment. Denna modell skulle förklara fynd av endometrios i till exempel lungparenkym, skelett, skelettmuskulatur, perifera nerver och hjärna (17).

Störningar i immunsystemets funktion anses kunna ligga till grund för att vissa kvinnor drabbas av endometrios (18-21). Makrofager anses spela en central roll för reglering av både cellulär och humoral inflammatorisk aktivitet då de kan syntetisera och frisätta en mängd olika cytokiner och tillväxtfaktorer (22). I olika studier har man kunnat visa att kvinnor med endometrios har en hämmad

aktivitet i det cellulära immunförsvaret med bland annat en lägre aktivitet hos NK-celler (natural killer cells) som korrelerar till utbredningen. Sannolikt medger den minskade cytotoxiska aktiviteten hos NK-cellerna att immunsystemet inte förmår upptäcka och oskadliggöra alla endometriefragment utan en del förblir viabla och kan etablera sig i peritoneum (23). Vidare tror man att endometriefragmenten kan undgå upptäckt genom att frisätta bland annat sICAM-1. Man har också visat att kvinnor med endometrios har ett förändrat humoralt immunförvar, med bland annat en ökad aktivitet hos B-lymfocyterna och en ökad förekomst av autoantikroppar jämfört med friska kvinnor (24). Möjligen kan dessa autoantikroppar, som återfinns i blod, peritonealvätska och sekret från cervix, påverka fertiliteten i negativ riktning. Cytokiner såsom TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 (25), RANTES (26), TGF- $\beta$ , och VEGF anses också bidra till att endometrios kan utvecklas. På senare år har betydelsen av störd omsättning av A-vitamin diskuterats som en möjlig orsak till endometrios och att tillförsel av A-vitamin skulle kunna lindra symtom av endometrios (27).

Arvet från både mor och far har betydelse för benägenheten att utveckla endometrios (28-30). Sjukdomen är vanligare hos kvinnor vars nära släktingar har endometrios (31) och monozygota tvillingar uppvisar oftare en samstämmighet beträffande endometrios än vad som förväntas mellan dizygota tvillingar eller vanliga syskon (32). Förstegradssläktingar till kvinnor med endometrios löper en betydligt högre risk att själva drabbas av endometrios (33). Man söker nu de gener som är av betydelse för benägenheten att utveckla endometrios (29,34,35). Ännu har inga genombrott gjorts men betydelsen av genomet studeras (36) liksom relationen mellan genom och biomarkörer (37). På senare år pågår också studier av vilken betydelse microRNA (38) och andra epigenetiska mekanismer (39) har för uppkomsten av endometrios.

Miljögifter med östrogenliknande effekter (endokrinstörande ämnen= eng. endocrine disrupters) finns spridda i vår miljö och vi exponeras dagligen bland annat via föda. Det finns en mängd olika kemikalier som uppvisar den här typen av egenskaper, bland annat dioxin, PCB, DDT, bromerade flamskyddsmedel, mjukgörare i plast med mera. Vissa ger en stimulerande effekt via östrogenreceptorer medan andra hämmar eller blockerar dessa receptorer. Det finns studier som antyder att en exponering av den här typen av miljögifter ökar risken för endometrios (40-42) medan andra studier inte visar något samband (43). På senare år har man blivit mer övertygade om att endokrinstörande ämnen kan öka risken för att drabbas av endometrios (44).

Endometrios på eller i ovariet är sannolikt en förutsättning för att endometriom skall bildas. Flera förklaringsmodeller har presenterats (45,46). En tänkbar mekanism är att endometrios på ovariets laterala yta eller i fossa ovarica gör att ovariet växer fast mot bäckenväggen vilket åtföljs av en progressiv inbuktning eller invagination av laterala ovarialytan. Cystväggen skulle då bestå av inverterad cortex. En annan beskriven mekanism är metaplasia av ovariets epitel och stromaceller (7,8). Vilken förklaringsmodell som ligger bakom uppkomsten av endometriom har sannolikt även terapeutiska implikationer (se kapitlet "Kirurgisk behandling av endometrios").

Djupt infiltrerande endometrios anses vara en annan form av endometrios än den som växer på peritonealytor och ovarier (7,47, 48). Denna form av endometrios anses orsaka mer smärta och är oftast inte möjlig att behandla medicinskt utan behöver som regel åtgärdas kirurgiskt (49).



## FAKTARUTA

Det är fortfarande inte känt varför vissa kvinnor utvecklar endometrios.

Det är viktigt att beakta att den endometrios man ser hos en enskild patient sannolikt har uppkommit genom en kombination av olika mekanismer.

Olika lokalisationer av endometrios har troligen uppkommit på olika sätt.

## Referenser

- Gazvani R and Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction*. 2002;123:217-26. Review.
- Valle RF. Endometriosis: current concepts and therapy. *Int J Gynecol Obstet* 2002;78:107-119.
- Witz CA, Allsup KT, Montoya-Rodriguez IA, et al. Pathogenesis of endometriosis—current research. *Hum Fertil (Cambr)* 2003;6:34-40.
- Nap AW, Groothuis PG, Demir AY et al. Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:233-244.
- Nap AW. The pathogenesis of endometriosis. Sampson was right. Thesis. (2004) ISBN 90-90-18574-7.
- Witz CA. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42:566-585.
- Nisolle M and Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997;68:585-596.
- Zheng W, Li N, Wang J, et al. Initial Endometriosis Showing Direct Morphologic Evidence of Metaplasia in the Pathogenesis of Ovarian Endometriosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2005;24:164-172.
- Donnez J, Nisolle M, Smoes P, et al. Peritoneal endometriosis and "endometriotic nodules" of the rectovaginal septum are two different entities. *Fertil Steril*. 1996;66:362-368.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14:422-469.
- Nisolle M, Casanas-Roux F and Donnez J. Early-stage endometriosis: adhesion and growth of human menstrual endometrium in nude mice. *Fertil Steril*. 2000;74:306-312.
- Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, et al. Angiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril*. 2005;66:793-795.
- Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Wien Klin Wochenschr* 1924;37:1205-1206.
- Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol*. 1925;10:649-664.
- Javert CT. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with the note of coexisting vascular involvement. *Am J Obstet Gynecol*. 1952;64:780-806.
- Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod*. 2015 Mar;92(3):64.
- Witz CA. Pathogenesis of endometriosis. *Gyn Obstet Invest*. 2002;53(suppl 1):52-62.
- Bergqvist A, Bergqvist C and Nordenskjöld F. Endometriosis-en inflammatorisk sjukdom. *Läkartidningen*. 2000;97:815-824.
- Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril*. 2001;76:223-231.
- Berkkanoglu M and Arici A. Immunology and endometriosis. *AJRI*. 2003;50:48-59.
- Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM and D'Hooghe. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:1-9.
- Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, et al. Differential macrophage infiltration in early and advanced endometriosis and adjacent peritoneum. *Fertil Steril*. 2004;81:652-661.
- Thiruchelvam U, Wingfield M, O'Farrelly C. Natural Killer Cells: Key Players in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2015. [Epub ahead of print].
- Matarese G, De Placido G, Nikas Y. and Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends in Mol Med*. 2003;9:223-228.
- Oku H, Tsuji Y, Kashiwamura S-I, et al. Role of IL-18 in pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2004;19:709-714.
- Lebovic DI, ChaoVA, Taylor RN. Peritoneal macrophages induce RANTES (Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) chemokine gene transcription in endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1397-1401.

## PATOGENES

27. Taylor RN, Kane MA, Sidell N. Pathogenesis of Endometriosis: Roles of Retinoids and Inflammatory Pathways. *Semin Reprod Med.* 2015 Jul;33(4):246-56.
28. Stefansson H, Geirsson RT, Steinhorsdottir V, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod.* 2002;17:555-559.
29. Kennedy S. Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches. *Semin Reprod Med.* 2003;21:111-118.
30. Di Blasio AM, Di Francesco S, Abbiati A and Viganò P. Genetics of endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2005;3:225-236.
31. Kennedy S, Mardon H and Barlow D. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 1995;12:32-34.
32. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH and Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril.* 1997;68:941-942.
33. Moen MH and Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gyn Scand.* 1993;72:560-564.
34. Simpson JL and Bischoff F. Heritability and candidate genes for endometriosis. *Reprod BioMed Online.* 2003;7:162-169.
35. Arimoto T, Katagiri T, Oda K, et al. Genome wide cDNA microarray analysis of gene expression profiles involved in ovarian endometriosis. *Int J Oncol.* 2003;22:551-560.
36. Zhao H, Chen ZJ. Genetic association studies in female reproduction: from candidate-gene approaches to genome-wide mapping. *Mol Hum Reprod.* 2013 Oct;19(10):644-54.
37. Burney RO. The genetics and biochemistry of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013 Aug;25(4):280-6. Review
38. Santamaria X, Taylor H. MicroRNA and gynecological reproductive diseases. *Fertil Steril.* 2014 Jun;101(6):1545-51. Review.
39. Baumann C, Mark O, Wang K, Fazleabas AT, De La Fuente R. Arginine Methyltransferases Mediate an Epigenetic Ovarian Response to Endometriosis. *Reproduction.* 2015. [Epub ahead of print].
40. Zeyneloglu HB, Arici A and Olive DL. Environmental toxins and endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:307-329.
41. Rier SE. The potential role of exposure to environmental toxicants in the pathophysiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955:201-12; discussion 230-2, 396-406. Review.
42. Louis GM, Weiner JM, Whitcomb BW, et al. Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20:279-285.
43. Tsutsumi O, Momoeda M, Takai Y, et al. Breast-fed infants, possibly exposed to dioxins in milk, have unexpectedly lower incidence of endometriosis in adult life. *Int J Gynecol Obstet.* 2000;68:151-153.
44. Porpora MG, Resta S, Fuggetta E, et al. Role of environmental organochlorinated pollutants in the development of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013;40(4):565-7. Review.
45. Dover R and Torode H. Endometriomas: a review of modern management. *Gynecol Endoscopy.* 2000;9:219-226.
46. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, et al. Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril.* 2002;78:961-972.
47. Garry R. Is insulin resistance an essential component of PCOS?: The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy. *Hum Reprod.* 2004;19:760-768. Review.
48. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci.* 2015. [Epub ahead of print].
49. Chapron C, Chopin N, Borghese B, et al. Surgical management of deeply infiltrating endometriosis: an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1034:326-337. Review.

## 4. Smärtmekanismer

*Tomas Lundeberg*

Smärta vid endometrios är liksom all smärta en obehaglig och emotionell upplevelse. Vid smärta kan man urskilja tre huvudkomponenter. Den första utgör den subjektiva bedömningen av smärtans intensitet, lokalisation och duration och anges ofta som smärtans diskriminativa, sensoriska komponent. Den andra huvudkomponenten innefattar den emotionella, olustbetonade eller plågsamma upplevelse som smärtan ger upphov till och representerar den affektiva delen i smärtupplevelsen. Den tredje huvudkomponenten, smärtans kognitiva del, utgörs av de upplevelser och minnen som associeras med smärtan. Upplevelsen av smärta kan således variera beroende på hur dessa tre faktorer samvarierar. Smärta resulterar inte sällan i sömnstörningar, social isolering och ätstörningar. Smärta kan även associeras med rädsla och katastrofkänslor.

### Smärtmekanismer och klassificering

Visceral smärta är svårlokaliserad och diffus. En avgörande orsak till den oprecisa upplevelsen är den låga innervationstätheten av viscera och den centrala divergensen av smärtafferenterna i ryggmärgen. Majoriteten av viscerala afferenter kontaktar spinala neuron vilka också kontaktas av hud- och muskelafferenter (viscero-somatisk konvergens). Ett viktigt kännetecken för den viscerala smärtan är att den via spinala reflexer leder till samtidigt ökad muskulär och autonom aktivitet. Smärtan kan utlösa en reflexiv bukmuskelkontraktion. Illamående, oro, ångest och ökad svettning samt förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens är tecken på förändrad autonom

aktivitet. De olika symtomen är tecken på att aktiviteten sprids till flera områden i CNS (1). Effektiv smärtlindring är därför av betydelse inte bara för att minska den subjektiva smärtan utan också för att minska de negativa effekter som en ökad sympatikusaktivering medför. Även det sympatiska nervsystemet bidrar alltså till smärta vid endometrios. Vid sympatikusunderhållen smärta bidrar aktivitet i det sympatiska nervsystemet till aktivering av nociceptiva afferenter.

De patologiska uppkomstmekanismerna vid endometriosrelaterad smärta är olika. Flera försök att klassificera smärta har gjorts men något internationellt vedertaget klassifikationssystem finns ännu ej tillgängligt. Nedanstående indelning är modifierad efter Woolf (2).

### Nociceptiv smärta

Nociceptiv smärta orsakas av skadliga (noxious) mekaniska, kemiska eller termiska stimuli. Denna typ av smärta ingår i kroppens naturliga försvar mot skadliga stimuli och leder till sympatikusaktivering och aktivering av bortdragningsreflexer. Reaktionerna är funktionella.

### Inflammatorisk smärta

Vid endometrios sker lokalt i vävnaden en nedbrytning av cellmembraner och frisättning av fosfolipider. Arakidonsyra bildas som fungerar som utgångsmaterial för flera ämnen som exempelvis prostaglandiner vilka påskyndar den inflammatoriska processen och medför en

ökad känslighet hos smärtnervändslut. Vid endometriosis produceras också andra smärframkallande (algogena) substanser i den skadade vävnaden. Makrofager aktiveras i peritoneum av haptoglobin (Endo I) och dessa börjar uttrycka och bilda cytokiner (bland annat interleukin 6 och 8, tumörnekrosfaktor alfa och interferon gamma) samt tillväxtfaktorer (som bland annat nerv- och endoteliala tillväxtfaktorer) (3). Flera av dessa algogena substanser hämmas direkt eller indirekt av NSAID vilket gjort denna preparatgrupp till förstahandsval vid endometriosisrelaterad smärta (4-6).

Smärta i inflammatoriskt påverkad vävnad, vid till exempel endometriosis, beror på att normalt förekommande smärreceptorer blivit retade och mer känsliga (sensitiserade). Därför reagerar de vid lägre retningsintensitet än normalt, smärtröskeln sjunker och ger upphov till ökad smärtekänslighet, primär hyperalgesi. Närbelägen vävnad har ökad känslighet för mekanisk retning, sekundär hyperalgesi. Stimulering i detta område ger en upplevelse av ömhet. Den sekundära hyperalgesin är orsakad av förändringar i den centrala smärtrmissionen och tillskrivs en sensitisering av neuron på spinal/central nivå, central sensitisering. Denna förändrade smärtekänslighet är påtaglig hos nyopererade patienter. Hos dessa patienter kan minsta rörelse resultera i smärta. Sekundär hyperalgesi är alltså ett exempel på de plastiska förändringar som sker i nervsystemet efter ett starkt smärtilflöde.

Upprepad smärtsam stimulering leder till en kvarstående aktivering på segmentell nivå så kallad "wind-up". Detta kännetecknas av en ökad och kvardröjande höjning av retbarheten hos det postsynaptiska neuronet och anses vara viktig för uppkomst av central sensitisering (kvardröjande sekundär hyperalgesi) och allodyni, en reaktion med smärta på en normal icke smärtsam retning. Mekanismen bakom "wind-up" antas vara en ökning av halten  $Ca^{2+}$  i det postsynaptiska neuronet. Ju längre tid smärtilflöde kvarstår ju större blir de plastiska förändringarna i ryggmärgen. Farmakologiskt har man prövat att modulera

$Ca^{2+}$  halten i nociceptiva neuron genom att använda pregabalin.

Vid en inflammatorisk process aktiveras även "tysta" nociceptorer vilket medför att totalantalet nociceptor lokalt kan mångdubblas. Dessa tysta nociceptorer är under normala förhållanden inaktiva och kan inte aktiveras av mekanisk eller termisk smärtsam stimulering.

## Neuropatisk smärta

Smärta som följd av skada i nervsystemet, neuropatisk smärta, är mer ovanlig. Endometriosis i sig och även upprepade operationer kan resultera i perifera nervskador. Vid neuropatisk smärta ses omställningar bland de neuropeptider som bildas i smärtefibrerna (förändrad fenotyp). Oavsett var skadan är lokaliserad ses morfologiska, neurokemiska och funktionella omställningar på flera nivåer i centrala nervsystemet. Ofta kan man se att de skadade smärtefibrerna bildat förgreningar (sprouts) eller små nystan (neurom). Dessa utvecklas under veckorna efter traumat. Karakteristiskt för neuromen är att de har en ökad känslighet för tryck och beröring. De har en ökad känslighet för noradrenalin, vilket kan medföra att de blir spontant aktiva och urladdar sig. Impulserna uppstår då någonstans längs nervtråden i stället för i den perifera receptorn, vilket brukar benämnas ektopisk impulsbildning.

Ett tillstånd som ibland ses efter ett direkt trauma mot nerven är kausalgi, vilket anses bero på ett ökat sympaticustonus, och kännetecknas av en brännande smärta (kausalgi = brännande), en kraftig ökad smärtekänslighet samt någon form av autonom rubbning. Om det operativa ingreppet medför svåra skador på den perifera nerven förtvinar denna vilket leder till strukturella förändringar i ryggmärgens bakhorn. Den skadade nervens funktion övertas här av oskadade intilliggande nerver genom att dessa förgrenar sig och bildar kompensatoriska synapser. Detta kan medföra att lågtröskliga receptorer och deras afferenter (för icke smärtsam transmission) kopplar om på neuron som normalt endast förmedlar hög-

tröskliga stimuli (smärta). Det har även påvisats hur mikroglia i ryggmärgens bakhorn aktiveras vid nervskada och hur dessa frisätter cytokiner och chemokiner, vilka i sin tur påverkar glians gentranskription. Vid nervskada har liknande interaktion mellan nerv och stödjevävnad setts i periferin (Schwann cellen) och i CNS (astrocyterna). Den omstrukturerad som sker i dorsalthornet leder till slut till en varaktig rubbning, vilket kan vara förklaringen till att neuropatiska smärtor ofta är så utbredda. Neuralgier karakteriseras av en blandning av nedsatt, ökad och förändrad känsel (hypo-hyper- och dysestesi), till exempel kan lätt tryck upplevas som brännande smärta. Karakteristiskt för smärta vid vissa typer av nervskador är att en rad olika faktorer kan framkalla och förvärra den. Till dessa faktorer hör bland annat smärta i ett helt annat organ, ångest och stress, ljus och ljud samt tryck eller beröring inom bestämda områden på kroppen. Tricykliska antidepressiva, gabapentin, pregabalin, tramadol och paracetamol är substanser som påverkar neuropatisk smärta med varierande framgång. Även transkutan elektrisk nervstimulering (TENS), akupunktur samt kognitiv beteendeterapi används vid denna typ av smärta.

### **Kroniskt smärtsyndrom**

Långvarig endometrioserelaterad smärta ger ibland en symtombild som liknar den vid kroniskt smärtsyndrom. Kunskapen om den neurobiologiska orsaken till kroniskt smärtsyndrom är mycket bristfällig. Det har föreslagits att smärtan skulle vara orsakad av central sensitisering, minskad aktivitet i kroppsegna hämmande system och/eller ökad aktivitet i descenderande smärtaktiverande system. Sannolikt föreligger också en genetisk predisposition. Karakteristiskt för denna grupp av patienter är att de har svårt att på ett konstruktivt sätt handskas med inre konflikter och att uppfatta och verbalisera sina känslor. Patienterna kan också uppvisa kognitions- och affektionsstörningar. Kognitionsstörningar medför försämrad koncentration samt min-

nes- och inlärningsproblem. Affektionsstörningarna yttrar sig inte sällan genom svårigheter att skilja mellan olika känslöstämningar, såsom besvikelse, rädsla och känsla av otillräcklighet. I stället upplevs smärta (emotioner-känslor) som en sensation i kroppen förknippad med kroppslig sjukdom (7). Vissa har också störda objektrelationer och de är helt upptagna av sin egen smärta. Många patienter med kronisk smärta har höga blodnivåer av ACTH och kortisol talande för en okänslighet i steroidreceptorerna i hypothalamus och en rubbad cortisol releasing factor (CRF) syntes. Patienterna reagerar inte med ökad sympatikusaktivitet vid arbete utan förnimmer istället en känsla av trötthet. Sömnstörningar är vanliga. Flera sjukdomar utöver endometriosis anses leda till kroniskt smärtsyndrom, t.ex. fibromyalgi, irritable bowel syndrome (IBS), atypisk bröstsmärta och spänningshuvudvärk.

Patienter med kroniskt smärtsyndrom är mycket svårbehandlade och de kräver ofta mycket hjälp, stöd och resurser. Det är troligt att beteendeterapi och psykologiskt stöd är en mycket viktig del i behandlingen för att bättre hantera sin smärtproblematik. Tillämpande av coping-strategier (se kapitlen Epidemiologi respektive Livskvalitet) kräver tid, engagemang och resurser från såväl vårdgivare som patient. Många av dessa patienter kan lämpligen behandlas i samarbete mellan ansvarig gynekolog och smärtklinik.

### **Endogena smärtmodulerande system**

Vår kunskap är mycket begränsad avseende individuella skillnader i smärtekänslighet och dess relation till olika endogena och exogena faktorer. Stora skillnader föreligger i endogena opioidnivåer och beroende på situation har vi olika förmåga att aktivera våra endogena opioidsystem. Det är sannolikt dessa system som svarar för delar av placeboeffekten. Att ett positivt omhändertagande och hypnos ger en smärtlindring kan sannolikt förklaras av att olika områden i storhjärnan aktiveras, som i



## SMÄRTMEKANISMER

sin tur aktiverar descenderande smärthämmande system. Vid behandling av smärta är placeboeffekten ofta stor. Effekten kan också vara motsatt vid till exempel oro eller ångest, så att smärtupplevelsen förstärks (nocebo). Detta medieras genom en frisättning av kroppens egen antidot mot opioider, cholecystokinin (CCK).

Det är välkänt att smärta kan hämmas eller helt blockeras genom andra sinnesretningar. Ett exempel från det dagliga livet är när man blåser på eller masserar kring ett smärtande område. Nervceller som inte förmedlar smärta och som aktiveras vid till exempel tryck, beröring eller vibration har en hämmande effekt på överföringen av nervimpulser i smärtbanan. Mekanismerna bakom denna hämning har presenterats i den "Gate control theory" som formulerades av Melzack och Wall 1965.

Enligt denna teori aktiverar impulser i berörings-, tryck- och vibrationsfibrer hämmande interneuron i ryggmärgens bakhorn. Att aktivitet i grova nervfibrer kan minska och i vissa fall helt blockera upplevelsen av smärta har utnyttjats kliniskt vid användandet av TENS. Detta är en idag allmänt accepterad behandlingsmetod vid smärta. Ökade nivåer av olika endogena opioider har uppmätts i cerebrospinalvätskan efter sensorisk stimulering. De descenderande systemen kan aktiveras av akupunktur eller muskelarbete varvid ökade nivåer av beta-endorfin och enkefalin uppmätts. Psykologiska mekanismer kan också åstadkomma en minskad hämning av impulsflödet i smärtbanan. Omhändertagande, stöd och förståelse förstärker kroppens egen smärtledning (8).

## FAKTARUTA

- Smärtupplevelsen uppkommer och moduleras genom olika och komplexa mekanismer.
- Smärtbehandlingen skall individanpassas
- Behandlingen skall vara mekanismbaserad och behöver utvärderas kontinuerligt
- Läkemedelsbehandlingen kan kombineras med utprovning av sensoriska stimulerings-tekniker
- Patienter med kroniskt smärtsyndrom är svårbehandlade och kräver ofta mycket hjälp, stöd och resurser.
- Patienter med långdragna smärtor bör skötas av specialintresserad gynekolog och om möjligt i samarbete med multidisciplinär smärtklinik.

## Referenser

1. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, Zubieta J-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9:463-484.
2. Woolf CJ. American College of Physicians; American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;16:441-451.
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-1799.
4. Garai J, Molnar V, Varga T, et al. Endometriosis: harmful survival of an ectopic tissue. *Front Biosci*. 2006;11:595-619.
5. Nasir L, Bope ET. Management of pelvic pain from dysmenorrhea or endometriosis. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17:43-47.
6. Nothnick WB, D'Hooghe TM. Medical management of endometriosis: novel targets and approaches towards the development of future treatment regimens. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;55:189-198.
7. Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH. Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:613-617.
8. Wang CY. Coping with endometriosis. *Lancet*. 2004;364:1800.

## 5. Epidemiologi

*Rama Saha & Lollo Makdessi*

Endometrios kallas ibland den dolda sjukdomen trots att den drabbar 2-10 procent av kvinnor i fertil ålder (1-3), 20-50 procent av alla infertila kvinnor (2) och 25-70 procent kvinnor och tonåringar med mens- och bäckensmärta (4-8). Studier tyder på att cirka 20 procent är symtomfria (9). Tillståndet förekommer även hos postmenopausala kvinnor, framförallt då vid östrogensubstitution (10). Ungefär 200 000 kvinnor i Sverige beräknas ha endometrios. Globalt sett innebär det att omkring 176 miljoner kvinnor har endometrios (11).

Idag finns bevis för en genetisk predisposition för risken att drabbas av endometrios. Tvilling- och familjestudier har visat familjär predisposition (12-14), särskilt hos tvillingar (3). Man har visat en 3-15 gånger högre risk hos släktingar till kvinnor med endometrios jämfört med den allmänna befolkningen (15-18). En australiensisk studie på tvillingar visade en tvåfaldig ökning av endometrios hos monozygota tvillingar där den ena hade endometrios jämfört med dizygota tvillingar där den ena tvillingen hade endometrios (3). Den genetiska komponenten bidrar till fenotypisk variation av förekomsten av endometrios hos ungefär 49-51 procent (3,19). I en stor associationsstudie (GWAS) identifierades potentiella kandidatgener (20,21). Genetiska faktorer har alltså betydelse för prevalensen som också varierar mellan olika etniska grupper (22).

Det är osäkert om eventuell miljöpåverkan bidrar till endometrios, även om vissa data tyder på detta (23). Det finns väldigt få studier där man har undersökt kostens betydelse

för risken att drabbas av endometrios. Ökad total fettkonsumtion och högre intag av gröna grönsaker är associerat med minskad förekomst av endometrios medan högt intag av nötkött samt annat rött kött är kopplat till ökad förekomst av endometrios, (24).

Endometrios är en inflammatorisk sjukdom som har likheter med autoimmuna sjukdomar, till exempel T- och B-cellsabnormitet, förändrad apoptos samt vävnadskada (25). Autoantikroppar kan finnas hos endometriospatienter, men det är inte klarlagt huruvida det är ett svar på en kronisk vävnadsdestruktion eller om det beror på en autoimmun dysfunktion (26). Det har föreslagits att autoimmuna sjukdomar kan vara vanligare hos patienter med endometrios. Vissa äldre studier visade en ökad samsjuklighet med andra kroniska inflammatoriska och autoimmuna sjukdomar som hypotyreos, Hashimotos tyreoidit, systemisk lupus erythematosus (SLE) och reumatoid artrit (27-30). I senare studier har man inte kunnat visa något samband mellan endometrios och SLE, Sjögrens syndrom eller multipel skleros (31,32). Däremot har man kunnat påvisa en ökad risk för inflammatorisk tarmsjukdom hos kvinnor med endometrios (33).

Man har kunnat påvisa en samvariation mellan endometrios och andra smärttillstånd, psykiatrisk morbiditet samt astma (34). I en annan studie rapporterade samsjuklighet mellan endometrios och migrän (19) samt huvudvärk av icke-migräntyp (35).

## FAKTARUTA

Endometrios är en av de vanligaste benigna gynekologiska sjukdomarna.

Familjär disposition förekommer.

Samsjuklighet med andra kroniska inflammatoriska och autoimmuna sjukdomar som hypotyreos, Hashimotos tyreoidit, systemisk lupus erythematosus (SLE) och reumatoid artrit kan inte påvisas.

Samsjuklighet mellan migrän och endometrios kan bero på gemensamma genetiska influenser.

## Referenser:

1. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997 Jun;24(2):235-58. Review.
2. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril.* 2009 Jul;92(1):68-74.
3. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *sueT@qimr.edu.au. Fertil Steril.* 1999 Apr;71(4):701-10.
4. Black AY, Jamieson MA. Adolescent endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002 Oct;14(5):467-74. Review.
5. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA; Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril.* 2002 Nov;78(5):961-72. Review.
6. Gould D. Endometriosis. *Nurs Stand.* 2003 Mar 19-25;17(27):47-53; quiz 54-5. Review.
7. Propst AM, Laufer MR. Endometriosis in adolescents. Incidence, diagnosis and treatment. *J Reprod Med.* 1999 Sep;44(9):751-8. Review.
8. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2003 Aug;102(2):397-408. Review.
9. Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertil Steril.* 2002 Oct;78(4):773-6.
10. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007 Oct;86(10):1158-64. Review.
11. Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *Journal of Endometriosis.* 2010 2(1):3-6.
12. Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 1995 Jan;12(1):32-4.
13. Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, Goumenou AG, Koumantakis G, Mahutte NG. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series. *Arch Gynecol Obstet.* 2008 Dec;278(6):507-11.
14. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod.* 2002 Mar;17(3):555-9.
15. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril.* 1997 Nov;68(5):941-2.
16. Lamb K, Hoffmann RG, Nichols TR. Family trait analysis: a case-control study of 43 women with endometriosis and their best friends. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Mar;154(3):596-601.
17. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993 Oct;72(7):560-4.
18. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Jun 1;137(3):327-31.
19. Nyholt DR, Gillespie NG, Merikangas KR, Treloar SA, Martin NG, Montgomery GW. Common genetic influences underlie comorbidity of migraine and endometriosis. *Genet Epidemiol.* 2009 Feb;33(2):105-13.
20. Albertsen HM, Chettier R, Farrington P, Ward K. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PLoS One.* 2013;8(3):e58257.



21. Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet.* 2011 Jan;43(1):51-4.
22. Arumugam K, Templeton AA. Endometriosis and race. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1992 May;32(2):164-5.
23. Bruner-Tran KL, Osteen KG. Dioxin-like PCBs and endometriosis. *Syst Biol Reprod Med.* 2010 Apr; 56(2):132-46.
24. Parazzini F, Chiapparino F, Surace M, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2004 Aug;19(8):1755-9.
25. Sundqvist J, Falconer H, Seddighzadeh M, et al. Endometriosis and autoimmune disease: association of susceptibility to moderate/severe endometriosis with CCL21 and HLA-DRB1. *Fertil Steril.* 2011 Jan;95(1):437-40.
26. Eisenberg VH, Zolti M, Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? *Autoimmun Rev.* 2012 Sep;11(11):806-14.
27. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation.* 1997 May-Jun;4(3): 134-53. Review.
28. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril.* 2001 Aug;76(2):223-31. Review.
29. Pasoto SG, Abrao MS, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfa E. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena. *Am J Reprod Immunol.* 2005 Feb;53(2):85-93.
30. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002 Oct;17(10):2715-24.
31. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, et al. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus.* 2007;16(9):736-40.
32. Nielsen NM, Jørgensen KT, Pedersen BV, Rostgaard K, Frisch M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Hum Reprod.* 2011 Jun;26(6):1555-9.
33. Jess T, Frisch M, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM. Increased risk of inflammatory bowel disease in women with endometriosis: a nationwide Danish cohort study. *Gut.* 2012 Sep;61(9):1279-83.
34. Smorgick N, Marsh CA, As-Sanie S, Smith YR, Quint EH. Prevalence of pain syndromes, mood conditions, and asthma in adolescents and young women with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013 Jun;26(3):171-5.
35. Stovner LJ, Aegidius K, Linde M. Endometriosis and headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2011 Oct; 15(5):415-9.

## 6. Livskvalitet

*Lollo Makdessi & Rama Saha*

Dröjsmålet från symtomdebut till dess diagnosen endometriosis sätts är i genomsnitt sju år och många patienter får aldrig bekräftat att de har sjukdomen (1). Diagnosfördröjning är längre hos patienter med övervikt (2).

I en översiktsartikel presenteras data från 39 studier där man gjort standardiserade mätningar av livskvaliteten (HRQoL) hos endometriospatienter. Det framgår tydligt att livskvaliteten är sänkt och starkt kopplad till smärtan. Medicinsk och kirurgisk behandling kunde bara delvis öka livskvaliteten (3).

Endometriosis påverkar inte bara relationer inklusive samlivet utan även hur väl man fungerar i arbetslivet samt privatekonomin (4-6). Mönstret är detsamma i olika länder och kulturer (2).

Det är vanligt med depression hos kvinnor med endometriosis, enligt en studie drabbades 38 procent av de med endometriosis och 86 procent av de med endometriosis kombinerat med kronisk smärta 86 procent (7).

Enligt en multicenterstudie där livskvalitet och arbetsförmåga utvärderades sågs en signifikant sänkt livskvalitet hos kvinnor med endometriosis jämfört med de som hade liknande symptom (kronisk bäckensmärta, dysmenorré, dyspareuni, menorrhagi) men utan endometriosis. Enligt samma studie förlorade kvinnor med endometriosis i genomsnitt 10,8 timmar/arbetsvecka och därmed även ungefär 25 procent av sin inkomst (8). Andra studier har visat större bortfall av arbetsprestation om man räknar samman den sänkta arbetsförmågan och arbetsfrånvaron (9). Den sänkta

arbetsproduktiviteten är alltså en följd av flera faktorer: fler sjukdagar, störning under arbetet på grund av smärta och lägre arbetsförmåga. Smärtintensitet och tid från symtomdebut till diagnos korrelerar till arbetsförmåga (10).

Den ekonomiska belastningen för samhället är jämförbar med andra kroniska sjukdomar såsom till exempel diabetes mellitus, Crohns sjukdom och reumatoid artrit (11). Upp till 75 procent av kostnaderna kan vara en följd av sänkt arbetsförmåga (12).

Trots att endometriosis antas påverka samlivet finns relativt få studier inom området. Data talar för att upp till tre fjärdedelar av de med laparoskopiskt verifierad endometriosis har ett påverkat sexliv (13). Det finns anledning att tro att smärtintensiteten korrelerar till sexuell dysfunktion, färre samlag och skuldkänslor mot partnern (14,15). En stor andel av kvinnorna med endometriosis uppgav att det primära syftet med sexuell interaktion var att tillfredsställa partnern (14). Flera studier med fokus på djupt infiltrerande endometriosis visade signifikant lägre lust, förmåga till orgasm och sexuell tillfredsställelse hos kvinnor med endometriosis jämfört med friska kontroller (16, 17,18).

## FAKTARUTA

Tiden mellan symtomdebut och fastställande av diagnos är i genomsnitt sju år.

Livskvaliteten och arbetsförmågan är sänkt.

Sexuell dysfunktion är vanligt.

Graden av besvär och påverkan korrelerar till graden av smärta.

## Referenser

- Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006 Dec;86(6):1561-72. Review.
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al; World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):366-373.
- Jia SZ, Leng JH, Shi JH, Sun PR, Lang JH. Health-related quality of life in women with endometriosis: a systematic review. *J Ovarian Res*. 2012 Oct 18;5(1):29.
- Moradi M, Parker M, Sneddon A, Lopez V, Ellwood D. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study. *BMC Womens Health*. 2014 Oct 4;14:123.
- Culley L, Law C, Hudson N, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(6):625-39.
- De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod*. 2013 ;28(10):2677-85.
- Lorençatto C, Petta CA, Navarro MJ, Bahamondes L, Matos A. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(1):88-92.
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al; World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96(2):366-373.
- Fourquet J, Báez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertil Steril* 2011;96(1):107-12.
- Hansen KE, Kesmodel US, Baldursson EB, Schultz R, Forman A. The influence of endometriosis-related symptoms on work life and work ability: a study of Danish endometriosis patients in employment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(2):331-9.
- Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod*. 2012 ;27(5):1292-9.
- Klein S, D'Hooghe T, Meuleman C, Dirksen C, Dunselman G, Simoens S. What is the societal burden of endometriosis-associated symptoms? a prospective Belgian study. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):116-24.
- Jia SZ, Leng JH, Sun PR, Lang JH. Prevalence and associated factors of female sexual dysfunction in women with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2013;121(3):601-6.
- Fritzer N, Haas D, Oppelt P, et al. More than just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(2):392-6.
- Fourquet J, Báez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertil Steril*. 2011;96(1):107-12.
- Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al. Do women with endometriosis have to worry about sex? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:69-74.
- Montanari G, Di Donato N, Benfenati A, et al. Women with deep infiltrating endometriosis: sexual satisfaction, desire, orgasm, and pelvic problem interference with sex. *J Sex Med*. 2013;10(6):1559-66.
- Vercellini P, Somigliana E, Buggio L, Barbara G, Frattaruolo MP, Fedele L. "I can't get no satisfaction": deep dyspareunia and sexual functioning in women with rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1503-11.

# 7. Endometrios hos unga kvinnor

*Christine Bruse & Måns Palmstierna*

Endometrios hos unga kvinnor är kraftigt underdiagnostiserat enligt en rad studier. Det ligger därför ett stort ansvar på alla inom hälso- och sjukvården som träffar unga kvinnor att ta deras menstruationssmärter och andra symptom på allvar. Uppskattningsvis har 2/3 av kvinnor som får diagnosen endometrios i vuxen ålder symtomdebut innan 20 års ålder (1). Knappt hälften av yngre kvinnor med kroniska buksmärter har endometrios (2). Drygt 2/3 av yngre kvinnor som har menstruationssmärter resistent mot NSAID och p-pillerbehandling har endometrios (3). I Sverige finns idag uppskattningsvis 50 000 kvinnor i åldrarna 13-23 som är drabbade av endometrios. Sannolikt är tusentals av dessa i behov av adekvat terapi, men får diagnosen långt senare livet vilket medför onödigt mänskligt lidande och onödiga kostnader för kvinnan själv men även för sjukvård, arbetsgivare och samhälle.

## Symtom/Prediktiva markörer för endometrios hos unga kvinnor (4)

Återkommande frånvaro från skola, arbete och fritidsaktiviteter på grund av menssmärter.

- Kronisk/acyklisk buksmärt.
- Djup dyspareuni.
- Smärtsam defekation.
- P-piller- och NSAID-resistent menssmärta.
- Hereditet; endometrios hos förstagsläkting (5).
- Tidig menarche  $\leq$  12 år (6).

## Andra markörer:

- Urinvägsrelaterade besvär, ofta trängningar.
- Tarmrelaterade besvär.
- Att den unga kvinnan söker hjälp för sina smärter.

Däremot tycks det inte som om riklig och långdragen menstruation, korta menstruationscykler, användning av tampong och/eller sexuell aktivitet under mens är predikerade för utveckling av endometrios (6).

## Diagnostik

### Anamnesen är central vid måttlig till svår dysmenorré:

De viktigaste symptomen kommer från lilla bäckenets organ; svår menssmärta, tarmsymtom, urinvägssymtom samt djup samlagsmärt.

Viktiga punkter i anamnesen:

- Menssmärtans duration, karaktär, intensitet.
- Tarmbesvär såsom förstoppning, smärta vid defekation, blod i avföringen.
- Urinvägsbesvär såsom urge (trängningar), dysuri, pollakisuri, nokturi.
- Djupa samlagssmärter, smärta vid användande av tampong.
- Känslighet för olika födoämnen samt eventuellt för laktos eller gluten.
- Sömnstörningar, trötthet, koncentrations-svårigheter.
- Infektionskänslighet.
- Genomförda utredningar/diagnoser av annan sjukvårdsinstans. Ofta förekommande är diagnoser som IBS och kronisk cystit.

- Hereditet. Infertilitet och dysmenorré. En ökande andel unga fertila kvinnor har föräldrar som genomgått assisterad befruktning. Det kan vara bra att använda ett standardiserat frågeformulär som ifylls inför eller under första konsultationen (4). Däremot är inte gynekologisk undersökning inklusive ultraljudsundersökning nödvändigt vid första besöket (7).

Laparaskopi är indicerat först om behandling med p-piller/gestagen inte ger förväntad effekt eller om patienten uppvisar atypiska symtom som inger misstanke om symtomgivande ovarialendometriom, adhärens bildning eller annan patologi i buken.

## Behandlingsrekommendationer

### Primärt

Börja med kombinerade p-piller cykliskt eller desogestrel 75-150 mikrogram samt NSAID. Behandlingseffekten bedöms efter 3 månader. Om otillräcklig effekt kan man försöka med kombinerade gestagendominerade p-piller kontinuerligt (3 mån) (7). Till exempel kan ett gestagendominerat p-piller ges enligt modellen 63/3 (hormontabletter i 63 dagar = 3 kartor, därefter 3 dagars tablettstopp innan en ny 63-dagars period inleds, o.s.v.). Många gånger har dessa behandlingar prövats utan acceptabelt resultat när patienten träffar gynekologen första gången. Om patienten då har besvärliga symtom bör man direkt gå vidare till nästa steg vilket kan vara behandling med ett rent gestagen.

### När kontinuerlig p-pillerbehandling samt NSAID ger otillräcklig effekt:

Vid gestagenbehandling är målet amenorré. Se kapitlet "Medicinsk behandling", samma principer gäller för den unga kvinnan (8). Påbörja gestagenbehandlingen första dagen av menstruationen om patienten ej redan är amenorroid; då minskar man risken för oregelbundna blödningar i början. Rekommendera

tablettintag vid samma tidpunkt varje dag, beroende på dygnsrytm. Vid behov kan man rekommendera larmfunktion i mobiltelefon som påminnelse. Informera om biverkningarna i början av behandlingen och att de flesta minskar eller försvinner efter någon eller några veckor. De vanligaste biverkningarna är humörpåverkan, nedstämdhet, acne och torra slemhinnor som kan orsaka yttlig dyspareuni, men detta tenderar att vara mindre vanligt hos yngre kvinnor jämfört med äldre.

En telefonkontakt några veckor efter behandlingsstart kan ge patienten trygghet vilket ökar compliance och möjliggör dosjustering vid till exempel besvärande biverkningar. Eventuella biverkningar bör i första hand hanteras genom dosjusteringar. I andra hand kan man försöka med SSRI-preparat mot nedstämdhet och humörsvängningar, lokalbehandling mot torra slemhinnor samt dermatologisk terapi mot acne.

Patienten skall noga informeras om tidsaspekten, att det kan ta månader innan man definitivt kan utvärdera effekten.

Det är inte nödvändigt med laparoskopisk diagnostik innan gestagenbehandling prövas. I mycket svåra fall kan behandling med GnRH-agonist övervägas, då som regel efter laparoskopisk diagnostik. Add-back behandling ska i så fall ges (Se kapitlet Medicinsk behandling).

### Målet med endometriosisbehandlingen:

Det övergripande målet är att normalisera för mågan i skola/yrkesliv samt i sociala sammanhang, att minska risken för progress av sjukdomen samt att bevara fertiliteten. Trots att det fortfarande saknas studier som visar att tidig behandling minskar risken för infertilitet, finns det god anledning att utgå ifrån det. Med anledning av dessa mål bör alla patienter med symtomgivande endometriosis ha medicinsk behandling för optimal smärtlindring och amenorré fram till dess de har avslutat sitt barnafödande. (1,7). Sammanfattningsvis är det viktigt att unga kvinnor med misstänkt

eller känd endometrios kommer till rätt instans för adekvat utredning och behandling för att förebygga mångårigt lidande, bevara fertiliteten samt minska de ekonomiska konsekvenserna för både kvinnan själv och samhället.

### **Specifika noteringar om den unga kvinnan med misstänkt endometrios**

Det är viktigt att bygga upp ett förtroende hos den unga kvinnan genom att lyssna och förklara. Man kan med fördel inkludera anhöriga i resonemangen, om patienten accepterar det. Viktigt med tidig uppföljning efter insatt behandling.

Viktigt att vara tillgänglig för att svara på frågor.

Täta uppföljningar är viktigt för compliance och för att följa hur patienten svarar på behandlingen och att tidigt kunna hantera eventuella biverkningar.

Telefonsamtal är ett mycket användbart verktyg och om möjligt av sekretesskäl kan också internet användas för tätare kontakter, men man måste följa huvudmannens riktlinjer för kommunikation.

Regelbundna återbesök är speciellt viktigt för följsamheten hos de unga patienterna.

Samtalskontakt (kurator) är ofta till hjälp då diagnos, sjukdomssymtom och behandling på många sätt är psykiskt traumatiserande för många.

Undvik insättning av starkare analgetika. Om opioider anses nödvändiga bör behandlingstiden var begränsad. Kontakt med smärtspecialist vid behov.

Uppmuntra till hälsosamt leverne. Kostvanor kan ha betydelse och det finns eventuellt en samvariation mellan endometrios och gluten- samt laktosöverkänslighet.

De med symtomdebut under tonåren väntar i genomsnitt 6 år med att söka läkare, jämfört med kvinnor där symtom debuterar i vuxen ålder som väntar ungefär 2 år (patients delay) (9).

Efter "patients delay" tar det ytterligare cirka 3,6 år till diagnos om man sökt hos gynekolog och cirka 4,7 år hos en allmänspecialist (doctors delay) (9).

Debut av kroniska buksmärtor i samband med menarke representerar en riskfaktor för svår endometrios i ungdomen (10).

Endometrios i tonåren är sannolikt progressiv med risk för utveckling av svår smärtproblematik och infertilitet om den lämnas obehandlad (10).

Högre återfallsrisk postoperativt hos yngre kvinnor, troligen beroende på sjukdomens progressivitet. (11,12)

Clear and red lesions är vanligaste fynden vid laparoskopi.

Hormonell behandling fram till graviditetsönskan rekommenderas (13).

För att kunna ge fler kvinnor med misstänkt eller känd endometrios behandling så tidigt som möjligt, behövs information och utbildning av allmänheten i stort och yngre kvinnor i synnerhet. Beträffande sjukvårdens resurser bättre utbildning av bland annat allmänläkarspecialister, skolsköterskor samt barnmorskor på ungdomsmottagningar, eftersom det är de som oftast först träffar dessa unga kvinnor.

Alla enheter inom kvinnosjukvården bör också ha vårdprogram angående diagnostik, behandling, omhändertagande och uppföljning av denna stora patientgrupp, med speciella hänsyn taget till hur man skall identifiera unga patienter så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet.



### FAKTARUTA

Endometrios hos tonåringar och unga kvinnor är kraftigt underdiagnostiserat.

Frånvaro från skola/arbete på grund av menssmärtor och/eller kroniska buksmärter inte är normalt eller acceptabelt utan skall leda till remiss till gynekolog för bedömning och behandling.

Det tar idag längre tid till diagnos för de yngre kvinnorna jämfört med de äldre.

Tydliga, raka och enkla frågor vid anamnestagandet viktigt. Undvik medicinska termer.

I första hand ges behandling med p-piller. Om otillräcklig effekt kan gestagenbehandling påbörjas utan att diagnosen fastställts via laparoskopi.

Målet är att behandla smärta, minska progress av sjukdomen samt bevara fertiliteten. Därför bör även unga kvinnor med sannolikhetsdiagnosen endometrios ha medicinsk behandling fram tills graviditetsönskan.

### Referenser

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol.* 2005 Apr;105(4):921-7.
2. Goldstein DP, De Chohnoky C, Emans SJ. Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care.* 1980 Sep;1(1):37-41.
3. Templeman C. Adolescent endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012 Oct;24(5):288-92.
4. Steenberg CK, Tanbo TG, Qvigstad E. Endometriosis in adolescence: predictive markers and management. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 May;92(5):491-5.
5. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update.* 2008 Sep-Oct;14(5):447-57.
6. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jun;202(6):534.e1-6
7. Unger CA, Laufer MR. Progression of endometriosis in non-medically managed adolescents: a case series. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011 Apr;24(2):e21-3.
8. Kaser DJ, Missmer SA, Berry KF, Laufer MR. Use of norethindrone acetate alone for postoperative suppression of endometriosis symptoms. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012 Apr;25(2):105-8.
9. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril.* 2009 Jan;91(1):32-9.
10. Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Hum Reprod.* 2013 Aug;28(8):2026-31.
11. Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, Ronzoni S, Viganò P, Candiani M. High rate of endometriosis recurrence in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011 Dec;24(6):376-9.
12. Hans Evers JL. Is adolescent endometriosis a progressive disease that needs to be diagnosed and treated? *Hum Reprod.* 2013 Aug;28(8):2023.
13. Roman JD. Adolescent endometriosis in the Waikato region of New Zealand—a comparative cohort study with a mean follow-up time of 2.6 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010 Apr;50(2):179-83.

## 8. Endometriosis och fertilitet

*Greta Edelstam & Christine Bruse*

Sambandet mellan endometriosis och infertilitet/subfertilitet är känt sedan länge men varierande förekomst har rapporterats, delvis till följd av olika diagnostiska kriterier. Endometriosis förekommer hos ungefär var tionde kvinna i fertil ålder (1) och hos 25-40 procent av infertila kvinnor (2). Med infertilitet avses att graviditet inte uppnåtts trots oskyddade samlag under ett år (3, 4) medan subfertilitet avser reducerad sannolikhet att bli gravid inom ett år jämfört med normalt fertila (5).

### Orsaker

Det finns inget entydigt samband mellan endometriosisens svårighetsgrad eller lokalisation och subfertilitet/infertilitet (6). Ett flertal orsaker har diskuterats såsom adhärens-bildning och förändrad tubarmotilitet (7), spermiefagocytos (8), ovulationsdysfunktion, defekt fertilisering, embryotoxicitet och defekt implantation (9). Mycket av detta kan sannolikt förklaras av en ökad mängd makrofager i peritonealvätskan med kapacitet att frisätta prostaglandiner, cytokiner, tillväxtfaktorer och fibrinolysfaktorer (10,11). Förekomst av ovarialendometriom i sig minskar möjligen ovarialreserven (12). Även varsam operation av endometriom kan minska ovarial volymen men ej antral follicle count (AFC) (13). Avseende effekt på CPR (Clinical Pregnancy Rate) saknas det evidens för att kirurgiskt åtgärda (enukleation eller aspiration) endometriom inför fertilitetsbehandling (14,15). Däremot kan stora endometriom försvåra aspiration av oocyter vid IVF och av det skälet behöva åtgärdas.

Långsammare follikeltillväxt och ökat gonadotropinbehov har rapporterats vid in vitro fertilisering (IVF) på kvinnor med endometriosis (16). Ändrad steroidproduktion i form av lägre östradiolnivåer preovulatoriskt och efter LH-peak har beskrivits liksom lägre progesteronproduktion, lägre aromatasaktivitet, defekt corpus luteumfunktion och en ökad apoptosaktivitet i granulosa-cellerna (17). Även förändringar i follikelvätskan med ökade interleukin- och/eller cytokinnivåer har noterats (18). Resultaten från flera studier talar för nedsatt antal oocyter samt lägre fertiliserings- och implantationsfrekvens (19). Efter oocytdonation från donatorer utan endometriosis förefaller graviditets- och implantationsfrekvenserna vara likartade för mottagare med respektive utan endometriosis (20).

### Rådgivning

Man bör på ett tidigt stadium informera om att chansen för graviditet kan vara nedsatt hos kvinnor med endometriosis (21,22). Neutral information ges om att man har större chans att uppnå graviditet vid lägre ålder (<35 år). Ovarialreserven kan bedömas genom att räkna antal antralfolliklar (AFC) eller genom hormonscreening. Om man misstänker att patientens fertilitet är hotad skall hon erbjudas rådgivning på fertilitetsenhet angående ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärd.

Vid behov av preventivmedel är det enklaste alternativet kombinerade monofasiska p-piller som bör tas kontinuerligt för att lindra symtomen och minska risken för sjukdomsprogress. En fördel med p-piller jämfört med



GnRH-agonist och gestagena depåpreparat är att de som regel inte leder till fördröjd återkomst av ovulatoriska cykler (23).

## Behandling

Vid infertilitet och samtidig endometrios kan fertilitetsbehandling övervägas innan ett års försök att uppnå graviditet. Faktorer som smärtor, endometriosisens svårighetsgrad, infertilitetens duration och kvinnans ålder beaktas. Kvinnor med minimal-mild endometrios eventuellt kombinerat med lätta adherenser kan ofta behandlas framgångsrikt laparoskopiskt (24). Remiss till fertilitetsklirik för IVF-behandling övervägs tidigt och diskuteras med kvinnan och hennes partner. För en del par är ett normalt samliv en omöjlighet på grund av dyspareuni eller smärtor under obehandlade ovulatoriska cykler. Dessa par bör erbjudas IVF utan att försöka själva. Vid tilltagande smärtor, ändrad behandling eller kirurgisk åtgärd, skall kompletterande information skickas till remissmottagaren eftersom det bland annat kan påverka prioriteringen av patienten. Det är önskvärt att endometriosläkare och fertilitetsläkare tillsammans planerar behandlingen av patienten inför IVF.

## Hormonell terapi

Det finns ingen evidens för att hormonell terapi i form av gestagener eller GnRH-agonister har någon positiv effekt på fertiliteten vid endometrios (25). Däremot finns viss evidens för lång nedreglering inför IVF (26). Undvik behandling med Depo-Provera om graviditetsönskan föreligger (27) då det efter senaste sprutan kan dröja mer än år innan kvinnan börjar ovulera igen.

## Kirurgisk terapi

Borttagande av endometriosisförändringar i buken minskar smärtorna och kan bidra till att reducera den inflammatoriska processen (28). Studier har visat att laparoskopisk extirpation av endometrioshärdar i buken och försiktig lösning av eventuella adherenser ökar

möjligheten att uppnå graviditet vid minimal-mild endometrios (29-31). Det saknas för närvarande randomiserade, kontrollerade studier rörande effekten av kirurgisk intervention på spontana graviditetsfrekvensen vid måttlig-svår endometrios. Studier indikerar en negativ korrelation mellan endometriosisens svårighetsgrad och chansen att bli spontan gravid efter kirurgi (32,33). Nya studier visar att det är oklart om laparoskopisk extirpation av endometriom förbättrar fertiliteten med reservation för om endometriomet utgör ett hinder vid OPU (Ovum Pick Up) eller om patientens smärtor utgör indikation (14,34). Enbart dränering vaginalt kan övervägas hos patienter som inte är operabla (35-37). Den exakta betydelsen av att extirpera endometriom inte är utvärderad vad gäller framtida fertilitet (13). Rutinmässig aspiration av endometriom skall inte göras vid OPU under IVF behandling. Adjuvant hormonell behandling efter kirurgi förbättrar inte spontana graviditetsfrekvensen jämfört med expektans (38,39) men är av stort värde om IVF planeras (26). Vid hydrosalpinx bör man vid endometrios såväl som hos andra infertila patienter överväga salpingektomi (40).

## In vitro fertilisering (IVF)

Vid endometrios är IVF förstahandsalternativ för behandling av ofrivillig barnlöshet (41). Oavsett indikation är framgången vid IVF beroende av kvinnans ålder och ovariernas förmåga att svara på gonadotropinstimuleringen (42,43). En metaanalys inkluderande ett stort antal cykler, talar för att graviditetschansen hos kvinnor med endometrios är lägre även vid IVF (19,44). Skillnaderna i graviditetsutfall mellan olika studier kan förklaras av att patientmaterialen är inhomogena. En ökad graviditetsfrekvens har beskrivits vid 3-6 månaders behandling med GnRH-agonist inför IVF (26). Det finns risk att aktiviteten i endometriosisjukdomen ökar när follikelstimuleringen resulterar i stigande östrogennivåer. Vid behandling med långverkande GnRH-agonist skall man övergå till daglig administration av

GnRH inför start med gonadotropinjektionerna. Vid utebliven ET eller utebliven graviditet finns ingen evidens för att patientens endometriosrelaterade symptom accentueras (45).

### Insemination

Dyspareuni kan medföra problem att fullborda samlag vilket måste beaktas vid bedömning av lämplig fertilitetsbehandling. Ovulationsstimulering enbart har ingen plats i fertilitetsbehandling av kvinnor med endometrios. Ökad graviditetschans har rapporterats vid ovulationsstimulering med gonadotropiner kombinerat med insemination, jämfört med samlag i ostimulerade cykler (46). Fler än 2-3 cykler med clomifencitrat/lågdos FSH och insemination är olämpligt. Man bör därefter föreslå behandling med IVF/ICSI (14).

### Oocytdonation

För kvinnor med endometrios där sjukdomen medfört att ovarierna extirperats eller inte svarar på gonadotropinstimulering kan oocytdonation utgöra ett behandlingsalternativ vid ofrivillig barnlöshet (47).

### Missfall och extrauterin graviditet vid endometrios

Det är oklart om endometrios medför ökad risk för missfall (48,49). Risken för extrauterin graviditet efter assisterad befruktning skiljer sig inte mellan kvinnor med endometrios och annan kvinnlig infertilitetsorsak exklusive tubarfaktor (50). Det finns dock studier som visar att adenomyos kan öka risken för missfall (51)

### FAKTARUTA

*Tänkbara orsaker till sub-/infertilitet vid endometrios*

Mekaniska orsaker  
Immunologiska faktorer  
Ovulationsdysfunktion  
Spermiefagocytos  
Störd fertilisering  
Störd implantation

*Fertilitetsbehandling vid endometrios*

IVF  
Gonadotropinstimulering & insemination  
Oocytdonation  
Kirurgisk intervention i vissa fall

### Referenser

1. Moen MH, Muus KM. Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. *Hum Reprod.* 1991 May;6(5):699-702.
2. Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs.* 2001;61(12):1735-1750. Review.
3. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod.* 2005 20(5):1144-1147.
4. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Dec 14;291(6510):1693-1697.
5. Hunault C, Laven J, Rooij I, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD. Prospective validation of two models predicting pregnancy leading to live birth among untreated subfertile couples. *Hum Reprod.* 2005 Jun;20(6):1636-1641.
6. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Endometriosis and infertility: what do we do for each stage? *Curr Womens Health Rep.* 2003 Oct;3(5):389-394.
7. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, et al. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53 Suppl 1:33-39.
8. Soldati G, Piffaretti-Yanez A, Compana A. Effect of peritoneal fluid on sperm motility and velocity distribution using objective measurements. *Fertil Steril.* 1989;52:113-119.

## ENDOMETRIOS OCH FERTILITET

9. Cahill DJ, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2000 Jan-Feb;6(1):56-66.
10. Minici F, Tiberi F, Tropea A, et al. Endometriosis and human infertility: a new investigation into the role of eutopic endometrium. *Hum Reprod*. 2008 Mar;23(3):530-537.
11. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;Dec 2;1:123.
12. Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2011 Sep;96(3):685-691.
13. Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed Online*. 2011 Dec;23(6):740-746.
14. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD008571. Review.
15. Ragni G, Somigliana E, Benedetti F, et al. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Dec;193(6):1908-1914.
16. Naffah Norenstedt S, Linderth-Nagy C, Bergendal A et al. Reduced developmental potential in oocytes from women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2001;18:644-649.
17. de Abreu LG, Romão GS, Dos Reis RM, Ferriani RA, De Sá MF, De Moura MD. Reduced aromatase activity in granulosa cells of women with endometriosis undergoing assisted reproduction techniques. *Gynecol Endocrinol*. 2006 Aug;22(8):432-436.
18. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2008;Aug;90(2):247-257.
19. Barnhart K, Dunsmoor-Su R and Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;77:1148-1155.
20. Pellicer A, Navarro J, Bosch E, et al. Endometrial quality in infertile women with endometriosis. *Am NY Acad Sci*. 2001;943:122-130.
21. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Aug;27(8):441-447.
22. Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L, Moen MH. Life after a diagnosis with endometriosis - a 15 years follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(8):914-919.
23. Barnhart K, Mirkin S, Grubb G, Constantine G. Return to fertility after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1654-1656.
24. Adamson GD and Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:1488-1504.
25. Hughes E, Fedorkow D, Collins J et al. Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane Review). In the Cochrane Library, Issue 3, 2004. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK.
26. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004635. Review.
27. Garcia-Velasco JA and Quea G. Medical treatment of endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2005;57:249-255.
28. Bourlev V, Iljasova N, Adamyan L, Larsson A, Olovsson M. Signs of reduced angiogenic activity after surgical removal of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2010 Jun;94(1):52-57.
29. Marcoux S, Maheux R and Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997;337:217-222.
30. Jacobson T, Barlow D, Koninckz P et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis (Cochrane Review). In the Cochrane Library, Issue 2, 2005. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK.
31. Adamson G, Hurd S, Pasta D, et al. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? *Fertil Steril*. 1993;59:35-44.
32. Guzik D, Silliman N, Adamson G, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;67:822-829.
33. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, et al. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(Suppl 1):33-39.
34. Guidelines från DSOG: [http://www.dsog.dk/hinds-gavl/Guideline%20Endometriomer%20MED%20graviditetsnske\\_10\\_08\\_09.pdf](http://www.dsog.dk/hinds-gavl/Guideline%20Endometriomer%20MED%20graviditetsnske_10_08_09.pdf)
35. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, et al. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril*. 1998;70:1176-1180.
36. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, et al. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update*. 2002;8:6-7.

## ENDOMETRIOS OCH FERTILITET

37. Vercellini P, Chapron C, De Giorgio O, et al. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:606-610.
38. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, et al. Effects of 3 months therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Hum Reprod.* 1999;14:1335-1337.
39. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2001;16:2399-2402.
40. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD002125. Review.
41. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guidelines for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20:2698-2704.
42. Templeton A, Morris J and Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet.* 1996;23:1402-1406.
43. Thurin A, Hardarson T, Hausken J, et al. Predictors of ongoing implantation in IVF in a good prognosis group of patients. *Hum Reprod.* 2005;20:1876-1880.
44. Falconer H, Sundqvist J, Gemzell-Danielsson K, von Schoultz B, D'Hooghe TM, Fried G. IVF outcome in women with endometriosis in relation to tumour necrosis factor and anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online.* 2009 Apr;18(4):582-8.
45. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, et al. The impact of IVF procedures on endometriosis recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Jan;148(1):49-52.
46. Tummon I, Asher L, Martin J, et al. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;68:8-12.
47. Vernaev V, Reis Soares S, Budak E, Bellver J, Remohi J, Pellicer A. [Clinical factors associated with the outcome of oocyte donation]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007 Oct;35(10):1015-1023. Review. French.
48. Matalliotakis I, Cakmak H, Dermitzaki D, Zervoudis S, Goumenou A, Fragouli Y. Increased rate of endometriosis and spontaneous abortion in an in vitro fertilization program: no correlation with epidemiological factors. *Gynecol Endocrinol.* 2008 Apr;24(4):194-198.
49. Vercammen E and D'Hooghe T. Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2000;18:363-368.
50. Clayton H, Schieve L, Peterson H, et al. Ectopic Pregnancy Risk With Assisted Reproductive Technology Procedures. *Obstet Gynecol.* 2006;107:595-604.
51. Martinez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril.* 2011 Oct;96(4):943-950.

# 9. Utredning och diagnostik

*Johan Holmberg*

## Inledning

Det viktiga vid diagnostik av endometrios är att överhuvudtaget ha endometrios i åtanke när en kvinna söker på grund av buksmärter (1).

Mot bakgrund av den information anamnes och utredning ger, värderas om den samlade bilden, inklusive eventuellt laparoskopifynd, är förenlig med endometrios. Diagnosen skall fortlöpande omprövas, utan att patienten för den skull känner sig själv eller sina besvär avfärdade. Det finns ingen enskild undersökning som kan bekräfta eller avfärda endometrios som orsak till patientens besvär. Hela bilden inklusive gensvaret på given behandling behövs för bedömningen (2,3).

Läkarkontinuitet är av stor betydelse både för utrednings- och behandlingsresultatet (4).

## Sjukhistorien

Det är av stort värde om sjukhistorien på ett tidigt stadium struktureras enligt ett formulär som patienten bör fylla i redan innan sitt första läkarbesök (5).

Patienten bör dagligen gradera och dokumentera sin smärta enligt visuell analog skala (VAS), blödning och andra symptom i en dagbok. Se bilaga 1 (6). Dagböcker med menstruationscykeln som mall finns också som applikationer till smartphones ("Womanlog" och liknande "appar"). Fördelen med att använda dem är att kvinnan lätt kan registrera sina symptom fortlöpande, vilket sannolikt ger en trognare registrering. En smärtdagbok kan också utgöra en mer pålitlig utgångspunkt för att värdera effekten av insatt behandling. Den

utgör dessutom ett verktyg för att ge patienten ett mer verklighetsförankrat perspektiv och underlätta mobiliseringen av kognitiva resurser, "coping".

Det finns ett antal symptom som bör föra tankarna åt endometrios (7-9):

1. Dysmenorré, såväl primär som sekundär.
2. Annan cyklisk, acyklisk eller kontinuerlig buksmärta.
3. Illamående och störd tarmfunktion.
4. Djup dyspareuni.
5. Cystitsymptom

## Klinisk undersökning

Den kliniska undersökningen inklusive den gynekologiska palpationen kan i vissa fall utfalla helt normalt eller endast påvisa en ospecifik ömhet i lilla bäckenet. Å andra sidan kan ibland en mycket svår smärta utlösas vid undersökningen och man bör som undersökare vara lyhörd och försiktig. Upplys patienten om att den vid undersökningen eventuellt utlösta smärtan kan kvarstå en kortare tid. Undersökning under de första menstruationsdagarna kan ibland avslöja förändringar som annars kan missas. Den gynekologiska undersökningen kan innefatta rektovaginal undersökning. Man bör notera om de symptom som patienten beskriver kan reproduceras vid undersökningen.

För ögat synliga endometrioshärdar är ovanliga men kan återfinnas i bakre fornix, cervix, vulva, navel, ljumskar och ärr. Sakrouterinligamenten kan palperas förtjockade, strama och med ömma knottor hos upp till 35 procent av kvinnor med djup infiltrerande endometrios (10).



En retroflekterad och fixerad uterus, eventuellt med ömma partier, kan stärka misstanken om sammanväxningar och lesioner i Fossa Douglasi. Fixerade ovarier kan ibland palperas.

### *Vaginalt ultraljud.*

Endometriom kan som regel upptäckas. Se kapitlet om ultraljud vid endometrios.

### *Laparoskopi.*

Metoden har länge betraktats som referensmetod för att ställa diagnosen endometrios men den kan ge såväl falskt negativa som falskt positiva fynd (11,12). En falskt negativ laparoskopi kan bero på att undersökaren inte känner igen alla typer av endometrios eller inte är förtrogen med patientens sjukhistoria. Vanliga laparoskopifynd vid endometrios är

1. generell rodnad, tecken på inflammatorisk aktivitet.
2. ökad kärleteckning som tecken på inflammatorisk aktivitet och blodkärlsnybildning.
3. genomskinliga blåsor, färska lesioner.
4. röda och bruna förändringar, lite äldre men aktiva lesioner.
5. upphöjda blåsvarta förändringar, äldre lesioner som är mindre aktiva.
6. fenestreringar som är rester eller ärr efter lesioner. Ibland ses aktiv endometrios i djupet.
7. vita fibrotiska områden är ärrvävnad där aktiv endometrios kan finnas.
8. små knotttror (chagriner) utgör ett mer ospecifikt fynd.
9. adherenser, ofta hårda och utan tydligt clivage.
10. adherenser i olika grad från begränsade till frozen pelvis.
11. ingenting om peritoneala lesioner saknas men djupa lesioner finns!

Asymptomatisk endometrios innebär att lesioner kan påvisas hos en patient som inte har några symptom. I dessa fall är det viktigt att inte övertolka det man ser vid laparoskopin och till exempel inleda behandling. Oklara fynd kan felaktigt tolkas som endometrios och undersökningen kan då betraktas som falskt positiv (13-17).

Om operatören inte har undersökt patienten tidigare rekommenderas gynekologisk palpation före premedicinering inför laparoskopi för att lokalisera eventuella smärtsamma områden.

På sövd patient men före den laparoskopiska undersökningen bör palpation i narkos göras för att bättre kunna palpera de områden där patienten angett ömhet. Djupt infiltrerande endometrios har i allmänhet annorlunda egenskaper än ovarial/peritoneal endometrios och kan förbises eller underskattas vid laparoskopi (18,19).

Det är viktigt att noggrant beskriva sina fynd på ett systematiskt och strukturerat sätt. Bilddokumentation i form av foto/video eller teckning är viktigt. Se även kapitlet Kirurgisk behandling av smärta vid endometrios.

### *PAD på peritonealbiopsier.*

En PAD-verifierad diagnos utgör en bra grund för fortsatt handläggning. Observera att PAD-svar på misstänkta endometrioslesioner kan vara negativt om vävnadsprovet är för litet, taget från ett inaktivt ställe i lesionen eller om den histologiska bilden domineras av fibros.

För en säkrare diagnostik bör man göra multipla excisioner och inte ta för små bitar (19,20). Det är värdefullt att samarbeta med sin lokale patolog med till exempel patologronder.

### *Magnetkamera.*

MRT kan påvisa endometriom, djup subperitoneal endometrios, och om bäckenorganen är fixerade till varandra. Se kapitlet MRT vid endometrios.

### *Laboratorieprover.*

Blodkemiska markörer har utvärderats men det finns ännu ingen som kan vara till hjälp vid primär diagnostik. CA-125 och CRP är ofta lätt förhöjda hos patienter med endometrios men de har ingen klinisk relevans vid diagnostik eller uppföljning av endometrios (21).

### *Behandlingsutvärdering.*

Påbörjad behandling bör utvärderas efter ungefär tre månader. Otillräcklig effekt av behand-

lingen kan bero på att endometriosen inte är mottaglig eller att patientens besvär beror på annan sjukdom. Utvärdering av behandlingseffekten kan ses som en del i diagnostiken och den fortsatta handläggningen. Se kapitlet Kliniska manifestationer och differentialdiagnoser.

### *Endometriebiopsi.*

Patienter med obehandlad endometriosis har visat sig ha en unikt hög täthet av nervfibrer i endometriets funktionella lager (22). Endometriebiopsi innebär få risker för patienten och kräver mycket mindre resurser än laparoskopi. Metoden kan komma att utgöra en länge saknad möjlighet för endometriospatienter att få en tidig diagnos.

### FAKTARUTA

Det finns ingen enskild undersökning som ensam kan bekräfta eller avfärda endometriosis som orsak till patientens besvär.

När den övriga kliniska bilden sannolikt pekar mot endometriosis, kan behandling med p-piller eller gestagener insättas, och behandlingseffekten får utgöra en del i diagnosen.

Daglig smärtregistrering är ett viktigt verktyg för diagnos och utvärdering av behandlingen.

Patient-läkarkontinuitet en stor fördel när anamnes, status, eventuellt operationsfynd och behandlingsresultat skall sammanvägas.

### Referenser

1. Duleba AJ, Keltz MD, Olive DL. Evaluation and management of chronic pelvic pain J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1996;3(2):205-227.
2. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. Semin Reprod Med. 2003;21(2):193-208. Review.
3. Canavan TP, Radosh L. Managing endometriosis. Strategies to minimize pain and damage. Postgrad Med. 2000;107(3):213-6, 222-224. Review.
4. Valle RF. Endometriosis: current concepts and therapy. Int J Gynecol Obstet. 2002;78:107-119.
5. Carter JE. A systematic history for the patient with chronic pelvic pain. JLS. 1999;3(4):245-252. Review.
6. Biberoglu KO and Behrman SJ. Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness. Am J Obstet Gynecol. 1981;139(6):645-654.
7. Brosens I, Puttemans P, Campo R, et al. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004;18(2):285-303. Review.
8. Howard FM. Chronic pelvic pain. Obstet Gynecol. 2003;101(3):594-611. Review.
9. Comiter CV. Endometriosis of the urinary tract. Urol Clin North Am. 2002;29(3):625-635. Review.
10. Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, et al. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2002;9(2):115-119.
11. Howard FM. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000;14(3):467-494. Review.
12. Wood C, Kuhn R, Tsaltas J. Laparoscopic diagnosis of endometriosis. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2002;42(3):277-281.
13. Porpora MG, Koninckx PR, Piazze J, et al. Correlation between endometriosis and pelvic pain. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1999;6(4):429-434.
14. Jansen RP and Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. Am J Obstet Gynecol. 1986;155(6):1154-1159.
15. Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, et al. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. Fertil Steril. 2008 Jun;89(6):1632-6.
16. Adamson GD. Diagnosis and clinical presentation of endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1990;162(2):568-569.
17. Brosens IA, Campo R, Gordts S, Brosens JJ. An appraisal of the role of laparoscopy: past, present, and future. Int J Gynaecol Obstet. 2001;74 Suppl 1:S9-14. Review.
18. Squifflet J, Feger C, Donnez J. Diagnosis and imaging of adenomyotic disease of the retroperitoneal space. Gynecol Obstet Invest. 2002;54 Suppl 1:43-51. Review.
19. Schollmeyer T, Pandit K, Schmutzler A, Mettler L. Correlation of endoscopic interpretation of endometriosis with histological verification. Clin Exp Obstet Gynecol. 2004;31(2):107-109.
20. Marchino GL, Gennarelli G, Enria R, et al. Diagnosis of pelvic endometriosis with use of macroscopic versus histologic findings. Fertil Steril. 2005;84(1):12-15.
21. Maiorana A, Cicerone C, Niceta M, Alio L. Evaluation of serum CA 125 levels in patients with pelvic pain related to endometriosis. Int J Biol Markers. 2007;22(3):200-202.
22. Medina MG, Lebovic DI. Endometriosis-associated nerve fibers and pain. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(9):968-75. Review.

# 10. Ultraljud vid endometriosis och adenomyos

*Christine Bruse*

## Endometriosis

Transvaginalt ultraljud är en utmärkt, icke invasiv metod för att diagnostisera och följa utvecklingen av endometriosis som är större än 10 mm i diameter. Den typiska gråskalebilden av ett endometriosis hos en premenopausal, icke gravid kvinna, är en rundad, entill flerrummig cysta med homogent, lågeko- gent (ground glass echogenicity) innehåll och förtjockad kapsel. På insidan av kapseln ses ibland knottor, papillära formationer, vilket är en produkt av blod och fibrin. Detta utseende, ett atypiskt endometriosis, kan ge intryck av malignitet. För att särskilja ett atypiskt endometriosis från maligna tumörer, kan färgdoppler användas. De papillära formationerna i ett endometriosis är inte vaskulariserade. En erfaren undersökare kan vid sådant utseende med 94-98 procent specificitet och 62-73 procent sensitivitet ställa diagnosen endometriosis (1). Endometriosis hos postmenopausala är oftare flerrummiga och innehållet är av hypo-alternativt blandekogenisitet. Cystor med innehåll av ground glass utseende hos postmenopausala har en hög risk för malignitet. Hos gravida sker en decidualisering och endometriomet kan anta utseende som vid malignitet med vaskulariserade papillära formationer. Differentialdiagnostiskt kan hemorragiska corpusluteumcystor ge en liknande bild som vid endometriosis. Utseendemässigt skiljer sig dessa från endometriosis genom att vara enrummiga samt att innehållet uppvisar ett spindelvävslignande utseende. Dermoidcystor och enkla cystor liksom cystadenom, kan också

ge upphov till differentialdiagnostiska svårigheter (1,2).

För att skilja mellan endometriosis och maligna tumörer har färgdopplertechnik utnyttjats, se ovan. Benigna adnexresistenser är gentemot maligna dåligt vaskulariserade och ger inga eller få färgdopplersignaler. Emellertid har bedömning med färgdoppler sina begränsningar beroende på utrustning och användare (1,2). Tidigare studier med färgdopplertechnik (3,4) visar att denna inte tillför något som ökar den diagnostiska säkerheten.

Att kombinera ultraljudsundersökning med bestämning av CA-125 ökar inte den diagnostiska säkerheten (5).

Förekomst av "kissing ovaries" (Figur 1), dvs intill varandra liggande ovarier i fossa Douglasii, med eller utan endometriosis och utan "sliding organ sign", talar starkt för endometriosis i avancerad form. Preoperativt fynd av "kissing ovaries" bör föranleda att patienten remitteras till klinik där vana finns att operativt omhänderta dessa patienter på ett optimalt sätt (6). "Sliding organ sign" innebär att man genom att trycka med givaren mot cervix kan iaktta hur olika organ kan förskjutas i förhållande till varandra.

## Djup retroperitoneal endometriosis

Med djup retroperitoneal endometriosis avses vanligen rektovaginal endometriosis, liksom inväxt av endometriosis i sakrouterinligamenten, torus uterinum, tarm, vaginalvägg samt uretärer. Transvaginalt och/eller transrektalt



ultraljud kan användas för att upptäcka endometrioslesionerna. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt den smärta som kvinnan erfar under undersökningen, så att en noggrann utvärdering av alla smärtsamma punkter kan göras genom lätt tryck med givaren, så kallad "tenderness-guided ultrasonography".

Med transvaginal givare ses endometriosförändringarna som hypoekogena, linjära eller nodulära förtjockningar med oregelbunden form samt är dåligt vaskulariserade med färgdoppler (1,2).

Diagnostiken av djupt infiltrerande endometrios kan vara svår vid både ultraljudsundersökning och laparoskopi. MRT kan i dessa fall vara en kompletterande diagnostisk metod (se kapitlet MRT vid endometrios).

Vid endometriosinfiltration av sakrouterinligament och intilliggande parametrium bör uppmärksamhet riktas mot eventuell överväxt av närliggande uretär. En dilaterad uretär ses som en tubulär, ekofri struktur med eller utan rörelser i parametriet och kan misstas för ett blodkärl. Till skillnad från ett sådant är undersökningen med färgdoppler negativ av uretären. Kompletterande undersökning av njurar med abdominell givare skall göras för att utesluta hydronefros (1,2).

Tarmendometrios ses som en irregulär, hypoekogen förändring som infiltrerar tarmväggen och förvränger den normala strukturen. Vid ultraljudsundersökning ses lagren av tarmserosa och glattmuskulatur som tunna, hypoekogena linjer som täcks av submucosa och mucosa vilka i sin tur ses som hypereko-gena ränder ovanpå muskellagret. Vanligtvis begränsar sig infiltrationen till serosan eller muskellagret. Vid djupare infiltration kan man se detta som avbrott i det hypereko-gena tarm-lagret. Undersökningen bör föregås av tarm-rengöring.

Sammanväxning av fossa douglasii kan bedömas med "sliding organ sign" genom ett försiktigt tryck med proben mot cervix för att uppskatta om tarmen glider fritt över bakre delen av cervix. Man kan också med ett handtryck över nedre bukvägg, ballotera uterus mellan givare och hand och på så sätt under-

söka om tarmen glider fritt över bakre delen av uterus (1,2).

Preoperativ kartläggning av rektovaginal och tarminfiltrerande endometrios är viktigt eftersom eventuell kirurgi kan vara omfattande.

## Ytlig endometrios

Vid ytlig peritoneal- och ovarialendometrios är lesionerna för små för att upptäckas vid en ultraljudsundersökning.

## Adherenser

Ultraljudsundersökning har ett begränsat värde för diagnostik av adherenser. Men "sliding organ sign" kan användas, se ovan.

## Endometrios i urinblåsan

Endometrios som enbart engagerar blåspertoneum definieras som peritonealendometrios, medan endometrios som infiltrerar muscularis definieras som blåsendometrios. Transvaginalt ultraljud anses som den bästa tekniken för att fastställa storlek och djup av infiltrationen. Vid undersökningen underlättar en lätt fylld urinblåsa bedömningen av infiltrationen i blåsväggen. Endometrioslesionen ses som en solid, hypoekogen förändring med eller utan cystiska partier och med regelbunden eller oregelbunden gräns, belägen i blåstaket, företrädesvis i medellinjen (1,2).

## Adenomyos

Vaginal ultraljudsundersökning har ökat möjligheterna till preoperativ diagnos av adenomyos. Kriterierna för ultraljudsdiagnostik av adenomyos är:

1. förstorad uterus med asymmetri mellan främre och bakre väggen som ej betingas av myom.
2. heterogent myometrium, det vill säga området i myometriet med ökad eller minskad ekogenicitet.
3. hypoekogena linjer, så kallade strior i myometriet liknande de tunna skuggor som ses vid myom.

4. myometriecystor definierade som rundade 1-7 mm stora ekofria cystor i myometriet.
5. odistinkt, suddig gräns mellan endometrium/myometrium

Med dessa kriterier har man rapporterat en sensitivitet på 75-88 procent och en specificitet på 67-93 procent (1,2). Det mest specifika kriteriet för adenomyos är påvisandet av myometriecystor. Dessa cystor kan förväxlas med vaskularisering av myometriet men med hjälp av färgdopplertechnik kan de skiljas från dilaterade vener. Vid samtidig förekomst av myom kan diagnosen adenomyos inte ställas med hjälp av vaginalt ultraljud. Vaginal ultraljundsundersökning är ett förstahandsval vid misstanke om adenomyos. Den diagnostiska säkerheten beror dock på vilken erfarenhet undersökaren har av att diagnostisera adenomyos. I de fall där ultraljudsfyndet inte är otvetydigt rekommenderas MRT (se kapitlet MRT vid endometrios).

#### FAKTARUTA

Typiska endometriom > 10 mm är lätta att diagnostisera med ultraljud

Differentialdiagnostik gentemot endometriom är ovarialcancer, hemorragisk corpus luteumcysta, dermoidcysta och cystadenom

Förekomst av "kissing ovaries" talar starkt för avancerad form av endometrios och bör handläggas på klinik med större erfarenhet

Djup retroperitoneal endometrios är svårdiagnostiserad och komplettering med MRT kan förbättra diagnostiken

Vid peritoneal/ovarial endometrios liksom vid adherensbildning har ultraljud begränsat värde

Vaginalt ultraljud är förstahandsval för diagnostik vid misstanke om adenomyos

MRT rekommenderas vid diagnostik av adenomyos och samtidig förekomst av myom

Figur 1.



Ultraljudsbild där man ser två ovarier som ligger tätt ihop i fossa Douglasii, så kallade "kissing ovaries".

#### Referenser

1. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Jul;28 (5):655-81.
2. Chamié LP, Blasbalg R, Pereira RM, Warmbrand G, Serafini PC. Findings of pelvic endometriosis at transvaginal US, MR imaging, and laparoscopy. *Radiographics.* 2011 Jul-Aug;31(4):E77-100.
3. Alcázar JL, Laparte C, Jurado M, López-García G. The role of transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril.* 1997; 67:487-491.
4. Valentin L. Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 14:338-347.
5. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Melis GB. Transvaginal ultrasonography combined with CA125 plasma levels in the diagnosis of endometriomas. *Fertil Steril.* 1996; 65:293-298.
6. Ghezzi F, Raio L, Cromi A, et al. "Kissing ovaries": a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril.* 2005; 83:143-147.

# 11. MRT vid endometriosis

*Viggo Blomlie*

Magnetresonanstomografi (MRT) är en diagnostisk metod som tillkom på 1980-talet. Nobels medicinpris tilldelades 2003 Paul Lauterbur och Peter Mansfield för deras upptäckter rörande avbildning med MRT. Metoden baseras på ett kraftigt magnetfält och radiovågor. Inte sällan kallas metoden magnetröntgen, men det är felaktigt då metoden inte är baserad på röntgenstrålning. De energiförändringar som skapas på atomnivå med magnetresonans kan detekteras och lägesbestämmas med hjälp av avancerad data-teknik. Resultatet är detaljerade anatomiska bilder av kroppens organ och vävnader i olika plan (Figur 1).

Jämfört med röntgen avger MRT energi från motsatt del av det elektromagnetiska spektrat och MR-undersökning har inga kända biverkningar. I en konventionell MR kamera är det trångt (Figur 2) då platsen där patienten skall placeras är utformad som en tunnel. Patienter med till exempel klaustrofobi kan därför uppleva undersökningen som obehaglig. En lugnande attityd från personalens sida och eventuellt något sederande preparat ger ökad möjlighet till att genomföra undersökningen. För patienter som av olika orsak inte kan undersökas med vanlig MR kamera finns på vissa kliniker öppna magnetkameror med bättre utrymme (Figur 3).

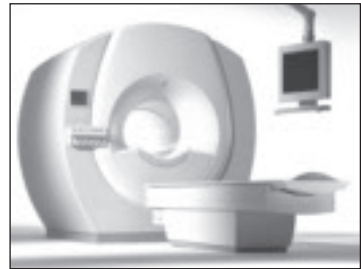
Alla patienter kan inte undersökas med MRT. Exempel på kontraindikationer är pacemaker, cochleaimplantat och metallsplitter på eller i ögat. MRT rekommenderas inte vid graviditet under första trimestern, mycket på

Figur 1.



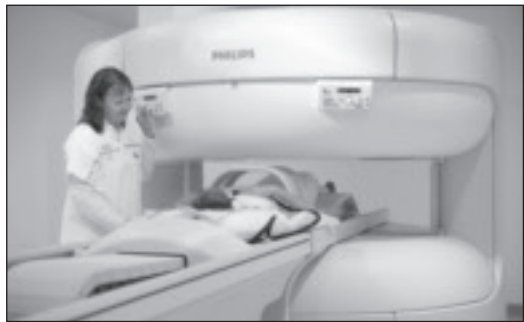
*Normal uterus  
Normal anteflexerad  
uterus hos en 41-årig  
kvinna. En koppar-  
spiral syns intra-  
kavitärt (små pilar).  
B= urinblåsa.*

Figur 2.



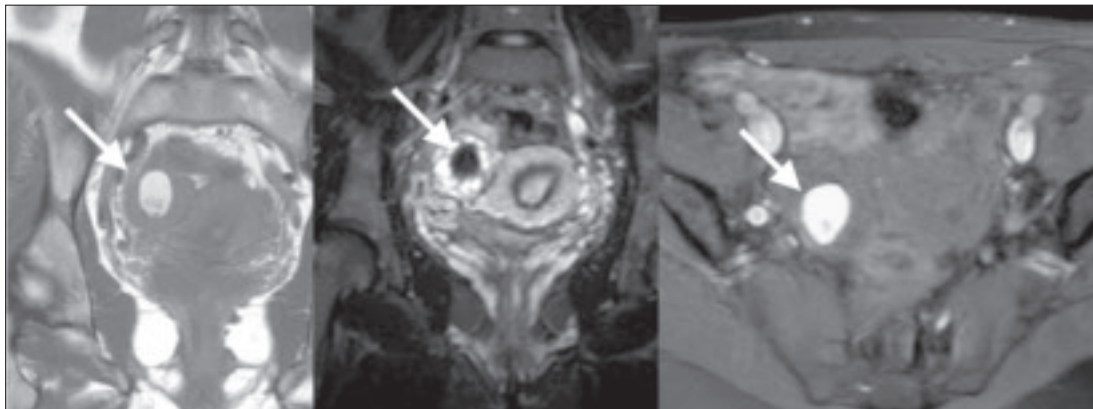
*Exempel på en konventionell  
högfälts MRT kamera med  
fältstyrka på 1.5 Tesla.  
Tunneln som har en diameter  
på c:a 60 cm kan kännas lite  
trång för en del patienter.*

Figur 3.



*Bilden visar en öppen magnetkamera på 1 Tesla. Notera det stora öppna utrymmet omkring patientbordet och patienten och hur det skiljer sig från tunneln i en konventionell magnetkamera (Figur 2). Ett öppet system ger lika bra undersökningar som en konventionell slutna högfältskamera på 1.5 Tesla. En öppen kamera är lämplig för patienter med klaustrofobi och de som inte ryms i vanliga magnetkameror.*

Figur 4 a, b, c.



4 a

4 b

4 c

### *Hemorragisk cysta eller endometriom i höger ovarium.*

*Bilden visar bäckenet på en 30-årig kvinna med akut smärta. Transvaginalt ultraljud gav misstanke om dermoidcysta eller fibrom i höger ovarium.*

*MRT visar a) coronar T1 bild, b) coronar STIR bild och c) transversell T1 bild med fettundertryckning. Processen centralt i höger ovarium (pil) kan på bilderna a) och b) likna båda fett (dermoidcysta) och blod (hemorragisk cysta eller endometriom). Vid undertryckning av signalen från fett på bild c) blir processen centralt i höger ovarium vit och inte gråsvart som fett. Alltså är det en hemorragisk cystisk process. Patienten uppvisade bara denna lesion varför det inte går att skilja mellan hemorragisk cysta och endometriom. Möjligen ses en inbuktning av ovarialytan som ibland förekommer vid endometriosis.*

grund av att eventuella effekter på fostret inte är kända. I Skandinavien är det ovanligt att MRT används på gravida medan man i USA och flera europeiska länder har en annan policy och använder MRT för diagnostik på både den gravida kvinnan och fostret efter första trimestern (1-4).

Röntgenbaserad teknik (konventionell röntgen och datortomografi (DT)) har inte förmågan att påvisa karakteristiska förändringar vid endometriosis och dessa metoder bör inte användas när frågeställningen är endometriosis.

På grund av sin höga vävnadskontrast, frånvaro av biverkningar, möjligheter till tredimensionell avbildning och höga patienttolerans, bör MRT användas i större omfattning. För en pålitlig diagnostik av endometriosis och adenomyos krävs specialkompetens, erfarenhet och en modern MR-utrustning (5). Ett nära samarbete mellan patientansvarig läkare och radiolog ger förutsättningar för att utnytt-

ja MRT-teknikens möjligheter optimalt.

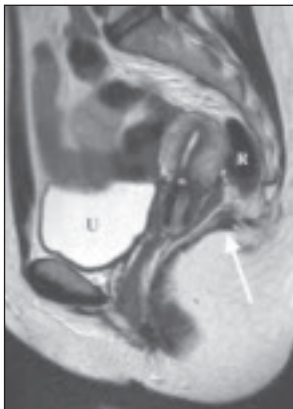
Peritoneala implantat, endometriom, djupt infiltrerande härdar och sammanväxningar är fyra olika yttringar av endometriosis. Vare sig ultraljud, CT eller MRT kan påvisa små peritoneala implantat (6, 7). MRT kan inte detektera endometriosisförändringar mindre än ungefär 3 mm (6,7). MRT är en bra metod för diagnostik av endometriosis på ovarierna (8,9). På grund av blodets innehåll av järn och dess magnetiska egenskaper kan man skilja blod från annan vävnad. Olika koncentrationer av blod kan mätas (10) och endometriom har de högsta koncentrationer av blod på grund av recidiverande blödningar. Både endometriom och andra hemorragiska cystor innehåller blod och kan vara svåra att skilja från varandra speciellt om cystan är solitär. Multipla förändringar och/eller bilaterala hemorragiska cystor ger stöd för att det rör sig om endometriom. Genom att undertrycka signal från fett

## MRT VID ENDOMETRIOS

Figur 5 a.



Figur 5 b.



Figur 5 c.

**Djupt infiltrerande endometrios med lätt omgivande fibros.**

MRT bilder från en 34-årig kvinna med känd avancerad endometrios. a) coronart T1 snitt med fettundertryckning och b) sagittalt T2 snitt och c) sagittalt T1 snitt med fettundertryckning.

I samband med operation 2002 var det rikligt med strama adherenser mellan sigmoideum och vänster ovarium men ingen endometrios påvisades. Två år senare återkommer patienten med mycket uttalade smärtor av samma typ som 2002 samt smärtor vid tömning av tarmen. MRT visar ett ungefär 5 mm stort område med djupt infiltrerande endometrios i vinkeln mellan levatormuskel och rektalvägg (vit pil). Lesionen innehåller blod men uppvisar lite eller ingen fibros. Blod i endometriomet framträder som helt vita fläckar vid fettundertryckning som i bilderna a) och c) och som mörka fläckar på T2-bilden b). En del av ett endometriom i höger ovarium kan anas (kort vit pil) i a).

U= Urinblåsa. R= Rectum

kan man skilja mellan dermoidcystor och endometriom (Figur 4) (11). MRT har visat en sensitivitet och specificitet på drygt 90 procent vid detektion av endometriom (7, 10, 12). En uttalad bäckenfibros enbart eller i kombination med adenomyos ger starkt stöd för endometrios (13,14).

Metodens troligen största diagnostiska potential är förmågan att hitta djupt infiltrerande endometrios i bäckenets mjukdelar. Djup endometrios anses vara en speciell form av endometrios som infiltrerar mer än 5mm från peritoneums yta (14). Oftast påvisas djup endometrios inom fibromuskulära strukturer som sakrouterinligament, i muskeltväggen till urinblåsa, rektum, rektosigmoideums övergång, bakre fornix, uretärer och i fossa Douglasi (15-18). Kliniskt och histopatologiskt kan man särskilja olika typer av djupa lesioner där andelen fibros, stroma och körtlar varierar (15-18). MRT kan med hög sen-

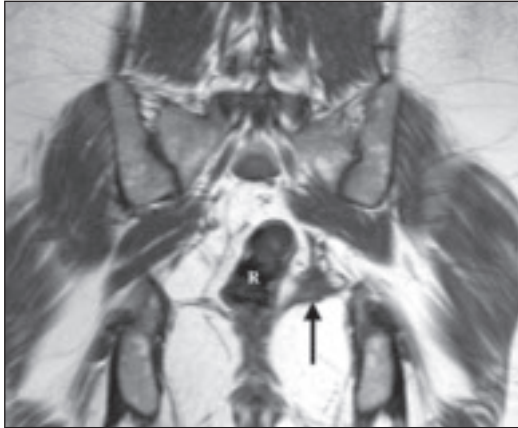
sitivitet och specificitet detektera och karakterisera olika typer av djup endometrios (15-18). Vissa patienter uppvisar cystiska förändringar med mer blod och en sparsam fibros (Fig 5) medan det hos andra ses en kraftig fibros som dominerar bilden (Fig 6). Djupt infiltrerande endometrios är som regel sämre vaskulariserad, fibrotisk och som regel mer lokaliserad än den ytligt växande peritoneala endometriosen. Möjligen rör det sig om två olika former av endometrios.

I samband med kirurgi på patienter med avancerad endometrios kan det vara svårt att bedöma anatomiska strukturer i lilla bäckenet vilket gör att även endometriom på flera centimeter kan missas inom områden med tät fibros och sammanväxningar. Preoperativ MRT kan vid misstanke om djupt infiltrerande endometrios ge en bra information om förändringens utbredning och storlek samt vilka organsystem som är drabbade.

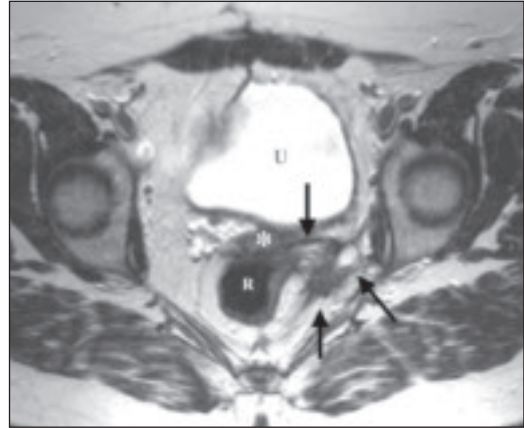


## MRT VID ENDOMETRIOS

Figur 6 a



Figur 6 b

**Djupt infiltrerande endometrios med kraftig fibros**

Bilderna visar en MRT undersökning av en 40-årig kvinna med avancerad endometrios. Figur 6 a) är en coronar T2 bild och figur 6 b) är en transversell T2 bild. Patienten har genomgått hysterectomi och oophorectomi i samband med operation på grund av bäckenfibros. Kvarstående smärtor ingav misstanke om ett klinisk resttillstånd och vid undersökning konstaterades ett ömmande område som bedömdes vara fixerat mot vänster os ischii. Injektion av alkohol och Marcain gav övergående smärtlindring.

MRT bilderna visar djupt infiltrerande endometrios som bedömdes vara sammanvuxen med vänster levatormuskel (Figur 6 a), vänster bäckenvägg, vaginaltopp, rectalvägg samt vänster sacouterinligament (Figur 6 b).

R= Rectum,. U= Urinblåsa. \* = Vaginaltopp

Copyright, samtliga bilder i detta kapitel: Viggo Blomlie, Aleris Röntgen, Stockholm.

## FAKTARUTA

**MRT-generellt**

- 1 MRT är inte en röntgenbaserad teknik utan baseras på ett kraftigt magnetfält och radiovågor.
- 2 Metoden har hög patienttolerans och inga kända biverkningar.
- 3 Alla kroppens organ och vävnader kan avbildas i olika plan med stor detaljrikedom och vävnadskontrast.
- 4 Metoden bör utnyttjas i större grad vid undersökningar av fertila kvinnor och barn.

**MRT och endometrios**

- 1 MRT kan inte påvisa peritoneal-endometrios eller lesioner som är mindre än 3 mm.
- 2 MRT är vår bästa diagnostiska metod för att påvisa djupt infiltrerande endometrios.
- 3 Metoden är bra för att påvisa ovarial-endometrios.
- 4 Preoperativ kartläggning av djupt infiltrerande endometrios med hjälp av MRT ger bättre förutsättning för optimal kirurgisk handläggning.



## Referenser

1. Prayer D, Brugger PC, Prayer L. Fetal MRI: techniques and protocols. *Pediatr Radiol.* 2004;34:685-693.
2. Levine D, Barnes PD. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. *Radiology.* 1999;210:751-758.
3. Witzani L, Brugger PC, Horman, et al. Normal renal development investigated with fetal MRI. *Europ J Radiol.* 2006;57:233-249.
4. Blaicher W, Brugger PC, Mittermayer C, et al. Magnetic resonance imaging of the normal placenta. *Europ J Radiol.* 2006;57:256-260.
5. Bazot M, Darai E, Clément de Givry S, et al. Fast breath-hold T2-weighted MR imaging reduces inter-observer variability in the diagnosis of adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:1291-1296.
6. Arrivé L, Hricak H, Martin MC. Pelvic endometriosis: MR imaging. *Radiology.* 1989;171:687-692.
7. Bis KG, Vrachliotis TG, Agrawal R, et al. Pelvic endometriosis: MR imaging spectrum with laparoscopic correlation and diagnostic pitfalls. *RadioGraphics.* 1997;17:639-655.
8. Togashi K, Nishimura K, Kimura I, et al. Endometrial cyst: diagnosis with MR imaging. *Radiology.* 1991;180:73-78.
9. Sugimura K, Takemori M, Sugiura M, et al. The value of magnetic resonance relaxation time in staging ovarian endometrial cysts. *Br J Radiol.* 1992;65:502-506.
10. Iizuka M, Igarashi M, Abe Y, et al. Chemical assay of iron in ovarian cysts: a new diagnostic method to evaluate endometriotic cysts. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;46:58-60.
11. Kier R, Smith RC, McCarthy SM. Value of lipid- and water-suppression MR images in distinguishing between blood and lipid within ovarian masses. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;158:321-325.
12. Nishimura K, Togashi K, Itoh K, et al. Endometrial cysts of the ovary: MR imaging. *Radiology.* 1987;162:315-318.
13. Nyberg DA, Porter BA, Olds Mo, et al. MR imaging of hemorrhagic adnexal masses. *J Compy Assist Tomogr.* 1987;11:664-669.
14. Chapron C, Liaras E, Fayet P, et al. Magnetic resonance imaging and endometriosis: deeply infiltrating endometriosis does not originate from the rectovaginal septum. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53:204-208.
15. Kinkel K, Chapron C, Balleyguier C, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 1999;14:1080-1086.
16. Chapron C, Liaras E, Fayet P, et al. Magnetic resonance imaging and endometriosis: deeply infiltrating endometriosis does not originate from the rectovaginal septum. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53:204-208.
17. Stratton P, Winkel C, Prekumar A, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril.* 2003;79:1078-1085.
18. Hiroyuki T, Ryohei K, Kitade M, et al. A novel technique using magnetic resonance imaging jelly for evaluation of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril.* 2005;83:442-447.

## 12. Medicinsk behandling av smärta vid endometriosis

*Matts Olovsson*

### Inledning

Smärta är ett centralt symtom vid endometriosis och kan vara cyklisk, periodisk, kontinuerlig och/eller bunden till vissa aktiviteter till exempel gång, samlag, tarmtömning eller vattenkastning. Smärtans karaktär kan beskrivas i termer av värk; skärande eller stickande smärta, tryck- eller tyngdkänsla. Besvär från urinblåsa eller tarm är vanliga. Endometriosis kan ge upphov till en mängd andra symtom eller problem men smärtan är det som de flesta patienter i första hand vill ha hjälp med. Smärtan och sjukdomen i sig ger ofta upphov till sekundära symtom som trötthet, energilöshet och depressiva besvär.

Problembilden blir ofta mycket komplex och ibland behövs kompetens inom ett flertal vårdområden för ett gott terapeutiskt resultat beträffande smärtproblematiken. Målet är inga eller acceptabla smärtor och en bättre livskvalitet. Om smärtorna är svåra att dämpa kan smärtrehabilitering vara aktuell.

Smärtan kan ofta dämpas med olika analgetika. Som regel behövs också medicinsk och/eller kirurgisk behandling. Vid hormonell behandling eftersträvas amenorré och anovulation för att uppnå ett gott behandlingsresultat.

### Val av terapi

Balansen mellan effekt av behandlingen samt typ och grad av eventuella biverkningar är central för valet av terapi (1-3,70). Man får viss

ledning av patientens tidigare erfarenhet av olika behandlingar. Det har inte påvisats några signifikanta skillnader i behandlingsresultat mellan p-piller respektive gestagener kontinuerligt och Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)-agonister (4-7). Biverkningsprofilen utgör den avgörande skillnaden mellan de olika preparatgrupperna. Kostnaden för behandlingen bör vägas in i den samlade bedömningen. En allmänt accepterad terapistege innebär att man i första hand bör försöka med p-piller, därefter gestagener och i tredje hand GnRH-agonist. Man måste beakta anamnestiska uppgifter (tromboemboliska sjukdomar, migrän, hypertoni, rökning, pågående medicinering, viktproblem, rädsla för sprutor, humörförändringar etc.) och undersökningsfynd (hypertoni, adipositas, varicer etc.) som talar mot användning av framförallt östrogeninnehållande preparat.

Behandling kan inledas med kombinerade p-piller eller gestagener utan föregående laparoskopi. Vid terapivikt eller inför GnRH-agonistbehandling bör diagnosen endometriosis verifieras genom laparoskopi. Andra framtida diagnostiska metoder innefattar endometriebiopsi (8) och biokemiska markörer i blod eller saliv (9,10). När endometriosis påvisas i samband med laparoskopi bör målet vara att samtliga lesioner avlägsnas (11) eller destrueras. Inledd behandling bör utvärderas efter ungefär tre månader medan dosändringar som regel kan utvärderas efter några veckor med ändrad dos.

## Analgetika

Endometriosis är en kronisk sjukdom som kan uppvisa bättre och sämre perioder. Intaget av smärtstillande läkemedel kan behöva pågå mer eller mindre kontinuerligt under långa perioder. Risken att patienten faller in i en överanvändning av smärtstillande läkemedel med tillväjningsrisk måste därför beaktas vid val av preparat och hur förskrivandet sker. Patienter med endometriosis är inte mer benägna att utveckla beroende än andra kvinnor. Ett vårdprogram eller PM utarbetat i samarbete med regional smärteklinik bör finnas tillgängligt.

### Akut behandling

En adekvat behandling vid akuta smärtskov är av största vikt inte minst för att undvika etablering av en ökad smärtekänslighet på grund av "wind-up" fenomen (se kapitlet Smärtemekanismer), vilket kan kräva inläggning. Målet skall vara en smärtfri patient så snart som möjligt.

Om behov bedöms finnas kan opioider ges i form av injektion eller infusion. Samtidigt ges fulldos NSAID och paracetamol såvida patienten inte redan intagit maximalt tillåten dos redan. Om patienten redan står på opioider bör dosen av långverkande preparat genast höjas för att minska intaget av kortverkande formuleringar. Intravenös opioid bör helst ges bara de första timmarna efter att patienten sökt på grund av smärtor. Därefter bör lånverkande perorala eller transkutana preparat börja ta över och då i kombination med kortverkande perorala preparat för dositering. Ketobemidon bör undvikas på grund av stor tillväjningsrisk.

Som alternativ kan epiduralblockad övervägas med till exempel kontinuerlig infusion med Narop<sup>®</sup>. Fördelen med Narop-EDA är att man samtidigt kan ge opioider vilket gör att man kan få en bättre övergång till annan smärtbehandling när EDA skall avvecklas. Paracervikalblockad med till exempel Marcain<sup>®</sup> med adrenalin eller Chirocaine<sup>®</sup> kan försökas. Ketalarinfusion är också ett alternativ. Anestesiolog eller annan läkare med erfa-

renhet av att sköta patienter med smärtproblem bör frikostigt konsulteras.

### Poliklinisk behandling

Paracetamol är ett baspreparat som alla bör ta såvida det inte helt uppenbart saknar effekt. Paracetamol är billigt och relativt fritt från belastande biverkningar. Verkningsmekanismen är bland annat som COX-2-hämmare och bindning till endogena cannabinoidreceptorer. NSAID utgör också ett baspreparat som lämpligen kombineras med paracetamol. NSAID är antiinflammatoriskt och har ibland en påtaglig effekt på inflammationsrelaterad endometriosismäta även om man i studier inte lyckats visa någon säkerställd effekt (12). Hjälper inte NSAID från en preparatgrupp, till exempel ketoprofen eller ibuprofen som båda är propionsyrederivat, kan man försöka med till exempel diklofenak som är ett ättiksyrederivat. Kvinnor som lätt får gastrit av NSAID kan försöka med COX-2-hämmare.

Parallellt med att smärtmediciner ordinerar som regel även någon form av hormonell behandling, det ges kostråd, råd om motion samt skrivs remis för hjälp med TENS och eventuellt även akupunktur. Om denna kombination inte lindrar smärtan tillräckligt bör patienten skötas av en specialintresserad gynekolog i samarbete med smärtspecialist på smärtenhet/klinik.

Preparat med dextropropoxyfen bör undvikas på grund av risken för livshotande andningsdepression, framför allt vid samtidigt alkoholintag (13). Dextropropoxyfen finns inte kvar på den svenska marknaden.

Tramadol och kodein är svaga opioider. Tramadol bör vara det preparat som i första hand testas som tillägg till paracetamol och NSAID. Tyvärr är det relativt vanligt med obehagliga biverkningar av tramadol vilket gör att många inte kan använda dessa preparat. Man kan även försöka med kodeininnehållande preparat. Dessa kan vara bra till natten i stället för ett rent paracetamolpreparat då kodein inte sällan har en sederande effekt. Kodein är dock inte bra på lång sikt på grund av risken för ett

låggradigt beroende som kan vara svårt att ta sig ur. Dessutom leder inte sällan kodeinintag till obstipation och sekundärt därtill buksmär- tor. Både tramadol och kodein kan fungera bra som behovsmedicinering.

Tricykliska antidepressiva preparat i låg dos är också ett alternativ för att potentiära den analgetiska effekten. En ofta väl fungerande ordination är amitriptylin till natten och eventuellt en mindre morgondos. Preparatet trappas upp till den dos patienten klara utan biverkningar eller 50-75 mg till natten och eventuellt även 25 mg på morgonen. Ett problem kan vara trötthet närtkommande för- middag men ofta lägger sig detta efter någon vecka.

Gabapentin är ett antiepileptikum som potentiärer smärtstillande läkemedel och kan användas för att lindra långvarig smärta. Som regel börjar man med 300 mg till natten och sedan trappas dosen successivt upp men 2-5 dagar mellan stegen. Man kan även försöka med pregabalin (Lyrica®) som är ett relativt nytt preparat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta. Det finns även en rad andra preparat som kan övervägas men behandling bör ske i samarbete med smärtspecialist.

Nästa steg är starka opioider och de skall ordinerar med största försiktighet och gärna i samarbete med smärtklinik. Av de långverkande starka opioiderna kan Norspan® Depotplåster testas i första hand. Fördelen är att de ger en jämn serumkoncentration och bytes var 7:e dag. Initial dos bör vara 5 mikrogram/timma såvida de inte redan står på opioider. Dessa kan kombineras med Temgesic Resoriblett®, sublingual, initialt med dosen 0,2 mg vid behov till exempel högst 3-4 gånger/dygn. En annan tänkbar kombination är depottablett morfin kombinerat med kortverkande tablett morfin vid behov. Man kan även tänka sig OxyContin® kombinerat med kapsel OxyNorm® 5-10 mg vid behov. Palexia® Depot är också ett bra alternativ för att lindra endometriosrelaterad smärta och förstoppningsproblematiken är inte så stor. Targiniq®

kan med fördel testas om förstoppning är en svår problematik med andra opioider. Det finns en mängd ytterligare strategier som kan testas men då i samråd/samarbete med smärt- enhet eller smärtklinik.

## Hormonell behandling – kombinerade p-piller

Kombinerade p-piller anses vara förstahandspreparat för behandling av endometriosrelaterad buksmärta förutsatt att det inte finns kontraindikationer. En fördel med kombinerade p-piller jämfört med gestagena preparat är en bättre blödningskontroll. En nackdel är att man tillför östrogen vilket hypotetiskt skall öka risken för att endometrioslesionerna stimuleras till aktivitet. Kombinerade p-piller är dessutom något de flesta kvinnor känner till och det blir därför mindre stigmatiserande.

För att uppnå smärtlindring bör man eftersträva amenorré eller så långa intervall som möjligt mellan blödningarna (14). Monofasiska, gestagendominerade p-piller, till exempel Neovletta® är att föredra för att minimera stimulering av endometriet. Man har visat att de flesta kvinnor mår bättre av att göra tre i stället för sju dagars uppehåll och att blödningskontrollen inte blir lidande av detta (14). Med de nyaste p-pillren, till exempel Qlaira® eller Zoely® görs bara fyra dagars uppehåll med gestagen varav två är helt hormonfria. Behandling av smärtor som sannolikt beror på endometrios kan efter specialistbedömning behandlas med p-piller kontinuerligt utan att diagnostisk laparoskopi gjorts. De flesta som tar p-piller kontinuerligt blir långvarigt blödningsfria. Vid genombrottsblödning kan patienten försöksvis ta två tabletter dagligen i några dagar för att sedan återgå till en tablett dagligen. Vid fortsatt eller återkommande blödning ska patienten göra 3-4 dagars uppehåll för att initiera en mensblödning. Vid småblödningar kan man försöka med två p-piller dagligen alternativt lägga till gestagen, till exempel tablett Primolut-Nor® 5 mg/dag eller Provera® 5-10 mg/dag under en period eller så länge

behandlingen pågår. Det finns inget som hindrar försök med andra monofasiska p-piller. Eventuellt kan Qlaira® som innehåller dienogest (se nedan) fungera vid behandling av endometriosrelaterad smärta, men det är inte studerat. Vid användning av Qlaira® kan de 5 röda och 17 ljusgula tablettorna tas kontinuerligt (de två första och fyra sista kastas) från karta till karta då det ger ett närmast monofasiskt p-piller.

### Hormonell behandling - Gestagener

En fördel med gestagener är att de inte ökar risken för trombos (Se ARG-rapport nr 68). Vidare är det visat att dessa preparat fungerar bra hos kvinnor med endometrios som dessutom har migrän utan aura (69). Endast ett preparat är registrerat enbart för behandling av endometrios och det är Visanne® som innehåller gestagenet dienogest (15,16). Övriga gestagener som används för behandling av endometrios är medroxyprogesteronacetat (MPA) (Provera®, Depo-Provera®) och noretisteronacetat (NETA) (Primolut-Nor®) (2,3, 7,17). Verkningsmekanismerna är flera: nedreglering av ovarier medför låga östrogennivåer, reduktion av antalet östrogenreceptorer, nedreglering av aromatasaktiviteten samt decidualisering av såväl endometrium som endometriosvävnad.

Desogestrel fungerar ibland bra och bör testas om ovanstående inte fungerar på grund av biverkningar. Ibland behövs dosen 2-3 tabletter dagligen för att symtomlindring ska uppnås.

Dienogest har egenskaper som klart skiljer sig från övriga gestagener med kraftigt hämmande effekt på endometriet utan att påverka östrogennivån i nämnvärd grad. I övrigt har substansen en svag antiandrogen effekt, ingen glucocorticoid effekt eller påverkan på blodfetter, koagulation eller bröstvävnad. Samtidigt uppnås ovulationshämmning. Visanne® har visat sig vara effektivt vid behandling av endometrios, bättre än placebo (18) och lika bra som en GnRH-agonist (19). Visanne® bör testas om p-piller eller övriga gestagener inte har

effekt på symtom eller ger oacceptabla biverkningar. Visanne® bör förskrivas före försök med GnRH-agonist på grund av risk för osteoporosutveckling eller andra allvarliga biverkningar. Behandling med Visanne® och andra gestagener kan pågå under lång tid utan kända risker (20,21). Det är däremot inte känt vilka effekter mer än 6 månaders GnRH-agonistbehandling har på ovariernas funktion. För dosering av orala gestagener se Tabell 1. Om smärtan inte reduceras till en acceptabel nivå efter 1-3 månaders behandling, ökas dosen av alla gestagener utom dienogest (Visanne®) med 1-2 veckors intervall till dess önskad effekt uppnåtts. Författarens erfarenhet är att Visanne® i dubbel dos (2x2 mg) ibland har betydligt bättre effekt än den rekommenderade dosen 2 mg dagligen. Problemet är kostnaden då preparatet inte är rabatterat.

Det finns flera studier som visar att kvinnor med endometriosrelaterad smärta, bland annat endometrios i septum rektovaginale, kan behandlas framgångsrikt med Mirena® (22-29).

Insättning av Mirena® är ofta mer smärtsamt för kvinnor med endometrios och de har dessutom ont en tid efter insättning. Därför bör smärtlindring ges i god tid före och mediceringen bör pågå kontinuerligt under någon-några veckor. För att nå en bra smärtlindring inför och efter spiralinsättning bör man även ordinera paracetamol eller Panocod®/Citodon® eller någon stark opioid som tillägg till NSAID. Eventuellt kan paracervikalblockad anläggas. Mekanismen bakom en ökad smärtekänslighet kan vara en riklig innervation av endometriet och en allmän smärtsensitiserings av inre genitalia, peritoneum och bäckenbotten. För att lindra svåra smärttoppar kan man överväga förskrivning av opioid som kan tas under 1-2 veckors tid. För att underlätta insättning av Mirena® kan två tabletter misoprostol (Cytotec) appliceras vaginalt ett par timmar före (30). I vissa fall bör Mirena® insättas i narkos, dels på grund av att det är smärtsamt men också för att insättningen skall bli säkrare. Kombinationen av



Mirena® och kombinerade p-piller kan ibland fungera mycket bra då man uppnår anovulation samtidigt som tillförd gestagens ger ett atrofiskt endometrium och decidualisering av befintlig endometrios. Mirena® och Depo-Provera® har likvärdig effekt på endometriosisrelaterad smärta emedan bentätheten blir oförändrad med Mirena® men signifikant sänkt av Depo-Provera® (31).

**Tabell 1**

Substans	Lämplig startdos mg/dygn	Dosökning mg/tillfälle	Högsta utvärderade dos, mg/dygn
MPA	15-30	5-10	100
NETA	10-20	5	50
Desogestrel	75-150 mikrogram	75 mikrogram	–
Dienogest	2	–	2

Depo-Provera® är ett bra alternativ till tabletter såvida patienten inte utvecklar besvärliga gestagena biverkningar. Före behandling med depåinjektioner bör eventuell gestagenkänslighet utvärderas med till exempel MPA 20 mg/dygn eller NETA 7,5 mg/dygn under 2-3 veckors tid. Den dos av Depo-Provera® som behövs för en bra behandlingseffekt varierar mellan individer men också över tid hos en och samma kvinna. En högsta behandlingsdos är 100 mg varannan eller 150 mg var 3:e vecka. Som regel kan dosintervallen glesas och kvinnan själv kan mycket väl sköta detta själv inom givna ramar eller enligt ett schema. Man kan till exempel glesa intervallet med ytterligare en vecka mellan varje injektion till dess kvinnan känner att det inte går att ta sprutorna med större intervall. Många klarar sig med en injektion var 3:e månad när sjukdomen är i ett stabilt och lugnt skede.

Högre doser än vad som behövs för amenorré kan krävas för att reducera smärtan. Mekanismen bakom detta tros vara att nedreglering av östrogenreceptorer och aromatasaktivitet är dosrelaterad. Försök till dosreducering bör övervägas med 2-3 månaders intervall. Vissa patienter kan vara utan behandling i perioder. Patienten kan i många fall själv

justera dosen inom de ramar som läkaren givit och de flesta finner en lämplig dos som ger ett bra skydd mot onödiga smärtskov med acceptabla biverkningar. Patienten bör ha en skriftlig instruktion.

De vanligaste gestagena biverkningarna är minskad libido, fet hy, viktuppgång, samt humörförändringar i form av nedstämdhet och irritabilitet. MPA tycks inte påverka humöret i lika stor utsträckning som NETA (32). Nedstämdhet kan ibland lindras av ett SSRI-preparat. I sällsynta fall kan en allvarlig påverkan på den psykiska hälsan utvecklas redan vid låga gestagensdoser och behandlingen måste då avbrytas omedelbart.

Vaginala blödningar är en känd komplikation vid behandling med gestagener och de anses bero på att det bildas lättblödande blodkärl i det atrofiska endometriet. Allvarligare orsak till blödningar måste naturligtvis uteslutas i de fall de inte upphör. Någon generell begränsning av behandlingstidens längd är inte känd.

## Hormonell behandling

### – GnRH-agonister

GnRH-agonister (ibland kallade GnRH-analoger) kan vara förstahandsalternativ till kvinnor som inte kan ta p-piller eller gestagener av någon orsak. Behandling med GnRH-agonister försätter kvinnan i ett reversibelt klimakterieliknande tillstånd med påtagligt nedreglerad ovarialaktivitet. Till skillnad från behandling med gestagener åstadkommes som regel lägre nivåer av både östradiol och progesteron. GnRH-receptorerna i hypofysens framlob nedregleras vilket efter ungefär 2 veckors behandling ger en minskad frisättning av FSH och LH. Initialt får man en stimulering av ovarialaktiviteten med risk för att patienten kortvarigt försämras, så kallad ”flare up”. Detta problem minimeras om behandlingen inleds dagarna närmast före en förväntad menstruation. GnRH-agonister för behandling av endometriosis finns i form av nässpray och injektionspreparat (Tabell 2).



## MEDICINSK BEHANDLING AV SMÄRTA VID ENDOMETRIOS

Tabell 2

Substans	Preparatnamn	
	Injektionspreparat	Nässpray
Nafarelin		Synarela <sup>®</sup> , Synarel <sup>®</sup>
Buserelin	Suprefact <sup>®</sup>	Suprecur <sup>®</sup>
Leuprorelin	Enanton Depot <sup>®</sup> Procren Depot <sup>®</sup>	
Goserelin	Zoladex <sup>®</sup>	
Triptorelin	Gonopeptyl Depot <sup>®</sup> Pamorelin <sup>®</sup>	

Behandling med GnRH-agonister kan individualiseras med både nässpray och injektionspreparat. Med nässpray kan antalet doser per dag justeras så optimal effekt nås med minsta möjliga dos. Vid injektionsbehandling kan intervallet mellan injektionerna varieras mellan tre till fyra veckor för preparat avsedda för 4 veckors intervall. För många innebär intervallet 4 veckor att de börjar få ont de sista dagarna före nästkommande injektion. Ett alternativ är att använda injektionspreparat avsedda för 3 månaders intervall som lämpligen ges med ungefär 2 månaders intervall. Den i FASS rekommenderade behandlingstiden är 6 månader men en randomiserad studie har visat att tre månaders behandling ger ungefär samma resultat (33). Efter avslutad kur med GnRH-agonist bör någon form av efterbehandling insättas (se nedan). Om det är olämpligt med p-piller eller gestagener kan en ny lika lång eller möjligen längre behandlingsperiod med GnRH-agonist övervägas.

I en del fall återkommer smärtor och andra besvär mycket snabbt efter att behandling avslutats, ibland redan efter några dagar. För att minska risken för plötslig återkomst av symptom bör annan behandling påbörjas i tid så att till exempel ett p-piller eller gestagen börjas redan ett par veckor före effekten av GnRH-agonisten går ur. I en del fall är behandlingseffekten påtagligt bättre med GnRH-agonist än med övriga preparat vilket gör att fortsatt kontinuerlig behandling med GnRH-agonist kanske är det enda rimliga alternativet. I dessa fall bör man informera patienten om att långtidseffekten på bland annat ovarierna inte är

utredd och man bör försöka undvika den här typen av behandling på kvinnor som ej är färdiga med sitt barnafödande, särskilt de som inte har några barn.

Vanliga sideeffekter, som är relaterade till östrogenbrist, är svettningar, värmevallningar, dålig sömn och torrhet i slidan. Add-back bör erbjudas redan initialt vid behandling med GnRH-agonist. Vid lokala besvär i form av torrhet i slidan rekommenderas lokal östrogenbehandling.

Vid behandling med GnRH-agonister kan bentätheten minska med i genomsnitt 1 procent per månad (34), motsvarande benförlusten vid amning (35,36), vilket gör att behandlingstider över 6 månader generellt inte rekommenderas. Vid längre behandlingstid eller upprepade behandlingar bör bentätheten följas. Genom add-back (se nedan) minskar denna risk (37,38).

## Danazol

Danazol är ett testosteronderivat som hämmar gonadotropinutsöndringen (39). Danazol kan på grund av biverkningar inte rekommenderas. Preparatet är avregistrerat i Sverige 2004.

## Kombinationer av olika hormonella preparat

Att kombinera olika hormonella preparat är förbehållet de som har stor erfarenhet av behandling av endometriossrelaterade problem, som regel bör sådan behandling ske i samråd med endometriosspecialist på endometrioscenra. Det finns ingen evidens för kombinationer ger bättre behandlingseffekt. Om man avser att behandla med någon form av kombinationsbehandling så tar man som läkare på sig ett stort ansvar.

P-piller kan kombineras med ett gestagen för att uppnå relativ gestagendominans. Detta kan försökas vid genombrottsblödningar under kontinuerlig p-pillerbehandling genom att lägga till till exempel tablett Provera<sup>®</sup> 5 mg. Ökas gestagendosen ytterligare så blir det defi-

nitionsmässigt en gestagenbehandling med add-back.

Mirena<sup>®</sup> kan kombineras med p-piller eller ett gestagen. Nackdelen med enbart Mirena<sup>®</sup> är att man som regel inte uppnår anovulation. Kombinationen lokal och systemisk behandling blir kraftfullare, sannolikt utan att risken för allvarliga biverkningar ökar.

GnRH-agonist stänger av ovarialaktiviteten och kvinnan blir amenorroisk. Lesioner med egenproduktion av estradiol låter sig inte alltid påverkas av den här behandlingen. Med tillägg av ett gestagen kan aktiviteten dämpas i dessa, sannolikt genom att steroidreceptorerna nedregleras. GnRH-agonistbehandling kombinerat med add-back kan kombineras med Mirena<sup>®</sup>.

Mirena<sup>®</sup> räcker inte alltid för att uppnå amenorré eller så återkommer blödningarna redan inom något-några få år efter insättning. Rikliga blödningar trots Mirena<sup>®</sup> är inte ovanligt hos kvinnor med endometrios. Man kan då försöka med dubbla Mirena<sup>®</sup> för att uppnå bättre blödningskontroll. Fördelen är fortfarande att de cirkulerande hormonnivåerna är låga. Rimligen utsätts inte patienten för större risker med två Mirena<sup>®</sup> jämfört med en.

## Recidivprofilax

För att förhindra exacerbation är det lämpligt att ge någon form av kontinuerlig behandling efter avslutad kur med GnRH-agonist. P-piller, gestagen eller Mirena<sup>®</sup> är bra alternativ.

## Kompensationsbehandling av östrogenbrist (Add-back)

Syftet med kompensationsbehandling är att ge en östrogenosom som är tillräckligt hög för att skydda skelettet och lindra bristsymtomen men så låg att endometriosaaktiviteten inte stimuleras (40). Detta kan ges med cykliskt eller kontinuerligt tillägg av gestagen (40). Om östrogen används som monoterapi under mer än tre månader bör endometriets tjocklek kontrolleras regelbundet och bedömas utefter

samma kriterier som vid HRT. Det är visat att östrogen i kombination med gestagen skyddar skelettet vid behandling med GnRH-agonist (37). Flerårig behandling med gestagener kan också leda till osteoporos (41,42), varför substitution med en låg dos östrogen möjligen också bör övervägas i detta fall.

Bakgrunden till att östrogensubstitution inte tycks stimulera endometriosaaktiviteten är att östrogennivåerna i lilla bäckenet ligger avsevärt lägre än om östrogenet produceras av ovarierna.

Doseringen bör vara så låg som möjligt, motsvarande lågdos Hormone Replacement Therapy (HRT) (43). Se faktaruta 4.

Lokalbehandling (Ovesterin<sup>®</sup>, Vagifem<sup>®</sup>) är ett alternativ vid lokala besvär med till exempel torrhet i slidan.

## Förebyggande av osteoporos

Kvinnor som behandlas med gestagen eller GnRH-agonist bör uppmuntras till fysisk aktivitet (44) och att avstå från rökning. Dessutom rekommenderas intag av mjölkprodukter alternativt kalcium+vitamin D3 (45).

Patienter med ytterligare riskfaktorer eller manifest osteoporos bör handläggas i samarbete med osteoporospecialist och endometriosa-behandlingen anpassas därefter. Selektiva östrogenreceptormodulator (SERM) som kan bromsa osteoporosutvecklingen medan bisfosfonater kan stimulera en återuppbyggnad av skelettet. Den bästa metoden för bentäthetsmätning anses vara DEXA. Några vedertagna riktlinjer för bentäthetsmätning vid endometriosa-behandling finns inte. Följande rekommendationer baseras på befintlig litteratur (37,46-49) och arbetsgruppens egna erfarenheter.

### *Bentäthetsmätning*

- se ovan – detta skall göra i samråd med osteoporospecialist
- bör övervägas om ny behandlingsomgång måste inledas inom sex månader efter avslutad behandling med GnRH-agonist som pågick under sex månader utan add-back.

## MEDICINSK BEHANDLING AV SMÄRTA VID ENDOMETRIOS

- bör övervägas efter både ett och två års behandling med GnRH-agonist om add-back används. Vid fortsatt behandling bör mätning göras vartannat år.
- bör göras efter ett års behandling och där-efter årligen vid behandling med GnRH-agonist där add-back inte används.
- bör övervägas efter flerårig behandling med gestagener.

### Framtida möjliga behandlingsstrategier

Några nya tänkbara framtida farmakologiska principer för behandling av endometrios har presenterats (50-68). Till dessa nya preparat-grupper hör bl.a. selektiva progesteron-receptormodulerare (SPRMs) (53), GnRH-antagonister (54), aromatashämmare (55-58), TNF-? blockerare (59-61), angiogeneshämmare (62-64), methotrexat (65-67) och behandling av neuroangiogenes (68). Den kliniska erfarenheten av dessa preparat är mycket begränsad. Möjligen är det så att flera av dessa nya substanser kan vara embryofetotoxiska.

#### FAKTARUTA 1

##### Akut behandling av buk och bäckensmärtor som orsakas av endometrios

Paracetamol	suppositorium
NSAID/COX-2-hämmare	suppositorium
Opioider	injektion/infusion
Paracervikalblokad	
Narop-Epidural	
Ketalar kan försökas	

#### FAKTARUTA 2

##### Poliklinisk behandling av buk och bäckensmärtor som orsakas av endometrios

Paracetamol	tablett eller suppositorium
NSAID/COX-2-hämmare	tablett eller suppositorium
Svaga opioider	tabletter
Gabapentin	tabletter
Amitriptylin	tabletter
Lyrice <sup>®</sup>	kapsel
Opioider	plåster, tabletter eller kapsel, ofta efter samråd med smärtspecialist
TENS (transkutan nervstimulering)	
Akupunktur	
Kostråd	
Kognitiv beteendeterapi	
Smärtrehabilitering	

### FAKTARUTA 3

#### Medicinsk behandling av endometrios

P-piller	– monofasiska – kontinuerligt, eventuellt sekventiellt
Gestagener	– tabletter – depåpreparat eller injektioner – intrauterina inlägg (Mirena®)
GnRHa	– nässpray – injektionspreparat av depotyp

### FAKTARUTA 4

#### Kompensationsbehandling av östrogenbrist (Add-back)

Östrogen som monoterapi	– estradiolplåster (Estradot®, Evorel®, Estraderm®) – estradiol gel (Divigel®)
Kombinationspreparat (östrogen/gestagen)	– Livial® – estradiol & NETA-plåster (Estalis®, ) – estradiol samt Mirena® – tibolone (Livial®, Tibolon Orifarm®) – estradiol & MPA (Indivina®) – estradiol & NETA (Activelle®, Femanor®)

## Referenser

- Luciano DE, Luciano AA. Management of endometriosis-related pain: an update. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011 Sep;7(5):585-90. Review.
- Budinetz T, Sanfilippo JS. Treatment of endometriosis: a hormonal approach. *Minerva Ginecol*. 2010 Aug;62(4):373-80. Review.
- Kappou D, Matalliotakis M, Matalliotakis I. Medical treatments for endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2010 Oct;62(5):415-32. Review.
- Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD008475. Review.
- Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD001019. Review.
- Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD005072. Review.
- Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD002122. Review.
- Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M, et al. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. *Hum Reprod*. 2009 Dec;24(12):3019-24.
- Mihalyi A, Gevaert O, Kyama CM, et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum Reprod*. 2010 Mar;25(3):654-64.
- Kyama CM, Mihalyi A, Gevaert O, et al. Evaluation of endometrial biomarkers for semi-invasive diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2011 Mar 15;95(4):1338-43.e1-3.
- Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. *J Reprod Med*. 2006 Mar;51(3):164-8. Review.
- Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD004753. Review.
- Ahlgren T. Omkring 1000 personer har förgiftats till döds på fem år. *Läkartidningen* 1999;96:708-9.

## MEDICINSK BEHANDLING AV SMÄRTA VID ENDOMETRIOS

14. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, et al. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:1142-1149.
15. Harada T, Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens Health (Lond Engl).* 2010 Jan;6(1):27-35. Review.
16. McCormack PL. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs.* 2010 Nov 12;70(16):2073-88.
17. Muneyyirci-Delale O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med.* 1998;43:24-27.
18. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Aug;151(2):193-8.
19. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010 Mar;25(3):633-41.
20. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health.* 2011;3:175-84.
21. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Jan;285(1):167-73.
22. Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, et al. Use of a levonorgestrel intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;75:485-488.
23. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow up. *Hum Reprod.* 2005;20:789-793.
24. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod.* 2004;19:179-184.
25. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of levonorgestrel-releasing system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20:1993-1998.
26. Petta CA, Ferriani RA, et al. A 3-year follow-up of women with endometriosis and pelvic pain users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Apr;143(2):128-9.
27. Rodriguez MI, Darney PD. Non-contraceptive applications of the levonorgestrel intrauterine system. *Int J Women Health.* 2010 Aug 9;2:63-8.
28. Matorras R, Ballesteros A, Prieto B, et al. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of recurrent pelvic pain in multitrated endometriosis. *J Reprod Med.* 2011 Nov-Dec;56(11-12):497-503.
29. Kruse C, Seyer-Hansen M, Forman A. Diagnosis and treatment of rectovaginal endometriosis: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Jun;91(6):648-57.
30. Dijkhuizen K, Dekkers OM, Holleboom CA, et al. Vaginal misoprostol prior to insertion of an intrauterine device: an RCT. *Hum Reprod.* 2011 Feb;26(2):323-9.
31. Wong AY, Tang LC, Chin RK. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) and Depot medroxyprogesterone acetate (Depoprovera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010 Jun;50(3):273-9.
32. Björn I, Bixo M, Nöjd KS, et al. Negative mood changes during hormone replacement therapy: a comparison between two progestogens. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1419-1426.
33. Hornstein MD, Yazpe AA, Burry KA, et al. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. *Fertil Steril.* 1995;63:955-962.
34. Nencioni T, Penotti M, Barbieri-Carones M, et al. Gonadotrophin releasing hormone therapy and its effect on bone mass. *Gynecol Endocrinol.* 1991; 5:49-56.
35. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F, et al. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol.* 1999;94:52-56.
36. Karlsson MK, Ahlborg HG, Karlsson C. Graviditet och amning är inte riskfaktorer för osteoporos eller fraktur. *Läkartidningen* 2005;102: 290-293.
37. Sagsveen M, Farmer J, Prentice A, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001297.
38. Surrey ES. Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: what do the data show? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010 Aug;22(4):283-8. Review.
39. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4): CD000068. Review.
40. Barbieri RL. Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment. *J Reprod medicine.* 1998;43(3 Suppl):287-92.



## MEDICINSK BEHANDLING AV SMÄRTA VID ENDOMETRIOS

41. Kass-Wolff JH. Bone loss in adolescents using Depo-Provera. *J Soc Pediatr Nurs.* 2001;6:21-31.
42. Cundy T, Cornish J, Roberts H, et al. Menopause bone loss in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:978-983.
43. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. *Maturitas.* 1999;32:189-193.
44. Bergström I, Freyschuss B, Jacobsson H and Landgren B-M. The effect of physical training on bone mineral density in women with endometriosis treated with GnRH analogs: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:380-383.
45. Osteoporose profylakse - hvad er gynækologens rolle? [http://www.dsog.dk/hindsgavl/Gynguidelines\\_%20osteoporose.pdf](http://www.dsog.dk/hindsgavl/Gynguidelines_%20osteoporose.pdf)
46. Dochi T, Lees B, Sidhu M, et al. Bone density and endometriosis. *Fertil Steril.* 1994;61:175-177.
47. Agarwal SK. Impact of six months of GnRH therapy for endometriosis. Is there an age-related effect on bone mineral density? *J Reprod Med.* 2002;47:530-504.
48. Cann CE. Bone densitometry as an adjunct to GnRH agonist therapy. *J Reprod Med.* 1998;43(3 Suppl):321-330.
49. Yoshinaga K, Parrott EC. Summary of Future Research Directions and Recommendations. *Ann NY Acad Sci.* 2002;955: 394-395.
50. Pullen N, Birch CL, Douglas GJ, Hussain Q, Pruimboom-Brees I, Walley RJ. The translational challenge in the development of new and effective therapies for endometriosis: a review of confidence from published preclinical efficacy studies. *Hum Reprod Update.* 2011 Nov-Dec;17(6):791-802. Review.
51. Ruhland B, Agic A, Krampe J, Diedrich K, Hornung D. Innovations in conservative endometriosis treatment: an updated review. *Minerva Ginecol.* 2011 Jun;63(3):247-59. Review.
52. Taylor HS, Osteen KG, Bruner-Tran KL, et al. Novel therapies targeting endometriosis. *Reprod Sci.* 2011 Sep;18(9):814-23. Review.
53. Chwalisz K, Garg R, Brenner RM, et al. Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs): A Novel Therapeutic Concept in Endometriosis. *Ann NY Acad Sci.* 2002;955: 373-388.
54. Kupker W, Felberbaum RE, Krapp M, et al. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2002;5:12-16.
55. Bulun SE, Yang S, Fang Z. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001;79:19-25.
56. D'Hooghe TM. Immunomodulators and aromatase inhibitors: are they the next generation of treatment for endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15:243-249.
57. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, et al. Anastrozole and oral contraceptives: A novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril.* 2005;84: 300-304.
58. Nothnick WB. The emerging use of aromatase inhibitors for endometriosis treatment. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 Jun 21;9:87. Review.
59. Bullimore DW. Endometriosis is sustained by tumor necrosis factor-?. *Medical hypothesis.* 2003;60:84-88.
60. Barrier BF, Bates GW, Leland MM, et al. Efficacy of anti-tumour necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril.* 2004;81:775-779.
61. Lv D, Song H, Shi G. Anti-TNF-alpha treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3): CD008088. Review.
62. Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P, et al. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am J Pathol.* 2002;161:909-918.
63. Hull ML, Charnock-Jones S, Chan CL, et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 2889-2899.
64. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GAJ, et al. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1089-1095.
65. Mesogitis S, Antsaklis A, Daskalakis G, et al. Combined ultrasonographically guided drainage and methotrexate administration for treatment of endometriotic cysts. *Lancet.* 2000; Apr 1;355(9210): 1160.
66. Agostini A, De Lapparent T, Collette E, Capelle M, Cravello L, Blanc B. In situ methotrexate injection for treatment of recurrent endometriotic cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Jan;130(1): 129-31.
67. Ngô C, Nicco C, Leconte M, et al. Antiproliferative effects of anastrozole, methotrexate, and 5-fluorouracil on endometriosis in vitro and in vivo. *Fertil Steril.* 2010 Oct;94(5):1632-8.e1.
68. Asante A, Taylor RN. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol.* 2011 Mar 17;73:163-82. Review.
69. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Aug;179:63-8.
70. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 10;3:CD009590. PubMed PMID: 24610050.



# 13. Kirurgisk behandling av endometrios

*Jens Jørgen Kjer, Margita Gustafsson, Annika Valentin*

Laparoskopi på grund av behandlingsresistenta smärtor, stark misstanke om eller tidigare verifierad endometrios, bör utföras av den läkare som undersökt patienten kliniskt. Laparoskopiska fynd av endometrios överensstämmer inte alltid med patientens besvär. Patientens eventuella fertilitetsönskemål måste ingå i preoperativa överväganden och tydligt dokumenteras. Preoperativt ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärd kan i vissa fall övervägas i form av kryopreservation av ovarialvävnad (1).

Vid operationens start skall sug- och spolaggregat vara apterat samt atraumatisk fattningstång och bipolär diatermitång vara lätt tillgängliga. Börja operationen med rektovaginal palpation i narkos så att inga endometrioshårdar förbises. Om patienten är opererad flera gånger tidigare kan man överväga öppen teknik eller alternativa insticksställen vid införande av optik i buken (2,3). All vätska i fossa Douglasi skall sugas bort. Bäckorganen, appendix och diafragma visualiseras fullständigt via hjälpinstrument som uterusmanipulator och fattningstång. Genom att gå nära med optiken utnyttjas förstoringseffekten i laparoskopet för att detaljstudera olika typer av lesioner. Instillation av spolvätska i lilla bäckenet underlättar diagnostik av små vesikler eftersom störande reflexer försvinner när optiken används i vätskan.

Hårdarnas infiltrationsdjup kan inte bedömas laparoskopiskt vilket medför att excision är att föredra. För säker diagnostik är PAD viktigt framför allt om det inte rör sig om helt

typiska förändringar (4). Utbredningen av endometrios samt den kirurgiska åtgärden bör bildokumenteras.

## Endometrios på peritoneum

Vid laparoskopi bör alla synliga peritoneala endometrioshårdar i första hand excideras och i andra hand destrueras fullständigt för optimal smärtreduktion (5,6,7,9). Små, enstaka lesioner som är mindre än två mm, kan diatermeras alternativt vaporiseras med laser eller ultraljudskniv (10). Större, mer utbredda och framför allt djupare hårdar bör excideras så ockult endometrios medtas i möjligaste mån (6,8,9). Det finns inga randomiserade studier som visat någon skillnad i resultat mellan laser och diatermi inte heller vad gäller utbredning av termisk skada (11). Endometrios på bäckenväggen kräver försiktighet varför man kan välja att frilägga uretären, lägga upp ureterkateter eller använda hydrodissektion/hydroprotektion. Det sista innebär att man med spolaggregatet, punktionsnål eller hjärtnål sprutar fysiologisk koksaltlösning under endometrioshården före excision.

## Endometriom

Endometriom med en diameter av 2-6 cm kan minska under pågående medicinsk behandling (12). Att operera symptomfria kvinnor med endometriom är olämpligt med hänsyn till ovarialreserven (1,13). Symptomgivande endometriom åtgärdas kirurgiskt om den medicinska behandlingen fallerat (14).

Malignitetsrisken måste också vägas in i bedömningen (se kapitlet om endometrios och malignitet). Risk för cystruptur och adnextorsion är låg vid endometriom (15,16).

Endometriom kan åtgärdas på följande sätt (7,17,18,20,21,22):

1. stripping/resektion av cystvägg
2. dränage samt resektion av cystväggen och bipolar koagulation/laservaporisering av kvarvarande endometriosvävnad
3. ooforektomi/salpingooforektomi
4. dränage via ultraljudsledd punktion bara i de fall annan kirurgisk behandling bedöms för riskfylld (23,24)
5. behandling med ethanol (25,26) eller methotrexat (27,28,29) (sklerosering, second-line)

Vid jämförelse mellan resektion och koagulation noterades recidiv av dysmenorré hos 16 procent respektive 53 procent, dyspareuni hos 20 procent respektive 75 procent och icke-cyklisk smärta hos 10 procent respektive 53 procent (21). Graviditetsfrekvensen var högre efter resektion jämfört med koagulation. Vid jämförelse av koagulation och excision av endometriom fann man 3 gånger högre risk för recidiv vid koagulation (20). När olika metoder för åtgärd av endometriom jämförs så rekommenderas resektion av hela cystväggen (19). Oavsett metod är det mycket angeläget att undvika att destruera/exstirpera normal ovarialvävnad med hänsyn till framtida fertilitet. Cystkapseln ska alltid dissekeras bort i sin helhet. En fördel med excision framför destruktion är att PAD kan erhållas för att utesluta cancer. Operationspreparat skall tas ut i påse (exempelvis Endocatch™ / Endobag™) för att undvika implantation av endometrios i bukväggen. Vid kärlpolen kan försiktig bipolar diatermi ge bättre hemostas men diatermi skall generellt användas restriktivt på ovariet, till förmån för kompression och naturlig hemostas (18,23). Primordialfolliklar finns ytligt i ovariet och destruktion av dessa yttrar sig i postoperativt reducerad ovarialreserv. Ooforektomi/salpingooforektomi är en sista utväg som endast skall användas då patienten inte har önskemål om ytterligare graviditet

eller då ovariet är fullständigt destruerat (se avsnitt om Endometrios & Infertilitet).

Adhenser kring adnexet kan försvåra operationen samt öka risken för uretärskada och tarmskada. För att undvika postoperativ adherens bildning eftersträvas minsta möjliga vävnadstrauma, (30,31) undvika laparotomi och använda adherensprofylax (32,33). Traumat mot peritoneum minskar om arbetstrycket vid laparoskopi sänks till 8-10 mmHg (34).

Aspiration kan vara en del i ett trestegsförfarande, innebärande aspiration -fenestrering, tre månaders GnRH-agonistbehandling och slutlig kirurgisk åtgärd (22). Vid transvaginal aspiration av endometriom bör man vara medveten om en ökad risk för infektion, då innehållet är ett utmärkt substrat för bakterieväxt (8, 11). Därför bör man ge antibiotika profylaktiskt. Sklerosering kan eventuellt användas vid recidiverande endometriom där man vill undvika riskerna med upprepade operationer. Risken för påverkan på ovariet i övrigt och därmed fertiliteten är inte känd.

## Endometrios i vagina

Endometrios i vagina är vanligen lokaliserad i sido- eller bakre vaginalfornix och utgör som regel ofta en manifestation av en djupt infiltrerande endometrios. Inför operation används gynekologisk undersökning, ultraljud och MRT för att undersöka om det finns utbredd endometrios intraabdominellt och/eller i septum rektovaginale. Operationen bör utföras laparoskopiskt, ibland i kombination med vaginal kirurgi. Eventuellt kan man behöva reseca hela vaginalväggen och delar av cervix (35).

## Djupt infiltrerande endometrios

Dessa tillstånd är ovanliga varför patienten bör remitteras till ett endometrioscenrum (9,36). Centra med stor erfarenhet rapporterar goda resultat efter operation av djupt infiltrerande endometrios (9,10,11,41,12). Preoperativt skall patienter kartläggas noggrant. Adhenser och fibros gör det peroperativt svårt att finna

de naturliga gränserna mellan bäckenorganen. Ofta är uretärerna engagerade. Beroende på kliniska fynd kan ultraljud, cystoskopi, CT-urografi och rektosigmoideoskopi användas. MRT bör ha en central roll, men kan sannolikt inte ersätta övriga utredningsmetoder (se kapitlet MRT och endometrios). Operation av rektovaginal endometrios är tekniskt svårt och riskfylld varför andra behandlingsmöjligheter inklusive Mirena bör provas först (42). Operationerna bör vid behov planeras i samarbete med tarmkirurg och urolog. Patienten bör informeras om riskerna och förberedas för ett tarmingrepp (eventuell stomi). Målsättningen skall vara att excidera all endometrios och omgivande fibros. Ingreppet måste ibland göras kombinerat abdominellt och vaginalt och det kan bli nödvändigt att konvertera till laparotomi. Teknik och resultat finns beskrivet i flera arbeten (37,43,44,45,46).

### Endometrios i urinblåsan

Liksom vid vaginal endometrios kan detta vara en lokaliserad förändring eller en del av en mer spridd sjukdom. Vanligtvis sitter lesionen på urinblåsans övre del men ibland längre ner framför uterus eller cervix i nära relation till uretärer och trigonum. Bläsändometrios växer som regel i peritoneum men kan vara djupt infiltrerande och ses vid ultraljud då som en förtjockning av blåsväggen eller en tumörliknande förändring som buktar in i urinblåsan. Resektion görs laparoskopiskt med användning av uretärkatetrar peroperativt. Patienten bör ha kateter en vecka eller efter överenskommelse med urolog. I enstaka fall kan cystografi göras för att försäkra sig om att läckage inte föreligger. Dessa patienter bör opereras på endometrioscentra (47).

### Endometrios i tarm

Tarmendometrios kan ge upphov till strikturer eller bildning av tarm-loop vilket kan åtgärdas med tarmresektion med eller utan anläggning av temporär stomi (beroende på hur kaudalt anastomosen ligger). Vid kirurgi i septum

rektovaginale finns risk för fistelbildning mellan tarm och vagina. Risken är störst vid suturering av både vagina och tarmen. Dessa patienter bör opereras på endometrioscentra.

### Kombinerad medicinsk och kirurgisk behandling av smärta vid endometrios

Med vetskap om den höga recidivfrekvensen efter såväl medicinsk som kirurgisk behandling av endometriosrelaterad smärta är det naturligt att man undersökt effekten av en kombination av metoderna. Det finns inga belägg för att en preoperativ endometriosspecifik medicinsk behandling skulle ge ett bättre resultat avseende smärta, men det finns data som påvisar en positiv effekt av postoperativ behandling. (48,49,50,51,52). En expertpanel har i ett konsensusuttalande också förordat postoperativ behandling efter konservativ kirurgi vid måttlig till svår endometrios (53).

### Hysterektomi/salpingo-oophorectomi vid endometrios

Om smärtan inte har kunnat behandlas och om framtida fertilitet är utan betydelse, kan total hysterektomi (HE) och salpingo-oophorektomi (SOE) övervägas som sista utväg. Subtotal HE kan inte rekommenderas eftersom endometrios kan finnas kvar i cervix eller på sacrouterinligamenten (54).

Endometrios som huvudindikation förekommer vid färre än 1 procent av alla hysterektomier. Siffror från Gyn Op registret visar att endometrios angavs som huvudindikation i endast 29 av totalt 5707 hysterektomier på benign indikation (0,5 procent). Antalet fall där man såg endometrios i operationsområdet var dock högre (9,5 procent) enligt preliminära data från gynopregistret. En trolig förklaring till denna diskrepans är att andra bidragande orsaker anges som huvudindikation. I många fall av endometrios finns även adenomyos som i sig kan vara en indikation för hysterektomi (se kapitlet Adenomyos).

Trots att hysterektomi vid endometrios i varje fall utanför Sverige är ett vanligt ingrepp finns få studier där man validerat vilken effekt operationen har på smärta orsakad av endometrios. I tre stora material som värderar effekten av hysterektomi på en mängd olika indikationer men där andelen endometrios endast utgjorde 8-10 procent är det omöjligt att utläsa resultat i form av smärtfrihet för de olika undergrupperna. Det framgår inte hur ofta SOE har utförts. (56,57,58). En nyare studie visar signifikant förbättring av livskvalitet och smärta (59).

I en konsensusrapport om behandling av smärta vid endometrios konkluderar man att isolerad hysterektomi bara har en liten plats vid behandling av endometriosrelaterad smärta (53). Detta hindrar inte att patienter med menometroragi och dysmenorré jämte samtidig endometrios kan ha nytta av hysterektomi.

En kliniskt viktig information är huruvida kvarlämnande av ovarierna vid HE påverkar risken för kvarstående postoperativ smärta. Det är inte självklart att extirpera makroskopiskt helt normala ovarier. Enligt Namnoun drabbades 62 procent av kvinnor med kvarvarande ovarialvävnad av smärtrecidiv medan andelen när SOE utförts var 10 procent (60). En nyare studie visar att om ovarierna avlägsnades fick 8,3 procent lov att genomgå ny operation inom 7 år. Vid kvarlämnade ovarier reopererades 23 procent. I åldersgruppen 30-39 år påvisades ingen skillnad (61). Beslutet om SOE eller ej måste diskuteras individuellt för varje patient med hänsyn både till för- och nackdelar. Observera att recidiv kan uppkomma efter hysterektomi med eller utan SOE, oberoende av om östrogenbehandling givits eller ej (62).

### *Hormonell substitution (HRT) efter operation för endometrios*

Det finns ingen skillnad i recidivfrekvens mellan dem som fick HRT direkt postoperativt och de som började mer än sex veckor efter operationen (63).

I en studie där man jämfört kvinnor som efter SOE med eller utan HE och erhållit respektive varit utan HRT så fick fyra av 115 kvinnor recidiv, alla i HRT-gruppen (64). Riskfaktorer för recidiv bedömdes vara ofullständig kirurgi samt förekomst av infiltrerande endometrios >3 cm (40). I en mindre studie randomiserades 21 kvinnor med kvarvarande endometrios efter SOE med eller utan HE till antingen estradiol/medroxyprogesteron (MPA) (n=10) eller tibolon (n=11) under tolv månader. Fyra kvinnor i estradiol/MPA gruppen hade måttliga smärtor under behandlingen mot endast en patient i tibolongruppen (65).

Även när det gäller HRT måste det bli fråga om individuella ställningstaganden. Den lätt ökade risken för recidiv vid HRT måste vägas mot de besvär kvinnan har. En kombinerad östrogen-gestagen alternativt tibolone behandling skulle kunna vara att föredra jämfört med enbart östrogen, men evidensbaserade studier som visar att recidivrisken blir mindre saknas (66,67).

### **Robotassisterad laparoskopi**

Enligt de studier som gjorts kan inga fördelar påvisas med robotassisterad laparoskopi vid endometrios (68).

## FAKTARUTA

Lämpligt med excision (px) för diagnos vid laparoskopi.

Endometriom bör enukleeras.

Vid recidiverande endometriom överväg ooforektomi.

Djupt infiltrerande endometriosis och rektovaginal endometriosis, viktigt med noggrann kartläggning före operation. Dessa bör opereras på ett endometriosiscentrum.

Atraumatisk operationsteknik och adherensprofylax är god kirurgisk strategi.

Hysterektomi ej garanti för smärtfrihet vid endometriosis men många kvinnor blir nöjda då de ofta har andra menstruationsrelaterade problem.

Glöm inte postoperativ medicinsk behandling.

Om HRT-behov hos endometriosispatienter, ge kombination av östrogen och gestagen.

## Referenser

- Celik HG, Dogan E, Okyay E, et al. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimüllerian hormone levels. *Fertil Steril.* 2012 Jun;97(6):1472-8.
- Deffieux X, Ballester M, Collinet P, Fauconnier A, Pierre F; French National College of Gynaecologists and Obstetricians. Risks associated with laparoscopic entry: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Oct;158(2):159-66.
- Hasson HM. Open laparoscopy. *Biomed Bull.* 1984 Aug;5(1):1-6.
- Wanyonyi Sz, Sequeira E, Muhono SG. Correlation between laparoscopic and histopathologic diagnosis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2011 Dec;115 (3);273-6,
- Kjer JJ, Kristensen J. [Treatment of endometriosis in Danish hospitals] *Ugeskr Laeger.* 2008 Jan 4;170(3):143-5.
- Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2004;82(4):878-884.
- Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD001300. Review. PubMed PMID: 19821276
- Vercillini P, Crosignani PG, Aiati A. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Human Reprod Update.* 2009 Mar-Apr;15(2):177-88.
- Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *BJOG.* 2000;107(1):44-54.
- Nezhat C, Nezhat F. Safe laser endoscopic excision or vaporization of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 1989;52(1):149-151.
- Pranay R. Laparoscopic management of moderate; severe endometriosis. *J Minim Access Surg.* 2014 Jan-Mar 10(1):27-80.
- Rana N, Thomas S, Rotman C, Dmowski WP. Decrease in the size of ovarian endometriomas during ovarian suppression in stage IV endometriosis. Role of preoperative medical treatment. *J Reprod Med.* 1996 Jun;41(6):384-92.
- Whu Y-M, Wu S-H F. The Impact of Endometrioma and Laparoscopy Cystectomy on Serum-Anti Mullerian Hormon Levels. *Reprod Biol Endocrinology.* 2011;9:80.
- <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui244CPG1007E.pdf>  
<http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui244CPG1007E.pdf>
- Balci O, Icen MS, Mahmoud AS, Capar M, Colakoglu MC. Management and outcomes of adnexal torsion: a 5-year experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Sep;284(3):643-6.
- Huang YH, Liou JD, Hsieh CL, Shiau CS, Lo LM, Chang MY. Long-term follow-up of patients surgically treated for ruptured ovarian endometriotic cysts. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011 Sep;50(3):306-11. .
- Jadoul P, Kitajima M, Donnez O, Squifflet J, Donnez J. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art? *Fertil Steril.* 2012 Sep;98(3):556-63. .Review.



## KIRURGISK BEHANDLING AV ENDOMETRIOS

18. Muzii L, Panici PB. Combined technique of excision and ablation for the surgical treatment of ovarian endometriomas: the way forward? *Reprod Biomed Online*. 2010 Feb;20(2):300-2.
19. Hart R, Hickey M, Maouris P, et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Hum Reprod*. 2005 Nov;20(11):3000-3007.
20. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, et al. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):606-610.
21. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, et al. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments for endometriosis::cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril*. 1998;70:1176-1180.
22. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, et al. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod*. 1996;11(3):641-646.
23. Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Mancuso S. Laparoscopic findings after transvaginal ultrasound-guided aspiration of ovarian endometriomas. *Hum Reprod*. 1995 Nov;10(11):2902-3.
24. Zanetta G, Lissoni A, Dalla Valle C, et al. Ultrasound-guided aspiration of endometriomas: possible applications and limitations. *Fertil Steril*. 1995;64(4):709-713.
25. Hsieh CL, Shiau CS, Lo LM, Hsieh TT, Chang MY. Effectiveness of ultrasound-guided aspiration and sclerotherapy with 95% ethanol for treatment of recurrent ovarian endometriomas. *Fertil Steril*. 2009 Jun;91(6):2709-13.
26. Chang MY, Hsieh CL, Shiau CS, Hsieh TT, Chiang RD, Chan CH. Ultrasound-Guided Aspiration and Ethanol Sclerotherapy (EST) for Treatment of Cyst Recurrence in Patients after Previous Endometriosis Surgery: Analysis of Influencing Factors Using a Decision Tree. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013 Sep-Oct;20(5):595-603.
27. Agostini A, De Lapparent T, Collette E, et al. In situ methotrexate injection for treatment of recurrent endometriotic cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Jan;130(1):129-31.
28. Mesogitis S, Antsaklis A, Daskalakis G, et al. Combined ultrasonographically guided drainage and methotrexate administration for treatment of endometriotic cysts. *Lancet*. 355,9210 p 1160 April 2000.
29. Kafali H, Eser A, Duvan CI, Keskin E, Onaran YA. Recurrence of ovarian cyst after sclerotherapy. *Minerva Ginecol*. 2011 Feb;63(1):19-24.
30. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Control and prevention of peritoneal adhesions in gynaecologic surgery. *Fertil Steril*. 2006; 86(Supl 4):1-5.
31. Muzii L, Miller CE. The singer, not the song. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 Sep-Oct;18(5):666-7.
32. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD000475. Review.
33. Ott DE. Laparoscopy and adhesion formation, adhesions and laparoscopy. *Semin Reprod Med*. 2008 Jul;26(4):322-30. Review.
34. De Wilde RL, Brülmann H, Koninckx PR, et al. The Anti-Adhesions in Gynecology Expert Panel (ANGEL). Prevention of adhesions in gynaecological surgery: the 2012 European field guideline. *Gynecol Surg*. 2012 Nov;9(4):365-368.
35. Angioni S, Peiretti M, Zirone M, et al. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod*. 2006;21(6):1629-1634.
36. D'Hooghe T and Hummelshoj L. Multi-disciplinary centres/networks of excellence for endometriosis management and research: a proposal. *Hum Reprod*. 2006;21(11):2743-2748.
37. Kristensen J, Kjer JJ. Laparoscopic laser resection of rectovaginal pouch and rectovaginal septum endometriosis: the impact on pelvic pain and quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(12):1467-71.
38. Redwine D and Wright J. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril*. 2001;76(2):358-365.
39. Reich H, McGlynn F and Salvat J. Laparoscopic treatment of cul-de-sac obliteration secondary to retrocervical deep fibrotic endometriosis. *J Reprod Med*. 1991;36(7):516-522.
40. Nezhat C, Nezhat F and Pennington E. Laparoscopic treatment of infiltrative rectosigmoid colon and rectovaginal septum endometriosis by the technique of videolaparoscopy and the CO2 laser. *BJOG*. 1992;99(8):664-667.
41. Ruffo G, Scopelliti F, Manzoni A, et al. Long-term outcome after laparoscopic bowel resections after deep infiltrating endometriosis: a single-center experience after 900 cases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:463058.
42. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(3):485-488.
43. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, et al. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. *BJOG*. 1997;104(9):1014-1018.
44. Chapron C, Jacob S, Dubuisson JB, et al. Laparoscopically assisted vaginal management of deep endometriosis infiltrating the rectovaginal septum. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(4):349-354.



## KIRURGISK BEHANDLING AV ENDOMETRIOS

45. Keckstein J, Wiesinger H. Deep endometriosis, including intestinal involvement—the interdisciplinary approach. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2005;14(3):160-166.
46. Langebrekke A, Istre O, Busund B, et al. Endoscopic treatment of deep infiltrating endometriosis (DIE) involving the bladder and rectosigmoid colon. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(6):712-715.
47. Rozsnyai F, Roman H, Resch B, et al; CIRENDO Study Group. Outcomes of surgical management of deep infiltrating endometriosis of the ureter and urinary bladder. *JSLs.* 2011 Oct-Dec;15(4):439-47.
48. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;68(5):860-864.
49. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, et al. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *BJOG.* 1999 Jul;106(7):672-677.
50. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003678 (updated 21 JAN 2009) Review. PubMed PMID: 15266496
51. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril.* 2006 Feb;85(2):314-25.
52. Cheewadhanaraks S, Choksuchat C, Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Postoperative depot medroxyprogesterone acetate versus continuous oral contraceptive pills in the treatment of endometriosis-associated pain: a randomized comparative study. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;74(2):151-6.
53. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, et al. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril.* 2002;78(5):961-972.
54. Okaro EO, Jones KD and Sutton C. Long term outcome following laparoscopic supracervical hysterectomy. *BJOG.* 2001;108(10):1017-1020.
55. Svenska & danska hysterektomidatabasen (<http://www.gynop.org/> och [http://www.dsog.dk/files/Aarsrapport\\_DHD\\_2009\\_2010.pdf](http://www.dsog.dk/files/Aarsrapport_DHD_2009_2010.pdf))
56. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ. The Maine women's health study: Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1994;83:556-565.
57. Kjerulff K, Rhodes J, Langenberg P, Harvey L. Patient satisfaction with results of hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(6):1440-1447.
58. Tay SK and Bromwich N. Outcome of hysterectomy for pelvic pain in premenopausal women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1998;38(1):72-76.
59. Tan BK, Maillou K, Mathur RS, Prentice A. A retrospective review of patient-reported outcomes on the impact on quality of life in patients undergoing total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Oct;170(2):533-8.
60. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, et al. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril.* 1995;64(5):898-902.
61. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol.* 2008 Jun;111(6):1285-92.
62. Clayton RD, Hawe JA, Love JC, et al. Recurrent pain after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis: evaluation of laparoscopic excision of residual endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(7):740-744.
63. Hickman TN, Namnoum AB, Hinton EL, et al. Timing of estrogen replacement therapy following hysterectomy with oophorectomy for endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1998;91(5 Pt 1):673-677.
64. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, et al. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone. *Fertil Steril.* 2002;77(2):303-308.
65. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. *Maturitas.* 1999;32(3):189-193.
66. Soliman NF, Hillard TC. Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. *Climacteric.* 2006;9(5):325-335.
67. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD005997. doi: 10.1002/14651858.CD005997. pub2
68. Sirota I, Nezhat F. Long-term outcome in robot compared with conventional laparoscopy for the treatment of severe endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2014 May;123 suppl 1:1285-95.

## 14. Adhärenser och endometriosis

*Margita Gustafsson*

Adhärenser vid endometriosis kan bildas spontant eller postoperativt. Den kroniska inflammationen, det angiogenetiska svaret, samt sekretion av cytokiner och angiogenetiska tillväxtfaktorer till peritonealvätskan predisponerar (1,2). Den vävnadspenetrerande förmågan hos endometriosen blottar vävnaderna under peritoneum och då aktiveras koagulationskaskaden och fibrin frisätts. Bestående adherenser motverkas via inhiberande enzym men på grund av den lokala inflammatoriska aktiviteten minskar kroppens nedbrytande förmåga vilket gör att adherenser bildas och permanentas.

Vid endometriosis innehåller peritonealvätskan signifikant lägre nivåer av vascular endothelial growth factor (VEGF) än kontrollgruppen. Låg halt av VEGF ger ökad risk för adherensbildning. Andra faktorer är angiogenetic erythropoietin och proinflammatorisk faktorer som interleukiner (IL) 6, IL-8, IL-15 och tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) (3,4). Ju högre halt av till exempel IL-6 desto större risk för adherensbildning (3).

Den vanligaste lokaliseringen för adherensbildning är vid ovariet (ca 60 procent) både efter kirurgi och efter aktiv endometriosis (5).

Adhärenser kan ge upphov till kvarstående smärtor på grund av nervinväxt och/eller fibrosbildning som ger stramhet eller oelastiska vävnader (5). Det är inte ovanligt att aktiv endometriosis ses vid baserna av fibrotiska stråk.

Andra komplikationer till adherensbildning är djup dyspareuni samt tarmobstruktion. Adhärenser anses vara orsak till subfertilitet/infertilitet (sekundär infertilitet hos 20-40 procent). Det är den mest frekventa komplikationen efter abdominell kirurgi och bidrar till 56 procent av reoperationerna.(6,7). Faktorer som bidrar till minskad risk för adherenser är förutom barriärmetoder, endast väl indicerade kirurgiska åtgärder med minimalinvasiv teknik (5,6,7,8,9,10). För att minska risken för adherensbildning så mycket som möjligt bör man använda minimalinvasiv kirurgi (laparoskopi eller robotassisterad kirurgi) med så kort operationstid som möjligt, minimalt manipulerande med vävnaderna, minimalt/helst inget kvarlämnat främmande material och debris, noggrann hemostas, minimerad risk för infektion samt minimal uttorkning av vävnaderna.

### FAKTARUTA

Vid endometriosis kan adherenser bildas spontant eller postoperativt

Adhärenser kan bland annat orsaka smärtor och infertilitet

För att undvika adherenser postoperativt krävs god operativ teknik

Adhärensprofylax minskar sannolikt risken för adherensbildning av klinisk betydelse

## Referenser

1. Laschke M, Rudzitis-Auth J, Menger M. Regional Treatment with liquid barrier agents: A novel therapeutic option for intraperitoneal endometriosis; Medical Hypotheses. Vol 80 (6); June 2013:709-710.
2. Koninckx P, Ussia A, Adamyan L. The role of the peritoneal cavity in adhesion formation. Fertil Steril. Vol 97(6), June 2012:1297.
3. Barcz E, Milewski L, Dziunytcz P, et al. Peritoneal cytokines and adhesion formation in endometriosis: an inverse association with vaskular endothelial growth factor concentration. Fertil Steril. Vol 97 No 6 June 2012:1380-1386.
4. Koninckx P, Kennedy S H, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. Hum Reprod Update. 4 (1998) pp 741-751.
5. Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, et al. Adhesion Prevention in Endometriosis: A Neglected Critical Challenge. Review Journal of Minimal Invasive Gynecology. vol 19(4); Jul-Aug 2012:415-421.
6. De Wilde R, Brölmann H, Koninckx P, et al. Prevention of adhesions in gynecological surgery: the 2012 European Field Guidelines. Gynecol Surg. 2012 Nov;9(4):365-368.
7. Guidelines Royal College of Obstetricians and Gynecologist. Scientific Impact Paper N:o 39 May 2013: The Use of Adhesion Prevention Agents in Obstetrics and Gynaecology.
8. Ahmed G, Duffy J, Farquhar C, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. Cochrane Database Syst Rev 2009.
9. Hirschelmann A, Tchartchian G, Wallerwieder M, et al. A review of the problematic adhesion prophylaxis in gynecological surgery. Arch Gynecol Obstet. 2010;285(4):1089-1097.
10. Robertson D, Lefebvre G, Leyland N, et al. Adhesion prevention in gynaecological surgery. J Obstet Gynaecol Can. 2010 Jun;32(6):598-608.

# 15. Fertilitetsbevarande åtgärder vid endometriosis

*Greta Edelstam & Mikael Engman*

## Bakgrund

Vid menarche finns ungefär en miljon primordialfolliklar i ovarierna. Kvinnors högsta fertilitet sträcker sig från tonåren upp till 35 års ålder, därefter avtar fertiliteten fram till menopaus. Vid fertilitetsnedsättande behandling skadas poolen av primordialfolliklar. Skadorna som kan uppstå beror på vilken fertilitetsnedsättande behandling som varit aktuell. De kvinnor som före 35 års ålder ovetandes har en nedsatt ovarialreserv kan få mer kraftfull negativ effekt på ovarialfunktionen än förväntat. Vid olika medicinska och kirurgiska behandlingar kan fertiliteten nedsättas eller upphöra redan under den mest fertila perioden i livet. Till dessa behandlingar hör kirurgiska åtgärder på ovarierna. Beroende på omfattningen av den kirurgiska åtgärden kan ovarialfunktionen nedsättas i olika grad.

Till de för endometriospatienter aktuella åtgärderna på ovarierna hör ensidig salpingo-ooforektomi, cystenukleation och ovarialresektion med anledning av endometriom. Excision av endometriom är att föredra framför diatermi (1). Beroende på kirurgens erfarenhet och val operativ teknik kan ett ovarium peroperativt drabbas av variabel grad av termisk skada (2) med nedsatt ovarialfunktion som följd.

## Definition fertilitetsbevarande åtgärd

Åtgärder som bevarar och senare återställer fertilitet och/eller ger förutsättningar för reproduktion. Detta är aktuellt:

1. vid behandlingar som nedsätter fertiliteten
  - medicinska (cytostatica)
  - kirurgiska (excision, diatermi, laser)
2. vid risk eller hereditet för tidig förlust av fertilitet
3. vid önskan om att kringgå ovariets naturliga åldrande

## Indikationer för fertilitetsbevarande åtgärd

Självklara indikationer är förestående cytostatikabehandling och/eller strålbehandling mot lilla bäckenet. Detta är aktuellt vid t.ex. sjukdomar som bröstcancer, Hodgkins lymfom, leukemi och gynekologisk tumörsjukdom. Vid god tillgång till resurser för fertilitetsbevarande åtgärder blir även patienter med neurologisk sjukdom t.ex. MS och förestående cytostatika behandling aktuella för fertilitetsbevarande åtgärd.

För patienter med hotande POI (Premature Ovarian Insufficiency) efter upprepad ovarialkirurgi till följd av exempelvis endometriosis, är det önskvärt att fertilitetsbevarande åtgärd erbjuds med kryopreservation av oocyter, om tillgång till resurser finns för detta. Detta bör särskilt beaktas hos kvinnor med recidiv av endometriom efter tidigare kirurgi.

De som önskar kringgå ovariets naturliga åldrande och genomgå elektiv kryopreservation av oocyt för egendonation s.k. social freezing, kan inte erhålla detta i landstingsregi.

### Hur kan man mäta aktuell ovarialreserv?

- FSH/ LH cykeldag 3 (naturlig cykel)
- AMH Anti Müllerian Hormon, oberoende av cykeldag  
(referensvärdet c:a 0,7-5 ug/L varierar beroende på analysmetod)
- Räkna AFC d.v.s. Antral Follicle Count (5-7 /ovarium)

Utifrån dessa parametrar kan man bedöma om det är rimligt att erbjuda fertilitetsbevarande åtgärd till patienter som redan genomgått behandling med nedsättande effekt på fertiliteten

### Fertilitetsbevarande åtgärder för kvinnor kan göras genom:

1. Nedfrysning av obefruktade oocyter
2. Nedfrysning av embryon
3. Nedfrysning av ovarialvävnad

#### 1. Nedfrysning av obefruktade oocyter.

För patienter med endometrios kan FSH stimulering och äggplockning göras under pågående långtidsnedreglering med GnRH. Goda resultat har erhållits efter vitrifikation av oocyter som är ett nytt sätt att frysa med mer välfungerande oocyter efter upptining (3) Det finns ingen tidsgräns för hur länge oocyterna får vara frysta. Flera studier visar att graviditetsfrekvensen är lika hög med frysförvarade oocyter som med färskas oocyter (4).

#### 2. Kryopreservation av embryon

Förbehandling som inför konventionell IVF (in vitro fertilisering) med antagonistcykel (FSH stimulering från cykeldag 2-3 med tillägg av en LH-antagonist från cd 6) eller agonistcykel (långt protokoll med förbehandling från cd 1 eller 21 med GnRH agonist i 2 v följt av FSH stimulering). Efter äggplockning får spermerna befrukta oocyterna själva vid normalt spermprov. Vid nedsatt spermakvalitet görs mikrojektion (ICSI – Intra Cytoplasmatisk Spermie Injektion) och därefter studeras embryoutvecklingen i inkubatorn. Embryon med hög kvalitet kryopreserveras och får förvaras i fem år. Embryon kan endast användas i befintlig relation eftersom behandling av ensamstående ännu inte är tillåtet i Sverige.

#### 3. Nedfrysning av ovarialvävnad

Detta är en rutinmetod sedan mer än 10 år på flera kliniker i Europa. Retransplantation av ovarialvävnad har givit upphov till graviditet och flera födda barn (5,6). Denna metod kan användas för att bevara en ovarialrest som annars inte kan tillvaratas vid exempelvis operation av endometrium.

Via laparoskopi uthämtas ena ovariet alternativt ett flertal ovarialbiopsier. Ett tusental patienter i Norden har genomgått fertilitetsbevarande åtgärd med kryopreserverad ovarialvävnad. Fler än 35 barn har fötts i Europa efter retransplantation.

Om man förutser att frysa av ovarialvävnad kan bli aktuellt, bör detta förberedas preoperativt med remiss till reproduktionsmedicin för rådgivning, ställningstagande och förberedande provtagning.

**FAKTARUTA**

- Upprepad ovarialkirurgi kan nedsätta ovarialreserven som kan bedömas med S-AMH och genom att räkna antalet antral folliklar
- Ovarialreserven reduceras vid cytostatika/strålbehandling
- Fertilitetsrådgivning bör ges till alla kvinnor med endometrios
- Efter tidigare genomgången SOE och nya endometriom i kvarvarande ovarium bör fertilitetsbevarande åtgärd övervägas.

**Referenser**

1. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16: CD004992.
2. Pimentel AM, Kliemann LM, Brum Ddos S, et al. Adequacy of ovarian diathermy under ultrasound control: an experimental model. *J Ovarian Res.* 2013;6:54.
3. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2011; 96:277-85.
4. Potdar N, Gelbaya TA, Nardo LG. Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(2):159-76.
5. Ernst E, Bergholdt S, Jørgensen JS, et al. The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod.* 2010;25:1280-81.
6. Roux C, Amiot C, Agnani G, et al. Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Fertil Steril.* 2010;93:2413-9.



# 16. Komplementär och alternativmedicinsk behandling

*Matts Olovsson*

## Inledning

Smärta orsakad av endometriosis kvarstår ibland trots behandlingsförsök med olika smärtstillande läkemedel, hormonella regimer och kirurgiska åtgärder. Patienter som inte tycker sig bli tillräckligt hjälpta med sina smärtor försöker ibland med så kallade komplementära och alternativmedicinska behandlingsmetoder (KAM). Användningen av KAM ökar enligt många studier och idag har ungefär hälften av den svenska befolkningen erfarenhet av en eller flera terapiformer (1). Komplementär och alternativ medicin börjar också utgöra ett betydande inslag i den kliniska vardagen då många metoder på senare år allt mer accepterats av och integrerats i den etablerade skolmedicinen. Detta ställer nya krav på läkaren att dels känna till vilka alternativ som finns och kunna diskutera dessa alternativ med sina patienter (2). Enligt Helsingforsdeklarationen finns möjligheten att utnyttja eller rekommendera icke etablerade terapier när effekt inte nås vid konventionell behandling. Användande av KAM gör ofta att patienterna blir mycket engagerade och det har säkert också betydelse för effekten. Det argumenteras också för att KAM bör undervisas för läkarstuderande och så sker också på bland annat Karolinska institutet (3). Ett stort problem med KAM är bristen på konkreta kliniska studier beträffande behandling av smärtor som orsakas av endometriosis. Vid en systematisk genomgång av litteraturen 2003 identifierades inga randomiserade och kontrollerade studier beträffande KAM och endometriosis (4).

Hos en stor andel av de kvinnor som har dysmenorré beror smärtorna på endometriosis. Beträffande KAM och behandling av dysmenorré har behandling med örtmediciner och kosttillskott samt transkutan nervstimulering (TNS) och akupunktur utvärderats via The Cochrane Collaboration (5,6). Konklusionen är att transkutan nervstimulering liksom tillskott av vitamin B1 och eventuellt även magnesium kan bidra till att lindra dysmenorré. Däremot finns det inte studier som ger stöd för att akupunktur kan lindra dysmenorré. Huruvida data beträffande dysmenorré överhuvudtaget är överförbara på smärtor orsakade av endometriosis är svårt att bedöma men med tanke på att patogenes och patofysiologi delvis skiljer sig mellan dysmenorré och endometriosis är det mindre sannolikt.

## Kost och kosttillskott

Det finns idag inga studier som visar att smärta på grund av endometriosis lindras av en speciell kost eller eventuella kosttillskott. Det är däremot känt att en näringsriktig kost med ett balanserat innehåll av vitaminer och mineraler spelar roll för vår hälsa och vårt välbefinnande i allmänhet. Ett teoretiskt resonemang visar på en möjlig koppling mellan kost och endometriosisrelaterad smärta då omsättningen av östrogen är beroende av kostens innehåll av bland annat socker och protein. Serumkoncentrationen av fritt östrogen är till exempel lägre vid intag av vegetarisk kost jämfört med blandad kost (7). Leverns förmåga att

bryta ner sexualsteroider beror också av tillgången på flera vitaminer samt magnesium, zink och antioxidanter (8). Man har visat att antibiotika, anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), inflammation i sig (9) och p-pilleranvändning (10) kan minska vitaminnivåerna i serum vilket medför att immunförsvaret försämras (11). Kan en bra kost och kosttillskott bidra till ett förbättrat välbefinnande hos kvinnan bör det innebära en förbättrad 'coping' av smärtan och av eventuella biverkningar av läkemedel.

### Sjukgymnastik och annan fysisk aktivitet

Sjukgymnastik och fysisk aktivitet inverkar sannolikt gynnsamt åtminstone beträffande välbefinnandet varför detta bör rekommenderas patienter med endometriosrelaterad smärta. Dock finns det inga studier som stödjer att kvinnor med smärta på grund av endometrios mår bättre av sjukgymnastik eller annan fysisk aktivitet.

### Akupunktur

Akupunktur är en mer än 2000 år gammal terapeutisk metod för lindring av såväl smärta som andra symtom (12). Sedan 1993 finns det inga speciella författningar avseende akupunktur, utan akupunktur får användas på samma premisser som andra metoder inom sjukvården, det vill säga enligt vetenskap och beprövad erfarenhet. En sökning på PubMed ger över 6000 träffar om sökkombinationen "acupuncture and pain" används medan en sökning på kombinationen "acupuncture and dysmenorrhea" ger 171 träffar och "acupuncture and endometriosis" endast 40 träffar. Användning av akupunktur för att lindra smärta som orsakas av endometrios är troligen ändå mycket utbredd trots att det uppenbarligen saknas tyngre bevis för att metoden har någon positiv effekt jämfört med placebo (13). Det finns en nyligen publicerad studie där man anser sig kunna visa en smärtlindrande effekt av akupunktur (14) men värdet av den studien

begränsas i hög grad av bland annat att så få kvinnor inkluderats.

För andra KAM såsom naturläkemedel, homeopati, traditionell kinesisk medicin, zonterapi och yoga och deras användning mot endometriosrelaterad smärta så saknas även här randomiserade och kontrollerade studier. Observera att en del KAM interagerar med läkemedel vilket kan påverka dosering av till exempel hormoner.

Sammanfattningsvis saknas randomiserade och kontrollerade studier där KAM utvärderats beträffande smärtlindrande effekt på endometriosrelaterad smärta.

### Referenslista

1. Eklöf M. Läkartidningen. 2001;98:5206.
2. Ahlén R. Läkartidningen. 2001;98:5198-5202.
3. Aly K-O. Läkartidningen. 2001;98:5208-5211.
4. Fugh-Berman A and Kronenberg F. Complementary and alternative medicine (CAM) in reproductive age women: a review of randomized controlled trials. *Reproductive toxicology*. 2003;17:137-152.
5. Proctor ML and Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005.
6. Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM. et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003.
7. Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1990; 201:3-23.
8. Mills DS and Vernon M. Endometriosis: a key to healing through nutrition. Thorsons, London 2002: 261-262.
9. Chiang E-P, Smith DE, Selhub J, et al. Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B6. *Arthritis Research & Therapy*. 2005;7:1254-1262.
10. Lussana F, Zighetti ML, Bucciarelli P, et al. Blood levels of homocysteine, folate, vitamins B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thrombosis Research*. 2003;112:37-41.
11. Bendich A. Micronutrients in women's health and immune function. *Nutrition*. 2001;17:858-867.
12. Carlsson CPO. Akupunktur som behandlingsmetod idag. Bakgrund, klinisk användning och mekanismer. *Läkartidningen*. 2001;98:5178-5186.
13. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD007864. Review.

---

KOMPLEMENTÄR OCH ALTERNATIVMEDICINSK BEHANDLING

---

14. Mira TA, Giraldo PC, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Nov;194:1-6.

# 17. Extragenital endometriosis

*Margita Gustafsson & Annika Valentin*

Den extragenitala endometriosen ger organbundna symptom som försvårar diagnostiken. Patienternas mångåriga smärtanamnes kan ha utretts inom flera specialiteter utan att korrekt behandling givits. Prevalensen är knappt 10 procent (1). Extragenital endometriosis, definierad som endometriosis utanför lilla bäckenet, kan förekomma utan kliniska tecken till genital endometriosis. De huvudsakliga symptomen är i tidigt skede organbundna och accentueras vid menstruation. Lokala blödningar och smärta är vanliga. Lesionerna växer infiltrativt med tilltagande fibros och symptomen blir alltmer kontinuerliga i stället för cykliska.

De vanligaste lokaliseringarna är tarm, urinvägar och bäckenbotten inklusive levator-muskulaturen (2). Endometriosis i bukväggen är inte heller ovanligt, och kan uppstå efter operationer på uterus till exempel sectio. Mindre vanliga lokaliseringar är navel, ljuvske, pleura och lungparenkym. Endometriosis i njure, gallblåsa, pankreas, arm- eller benmuskulatur, perikard, CNS och spinalkanal finns också rapporterade, men dessa lokaliseringar är mycket sällsynta (3). Symptomen beror på vilket organ som är engagerat. Endometriosis i tarm och uretär kan ge ospecifika symptom på obstruktion. Väggarna i större hålorgan som tarm, urinblåsa eller lungsäck kan visa retningsstillstånd. Parenkymatösa organ som njure och lunga kan visa tecken på blödning. Dylika symptom, framför allt om de är cykliska, kombinerade med dysmenorré, dyspareuni, infertilitet eller en känd anamnes på endometriosis, stärker misstanken på extragenital endometriosis.

## Utredning, diagnos och behandling

Det är viktigt att ha extragenital endometriosis i åtanke som en differentialdiagnos vid oklara tillstånd. Vid misstanke kan diagnosen ibland ställas med hjälp av MRT eller ultraljud. Det krävs att lesionen är av en viss storlek för att synas samt att undersökaren har speciell kompetens (4, 5). Vid extragenital endometriosis är det viktigt att patienten får adekvat behandling och följs upp noggrant. Patienten bör handläggas av specialintresserad gynekolog. Tidigare rekommenderades alltid kirurgi men enligt nya rön kan medicinsk behandling vara lika framgångsrik. Längre behandlingstid krävs än vid behandling av yttlig endometriosis (6). I organ som tarm, urinvägar och hud ger endometriosis ofta upphov till en uttalad

fibrotisk reaktion vilket påverkar effekten av den hormonella behandlingen. Fibrosreaktionen blir väsentligt mindre uttalad i parenkymatösa organ såsom lunga och njure, där följaktligen effekten av hormonell behandling tycks vara bättre. Om diagnosen misstänks pre- eller peroperativt ska gynekolog tillkallas för kartläggning av genitalia och diskussion angående kompletterande utredning och behandling.

## Endometriosis på tarmen

Tarmengagemang är vanligast och ungefär 5 procent av alla kvinnor med endometriosis drabbas. Endometriosis med tarmengagemang utgör cirka 32 procent av all extragenital endometriosis. Över 50 procent drabbar kolon och som regel då rektosigmoideum. Det är min-

## EXTRAGENITAL ENDOMETRIOS

dre vanligt med förändringar i ileum, cecum och appendix (1). Tarmendometrios har rapporterats hos kvinnor från 14 till 79 års ålder – medelålder 39 år (7,8). Bäckendometrios förekommer ofta samtidigt eller tidigare i anamnesen. Om härdar förekommer i appendix finns endometrios samtidigt på andra tarmavsnitt i ungefär vart 3:e av fallen. Endometrios i appendix är som regel asymtomatisk, men kan orsaka invagination och obliteration (9). Det finns inga symtom som är specifika för tarmendometrios och mer än 50 procent av kvinnorna är symtomfria. Symtomen beror framför allt på obstruktion eller stram fixering av tarmen, vilket orsakar smärter och motorisk dysfunktion. Detta leder till kramper, koliksmärtor, meteorism, illamående, defekations- och/eller krystsmärta, obstipation eller diarré. Tarmblödningar är inte ovanligt eftersom endometrios inte sällan växer in mot eller mer sällsynt genom mucosan. Symtom från rectum och sigmoideum är ofta cykliska till skillnad från symtom från mer proximala delar av tarmkanalen som oftast är mer kontinuerliga. Endometrios i sigmoideum ger symtom på obstruktion i en tredjedel av fallen och smärter förekommer oftast vid tarmrörelser efter måltid och vid defekation. Kliniskt signifikant obstruktion på grund av tunntarmsendometrios är sällsynt liksom tarmperforation. Tarmendometrios kan ibland ge symtom först under graviditet. Om tarmen på grund av endometrios är fixerad i bäckenet vid graviditetens början ökar risken för passagehinder och perforation.

Diagnosen tarmendometrios är svår att ställa kliniskt. I högst en tredjedel av fallen har man en stark misstanke om diagnosen preoperativt. Endometrios i tarmväggen kan inte visualiseras med hjälp av koloskopi eller rektoskopi på grund av att flertalet förändringar är submucösa. Intramurala förändringar kan eventuellt orsaka en inbuktning i lumen vilken sällan kan urskiljas endoskopiskt. Koloskopi/rektoskopi används för att utesluta striktur eller malignitet. Endoskopiskt erhållen biopsi kan bidra till att rätt diagnos ställs,

särskilt hos patienter med tarmblödning. Biopsin måste vara djup för att nå in i lesionen, men eftersom den oftast är omgiven av mycket hård fibros lyckas man sällan få med endometriosisvävnad. Röntgen kan vara karaktäristisk vid avancerade förändringar med en inbuktning i, strikturering eller deformation av tarmlumen eller invagination av tarmen. MRT är värdefull framför allt för att bedöma morfologiskt samband mellan process i tarmen och omgivningen.

Behandling av tarmendometrios skall individualiseras. Kirurgisk åtgärd kräver samarbete mellan gynekolog och kirurg (Se kapitlet Kirurgisk behandling av endometrios). Fertila kvinnor med asymtomatiska små ytliga härdar på tarmserosan bör primärt behandlas hormonellt. Laserevaporation, elkoagulation eller lokal extirpation är riskfyllt och bör göras med största försiktighet. Endometrios på appendix åtgärdas genom appendektomi. Postoperativ hormonell behandling rekommenderas till kvinnor med bevarad ovarialfunktion på grund av risken för recidiv.

### Endometrios i urinvägarna

Urinvägarna är engagerade i cirka 6 procent av alla fall med endometrios och lesioner i uretär eller urinblåsa är ofta ett uttryck för en aggressiv sjukdomsutveckling (3). I urinblåsan är vanligtvis trigonum, bakvägg eller uretäröstier engagerade och i princip alltid infiltrerade av endometrios i bukhålan. Vid blåsendometrios kan smärta uppträda både när blåsan spänns ut och när den drar ihop sig vid miktion. Förändringarna ger ofta täta trängningar men makroskopisk hematuri är inte vanligt. Uretärendometrios har så gott som alltid sitt ursprung i omgivande förändringar som företrädesvis drabbar uretären nedom bäckenången. Vänstersidigt engagemang är vanligare än högersidigt. Vanligtvis är det fibros som breder ut sig från sakrouterinligamentet eller från ett fixerat ovarium. Fibrosen kan orsaka deviation, angulering eller obstruktion av uretären. Uretärendometrios kommer ofta smygande. Strypning av uretären kan ske utan

symtom eller med konstant eller intermittent smärta på grund av hydronefros. Kvinnan ris-kerer då att njurens funktion slås ut. Inte hel-ler uretärendometrios brukar ge hematuri. Vid symtom från urinvägarna, som inte svarar på konventionell cystouretritbehandling, kan extragenital endometrios misstänkas även utan tidigare känd endometrios.

Bläsändometrios är sällan palpabel. Om man vid rektovaginal palpation finner hård fibros som sträcker sig från cervix baksida och sakrouterinligamenten och ut mot bäckenväg-garna bör man misstänka uretärengagemang. Flanksmärtor framför allt kombinerat med en palpabel resistens bör föranleda fortsatt utred-ning. Ultraljud kan vara till hjälp för att veri-fiera endometrios i blåsväggen liksom hydro-nefros (se kapitlet Ultraljud vid endometrios). MRT, datortomografi av urinvägar och njur-scintigrafi kan vara till god diagnostisk hjälp (se kapitlet MRT vid endometrios, adenomy-os och oklara bäckensmärter). Vid cystoskopi kan endometrios te sig som en inbuktning, ofta oregelbunden och ibland lätt blåbrunfärgad. Mucosan runt lesionen brukar vara öde-matös och lättblödande. Om lesionen växer igenom mucosan liknar den peritonealendo-metrios.

Om njuren inte är påverkad och symtomen inte är alltför uttalade kan man ge hormonell behandling under noggrann fortlöpande kon-troll av njurfunktionen. Om medicinsk behandling falerar eller njurfunktionen för-sämras är kirurgisk behandling indicerad. Uretäroobstruktion kan ibland hävas genom uretärrollys under förutsättning att omgivande fibros avlägsnas omsorgsfullt. Annars måste resektion och reimplantation göras (10,11).

## Endometrios i pleura, lungor och diafragma

Parenkymatös endometrios kan ge hemoptys, hosta och thorakala smärtor, så gott som all-tid ensidiga. Lesioner på pleura är vanligare än i lungparenkymet. Pleurala förändringar kan orsaka menstruationsrelaterad (katamenial)

pneumothorax eller, mindre ofta, katamenial hemothorax. Högersidiga besvär utgör cirka 90 procent vilket anses bero på direktinvasion via diafragma. Innan symtomen uppkommer har kvinnan som regel haft suspekt bäcken-ometrios i flera år (3). Symtom vid diafrag-malt engagemang är smärtor vid menstruation i bröst, nacke, skuldra och arm mestadels på höger sida (12).

Lungendometrios kan ses som små oregel-bundna cystor eller förtätningar på röntgen-bilden, men härdarna försvinner ibland mel-lan menstruationerna. Röntgen bör utföras under menstruation och/eller vid symtom. Även MRT och datortomografi kan användas för diagnostik (13). Förändringarna på pleura är ytterst subtila och svåra att lokalisera, men ibland ses vid thorakoskopi ytliga blåbruna förändringar liknande yttlig peritonealendo-metrios. Den diafragmala endometriosen ses vid laparoskopi.

Hormonell behandling är vanligtvis effek-tiv vid pleural och parenkymatös endometrios. Behandlingen bör vara kontinuerlig och mång-årig på grund av stor risk för recidiv. Vid pneu-mothorax, åtminstone vid recidiv, kan pleu-rodes eller partiell pleurektomi krävas, men resultatet blir oftast endast temporärt.

## Övrig endometrios

Incidensen av endometrios i ärr uppskattas till 3,5 procent. Kejsarsnitt är den vanligaste risk-faktorn. En ömmande förändring på djupet kan ofta palperas vid inväxt orsakad av perin-eotomi. Postcoitala blödningar och tryckkän-sla är symtom vid vaginal endometrios. Vid lesioner i ärr, tvärstrimmig muskulatur, bräck-säckar, ljumske, navel etcetera är förloppet oftast cykliskt med uttalade lokala smärtor och/eller blödningar.

Om härden är lättillgänglig bör den extir-peras. Medicinsk behandling används i första hand vid lesioner i njure, lever, pankreas, ske-lett, meningier, hjärna, stora nerver såsom ischiasnerven.



## Referenser

1. Douglas C, Rotimi O. Extragenital endometriosis— a clinicopathological review of a Glasgow hospital experience with case illustrations. *J Obstet Gynaecol.* 2004 Oct;24(7):804-8. Review.
2. Bergqvist A. Extragenital endometriosis. A review. *Eur J Surg.* 1992 Jan;158(1):7-12. Review.
3. Veeraswamy A, Lewis M, Mann A, Kotikela S, Hajhosseini B, Nezhat C. Extragenital endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;53(2):449-66.
4. Kulakov VI, Adamian LV, Volobuev AI, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of different forms of endometriosis. *Vestn Rentgenol Radiol.* 2003 Jul-Aug;(4):45-59. Russian.
5. Carbognin G, Girardi V, Pinali L, et al. Assessment of pelvic endometriosis: correlation of US and MRI with laparoscopic findings. *Radiol Med.* 2006 Aug;111(5):687-701.
6. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion Fertility and Sterility Volume 101, Issue 4, Pages 927–935, April 2014.
7. Bergqvist A. Extragenital endometriosis. Monografi. Organon. 1991.
8. Pezzolla A, Lattarulo S, Fiore MG, et al. Extragenital endometriosis. *Ann Ital Chir.* 2014 Jan 7;85.
9. Tsuda M, Yamashita Y, Azuma S, et al. Mucocele of the appendix due to endometriosis: a rare case report. *World J Gastroenterol.* 2013 Aug 14;19(30):5021-4.
10. Kjer JJ, Kristensen J, Hartwell D, Jensen MA. Full-thickness endometriosis of the bladder: report of 31 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 May;176:31-3.
11. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, et al. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertil Steril.* 2015 Jan;103(1):147-52.
12. Alifano M, Jablonski C, Kadiri H, et al. Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendometriosis-related pneumothorax referred for surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Nov 15;176(10):1048-53.
13. Rousset P, Rousset-Jablonski C, Alifano M, et al. Thoracic endometriosis syndrome: CT and MRI features. *Clin Radiol.* 2014 Mar;69(3):323-30.
14. Härkki P, Jokinen JJ, Salo JA, Sihvo E. Menstruation-related spontaneous pneumothorax and diaphragmatic endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Sep;89(9):1192-6.

# 18. Adenomyos

*Anneli Jördens & Anna-Sofia Melin*

## Definition

Ektopiskt lokaliserat endometrium där man ser körtlar och stroma i myometriet.

## Förekomst

Adenomyos har tidigare varit en uteslutande histopatologisk diagnos vilket gjort att prevalensen varit svår att uppskatta. I princip har man endast kunnat ställa diagnosen efter hysterektomi oberoende av indikationen till operationen. Med moderna diagnostiska metoder som magnetresonanstomografi (MRT) och vaginalt ultraljud samt operationsmetoder som till exempel hysteroskopi så identifieras allt fler med adenomyos. Enligt en sammanställning av Vercellini och medarbetare av olika studier under perioden 1990-2004 varierade prevalensen mellan 14-66 procent av histologisk verifierad adenomyos i samband med operation (1). Evidens saknas för ett tydligt samband mellan adenomyos och endometriosis, men vissa studier talar ändå för en viss samexistens (1,2). Detsamma gäller för myom där samexistens förekommer i upp till 40 procent (1,3).

## Patogenes

Det råder fortfarande oenighet om diagnoskriterier och om adenomyos och endometriosis är två olika manifestationer av samma sjukdom. Båda tillstånden är östrogenberoende och lesionerna har liknande histologiskt utseende. Hormonell behandling riktad mot ektopiskt endometrium har effekt i båda fallen (4).

Det är inte känt varför kvinnor får adenomyos och det finns olika teorier om hur adenomyos uppkommer. En teori är att det föreligger en infiltrativ växt av endometriets stratum basale in i myometriet (2,5,6). Inväxten stimuleras i så fall av trauma såsom förlossningar, kejsarsnitt samt manuella och instrumentella ingrepp i uterus, medfödda uterusmissbildningar och sannolikt även av östrogen (2,7,8) och oxytocin (2). Möjligen kan adenomyos också uppkomma genom lymfogen och/eller hematogen spridning vilket kan ge upphov till isolerade öar i myometriet, så kallade adenomyom och i stjälkade myom (9). Adenomyos förekommer dels i en diffus variant med olika grader av inväxt i myometriet, dels i en fokal form, så kallade adenomyom.

Under normala förhållanden ses väl samordnade peristaltiska vågor i myometriet som resulterar i snabb och effektiv spermietransport samt optimal tömning av uterus vid menstruation. Vid adenomyos däremot ses en konvulsiv och kaotisk aktivitet i myometriet vilket leder till ett onormalt högt intrauterint tryck. Detta i sin tur leder till ytterligare traumatiska rupturer i endometriet och underliggande myometrium där endometriets stratum basale kan växa in. Endometriefragment som pressats in i myometriet kommer att omges av hypertrofierad glatt muskulatur (2,5,10). En del endometriefragment pressas via äggledarna ut i bukhålan genom retrograd menstruation och kan där etablera sig på peritoneum och ge upphov till endometriosis (2,5). Enligt denna hypotes är adenomyos och endometriosis således två olika former av samma sjukdom (2).

## ADENOMYOS

Orsaken till hyperperistaltiken i uterus anses bero på en ökad produktion av östrogen i endometriets stratum basale. Hos kvinnor med adenomyos är stratum basale minst två gånger tjockare (>0,8 mm) än hos friska kvinnor (0,4 mm). Östrogennivåerna i menstruationsblodet är mycket högre hos kvinnor med adenomyos än hos friska kvinnor. I perifert blod kan östrogennivån vara normal hos kvinnor med adenomyos (5).

## Patologi

Birds definition från år 1972 gäller fortfarande: "Adenomyosis may be defined as the benign invasion of endometrium into the myometrium, producing a diffusely enlarged uterus which microscopically exhibits ectopic non-neoplastic, endometrial glands and stroma surrounded by the hypertrophic and hyperplastic myometrium" (11). Vid adenomyos kan uterus makroskopiskt se helt normal ut, men ofta är den lätt förstörd och har en mjukare konsistens. I snittytan ses en ökad trabekulering av myometriet på grund av glattmuskelhyperplasi och hypertrofi. Små hemorragiska eller gulaktiga öar av varierande storlek kan ses i samma snittyta. Histologiskt ses ofta en kontinuitet mellan endometriets stratum basale och den underliggande adenomyosen. Körtlarna bildar ibland cystiska formationer, ofta med blodigt innehåll. Cylinderepitelceller kan i en och samma körtel uppvisa olika faser av menstruationscykeln. Ofta ses en ökad vaskularisering av stromat som kan bidra till den menometrorragi som ses vid adenomyos (12).

## Symptomatologi

Adenomyos kan vara asymptomatisk. Vanligaste symptomet är menorrhagi följt av dysmenorre, metrorragi, dyspareuni och diffus kronisk värk centralt i nedre delen av buken (5,9,13). Under en normal menstruation minskar uterus-kaviteten till följd av normala uteruskontraktioner som komprimerar blodkärnen i myometriet. Vid adenomyos ses en kaotisk kontraktilitet som försämrar kompres-

sionen av blodkärnen, vilket leder till menorrhagi. Blödningen ökar också på grund av en långsam avstötning av det mycket tunna basal-lagret och att det dröjer tills ett nytt stratum funktionalis återbildats. Detta kan också förklara de långdragna småblödningarna efter menstruation. Ytterligare ett symptom är buksmärtor med utstrålning mot korsryggen, ljumskarna och lårens insidor. Dessa smärtor kan tillta före menstruationen och kulminera under de första dagarna. Svårighetsgraden kan variera från tämligen obetydliga till handikappande besvär. Samtidig förekomst av endometriosis komplicerar symtombilden. Besvären avklingar vanligen i klimakteriet.

## Fertilitet

Kunskapsläget är oklart om adenomyos påverkar fertiliteten eller ej. Adenomyos förekommer i en hög andel hos kvinnor med nedsatt fertilitet men kan samexistera med endometriosis vilket gör det svårt att tolka orsakssambandet. En möjlig orsak till nedsatt fertilitet är störd peristaltik i myometriet vilket försvårar spermietransport likväl som implantation. Peristaltiken har sitt ursprung i den så kallade "junctional zone", övergångszonen mellan endometrium och myometrium, och det är också här som adenomyos ofta återfinns. Implantationen försvåras ytterligare av att junctional zone är förtjockad vid adenomyos (14). Det finns ingen fertilitetsbevarande behandling som visat sig effektiv när det gäller adenomyos då de studier som gjorts omfattar för få patienter (15). En studie har visat ökad risk för prematur förlossning (OR 1.84 95 procent CI 1.32-4.31) och förtidig vattenavgång (OR 1.98 95 procent CI 1.39-3.15) (16).

## Diagnostik

Uteruspalpation strax före menstruation ökar sannolikheten för att man finner en avvikande storlek och konsistens av uterus. Palpationsfyndet kan vara helt normalt, men en öm och symmetriskt lätt förstörd uterus av

något mjuk konsistens anses vara typiskt. Dislokationsömheter kan förekomma. Samtidig förekomst av myom försvårar diagnostiken. Den typiska ultraljudsbilden motsvarar de histopatologiska förändringarna (se kapitlet Ultraljud vid endometriosis). MRT-undersökning bör användas för att verifiera diagnosen då den bild man ser väl återspeglar histopatologin (se kapitlet MRT vid adenomyos). Anamnes och klinisk undersökning kombinerat med vaginalt ultraljud och MRT anses kunna fastställa diagnosen med ungefär 95 procent säkerhet (13,17,18). Hysteroskopiska fynd som hypervaskularisering av ett oregelbundet endometrium med ytliga små öppningar (så kallat "strawberry pattern") kan tala för adenomyos (19). Undersökningsmetoder såsom hysterosalpingosonografi (HSSG), fraktionerad abrasio, laparoskopi, datortomografi och analys av CA-125 bidrar inte till diagnostiken.

## Malign utveckling

Det finns en dokumenterad association mellan adenomyos och endometriehyperplasi, med eller utan atypi. Huruvida adenomyos kan utvecklas till en malignitet är fortfarande oklart (1,9). I de fall där adenocarcinom konstaterats hos kvinnor med adenomyos har man i studier sett en djupare infiltration av tumören i myometriet (20). Det är dock oklart om detta påverkar prognosen (9). Epidemiologiska studier har inte visat på någon generell ökad risk för endometrie-cancer vid adenomyos/endometriosis (21).

## Behandling

Bra studier på enbart adenomyospatienter och effekt av hormonell behandling saknas. Av tradition har man använt de behandlingsalternativ som också används vid endometriosis; analgetika, NSAID/COX-2 hämmare, gestagener och GnRH-agonister.

Behandling med GnRH-agonister eller perorala gestagener ger oftast inte tillräcklig effekt eftersom de motverkar den ovariella

östrogenproduktionen men inte den man tror förekommer i uterus stratum basale hos kvinnor med adenomyos. Blödningsmängden kan minska men behandlingen påverkar som regel inte buksmärtan. Förstahandsalternativ vid medicinsk behandling bör vara gestagenfrisättande intrauterint inlägg (Mirena®) som i studier har visat sig ge god symptomlindring (22). Detta förklaras av en mycket hög gestagennivå (levonorgestrel) lokal i endometriet vilket leder till nedreglering av östrogenreceptorerna som resulterar i atrofi av endometriet, stratum subvaskulär och adenomyos (5,22-24). Endometrieablation/destruktion kan ge en bra effekt på menorrhagi-besvär vid inte alltför djup penetrerande adenomyos (9,25-26). Endometriresektion följt av behandling med gestagenfrisättande intrauterint inlägg är ett lovande alternativ till hysterektomi (23).

Embolisering kan ha bra effekt på blödningarna på kort sikt men inte på smärtan (27). Adenomyom kan avlägsnas via laparotomi eller laparoskopi med bevarande av uterus (24). Hysterektomi ger bäst resultat vid adenomyos (24, 28).

### FAKTARUTA

- Vanligt förekommande
- Diagnostiseras med vaginalt ultraljud eller MRT
- Orsakar dysmenorre och blödningsrubbingar
- Samexisterar med endometriosis
- Samexisterar med myom
- Östrogenberoende tillstånd
- Mirena ger bra behandlingsresultat
- Hysterektomi ger bäst behandlingsresultat

**Referenser:**

1. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, et al. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):465-77.
2. Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, Wildt L. Adenomyosis and reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):523-46.
3. Weiss G, Maseelall P, Schott L, et al. Adenomyosis a variant not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fert and Ster.* 2009 Jan;91(1):201-6.
4. Fedele L., Bianchi S and Frontino G. Hormonal treatment for adenomyosis. *Best Prac.and Res. Clin Obst and Gynae.* 2008 22(2):333-339.
5. Kitawaki J. Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):493-502.
6. Leyendecker G, Kunz G and Herbertz M. Neue aspekte zur Pathogenese von Endometriose und Adenomyose. *Frauenarzt* 2002;43(3):297-305.
7. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyos. *Hum Reprod Update.* 1998;4(4):312 – 22.
8. Leyendecker G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 28:529-538.
9. Peric H and Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):547-55.
10. Bergeron C, Amant F and Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):511-21.
11. Benagiano G and Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):449-63.
12. Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Morphometric evaluation of stromal vascularization in the endometrium in adenomyosis. *Hum Reprod.* 1998 Mar;13(3): 715-9.
13. Tamai K, Koyama T, Umeoka S, et al. Spectrum of MR features in adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):583-602.
14. Campo S., Campo V. and Benagiano G. Infertility and andenomyosis. *Obstet Gynecol Intern.* Vol 2012 article ID 786132, 8 pages.
15. Mahesh Maheshwari A, et al . Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Rep Update.* 2012;18:374-392.
16. Juang C-M, et al. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG* 2007;114:165-169.
17. Bickerstaff H. The presurgical diagnosis of diffuse adenomyosis. *EAGO Newsletter*, 2003.
18. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, et al. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. *Radiographics.* 1999 Oct;19 Spec No:S147-60. Review.
19. Molinas C, Campo R. Office hysteroscopy and adenomyosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2006;20(4):557-567.
20. Ismiil N. et al .Adenomyosis involved by endometrial adenocarcinoma is a significant risk factor for deep myometrial invasion. *Annals of diagnostic pathology* 2007; 11: 252-257.
21. Melin A, Sparen P, Persson I, et al Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Rep.* 2006;21:1237-1242.
22. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. Treatment of adenomyosis associated menorrhagia with levonorgestrel- realising intrauterine device. *Fertil Steril.* 1997;68(3):426-9.
23. Fong Y-F and Kufrid S. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel- realising intrauterine system. *Contraception.* 1999;60:17-25.
24. Farquhar C and Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):603-16.
25. Wood C. Surgical and medical treatment of adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 1998;4(4):323–36.
26. McCausland AM and McCausland WM. Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jun;174(6):1786-93; 1793-4.
27. Levy G, Dehaene A, Laurent N, et al. An Update on Adenomyosis. *Diagnostic and Intervent Imaging.* 2013 ;94:3-25.
28. Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. The effectiveness of hysterectomy for chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol.* 1995 Dec;86(6):941-5.

# 19. MRT vid Adenomyos

Viggo Blomlie

MRT ger liksom vaginalt ultraljud, möjlighet till en noninvasiv diagnos av adenomyos. MRT kan till skillnad från vaginalt ultraljud påvisa adenomyos vid samtidig förekomst av myom (1-7). Ungefär 35-50 procent av patienter med adenomyos har även myom (5,8).

## Övergångszon

En lågsignalerande zon, den så kallade övergångszonen, mellan endometriet och myometriet upptäcktes vid MRT 1983 (9) (Figur 1). Den beskrevs histologiskt redan 1898 som stratum subvasculare eller archimyometrium (10). Övergångszonen, eller det subendometriala myometriet skiljer sig från ytliga delarna av myometriet avseende embryologi, funktion och aktivitet under menstruationsfasen samt cellulär och biokemisk sammansättning (11-18).

## Adenomyos

Adenomyos visar sig oftast vid MRT som en fokal (Figur 2) eller diffus förtjockning (Figur 3 och 4) i eller i direkt anslutning till övergångszonen (1-5,19-26). Isolerade områden med adenomyos i myometriet utan kontakt med övergångszonen är sällsynt. Den förtjockade övergångszonen representerar hyperplastisk glatt muskulatur som omger ektopiskt endometrium (23). Förändringarna kan vara diskreta som små fingerliknande projektioner ut i myometriet (Figur 2) eller vara mycket omfattande och engagera hela eller stora delar av myometriet (Figur 3 och 4).

Korrelation till den histologiska bilden har

Figur 1.



### Normal övergångszon

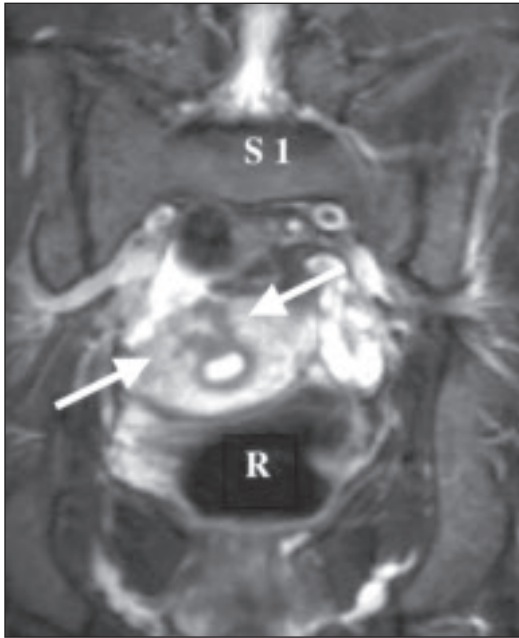
26-årig kvinna som har en normal övergångszon. Uterus är normalstor och anteflekterad. I det subendometriala myometriet syns en lågsignalerande (mörk) zon (vita pilar) som är stratum subvasculare (archimyometrium).  
R= Rektum. U= Urinblåsa.

verifierats i flera studier (1,3-5,22-26). Inom den förtjockade övergångszonen kan små områden med avvikande signal påvisas (Figur 4), vilka histologiskt representerar endometrieliknande körtlar och blödningar (22-26). Viktiga kriterier för adenomyos är en övergångszon som är 12 mm tjock eller mer (5,23,31) och förändringar som indikerar ektopiska körtelelement och småblödningar (5). Sensitivitet och specificitet för påvisande av adenomyos med MRT har rapporterats variera mellan 66 procent och 100 procent (1,3-5,8,23,26,27). Variationen kan bero på olika

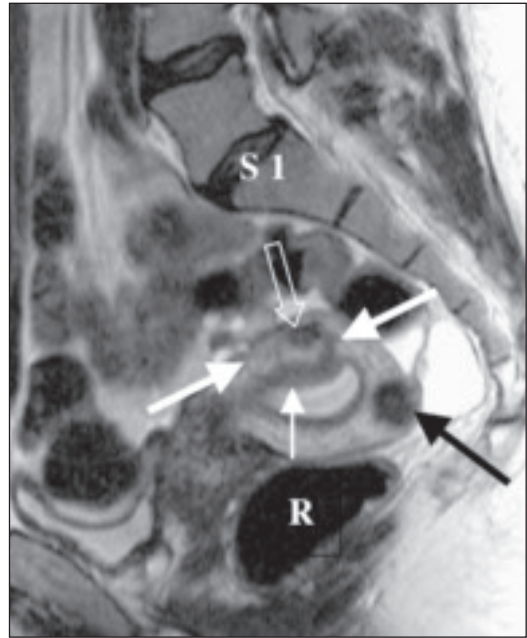


## MRT VID ADENOMYOS

Figur 2 a.



2 b.

**Fokal adenomyos**

33-årig kvinna som uppvisar fokal adenomyos. a) Ett coronart snitt som visar fingerliknande projektioner (vit pil) från övergångszonen och ut till serosan. b) Det sagittala snittet visar en retroflektad uterus med en tunn ringliknande förändring (vita pilar) ventralt i myometriet ut mot serosan och mot ett non-degenerativt myom (öppen pil). Notera hur övergångszonen är oregelbundet förtjockad ventralt i myometriet (kort tunn vit pil). Ett non-degenerativt myom syns i fundus (svart pil).

R= Rektum. S1= Sakrum segment S1.

bildsekvenser, olika diagnoskriterier och radiologisk erfarenhet inom gynekologisk MRT-diagnostik. I en prospektiv och jämförande studie mellan vaginalt ultraljud, abdominellt ultraljud och MRT uppvisade MRT en sensitivitet och specificitet på 78 procent och 92 procent (5). Sensitivitet och specificitet för vaginalt ultraljud var likartad som för MRT hos kvinnor utan myom. Vid samtidigt myom sjönk sensitiviteten för vaginalt ultraljud till 33 procent.

Under menstruation förekommer peristaltiska kontraktioner inom stratum subvasculare som motsvarar övergångszonen. Det är från

denna del av myometriet som peristaltiken utgår. Dessa kontraktioner kan imitera och fel-tolkas som adenomyos (28, 29). Vid förnyad undersökning och/eller med mycket snabba bildsekvenser kan man undvika denna möjliga felkälla (30).

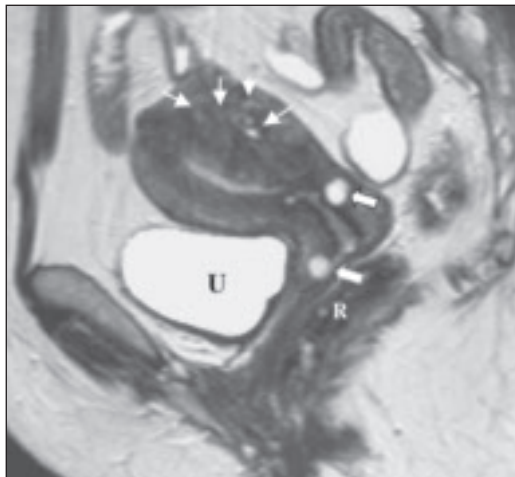
MRT-undersökning i syfte att påvisa eller utesluta adenomyos kan vara relevant vid infertilitetsutredning. En studie indikerar att adenomyos kan vara en orsak till infertilitet på grund av störd spermietransport (31). Samma arbete rapporterar att ungefär 90 procent av kvinnor med endometriös har adenomyos jämfört med 9 procent av dem utan endometriös.

Figur 3.

**Diffus adenomyos**

43-årig kvinna med diffus adenomyos. I den bakre uterusväggen är övergångszonen diffus förtjockad (> 12mm). Notera den oskarpa gränsen mellan övergångszonen och det normala myometriet (vit pil) till skillnad från den skarpa gränsen mellan ett non-degenerativt myom och ett normalt myometrium i Figur 2 b. R= Rektum. S1= Sakrum segment S1.

Figur 4.

**Diffus adenomyos**

43-årig kvinna med diffus adenomyos. Uterus är förstörd sekundärt till diffus adenomyos i en förtjockad bakre uterusvägg. Flera små cystiska processer (tunna vita pilar) illustrerar körtel-element i kombination med småblödningar. Två benigna cystor ses i cervix (tjocka vita pilar). R= Rektum. U= Urinblåsa.

Copyright, samtliga bilder i detta kapitel:  
Viggo Blomlie, Aleris Röntgen, Stockholm.

**FAKTARUTA**

Vid MRT kan uterus morfologi bedömas och adenomyos diagnostiseras in vivo

Adenomyos och myom går att skilja åt med MRT.

MRT-undersökning i syfte att påvisa eller utesluta adenomyos kan vara relevant vid utredning av smärtor och i samband med infertilitet.

## Referenser

1. Mark AS, Hricak H, Heinrichs LW, et al. Adenomyosis and leiomyoma: differential diagnosis with MR imaging. *Radiology*. 1987;163:527-529.
2. McCarthy S. MR imaging of the uterus. *Radiology*. 1989;171:321-322.
3. Togashi K, Ozasa H, Konishi I, et al. Enlarged uterus: differentiation between adenomyosis and leiomyoma with MR imaging. *Radiology*. 1989;171:531-534.
4. Ascher SM, Arnold LL, Patt RH, et al. Adenomyosis: prospective comparison of MR imaging and transvaginal sonography. *Radiology*. 1994;190:803-806.
5. Bazot Marc, Cortez A, Darai E, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod*. 2001;16:2427-2433.
6. Bromley B, Shipp TD, Benacerraf B. Adenomyosis: sonographic findings and diagnostic accuracy. *J Ultrasound Med*. 2000;19:529-534.
7. Brosens JJ, de Souza MN, Barker FG, et al. Endovaginal ultrasonography in the diagnosis of adenomyosis uteri: identifying the predictive characteristics. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:471-474.
8. Owlabi TO, Strickler RC. Adenomyosis: a neglected diagnosis. *Obstet Gynecol*. 1977;50:424-427.
9. Hricak H, Alpers C, Crooks LE, et al. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *Am J Radiol*. 1983;141:119-128.
10. Werth R, Grusdew W. Untersuchungen über die entwicklung und morphologie der menschlichen uterusmuskulatur. *Arch Gynäkol*. 1898;55:325-409.
11. Wetzstein R. Der uterismuskel: morphologie. *Arch Gynecol*. 1965;202:1-13.
12. Schwalm H, Dubrausky V. The structure of the musculature of the human uterus – muscles and connective tissue. *Am J Obstet Gynecol*. 1966;94:391-404.
13. Fujii S, Konishi I, Mori T. Smooth muscle differentiation at endometrio-myometrial junction. An ultrastructural study. *Virch Archiv A Pathol Anat*. 1989;414:105-112.
14. Brosens JJ, Barker FG, de Souza NM. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the nonpregnant uterus. *Hum Reprod Update*. 1998;4:496-502.
15. Noe M, Kunz G, Herbertz M, et al. The cyclic pattern of the immunocytochemical expression of oestrogen and progesterone receptors in human myometrial and endometrial layers. Characterisation of the endometrial-subendometrial unit. *Hum Reprod*. 1999;14:101-110.
16. LeyendeckerG, Kunz G, Noe M, et al. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimera. *Hum Reprod Update*. 1998;4:752-762.
17. LeyendeckerG, Kunz G, Wildt L, et al. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod*. 1996;11:1542-1551.
18. Brosens JJ, de Souza MN, Barker FG. Uterine junctional zone: function and disease. *Lancet*. 1995;346:558-560.
19. Lee JKT, Gersell DJ, Balfe DM, et al. The uterus: in vitro MR – anatomic correlation of normal and abnormal specimens. *Radiology*. 1985;156:175-179.
20. Brown HK, Stoll BS, Nicosia SV, et al. Uterine junctional zone: correlation between histological findings and MR imaging. *Radiology*. 1991;178:409-413.
21. Scoutt LM, Flynn SD, Luthringer DJ, et al. Junctional zone of the uterus: correlation of MR imaging and histologic examination of hysterectomy specimens. *Radiology*. 1991;179:403-407.
22. Reinhold C, Tafazolli F, Wang L. Imaging features of adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4:337-349.
23. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, et al. Diffus adenomyosis. Comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology*. 1996;199:151-158.
24. Togashi K ed. Adenomyosis. In: *MRI of the female pelvis: Igaku-Shoin, New York* 1993;105-122.
25. Reinhold C, Faranak T, Mehio A, et al. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. *RadioGraphics*. 1999;19:147-160.
26. Togashi K, Nishimura S, Itoh K, et al. Adenomyosis: diagnosis with MR imaging. *Radiology*. 1988;166:111-114.
27. Hricak H, Finck S, Honda G, Goranson H. MR imaging in the evaluation of benign uterine masses: value of gadopentate dimeglumine-enhanced T1-weighted images. *AJR*. 1992;158:1043-1050.
28. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2000;15:76-82.
29. Masui T, Katayama M, Kobayashi S, et al. Pseudolesions related to uterine contraction: characterization with multiphase-multisecton T2-weighted MR imaging. *Radiology*. 2003;227:345-352.
30. Bazot M, Darai E, Clément de Givry S, et al. Fast breath-hold T2-weighted MR imaging reduces interobserver variability in the diagnosis of adenomyosis. *AJR*. 2003;180:1291-1296.
31. Kunz G, Beil D, Huppert P, et al. Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2005;20:2309-2316.

## 20. Endometriosis och malignitet

*Anna-Sofia Melin*

Endometriosis är inte en malign sjukdom men många likheter finns (se kapitel Patogenes). Flera epidemiologiska studier har visat en ökad risk för vissa typer av malignitet hos kvinnor med endometriosis (1-7). En retrospektiv svensk registerstudie visade att den totala risken för malignitet hos kvinnor med endometriosis var ökad (Risk Ratio, RR=1,2) jämfört med den totala populationen (1). Detta kunde dock inte verifieras i en utvidgad registerstudie omfattande 64 500 kvinnor med en längre uppföljningstid (Standardized Risk Ratio, SIR=1,04) (2). Båda studierna visade dock en ökad risk för framför allt ovarialcancer (SIR=1,9 resp. SIR=1,43) och non-Hodgkin's lymfom (SIR=1,8 resp. SIR=1,24). Vad beträffar bröstcancer (RR= 1,22-2,21) har flera studier visat en ökad risk hos kvinnor som fått sin endometriosisdiagnos postmenopausalt (2,7). Yngre kvinnor i fertil ålder med endometriosis tycks ha en minskad risk för bröstcancer vilket skulle kunna vara en effekt av den antiöstrogena endometriosisbehandlingen (7). Risken att utveckla hjärntumörer (SIR= 1,22) och maligna melanom (SIR=1,16) är också ökad hos kvinnor med endometriosis (2). Av ännu oklar anledning har kvinnor med endometriosis en minskad risk för cervixcancer och cancer in situ på cervix (2,3).

Ovarialcancer är den vanligaste cancerformen som har kopplats ihop med endometriosis. Frekvensen malign transformation av ovarialendometriosis har beräknats vara 0.7-4,5 procent (8,9). Det finns en klar tidsfaktor med högre risk om endometriosisdiagnosen fastställs i unga år och vid långvarig sjukdom (2,3).

Lokalisationen av endometriosis har betydelse där ovarialendometriosis har den högsta risken och adenomyos inte tycks påverka risken alls för utveckling av ovarialcancer. Andra studier, bland annat en studie från Japan där man följt kvinnor med endometriom, har visat en upp till 8 gånger ökad risk för ovarialcancer (3,5,6). Kvinnor med endometriosis som senare insjuknar i ovarialcancer gör detta tidigare i livet än kvinnor utan endometriosis (2,3,10). Hos kvinnor med ovarialcancer är frekvensen av tidigare endometriosis högre än hos den allmänna populationen, framför allt beträffande klarcellscancer (40-70 procent) och endometrioid cancer (21-43 procent) (8,11-13). Nyare data visar ett det även finns en ökad risk för låggradigt seröst adenocarcinom (6).

I två studier av Ness et al (14,15) föll endometriosis ut som en riskfaktor för ovarialcancer. Hysterektomi, p-piller och sterilisering tycks ha en skyddande effekt för ovarialcancer, också hos kvinnor med endometriosis (2,16-19). En studie på svenskt material visade kraftigt sänkt ovarialcancer risk om unilateral salpingooforektomi utfördes av endometriosisangripet ovarium eller om all synlig endometriosis avlägsnades (20).

Den första studien som visade på en nära association mellan endometriosis och ovarialcancer publicerades av Sampson redan 1925 (21). Han formulerade följande tre kriterier för definitionen av malignitetsutveckling från endometriosisvävnad:

1. Förekomst av endometriosis och cancer i samma ovarium;
2. Närvaro av endometrieliknande stroma och omgivande karaktäristiska körtlar;

## ENDOMETRIOS OCH MALIGNITET

3. Att man kan utesluta att det är en metastas från annan tumör.

1953 adderade Scott följande kriterium: man ska kunna visa att benign endometriosvävnad växer i kontinuitet med den maligna vävnaden (22).

Förklaringen till varför endometrios är nära associerat med cancer, och då fram för allt ovarialcancer, är troligen multifaktoriell. Endometrios med atypi i anslutning till ovarialcancer har rapporterats i flera studier (9,12,23-25). Utveckling av atypi i endometrios har påvisats liksom övergång från atypi till cancer (21,26). Inflammation har angetts som en sannolik orsaksfaktor vid ovarialcancer (18) genom att den orsakar cellskada, oxidativ stress och en ökad nivå av olika cytokiner och prostaglandiner som kan vara mutagena. Hyperöstrogenism, antingen endogen eller exogen, har också föreslagits vara en riskfaktor för ovarialcancer och särskilt för malign utveckling av endometrios (27). Olika genetiska studier har visat indikationer på engagemang av olika suppressorgener vid malign transformation av endometriosvävnad till endometrioid cancer (28). Allelypning av endometriosvävnad och intilliggande ovarialcancer har visat att det är samma cellinje (29). Studier har visat att kvinnor med endometrios har en ökad risk för att ha en förstagsläktning med ovarialcancer, coloncancer eller prostatacancer (30). Samma immunologiska faktorer har kopplats till såväl utveckling av endometrios som ovarialcancer (25,31,32). När det gäller behandling av endometrios har en studie visat en ökad risk för ovarialcancer vid behandling med danazol (33). Ingen studie har hittills visat ökad risk för cancerutveckling vid användning av gestagener eller GnRH-analog. P-piller tros ha en skyddande effekt mot ovarialcancer också hos endometriospatienter (19).

Flera studier pekar på att kvinnor med endometrios som får ovarialcancer drabbas av en cancerform med speciella egenskaper, så kallad Endometriosassocierad ovarialcancer (EAOC). Denna skiljer sig från annan ovarialcancer i flera avseenden (34). Patienter med

EAOC diagnosticeras i ett lägre stadium, har en annorlunda fördelning av histologiska subtyper jämfört med andra kvinnor och en bättre prognos (12,35-37).

Cancerutveckling i extraovariell endometrios har beskrivits i ett flertal fall, till exempel i tarm, blåsa, inguinalregion, vagina, tubor, parametrium, peritonealvägg och ärr. Cancer som utgått från extraovariell endometrios har företrädesvis påträffats hos postmenopausala kvinnor (12).

Sammanfattningsvis tycks det finnas ett samband mellan endometrios och malignitet men det är oklart hur riskpatienter ska identifieras. Beträffande rådgivning till patienten angående kirurgiska åtgärder och kontroller saknas för närvarande evidens för att utarbeta riktlinjer. Ställningstagande får tas i det enskilda fallet.

#### FAKTARUTA

Kvinnor med endometrios har en ökad risk för ovarialcancer.

Särskilda riskfaktorer är om kvinnan haft endometrios i många år och om hon har endometrios i ovarierna.

#### Referenslista

1. Brinton L A, Gridley G, Persson I, et al. Cancer risk after a hospital diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:572-579.
2. Melin A, Sparén P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special discharge emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod.* 2006 May;21(5):1237-42.
3. Borgfelt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 ;83(4): 395-400.
4. Olson J E, Cerhan J R, Janney C A, et al. Postmenopausal Cancer Risk after Self-Reported Endometriosis Diagnosis in the Iowa Women's Health Study. *Cancer.* 2002;94:1612-18.
5. Kobayashi H, et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2007. 17(1): 37-43.



## ENDOMETRIOS OCH MALIGNITET

6. Pearce CL, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):385-94.
7. Bertelsen L, et al. Risk for breast cancer among women with endometriosis. *International Journal of Cancer.* 2007; 120(6) 1372-1375.
8. Erzen M, Kovacic J. Relationship between endometriosis and ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998;19:553-5.
9. Nishida M, Watanabe K, Sato N, et al. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50 suppl 1:18-25.
10. Takahashi K, Kurioka H, Irikoma M, et al. Benign or malignant ovarian neoplasms and ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001 May;8(2):278-84.
11. Jimbo H, Yoshikawa H, Onda T, et al. Prevalence of ovarian endometriosis in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 59:245-50.
12. Modesitt SC, Tortolero-Luna G, Robinson JB, et al. Ovarian and Extraovarian Endometriosis-Associated Cancer. *Obstetrics & Gynecology.* 2002; 100:788-95.
13. Yoshikawa H, Jimbo H, Okada S, et al. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50 Suppl 1:11-7.
14. Ness RB, Grisso JA, Cotteau C, et al. Factors Related to Inflammation of the Ovarian Epithelium and Risk of Ovarian Cancer. *Epidemiology.* 2000;11:111-117.
15. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al. Infertility, Fertility Drugs, and ovarian cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Am J Epidemiology.* 2002;155:217-24.
16. Green A, Purdie D, Bain C, et al. Tubal Sterilisation, Hysterectomy and Decreased Risk of Ovarian Cancer. *Int J Cancer.* 1997;71:948-951.
17. Riman T, Persson I, Nilsson S. Hormonal Aspects of Epithelial Ovarian Cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:695-707.
18. Ness RB, Cotteau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:1459-67.
19. Modugno F, et al. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004. 191(3):733- 740.
20. Melin A, et al. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 92(5):546-54.
21. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary. Arising in endometrial tissue in that organ. *Archives of Surgery.* 1925;10:1-72.
22. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1953. 2(3): 283-9.
23. Oral E, Ilvan S, Tustas E, et al. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;109:97-101.
24. Fukunaga M, Ushigome S. Epithelial metaplastic changes in ovarian endometriosis. *Mod Pathol.* 1998 11:784-8.
25. Varma R, et al. Endometriosis and the neoplastic process. *Reproduction.* 2004. 127(3): 293-304.
26. Ogawa S, Kaku T, Amada S, et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol.* 2000 May;77(2):298-304.
27. Zanetta GM, Webb MJ, Li H, et al. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol.* 2000;79:18-22.
28. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2000;6:37-44.
29. Jiang X, Morland SJ, Hitchcock A, et al. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res.* 1998;58:1707-12.
30. Matalliotakis IM, Cakmak H, Krasnikolakis GD, et al. Endometriosis related to family history of malignancies in the Yale series. *Surg Oncol.* 2010 Mar;19(1):33-7.
31. Nezhat F, et al. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril.* 2008. 90(5):1559-70.
32. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009. 360(3): p. 268-79.
33. Cotteau CM, et al. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clinical Cancer Research.* 2003. 9(14): 5142-5144.
34. 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.
35. Leiserowitz GS, Gumbs JL, Ol R, et al. Endometriosis-related malignancies. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:466-471.
36. Komiyama S, Aoki D, Tominaga E, et al. Prognosis of Japanese patients with ovarian clear cell carcinoma associated with pelvic endometriosis: clinicopathologic evaluation. *Gynecol Oncol.* 1999;72:342-6.
37. Melin A, Lundholm C, Malki N, Swahn ML, Sparen P, Bergqvist A. Endometriosis as a prognostic factor for cancer survival. *Int J Cancer.* 2011 Aug 15;129(4):948-55.