

# Dijagnostika i liječenje endometrioze crijeva

---

**Novosel, Ivona**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:446138>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-05**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivona Novosel**

**Dijagnostika i liječenje endometrioze crijeva**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Maria Ćorića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

*Popis kratica*

DIE- (eng. Deep infiltrating endometriosis)

TVUS- (eng. Transvaginalni ultrasound)

UZV- ultrazvuk

TR-HIFU- (eng. Transrektalni High-intensity focused ultrasound)

MRI- (eng. Magnetic resonance imaging)

NETA- noretindron acetat

IUD- (eng. Intrauterine device)

IVF- In vitro fertilizacija

*Sadržaj*

**Sažetak**

**Summary**

<b>1. Uvod.....</b>	<b>7</b>
1.1. Endometrioza crijeva.....	7
1.2. Histologija, anatomija i patogeneza endometrioze crijeva.....	8
1.3. Klinička slika endometrioze crijeva.....	9
<b>2. Dijagnostika.....</b>	<b>10</b>
<b>3. Liječenje.....</b>	<b>13</b>
3.1. Hormonsko liječenje.....	13
3.2. Kirurško liječenje.....	16
3.3. Komplikacije kirurškog liječenja .....	21
<b>4. Zaključak.....</b>	<b>22</b>
<b>5. Literatura.....</b>	<b>23</b>

## Sažetak

### Dijagnostika i liječenje endometrioze crijeva

Ivona Novosel

Endometrioza je česta dobroćudna i proliferirajuća kronična bolest za koju je karakteristično postojanje endometrijskih žlijezda i strome izvan maternice, od koje boluje čak 10% - 15% žena reproduktivne dobi. Ektopično endometrijsko tkivo pokazuje iste cikličke promjene pod utjecajem hormona kao i eutopično tkivo u maternici kroz različite faze menstrualnog ciklusa.<sup>2</sup> Duboka infiltrirajuća endometrioza (DIE) je definirana kao endometrijska lezija koja infiltrira peritoneum, penetrira u retroperitonejski prostor ili zid zdjelčnih organa sa dubinom infiltracije minimalno 5 mm. Više od 90% intestinalnih sijela endometrioze zahvaća rektum i distalni kolon. Kirurško liječenje je kurativna metoda liječenja DIE koja zahtjeva kompletno odstranjenje svih endometrijskih implantata i obnavljanje normalnih anatomskih odnosa. Patognomonični znakovi su dishezija, krv u stolici, proljev tijekom menstruacije, jaka menstrualna mikalgija i širenje boli u perineum. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog pregleda i transvaginalnog ultrazvuka, koja se nadopunjuje magnetskom rezonancom ako se sumnja na manjkav nalaz UZV-a ili se očekuje kompleksni kirurški zahvat zbog lokacije, striktura ili blizine delikatnih živčano-žilnih struktura. Laparoskopski se intraoperacijski radi sekundarna procjena proširenosti i odlučuje kirurški pristup tom specifičnom patoanatomskom nalazu. Hormonska terapija stvara hipoeestrogeno stanje koje inducira atrofiju ektopičnog endometrija i omogućuje kontrolu bolnih simptoma reduciranjem intra- i peri-lezijske upale endometrijskih nodula. Progestini niske doze ili u kombinaciji sa oralnim kontraceptivima su generalno dobro tolerirani i terapija su prvog izbora. Kirurški pristup se svrstava u tri kategorije: shaving ekscizija, disk resekcija i segmentalna resekcija. Shaving ekscizija je naziv za odstranjenje lezija sloj po sloj sve dok se ne dođe do zdravog podležeg tkiva i indicirana je ako DIE lezija ne zahvaća intestinalnu stijenku dublje od mišićnog sloja. Diskoidnom resekcijom se operiraju singularni noduli, manji od 3 cm, koji infiltriraju stijenku dublje od mišićnog sloja i zahvaća manje od 1/3 cirkumferencije stijenke. Segmentalna resekcija ima veliko mjesto u terapiji DIE crijeva jer jednostavno postoje lezije koje nisu primjerene za konzervativnije tehnike prema gore navedenim indikacijama. Indikacije za segmentalnu resekciju su lezije > 3 cm, lezije koje zahvaćaju > 2/3 cirkumferencije ili kod prisutnosti opstrukcije crijeva.

Ključne riječi: duboka infiltrirajuća endometrioza, hormonska terapija, laparoskopske operacije, shaving ekscizije, diskoidne i segmentalne resekcije

## Summary

### Diagnosis and treatment of bowel endometriosis

Ivona Novosel

Endometriosis is a common benign and proliferating chronic disease characterized by the existence of endometrial glands and stroma outside the uterus, which affects as many as 10% - 15% of women of reproductive age. Ectopic endometrial tissue shows the same cyclic changes under the influence of hormones as eutopic tissue in the uterus through different phases of the menstrual cycle. Deep infiltrating endometriosis (DIE) is defined as an endometrial lesion that infiltrates the peritoneum, penetrates the retroperitoneal space or pelvic wall minimal with depth 5 mm. More than 90% of intestinal endometriosis affects the rectum and distal colon. Surgical treatment is a curative method of treating DIE that requires complete removal of all endometrial implants and restoration of normal anatomical relationships. Pathognomonic signs are dyshesia, blood in the stool, diarrhea during menstruation, severe menstrual myctalgia, and spread of pain to the perineum. The diagnosis is made on the basis of clinical examination and transvaginal ultrasound, which is supplemented by magnetic resonance imaging if a deficient ultrasound finding is suspected or complex surgery is expected due to the location, strictures or proximity of delicate neurovascular structures. Laparoscopically, a secondary assessment of enlargement is performed intraoperatively and a surgical approach to this specific pathoanatomical finding is decided. Hormone therapy creates a hypoestrogenic condition that induces ectopic endometrial atrophy and allows control of painful symptoms by reducing intra- and peri-lesion inflammation of endometrial nodules. Low-dose progestins or in combination with oral contraceptives are generally well tolerated and are the therapy of choice. The surgical approach falls into three categories: shaving excision, disc resection, and segmental resection. Shaving excision is the name for the removal of lesions layer by layer until healthy underlying tissue is reached and is indicated if the DIE lesion does not involve the intestinal wall deeper than the muscle layer. Discoid resection is operated on singular nodules, smaller than 3 cm, which infiltrate the wall deeper than the muscle layer and involve less than 1/3 of the circumference of the wall. Segmental resection has a large place in the therapy of DIE bowel because there are simply lesions that are not suitable for more conservative techniques according to the above indications. Indications for segmental resection are lesions > 3 cm, lesions involving > 2/3 of the circumference, or in the presence of bowel obstruction.

Key words: deep infiltrating endometriosis, hormone therapy, laparoscopic surgery, shaving excisions, discoid and segmental resections

# 1. Uvod

## 1.1. Endometrioza crijeva

Endometrioza je česta dobroćudna proliferirajuća kronična bolest za koju je karakteristično postojanje endometrijskih žlijezda i strome izvan maternice, od koje boluje čak 10% - 15% žena reproduktivne dobi.<sup>1</sup> Ektopično endometrijsko tkivo pokazuje iste cikličke promjene pod utjecajem hormona kao i eutopično tkivo u maternici, kroz različite faze menstrualnog ciklusa.<sup>2</sup> Duboka infiltrativna endometrioza je definirana kao endometrijska lezija koja infiltrira peritoneum, penetrira u retroperitonealni prostor ili zid zdjeličnih organa sa dubinom infiltracije minimalno 5 mm.<sup>3</sup> DIE se smatra najagresivnijim kliničkim oblikom endometrioze. Endometrioza može biti klasificirana kao genitalna i ekstragenitalna. Endometrioza crijeva je najčešća lokalizacija ekstragenitalne endometrioze. Endometrioza crijeva se može manifestirati kao duboke infiltrirajuće lezije mukoze i mišićnog sloja, ili kao superficijalna bolest koja oblaže crijevni serozni ili subserozni sloj. Procjenjuje se javljanje kod 3.8 – 37% žena sa poznatom endometriozom.<sup>4</sup> Veliki raspon u prevalenciji najvjerojatnije je uzrokovan činjenicom da se još uvijek dosta slučajeva crijevnog endometrioze previdi, oстане nedijagnosticirano ili se pripíše drugoj intestinalnoj patologiji. Više od 90% intestinalnih sijela endometrioze zahvaća rektum i distalni kolon.<sup>5</sup> Postoje mnoge teorije o patogenezi duboke endometrioze, koja je najvjerojatnije kompleksna i višestruka. Najčešće spominjana teorija je ona retrogradne menstruacije i peritonealnih defekata koji služe kao potencijalni put nastanka depozita u rektovaginalnoj endometriozici.<sup>2</sup> Endometrioza probavnog sustava može uzrokovati funkcionalne, iritativne simptome (proljevanje, crijevni grčevi, hematokezija, sluz u stolici), kao reakciju na cikličko otpuštanje upalnih medijatora, i mehaničke opstruktivne simptome (zatvor i abdominalna napuhnutost) uzrokovane uvećanjem endometrijskih lezija, intestinalnom angulacijom i fibroznim strikturama.<sup>6</sup> U svih žena koje imaju simptome hipogastrične boli, dismenoreje, duboke dispareunije, teške kronične boli i dishezije treba se posumnjati na DIE.<sup>2</sup> Ovi simptomi su često povezani sa značajnim smanjenjem kvalitete života. Liječenje pacijentica s DIE, koje su simptomatske ili pokušavaju začeti, je teško i zahtjevno jer hormonsko liječenje može samo potisnuti aktivnost ektopičnog središta<sup>1</sup> indukcijom hipoestrogenskog stanja i atrofije.<sup>9</sup> Kirurško liječenje je kurativna metoda liječenja DIE koja zahtjeva kompletno odstranjenje svih endometrijskih implantata<sup>1</sup> i obnavlja normalne anatomske odnose.<sup>9</sup> Prema tome se može zaključiti da hormonsko liječenje ima samo



privremene učinke, sa stopom recidiva, tj. povrata bolesti više od 76%, dok je kirurško liječenje efikasnije u odstranjenju bolnih sindroma.<sup>10</sup> Čak i medikamentozno simptomatsko liječenje koje je generalno efikasno za endometrijske bolove, manje je uspješno kod DIE.<sup>11</sup> Brojne studije su pokazale da radikalno kirurška resekcija endometrioze poboljšava simptome i kvalitetu života, ali poslijeoperacijske komplikacije i dugotrajne probavne disfunkcije mogu umanjiti te pozitivne rezultate.<sup>1</sup> Uz segmentalnu resekciju crijeva, koja spada u radikalne pristupe, postoje i dva poštenija pristupa, diskoidna ekscizija i shaving tehnika koje su manje traumatizirajuće za crijevo pa su komplikacije rjeđe, ali nose rizik recidiv bolesti od čak 40%<sup>11</sup> prema nekim autorima. Pažljiva procjena simptoma i reprodukcijaska anamneza pacijentica su nužne za izbor primjerene terapije.<sup>1</sup>

## 1.2. Histologija, anatomija i patogeneza endometrioze crijeva

Duboka endometrioza, za razliku od superficijalne peritonealne endometrioze, uz ektopični endometrijski epitel i stromu te fibrotičnu komponentu u histološkom nalazu postoje i glatka mišićna vlakna. Fibroza je rezultat upale, povećane metaboličke aktivnosti ektopičnog endometrija i mikro-hemoragija. Takva građa je očekivana jer duboka endometrioza infiltrira zid šupljih visceralnih organa kao što su mokraćni mjehur, mokraćovodi, vagina i crijeva. To rezultira dezmoplastičnom lezijom u obliku nodula i plakova načinjenom od tri komponente: mukoze, fibroznog tkiva i glatkog mišićja. Lezije možemo opisati kao multifokalne i multicentrične. Multifokalne su definirane kao postojanje lezija s udaljenošću manjom od 2 cm od glavne lezije, a multicentrične sa one sa udaljenošću većom od 2 cm. Mikroskopski endometrijski implantati obično okružuju makroskopske nodule što govori u prilog teoriji da se bolest širi kroz abdominalnu šupljinu.<sup>7</sup> Pretpostavlja se da interakcija imunskog sustava i endometrijskih stanica uzrokuje slom imunskog nadzora nad peritoneumom, što rezultira smanjenjem apoptoze endometrijskih stanica.<sup>2</sup> Dubokom se smatra onaj oblik endometrioze koji infiltrira barem muskularis organa<sup>8</sup> i predlaže se napuštanje definicije kao infiltracije od 5mm. Endometrioza probavnog sustava se najčešće nalazi u rektosigmoidu, ruktumu, ileumu, apendiksu i cekumu sa slučajevima lezija nađenih u gornjem abdomenu uključujući želudac i transverzalni kolon.<sup>4</sup> Zbog anatomske lokalizacije i fizioloških faktora, endometrijske lezije lijevog kolona su puno češće od onih desnog kolona. Dva patogenetska mehanizma objašnjavaju bolne sindrome povezane sa DIE: kronična upala zbog hipermetabolizma

ektopičnog endometrija i sekundarna fibroza zbog koje žljezdano tkivo bude obuhvaćeno fibroznim ožiljcima. Perzistentna ektopična mikro-krvarenja vode ka nastanku tipičnih plavkastih nodula i dezmodoplastičnih reakcija koje uzrokuju čvrstu adheziju i imobilizaciju organa i ligamenata zdjelice. Rekurentno otpuštanje upalnih medijatora, prostaglandina i citokina, može uzrokovati funkcionalnu cikličnu bol, kao što je katamenijski pseudocistitis i iritativni intestinalni simptomi. Pritisak na nodule i plakove, trakcija neelastičnog tkiva i imobiliziranih zdjelčnih struktura uzrokuje organsku bol, kao što je duboka dispareunija.<sup>8</sup> Dodatni efekt upale je neoneurogeneza s aktivacijom osjetnih živčanih vlakana, što može uzrokovati hiperalgeziju, pojavu iznimno jakih bolova na ne-bolni podražaj. Bolni osjećaj neproporcionalan sa nociceptorskom stimulacijom je definicija neuropatske boli, inače povezana sa ozljedom živaca.<sup>8</sup> Na temelju histoloških karakteristika lezija moguće je donijeti zaključke o vjerojatnosti recidiva poslije liječenja. Veće šanse za recidiv postoje kod multicentričnog zahvaćanja crijeva i dubokih nodula s obilnom okolnom fibroznom.<sup>2</sup>

### 1.3. Klinička slika endometrioze crijeva

Endometrioza je najčešći uzrok sekundarne dismenoreje s bolovima koji jačaju neposredno pred i za vrijeme trajanja menstruacije. Bol tipično jenjava završetkom menstruacije, ali neke žene opisuju kontinuiranu bol u donjem abdomenu. Jedna od nepoznanica vezana uz endometriozu je manjak korelacije između težine simptoma i patološkog nalaza. Opsežni depoziti koji uzrokuju obliteraciju Douglasova prostora i zahvaćaju jajnike, jajovode i druge organe zdjelice mogu biti u potpunosti asimptomatski; suprotno tome žene s peritonealnim lezijama od samo nekoliko milimetara u promjeru mogu biti onemogućene u svakodnevnicu zbog boli.<sup>15</sup> DIE može uzrokovati kompletnu distorziju zdjelčne anatomije, jer uz zahvaćanje probavnog sustava često su zahvaćeni uterosakralni ligamenti, mjehur, rektovaginalni septum i jajnici. Patognomonični znakovi su teška dishezija, menstruacijska krv u stolici i proljev, jaka menstruacijska miktalgija i širenje boli u perineum. Kronična bol u zdjelici, često jaka za vrijeme menstruacije i ovulacije, je najčešći simptom vezan uz endometriozu. Zahvaćanje rektuma rezultira promjenama u crijevnoj funkciji kao što su zatvor, proljev, dishezija, tenezmi i rjeđe rektalno krvarenje.<sup>2</sup> Veoma rijetka i najteža klinička manifestacija je perforacija kolona i apendiksa ako endometrioza transmuralno zahvaća stijenu. Za endometriozu karakteristični simptomi se javljaju i kod drugih patologija kao što su sindrom iritabilnog kolona, upalne bolesti crijeva i upalne bolesti zdjelice. Simptomi koji se preklapaju stvaraju potencijalnu

prepreku u dijagnosticiranju, jer ne postoje jednostavne neinvazivne dijagnostičke metode za utvrđivanje točne dijagnoze. Diferencijalna dijagnoza uključuje sindrom iritabilnog kolona, upalne bolesti crijeva (epizodična pogoršanja, endoskopska sličnost lezija u tankom crijevu), solitarni rektalni ulkus (jaka bol), divertikulitis (bol, tenezmi, proljev, sluzave stolice) i neoplazma rektuma (opstrukcija i krvarenje). Otkrivena je semiotika boli, koja je specifična za anatomske lokalizacije i zahvaćeni organ: dispareunija je povezana sa zahvaćanjem uterosakralnih ligamenata, bolna defekacija sa retroperitonealnim lokalizacijama lezija, ne ciklička bol u zdjelici i probavne smetnje sa rektumom.<sup>2</sup> Bolna defekacija i dispareunija su specifično povezane s DIE infiltracijom živaca zdjelice, bol je provocirana mobilizacijom zahvaćenih organa. Istraživanje Chapron i sur.<sup>13</sup> su otkrili da je broj DIE lezija značajno veći i s težom kliničkom slikom u pacijentica sa endometriomima jajnika. Što znači da kad postoji endometriom jajnika, doktor mora odrediti proširenost bolesti kako bi isključio DIE lezije. Lafay Pilet i sur.<sup>14</sup> su razvili klinički model koristeći reproduktivnu anamnezu i kliničke simptome žena s endometriozom, pomoću kojeg se može procijeniti vjerojatnost za postojanje DIE lezija. Određene su četiri varijable povezane sa postojanjem DIE: vizualna analogna skala gastrointestinalnih simptoma  $\geq 5$  ili duboka dispareunija  $\geq 5$ , bol traje duže od 24 mjeseca i teška dismenoreja. Dobiveni zbroj  $< 13$  definira grupu niskog rizika, dok zbroj  $\geq 35$  definira grupu visokog rizika za postojanje DIE. U tom slučaju nužno je obavljanje dodatnih radioloških pretraga za ili isključivanje postojanja ili lokalizaciju lezija.<sup>2</sup>

## 2. Dijagnostika

Cilj kliničkih i radioloških dijagnostičkih metoda je da se otkrije proširenost bolesti, izradi multidisciplinarni plan liječenja i savjetuje pacijenticu o načinu liječenja ili vrsti intervencije koja bi bila najbolja za nju i komplikacijama liječenja.

*Klinički pregled.* Klinička sumnja na DIE i endometriozu crijeva počinje temeljitom anamnezom. Prvi korak je utvrditi pacijentičinu anamnezu s naglaskom na karakteristične simptome ( dismenoreja, dispareunija, dishezija i kronična bol) i dob, povijest trudnoća, prošle operacije ili druge terapije za endometriozu, obiteljsko javljanje endometrioze i terapije neplodnosti.<sup>16</sup> Neke žene imaju katamenijske proljeve, krv u stolici, zatvor i bol koja se širi u prepone.<sup>4</sup> Endometrijske lezije koje zahvaćaju enterički živčani sustav mogu uzrokovati

specifične probavne simptome: zahvaćanje Auerbachova, Meisnerova pleksusa ili intestinalnih Cajal stanica uzrokuje mučnine, povraćanje ili subokluzivne krize.<sup>4</sup> Potrebno je naglasiti diskrepancu između simptoma i proširenosti bolesti, i da manjak fizikalnog nalaza ne isključuje dijagnozu. Drugi korak je klinički pregled koji uključuje pregled stražnjeg forniksa spekulomom s nalazom retrakcije, asimetričnog pomaka cerviksa i plavičastih nodula.<sup>16</sup> Vaginalnim pregledom se procjenjuju karakteristike maternice i adneksa.<sup>4</sup> Nalaz fiksirane retroverzirane maternice, zadebljanja ligamenata i jajnika, bol i osjetljivost na dodir<sup>16</sup> govori u prilog DIE. Fizikalni pregled u vrijeme menstruacije je koristan jer su noduli tada više upaljeni, osjetljivi i uvećani, to ih čini lakše palpabilnima. Digitorektalnim pregledom se mogu palpirati noduli u rektumu. Monitoriranje CA-125 je predloženo, ali zbog nespecifičnosti se ne preporuča.<sup>4</sup> Fizikalni pregled je uspješan u detekciji 50% rektovaginalnih nodula > 3 cm u promjeru.<sup>2</sup>

*Ultrazvuk.* Transvaginalni ultrazvuk zbog dostupnosti i niske cijene je dijagnostička metoda prvog izbora<sup>16</sup> i zajedno s fizikalnim pregledom čine dijagnostiku visoke osjetljivosti i specifičnosti. Detalji o veličini, lokaciji, dubini infiltracije, postojanju stenoze i kvantificiranju lezija su važni u prijeoperacijskom planiranju.<sup>4</sup> U meta-analizi iz 2011, Hudelist i sur.<sup>17</sup> procijenjena je sveukupna specifičnost TVUS-a od čak 92-100%, sa osjetljivošću od 71-98%. Naravno preciznost dijagnoze korelira s iskustvom doktora koji obavlja pretragu. Problem je dijagnostika DIE sigmoida koja se tipično nalazi van ultrazvučnog polja.<sup>4</sup> Osjetljivost i specifičnost pretrage u području rektosigmoida je 90%.<sup>16</sup> Lezije su na ultrazvuku prikazane kao hipo- ili izoehogeni solidni noduli, sa hipo- ili hiperehogenim žarištima. Noduli mogu varirati u veličini, imati glatke ili nepravilne rubove, ili biti prikazana kao hipoehogena zadebljanja stijenke crijeva.<sup>16</sup> U izvješću Puppo et al. razmatrana je korisnost intraoperacijskog korištenja ultrazvuka za definiranje veličine i infiltracije lezija kako bi se donijela odluka o korištenju konzervativnije ili radikalnije kirurške tehnike.<sup>3</sup> U drugom kliničkom ispitivanju se koristio transrektalni visoko intenzivni fokusirani ultrazvuk (TR-HIFU) kao terapija za endometrijske lezije u kojima uzrokuje nekrozu ektopičnih endometrijskih stanica i slabljenje simptoma. Prikazana je efikasnost u detekciji lezija (100%) i tretiranju tih lezija (87%). Zabilježeno je signifikantno poboljšanje ginekoloških, intestinalnih simptoma i kvalitete života, usprkos malim morfološkim modifikacijama lezija. U šestomjesečnom poslijeoperacijskom razdoblju nisu prijavljene veće komplikacije.<sup>35</sup>

*Barijeva klizma* je neinvazivna metoda korisna za procjenu proširenosti bolesti; radiološki nalaz DIE se sastoji od ekstrinzičnih masa koje komprimiraju lumen uz naboranost mukoze i

crijevnih striktura, pogotovo rektosigmoidnog spoja. Ograničenje ove metode je nemogućnost procjene udaljenosti lezija od analnog sfinktera<sup>2</sup>, što je važna informacija kod planiranja operacije.

*CT kolonoskopija* je novija metoda prikaza lezija, koja rezultira 3D virtualnim prikazom lumena crijeva što je veoma koristan model za prijeoperacijsko planiranje. CT je pretraga koja koristi ionizirajuće zračenje, medijan dijagnoze endometrioze je 25-30 godina<sup>2</sup>, što znači izlaganje mladih pacijentica akumulativno velikoj dozi zračenja ako se pretraga ponavlja. Pretraga ima osjetljivost i specifičnost od 98,7-100%.<sup>18</sup>

*Magnetska rezonanca* je metoda koja najbolje prikazuje mekotiivne strukture, lokalizaciju lezija i anatomske odnose<sup>2</sup> (udaljenost analnog sfinkter). Može detaljno prikazati lezije od 1 cm duboko unutar tkiva.<sup>15</sup> Magnet pokazuje mase većeg kontrasta ili hiperintenzivne fokuse na T1 snimkama ili T1 suprimiranog prikaza masnog tkiva, specifične za prikaz žarišta krvarenja i hiperintenzivnih šupljina nastalih zbog endometrioze. Na T2 snimkama noduli mogu biti prikazani kao hipointenzivne mase uz signal mišićnog sloja.<sup>4</sup> MRI nalazi zadovoljavajuće koreliraju sa Enzian klasifikacijom i omogućavaju precizno prijeoperacijsko određivanje stadija bolesti.<sup>19</sup>

*Rektosigmoidoskopija i kolonoskopija* se rijetko koriste u kliničkoj praksi jer je endometriozna tipično ekstrinzična i rijetko transmuralna bolest. Dobro se procjenjuje stenoza, striktura i eventualne retrakcije lumena zbog fibrozne reakcije ispod dubokog nodula, ali ne može potvrditi dijagnozu.

*Laparoskopija* ostaje standardna metoda dijagnosticiranja endometrioze. Aktivni endometrijski noduli izgledaju kao crvene, nabrane ili kao karakteristične tamno crveno-crne lezije rasipane peritoneumom. Inaktivne lezije izgledaju kao blijedi ožiljci. Inspekcijska laparoskopija može biti potkrijepljena biopsijom i zaključno definitivnom patohistološkom dijagnozom, jer čak 52% pacijentica s abdominalnom boli nemaju vidljivih endometrijskih depozita, ali na histološkom nalazu lezije su nađene duboko u tkivima.<sup>15</sup> Laparoskopija kao svaka operacija nosi svoje rizike, stoga ona nije dijagnostička metoda prvog izbora.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog pregleda i transvaginalnog ultrazvuka, koja se nadopunjuje magnetskom rezonancom ako se sumnja na manjkav nalaz UZV-a ili se očekuje kompleksni kirurški zahvat zbog lokacije, striktura ili blizine delikatnih živčano-žilnih struktura. Intraoperacijski se laparoskopski radi sekundarna procjena proširenosti i odlučuje kirurški pristup tom specifičnom patoanatomskom nalazu.

### 3. Terapija

#### 3.1. Hormonsko liječenje

Postoji određena skupina pacijentica sa DIE koja ima lakše podnošljiv spektar simptoma koje bi mogla uspješno držati pod kontrolom hormonska terapija bez mogućih komplikacija operacijskog zahvata<sup>22</sup>, ne govoreći o teškim simptomima subokluzije i okluzije kod kojih je operacija jedina racionalna opcija.<sup>20</sup> Napredak dijagnostičkih metoda je omogućio pouzdanu neinvazivnu dijagnostiku duboke intestinalne endometrioze bez potrebe za laparoskopskim i histološkim nalazom, time je otvorena mogućnost za pomak terapije prvog izbora sa kirurške na medikamentoznu. Postoje dva terapijska mehanizma kod hormonskog liječenja DIE; jedno lokalno, temeljeno na ekspresiji estrogenskih i progesteronskih receptora na individualnim lezijama, i jedno sistemsko, temeljeno na inhibiciji osovine hipotalamus-hipofiza-jajnik.<sup>6</sup> Lijekovi stvaraju hipoestrogeno stanje koje inducira atrofiju ektopičnog endometrija i omogućuju kontrolu bolnih simptoma reduciranjem intra- i peri-lezijske upale endometrijskih nodula,<sup>9</sup> te umanjenom produkcijom prostaglandina i citokina čime je smanjena stimulacija bolnih neurona. Terapija pokazuje djelovanje na endometrijsku i mišićnu komponentu nodula, ali ne i na opsežnu vezivnu komponentu što limitira korist liječenja.<sup>21</sup> Prekid terapije prati visoka stopa recidiva bolesti i povratak simptoma, jer pod utjecajem hormona se obnavlja aktivnost endometrijskih stanica, stoga je terapiju nužno uzimati kroz duže vrijeme.<sup>9</sup> Medikamentozno liječenje se uvodi kod simptomatskih pacijentica koje boluju od DIE s računanjem na mogućnost prelaska na operacijsko liječenje, u slučaju dijagnostički dokazane progresije bolesti usprkos hormonskoj terapiji. Supresija ovulacije se predlaže pacijenticama koje nisu kandidati za kirurško liječenje ili koje žele izbjeći operaciju. Hormonska supresija značajno umanjuje bol i gastrointestinalne simptome kod pacijentica sa stenozom < 60%.<sup>4</sup> Pacijentice sa iritativnim simptomima bolje odgovaraju na liječenje od onih s konstipacijskim simptomima.<sup>20</sup> Hormoni su posebno korisni za prevenciju recidiva bolesti nakon operacije. Ženama koje ne planiraju začeti odmah poslijeoperacijski može se ordinirati terapija za prevenciju ponovnog rasta zaostalih mikro-implantata. Nije uspostavljen neki optimalni hormonski režim za liječenje DIE. Terapijski principi uključuju naglasak na dugotrajnu hormonsku supresiju i minimalizaciju nuspojava, kako bi se održalo redovito uzimanje terapije. Progestini niske doze ili u kombinaciji sa oralnim kontraceptivima su generalno dobro tolerirani i terapija su prvog izbora zbog efikasnosti, minimalnih nuspojava i niske cijene.<sup>4</sup>

Dokazano je da postoji progesteronska rezistencija endometrijskih žarišta, što sprječava direktno djelovanje na lezije, ali sistemski učinak progesterona na supresiju ovulacije rezultira hipoestrogenim miljeom koji privremeno zaustavi progresiju bolesti.<sup>23</sup>

*Estrogen-progestini i progestini.* Podatci prikupljeni u istraživanju Vercellini i suradnika<sup>24</sup> pokazali su da progestini u monoterapiji i kombinirani sa estrogenima niske doze umanjuju dismenoreju, dispareuniju i disheziju.<sup>4</sup> Ferrero i sur.<sup>25</sup> su uspoređivali istu dozu NETA (2.5mg/d) kombiniranu sa letrozolom (2.5 mg/d; n=41) sa NETA u monoterapiji (2.5 mg/d; n=41). Kombinirana terapija je ublažila nemenstrualnu bol i duboku dispareuniju uspješnije od monoterapije, ali zanimljivo, zadovoljstvo sa terapijom na kraju 6 mjeseci je bilo slično (56% i 63%) zbog češćih nuspojava u prvoj grupi.<sup>4</sup> Dugoročna efikasnost NETA je potvrđena u retrospektivnom kohortnom istraživanju u kojem su praćene 103 pacijentice sa rektovaginalnom endometriozom kroz 5 godina. Finalno, 16 sudionica je prekinulo terapiju zbog nuspojava. Sveukupno 69% sudionica koje su dovršile studiju su bile zadovoljne dugotrajnom NETA terapijom. Duboka dispareunija i dishezija su se poboljšale već pri jednogodišnjoj evaluaciji. Neočekivano, promjer nodula se povećao kod 7 pacijentica usprkos NETA terapiji.<sup>26</sup> Dienogest je dokazano jednako uspješan kao NETA, s udjelom nuspojava od 41% u terapijskoj skupini koja je uzimala dienogest i 55% u NETA skupini. NETA se pokazao efikasnijim, ali dienogest je bolje podnošljiv.<sup>27</sup> Levonorgestrel-IUD je korištena u 11 pacijentica godinu dana, blaga dispareunija je bila prisutna kod 5 pacijentica na kraju studije. IUD ne inhibira ovulaciju, stoga nije efikasan u zaustavljanju rasta i rekurencije endometrijskih nodula.<sup>8</sup>

*Danazolom* je vaginalno liječena skupina od 21 žene s rektovaginalnom endometriozom, dozom od 200mg/d kroz 12 mjeseci. Dispareunija, dismenoreja, dishezija i bol u zdjelici nestali su poslije 6 mjeseci liječenja. Volumen plakova se smanjio sa prosječnih 3.1 ml na 1.2 ml nakon godine dana. Četiri žene su se žalile na vaginalnu iritaciju tijekom prvog mjeseca terapije. Sve žene su imale redovite menstruacije kroz razdoblje praćenja.<sup>8</sup>

*GnRH agonisti* se koriste kao dodatna terapija uz noretindron, ako nema odgovora u monoterapiji.<sup>4</sup> Leuprorelid acetat je u mjesečnoj 3.75 mg depo formulaciji korišten u prospektivnom istraživanju kroz 6 mjeseci. Od 15 pacijentica, 13 je prijavilo poboljšanje srednje teških bolnih simptoma, prestankom terapije došlo je do povratka simptoma. Neuspjeh ove terapije je 87%,<sup>8</sup> i potrebna je promjena terapije. Prekomjerna upotreba GnRH agonista je

često ograničena nuspojavama, najčešće vazomotoričkim simptomima i smanjenjem mineralne gustoće kosti ako se koriste više od 6 mjeseci.

*GnRH antagonisti* sprečavaju vezanje endogenog GnRH na svoje receptore u hipofizi. Titriranjem doze GnRH antagonista je moguće modulirati inhibiciju ovarijske sinteze estradiola. Provedeno je istraživanje koje potvrđuje djelovanje elagolixa, oralnog ne-peptidnog GnRH antagonista, na smanjenje bolnih simptoma. Nažalost, zamijećen je učinak na demineralizaciju kosti ovisnu o dozi<sup>8</sup> i utjecaj dugotrajne terapije nije još poznat zbog manjka istraživanja.

*Inhibitor aromataze* letrozol (2.5 mg/d) je korišten u kombinaciji sa NETA (2,5 mg/d) i u drugoj skupini sa triptorelinom (11.25 mg/d) za prevenciju stimulacije jajnika, kod 35 žena. Poslije 6 mjeseci terapije, 65% u NETA skupini za razliku od 22% u triptorelin skupini. Nema signifikantne razlike između skupina u olakšavanju simptoma. Prekid terapije zbog nuspojava bio je rijedak u progestin skupini, dok je u GnRH skupini bio čest. Nije dokazana veća efikasnost kod dodavanja inhibitora aromataze osnovnoj terapiji, ali vidljiv je porast u pojavi nuspojava kod njihova uključivanja u liječenje.<sup>8</sup>

Zaključno se može reći da kada su lezije smještene iznad mezo-rektuma, hormonska terapija ne dolazi u obzir ako je stupanj stenoze > 60%, ako lezija zahvaća > 50% cirkumferencije crijeva ili ako su najveći noduli > 3cm. Hormonska terapija nije alternativa operacijskom liječenju u pacijenata sa teškim subokluzivnim simptomima, hidroureterom i lezijama >5cm. Žene koje imaju želju začeti u bliskoj budućnosti, potrebno je informirati da svi dostupni lijekovi interferiraju s ovulacijom i da postoji mogućnost za nastajanje opstrukcije i perforacije crijeva za vrijeme IVF-a ili tijekom trudnoće. Rizik za crijevnu opstrukciju je 1-2%. Ako pacijentica nema indikacije za kirurško liječenje prema gore navedenim kriterijima, potrebno ju je informirati o rizicima i efikasnosti hormonskog i kirurškog liječenja. Poslije operacije je najčešće ponovno nužno uzimati hormonsku terapiju zbog prevencije recidiva, a iznosi 50% u 5 godina. Kandidatkinje za hormonsku terapiju moraju biti spremne na amenoreju, dugotrajno uzimanje terapije, fiziološku menopauzu, mogući nastanak opstrukcije i kirurški zahvat. Kirurški zahvat će biti potreban kod 1 od 3 žene kod kojih hormonska terapija nije bila djelotvorna.<sup>9</sup> Potrebno je periodički pregledavati veličinu intestinalnih lezija posebno sigme i rektosigmoidnog spoja, s ciljem da se prepozna progresija rasta nodula čak i ako su simptomi smanjenog intenziteta.<sup>6</sup> Terapija prvog izbora je estrogen-progestin kombinacija niske doze (etinil-estradiol 0.015-0.020 mg; estradiol 1.5 mg) cikličnog uzimanja. Ako su simptomi



perzistentni navedena terapija se uzima kontinuirano. U slučaju izostanka djelovanja lijekova, terapija druge linije je noretindron acetat 2.5-5 mg/die, koji je terapija prvog izbora kod DIE lezija većeg promjera i dublje infiltracije za koje se sumnja da će progredirati (visoko rizične lezije).<sup>8</sup> Razlozi za neuspješno liječenje su: nedjelotvornost u smanjenju bolova, netolerirajuće nuspojave kao što su iregularna krvarenja, debljanje, sniženje libida i glavobolja. Kontraindikacije za hormonsko liječenje su hipertenzija, migrene s aurom, depresija i venska tromboza.<sup>9</sup> U trećine žena na progesteronskoj terapiji se javlja povremeno krvarenje. Prestanak uzimanja progestina na tjedan dana će prekinuti probojno krvarenje i spotting. Incidenciju iznenadnih i bolnih epizoda krvarenja je moguće umanjiti početnom terapijom GnRH agonista od nekoliko mjeseci i zatim prebacivanjem na oralne progesterone.<sup>6</sup>

### 3.2. Kirurško liječenje

Svrha operacije endometrioze je dobiti dobre dugoročne ishode u olakšanju boli, plodnosti i uz održavanje funkcije zahvaćenog organa.<sup>2</sup> Intestinalna endometrioza mora često biti liječena multidisciplinarnim timom u kojem su ginekološki i abdominalni kirurg dobro upoznat sa operacijskim liječenjem endometrioze.<sup>4</sup> Laparoskopski pristup je zamijenio laparotomiju, jer minimalno invazivni pristup rezultira manjim gubitkom krvi, kraćim boravkom u bolnici i manjim poslijeoperacijskim komplikacijama.<sup>4</sup>

Kirurški pristup se svrstava u tri kategorije: shaving ekscizija, diskoidna resekcija i segmentalna resekcija. Primarni cilj je osigurati potpuno odstranjenje endometriotičnih lezija u crijevu. Radikalniji pristupi postižu niže stope recidiva, ali je veći rizik duljeg oporavka i komplikacija.<sup>4</sup> Studije su pokazale da ekscizija DIE popravlja ne samo bolne simptome, već i kvalitetu života i seksualnu funkciju. Analizirani su poslijeoperativni rezultati 1889 segmentalnih resekcija i olakšanje boli je postignuto u 71.4% - 93.6% žena. Recidiv simptoma je bio u 10% - 50% pacijentica poslije 2-5 godina. Široki raspon je vjerojatno posljedica nejasne definicije.<sup>28</sup> Radikalno liječenje serozne lezije bez duboke infiltracije nije opravdano. Superficialne endometrijske lezije mogu biti liječene kirurškom shaving tehnikom ili eventualno diskoidnom ekscizijom. Radikalne resekcije i diskoidna ekscizija nose veće šanse za nastanak komplikacija.<sup>4</sup> Agresivne resekcije zahtijevaju opsežnu disekciju retrorektalnog prostora, gdje su lokalizirani brojni vaskularni, simpatički i parasimpatički snopovi, uključujući splanhničke živce, gornji i donji hipogastrični pleksus. Ozljede tih struktura

uzrokuju kratkotrajne i dugotrajne morbiditete kao što su stenoza crijeva, ishemija sa formacijom fistula, teški zatvor i retencija urina.<sup>2</sup> U drugim dijelovima crijeva kao što je ileocekalna valvula, tehnike potpune ekscizije nose manje rizike i češće su indicirane zbog boljih rezultata. Čak i poslije radikalne segmentalne resekcije, pronađene su okultne mikroskopske endometriotične lezije u 15% resekcijskih uzoraka.<sup>4</sup> Pretpostavljeni viši rizik recidiva bolesti vezan uz konzervativniju operaciju, mogao bi biti nadmašen navodno višim rizikom poslijeoperacijske disfunkcije crijeva nakon segmentalne resekcije.<sup>29</sup> Stopa recidiva nije više valjani argument za izbor pojedine kirurške strategije, pogotovo kod žena koje uzimaju poslijeoperacijsku preventivnu hormonsku terapiju. Hormonska terapija je predložena kod žena koje ne planiraju začeti poslije segmentalne resekcije i kod konzervativnih metoda. U retrospektivnom istraživanju sudjelovalo je 500 pacijentica sa DIE, od toga 204 s rektalnim nodulima liječenih shaving tehnikom. Recidiv je bio nizak u pacijentica koje su uzimale progesterin (1%) i u žena koje su prekinule terapiju i ubrzo zatrudnile (2%), za razliku od žena koje su samo prekinule terapiju (20%).<sup>7</sup> Konzervativne tehnike shavinga i diskoidne ekscizije ne zahtijevaju mobilizaciju kolona ni mezorektuma. Kod shavinga su očuvane senzitivne i motoričke funkcije crijeva, uz manju bolnost i probavne tegobe. Diskoidna ekscizija laparoskopski ili transanalnim staplerom, rezultira polukružnim šavovima koji će manje vjerojatno uzrokovati stenozu. Kod operacija u samom rektumu te tehnike neće smanjiti volumen ampule i uzrokovati smetnje defekacije.<sup>29</sup> Odluka o izboru kirurške tehnike mora biti donesena na temelju anatomske zahvaćenosti i simptoma s ciljem izbjegavanja neopotrebnog opsežne resekcije.<sup>9</sup> Glavni cilj operacije je smanjiti bol, prevenirati recidiv, formiranje poslijeoperacijskih priraslica te poboljšati plodnost. Važno je kompletno odstraniti sve implantate i sačuvati normalno tkivo.<sup>2</sup>

*Shaving ekscizija* je naziv za odstranjenje lezija sloj po sloj, sve dok se ne dođe do zdravog podležućeg tkiva. Smatra se najkonzervativnijim kirurškim pristupom intestinalne endometrioze. Shaving tehnika bi trebala biti indicirana ako DIE lezija ne zahvaća intestinalnu stijenku dublje od mišićnog sloja.<sup>2</sup> Shaving ekscizija može biti napravljena ablacijom ili resekcijom invazivnog i fibrotičnog endometriotičnog implantata što površnije moguće, bez ulaska u lumen crijeva. Cilj je izrezati sve ili bar većinu lezije, uz očuvanje crijevne sluznice i mišićnog sloja crijeva. Tako se održava integritet crijeva i uspostavlja normalna mektočivna anatomska struktura, koja je bila izobličena bolešću. Kod invazivnijih lezija moguće je odstranjenje svih slojeva crijeva, osim mukoze koja ostaje intaktna (mucosal skinning). Na kraju zahvata defekt crijeva se zašije. Ovisno o dubini lezije, kako bi se smanjio rizik

poslijeoperacijske perforacije, potrebno je postaviti šavove ako je dio mišićnog sloja prerezan. Intraoperacijskom instilacijom modrila i testom curenja zraka se provjerava postojanje slučajnog oštećenja crijeva. Dugotrajni rezultati poslije shavinga su povoljni i incidencija komplikacija je najniža od svih kirurških opcija. Na kraju petogodišnjeg praćenja od 174 pacijentice, u 162 (93%) je postignuto umjereno do kompletno ublažavanje boli.<sup>4</sup> Donnez i sur. je proveo retrospektivnu analizu 3298 opisanih operacija duboke rektovaginalne endometrioze, od kojih samo 1% nije operirano shaving tehnikom. Stopa komplikacija je niska, s jednim slučajem perforacije, tri slučaja ozljede uretera i jedan slučaj peritonitisa.<sup>30</sup> U studiji Roman i sur. su dokazani odlični rezultati, stopa recidiva od 4% i 65.4% uspješnih.<sup>31</sup>

*Diskoidna ekscizija* je prisutna kao kirurška opcija od kasnih 80ih, podrazumijeva eksciziju pune debljine stijenke crijeva. Ekscizija nodula se radi staplerom, elektrokauterom ili CO<sub>2</sub> laserom, nakon laparoskopske mobilizacije crijeva. Stijenka crijeva se zatim laparoskopski zašije u transverznoj aksijalnoj ravnini kako bi se izbjegla potencijalna striktura lumena. Noduli koji su manji od 3 cm u promjeru, zahvaćaju manje od 1/3 cirkumferencije stijenke i smješteni su niže u crijevu, mogu biti liječeni transanalno cirkularnim staplerom, koji izreže zahvaćeni komad stijenke.<sup>2</sup> Disk ekscizija daje dobre rezultate i uzrokuje manje komplikacija od segmentalne resekcije, ali veće od shaving tehnike.<sup>4</sup> Diskoidnom resekcijom se operiraju pojedinačni čvorovi, manji od 3 cm, koji infiltriraju stijenku dublje od mišićnog sloja i zahvaćaju manje od 1/3 cirkumferencije stijenke.<sup>2</sup> Povrat simptoma koji zahtijevaju reoperaciju su 13.3% kod disk ekscizije, a 27.6% kod shaving tehnike.<sup>4</sup> Razlog tome je da u 40% slučajeva poslije disk ekscizije postoje rezidualni mikroskopski implantati.<sup>29</sup> U jedno istraživanje su uključene 141 žena sa DIE koje su liječene disk ekscizijom. Nije bilo slučajeva konverzije u laparotomiju, poslijeoperacijskog nastanka rektovaginalnih fistula, oštećenja uretera, perforacije i apscesa. Gastrointestinalni i bolni simptomi su se popravili do kraja prvog poslijeoperacijskog mjeseca u 87% žena.<sup>32</sup>

*Segmentalna resekcija* je u literaturi prisutna od 1907. godine i ima najveću masu podataka o poslijeoperacijskim rezultatima. Ovaj kirurški pristup uključuje kompletnu resekciju segmenta crijeva zahvaćenog endometriozom s reanastomozom. Segmentalna resekcija je indicirana kod velikih, cirkumferentnih, obstruktivnih ili multifokalnih lezija. Segmentalnu resekciju se koristi kod lezija većih od 3 cm. Poslije resekcije se obavlja primarna end-to-end ili side-to-side anastomoza, sa ili bez protektivne ileostome (ovisno o udaljenosti lezije od analnog sfinktera).<sup>2,4</sup> Udaljenost lezije od analnog ruba je važna za planiranje operacije, može se odrediti TVUS-om ili MRI-om zdjelice s većom točnošću. Važno je imati na umu činjenicu

da što je niža resekcija, to je teže postići dobro vaskulariziranu anastomozu bez napetosti. Zbog toga anastomoze na udaljenosti < 6cm od analnog ruba su povezane sa većim rizikom za dehiscenciju šavova. Protektivna privremena kolostoma je potrebna kod 10-14% niskih resekcija.<sup>9</sup>

U gotovo 70% slučajeva, uz intestinalne endometriotične lezije istovremeno postoji DIE na drugim lokacijama, tako da se ponekad rade kombinirane operacije probavnog sustava i vagine, mokraćnog sustava ili ligamenata. Isto tako za vrijeme operacije kirurg treba pregledati uterus, uterosakralne ligamente, zdjelični peritoneum, jajnike i uretere uz potencijalno postojanje još nedijagnosticiranih lezija na drugim lokacijama.

Multidisciplinarni pristup se predlaže zbog što pravilnijeg kirurškog liječenja. Suradnja ginekoloških kirurga, urologa i abdominalnih kirurga omogućuje sveobuhvatnu stručnu kiruršku terapiju slučaja, koji će posljedično tome imati manji rizik za razvoj komplikacija, kraći ostanak u bolnici i brži oporavak.<sup>2</sup> Razvoj komplikacija kod segmentalne resekcije je vezan uz lokaciju. Usprkos komplikacijama resekcija je glavna procedura kod proširenih lezija i pogotovo žena koje su neuspješno liječene disk ekscizijom i shaving tehnikom, za koje je to zadnja opcija za izlječenje. De Cicco et al. je zabilježio kompletni prestanak bolnih simptoma kod 81% (11/135) žena liječenih segmentalnom resekcijom.<sup>33</sup> U jednoj studiji dokazane su visoke stope uspješnog olakšanja boli kod sve tri kirurške tehnike: 80% (74/93) nakon shaving tehnike, 95% (36/38) nakon diskoidne ekscizije i 89% (42/47) nakon segmentalne resekcije.<sup>4</sup> Važno je postaviti jasne kriterije po kojim se odlučuje kirurška tehnika za pojedini radiološki nalaz. Segmentalna resekcija ima svoje mjesto u terapiji DIE probavnog sustava jer jednostavno postoje lezije koje nisu primjerene za konzervativnije tehnike prema gore navedenim indikacijama. Pojavljivanje funkcionalnih komplikacija urinarnog i probavnog sustava ovisi o kirurškoj tehnici koja se primjenjuje s naglaskom na očuvanje lokalnih živčanih spletova. DIE može zahvatiti superiorni i inferiorni hipogastrični plexus, simpatičke i parasimpatičke snopove. Disrupcija ovih struktura tijekom operacije može uzrokovati reproduktivne, genitourinarne, gastrointestinalne simptome i pogoršati postoperacijsku kvalitetu života. Poremećaji urinarnog sustava poslije operacije su 19.5% zbog prekida živčanih plexusa, pogotovo hipogastričnog. Nerve-sparing tehnike se koriste kako bi se održala seksualna funkcija i funkcija crijeva i mjehura. Prisutno je više novih tehnika: Tokyo metoda (preparacija pelvičnog splahnhičkog živca unutar kardinalnog ligamenta), Kockeova tehnika (prikazivanje perifernih živaca pomoću liposukcije, kako bi se minimaliziralo oštećenje plexusa) i Possoverova tehnika (identifikacija živaca korištenjem elektrostimulacije). Usprkos tim tehnikama, kod proširene bolesti veće je zahvaćanje živčanih

struktura, što onemogućuje poštedu živaca. Odluka o korištenju pojedine kirurške tehnike ovisi o lokalizaciji lezija, a ponekad je neizbježno učiniti resekciju retrorektalnog prostora i lateralnog zida zdjelice. Takve ozljede uzrokuju dugotrajnu autonomnu disfunkciju crijeva i mjehura, zbog čega su nekad nužne trajne kolostome i samokateterizacije. Poslije resekcija retrorektalnog prostora češće je nastajanje fistula, striktura anastomoza koje zahtjevaju dilataciju, teškog rektalnog krvarenja koje zahtjeva transfuziju i popuštanje anastomoze.<sup>4</sup>

*Lezije iznad sigmoidnog kolona* se diseciraju bez disrupcije retroperitonealnog prostora, te je rizik ozljede živčanih i vaskularnih pleksusa nizak. Zbog toga je moguće obavljanje diskoidne i segmentalne resekcije bez većih komplikacija. Disekcija bi se trebala raditi na antimezenteričnoj površini crijeva kako bi se sačuvali pleksusi u samom mezenteriju. Segmentalna resekcija sa nenapetom anastomozom se preferira kod multifokalnih lezija > 3cm i onih koje zahvaćaju >1/3 cirkumference u crijevu iznad sigmoidnog kolona. Za lezije distalnog tankog crijeva, desnog hemikolona i apendiksa je preporučena segmentalna resekcija zbog jednostavnosti operacije i niskog rizika za neurovaskularno oštećenje.<sup>4</sup> Apendektomija se može elektivno napraviti za vrijeme laparoskopske operacije, čak i ako ne postoji vidljiva zahvaćenost, zbog visoke incidencije okultne apendikularne endometrioze.<sup>34</sup>

*Lezije sigmoidnog kolona* se diseciraju pažljivo sa što manjim ulaskom u rektorektalni prostor, što je neizbježno ako se želi postići dostatna lateralna mobilizacija crijeva. Segmentalna i diskoidna resekcija u tom području su povezane s većim rizikom za nastajanje komplikacija anastomoze i autonomne disfunkcije, zbog toga se u sigmoidnom crijevu koristi shaving tehnika kad god je to moguće. Važna je preoperacijska procjena dubine zahvaćanja stijenke i osiguravanje defekata stijenke šavovima. Ako kirurg procijeni da konzervativna tehnika neće biti dovoljna, može se napraviti diskoidna ekscizija kod lezija < 3cm i zahvaćanjem < 1/3 stijenke, a segmentalna kod lezija > 3 cm, lezija koje zahvaćaju > 2/3 cirkumferencije ili kod prisutnosti opstrukcije.

*Lezije duž rektuma* se mogu liječiti svim navedenim tehnikama. Kod površnih lezija je poželjno koristiti shaving tehniku. Shaving tehnikom se izrezuje što je moguće više zahvaćene stijenke bez kompromitacije lumena i lateralne disekcije. Nema dokaza da koristi segmentalne resekcije nadilaze rizike na ovom segmentu crijeva. Agresivne kirurške tehnike bliže od 5-8 cm od analnog ruba nose rizik komplikacije anastomoze. Ovim niskim lezijama je nemoguće pristupiti linearnim staplerom, pa je u tim slučajevima segmentalna resekcija zamijenjena transanalnom diskoidnom resekcijom. U veoma rijetkim slučajevima niske rektalne opstrukcije indicirana je segmentalna resekcija s formiranjem stome.<sup>4</sup>

*Bilateralna salpingo-ooforektomija sa ili bez histerektomije* je moguća terapija za žene sa zahvaćanjem navedenih organa i nepostojećim planovima za daljnju reprodukciju. To su kurativne operacije, koje svejedno zahtijevaju zamjensku hormonsku terapiju zbog značajnih simptoma inducirane menopauze. Hormoni mogu aktivirati rezidualnu bolest, ali šansa za to je manja kod kombiniranih estrogensko-progestinskih preparata.<sup>15</sup>

*Poslijeoperacijska terapija DIE.* Antibiotici trebaju biti dani u jednoj injekciji kada nije bilo lezije stijenke crijeva, a kod resekcija pune debljine potrebno je 7 dana antibiotske terapije. Poslije resekcije je potrebno ograničiti oralni unos hrane 4-7 dana. Kontrolni pregledi su važan dio poslijeoperacijskog praćenja kako bi se rano posumnjalo na komplikaciju, krvarenje, infekcije i perforacije.<sup>2</sup>

### 3.3. Komplikacije kirurškog liječenja

Komplikacije su realnost svih operacija, pogotovo onih kompleksnih. Prilikom prijeoperacijskog planiranja, pacijent mora biti dobro informiran o operacijskim rizicima i mogućim dugotrajnim funkcionalnim disfunkcijama. Potencijalne perioperacijske komplikacije uključuju strikture, opstrukcije, infekcije, perforacije, fistule, popuštanje anastomoza i krvarenja. Pravilnom kirurškom tehnikom dobije se dobro vaskularizirana, nenapeta anastomoza koja ima minimalne rizike za nastanak popuštanja.<sup>4</sup> Konzervativnije procedure imaju niske stope morbiditeta i urinarno/intestinalnih postoperativnih komplikacija za razliku od radikalnijih pristupa, ali veću stopu recidiva zbog rezidualnih mikroskopskih endometriotičnih lezija. Jedna od češćih komplikacija je popuštanje anastomoze koje prati nastajanje rektovaginalnih fistula. Popuštanje nastaje češće što je resekcija bliža analnom sfinkteru.<sup>2</sup> Ako se sumnja na popuštanje anastomoze ili perforaciju, radi se CT ili irigografija, uz kontrolu leukocita i CRP-a. Čak i u slučajevima urednog CT-a potrebno je uvesti antibiotike širokog spektra na temelju kliničke slike, što je u nekim slučajevima dovoljno da zatvori malenu pukotinu. U slučajevima kada se stanje ne popravlja ili su pacijenti septični potrebna je laparoskopija drugog pogleda i postavljanje privremene stome, ako nije moguća reparacija anastomoze.<sup>4</sup> Ako se intraoperacijski sumnja na neuspješnost anastomoze, može se napraviti protektivna ileostoma. Rektovaginalne fistule nastaju češće kada su za vrijeme operacije otvoren lumen i rektuma i vagine. Odvojene operacije vagine i crijeva će smanjit rizik za nastanak fistula.<sup>2</sup> Fistule se mogu liječiti konzervativno kod inače zdravih žena bez simptoma

i povišene temperature. Konzervativnu terapiju čine antidijaroici i antibiotici širokog spektra ako postoji sumnja na upalu. Kod perzistencije fistule > 3-6 mjeseci potrebna je operacija korištenjem autolognog tkivnog grafta za zatvaranje fistule ili ileostoma uz resekciju kod recidivirajućih fistula.<sup>4</sup> Nekoliko faktora je povezano sa stopama recidiva: pozitivni resekcijski rubovi, pretilost i viša dob. Široka resekcija je potvrđeno najvažniji faktor u prevenciji recidiva.

#### **4. Zaključak**

Duboka infiltrirajuća endometriozna crijeva se prezentira različitim kliničkim slikama i često bude nedijagnosticirana ili preagresivno liječena. Endometriozu probavnog sustava se može primijetiti za vrijeme drugog operacijskog zahvata. Na nju se posumnja kod premenopauzalnih pacijentica koje pate od dismenoreje, napuhnutosti, dispareunije, dishezije i krvi u stolici. Endometriozna se može liječiti hormonskom terapijom selekcijom pacijentica sa slabijim simptomima koje ne planiraju trudnoću i kad smo sigurni da ne postoji opstrukcija. U simptomatskih pacijentica koje ne zadovoljavaju kriterije za hormonsko liječenje i one u kojih hormonska terapija nije bila uspješna, koristi se kirurška terapija uz multidisciplinarni pristup. Lezije u gornjem crijevu se liječe segmentalnim resekcijama i disk ekscizijama zbog manjeg rizika za komplikacije. Lezije ispod sigmoidnog kolona se liječe shaving ekscizijom kako bi se izbjegla lateralna mobilizacija crijeva i disekcija retrorektalnog prostora koja uzrokuje funkcionalne poremećaje crijeva i mjehura. Pacijentici je potrebno prilagoditi zahvat uz mogućnost što manjeg radikaliteta tijekom resekcije endometriotičnih promjena. Napretkom minimalno invazivnih pristupa omogućuje se liječenje DIE sa što manje polijeoperacijskih komplikacija, dugotrajnim olakšanjem simptoma, niskim stopama recidiva i poboljšanjem kvalitete života.

## 5. *Literatura*

1. Erdem S., Imoboden S. MD., Papadia A. MD PhD, Lanz S. MD, Mueller M.D. MD, Gloor B. MD, Worni M. MD M.H.S., Functional Outcomes After Rectal Resection for Deep Infiltrating Pelvic Endometriosis: Long-term Results: retrospektivno istraživanje, *Dis Colon Rectum* 2018; 61: 00–00.
2. Laganà A. S., Vitale S.G., Trovato M.A., Palmara V. I., Rapisarda A. M. C., Granese R., Sturlese E., De Dominicis R., Alecci S., Padula F., Chiofalo B., Grasso R., Cignini P., D'Amico P., Triolo O., Full-Thickness Excision versus Shaving by Laparoscopy for Intestinal Deep Infiltrating Endometriosis: Rationale and Potential Treatment Options, *BioMed Research International*, Volume 2016, Article ID 3617179.
3. Puppo A. MD, Olearo E. MD, Andrea Gattolin A. MD, Rimonda R. MD, Novelli A. MD, Ceccaroni M. MD, PhD, Intraoperative Ultrasound for Bowel Deep Infiltrating Endometriosis: preliminaro izvješće, *J Ultrasound Med* 2020; 9999:1–9.
4. Nezhat C. MD, FACOG, FACS, Li A. MD, Falik R. MD, Copeland D. MD, Razavi G. M. Md., Shakib A. BS, Mihailide C. BA, Bamford H. BA., DiFrancesco L. MD, Tazuke S. MD, Ghanouni P. MD, Homero Rivas, MD, FACS; Nezhat A., MD, FACOG; Q1, Nezhat C. MD, FACOG, FACS; Nezhat F. MD, FACOG, FACS, Bowel endometriosis: diagnosis and management, *ajog*.2017.09.023.
5. Bray-Beraldo F., Gomes Pereira A.M. , Gazzo C., Santos M. P., Guedes Coelho Lopes R., Surgical Treatment of Intestinal Endometriosis: Outcomes of Three Different Techniques, prospektivno kohortno istraživanje, 2018. 0100-7203.
6. Vercellini P. MD, Sergenti G. MD, Buggio L. MD, Frattaruolo M. P. MD, Dridi D. MD, Berlanda N. MD, Advances in the medical management of bowel endometriosis, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.004
7. Roman H., Vassilief M., Gourcerol G. Savoye G., Leroi A.M., Marpeau L., Michot F. and Tuech J-J, Surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum: pleading for a symptom-guided approach, *Human Reproduction*, Vol.26, No.2 pp. 274–281, 2011
8. Vercellini P. MD, Buggio L. M.D., Somigliana E. M.D., Role of medical therapy in the management of deep rectovaginal endometriosis, [www.fertstertdialog.com/users/16110-fertility-and-sterility/posts/19832-24680](http://www.fertstertdialog.com/users/16110-fertility-and-sterility/posts/19832-24680)
9. Berlanda N., Somigliana E., Frattaruolo M. P., Buggio L., Dridi D., Vercellini P., Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician?, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.513> 0301-2115.



10. Minelli L, Fanfani F, Fagotti A, Ruffo G, Ceccaroni M, Mereu L. Laparoscopic colorectal resection for bowel endometriosis: feasibility, complications, and clinical outcome, *Arch Surg* 2009;144:234–9.
11. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Tozzi L, Raffaelli R. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis of the rectovaginal septum. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183:1462–1467.
12. Remorgida V, Ragni N, Ferrero S, Anserini P, Torelli P, Fulcheri E. How complete is full thickness disc resection of bowel endometriotic lesions? A prospective surgical and histological study, *Hum Reprod.* 2005; 20:2317–2320.
13. Chapron C., Fauconnier A., Dubuisson J-B., Barakat H., Vieira M., and Bréart G., Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease, *Human Reproduction*, vol. 18, no. 4, pp. 760–766, 2003
14. Lafay Pillet M. C., Huchon C., Santulli P., Borghese B., Chapron C. and Fauconnier A., A clinical score can predict associated deep infiltrating endometriosis before surgery for an endometrioma, *Human Reproduction*, vol. 29, no. 8, pp. 1666–1676, 2014.
15. Magowan B. A., Owen P., Thomson A., *Clinical obstetrics & gynaecology*, Fourth edition 2019 Elsevier Limited.
16. Bazot M. MD and Daraï E. MD., Ph.D., Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques, *Fertil Steril* 2017;108:886–94.
17. Kaufman L. C., Smyrk T. C., Levy M. J., Enders F. T., and Oxentenko A. S., Symptomatic intestinal endometriosis requiring surgical resection: clinical presentation and preoperative diagnosis, *American Journal of Gastroenterology*, vol. 106, no. 7, pp.1325–1332, 2011.
18. Biscaldi E, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Remorgida V, Rollandi GA., Multislice CT enteroclysis in the diagnosis of bowel endometriosis. *Eur Radiol* 2007; 17:211–9.
19. Di Paola V, Manfredi R, Castelli F, Negrelli R, Mehrabi S, Pozzi Mucelli R., Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score. *Eur J Radiol* 2015; 84:568–74.
20. Vercellini P., Buggio L., Borghi A., Monti E., Gattei U., Frattaruolo M. P., Medical treatment in the management of deep endometriosis infiltrating the proximal rectum and sigmoid colon: a comprehensive literature review, *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; <https://doi.org/10.1111/aogs.13328>.
21. Abrao MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C., Deep endometriosis infiltrating the rectosigmoid: critical factors to consider before management, *Hum Reprod Update.* 2015; 21:329–39.
22. Egekvist A. G., Marinovskij E., Forman A., Kesmodel U. S., Graumann O., Seyer-Hansen M., Conservative treatment of rectosigmoid endometriosis: A prospective study, *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:1139–1147.
23. Vercellini P, Vigano P, Buggio L, Barbara G, Somigliana E., Progesterone receptor status predicts response to progestin therapy in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:2147e8. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02494>.

24. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate, *Fertil Steril* 2005;84:1375-87.
25. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V., Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis, *Hum Reprod* 2009;24:3033–41.
26. Morotti M, Venturini PL, Biscaldi E, Racca A, Calanni L, Vellone VG, et al. Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 213:4–10.
27. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study, *Fertil Steril* 2016; 105:734-43.
28. Ota Y., Andou M., Ota I, Laparoscopic surgery with urinary tract reconstruction and bowel endometriosis resection for deep infiltrating endometriosis, *Asian J Endosc Surg* ISSN 1758-5902
29. Darwish B., Roman H., Surgical Treatment of Deep Infiltrating Rectal Endometriosis: In favor of less aggressive surgery, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2016), doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.189.
30. Donnez J., Jadoul P., Colette S., Luyckx M., Squifflet J., Donnez O., Deep rectovaginal endometriotic nodules: perioperative complications from a series of 3,298 patients operated on by the shaving technique. *Gynecol Surg* 2013;10:31-40.
31. Roman H., Moatassim-Drissa S., Marty N., Rectal shaving for deep endometriosis infiltrating the rectum: a 5-year continuous retrospective series. *Fertil Steril* 2016;106: 143845.e2.
32. Nezhat C., Hajhosseini B., King L.P., Laparoscopic management of bowel endometriosis: predictors of severe disease and recurrence, *JSLs* 2011;15:431-8.
33. De Cicco C., Corona R., Schonman R., Mailova K., Ussia A., Koninckx P., Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review, *BJOG* 2011;118:285-91.
34. Gustofson R.L., Kim N., Liu S., Stratton P., Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 86:298-303.
35. Philip C. A. MD-MSc, Warembourg S. MD, Dairien M. MD, Lefevre C. MD, Gelet A. MD, Chavrier F. PhD, Guillen N. PEs, Tonoli H. PhD, Maissiat E. MD, Lafon E. PhD, Dubernard G. MD-PhD, Transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the management of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis: results of phase I clinical trial, doi:10.1002/uog.21937

## 6. Životopis

Osobni podaci;

Ime i prezime: Ivona Novosel

Datum i mjesto rođenja; 4.5.1996., Zagreb, Republika Hrvatska

Obrazovanje:

2003 – 2007. Područna osnovna škola Stupnik, Gornji Stupnik

2007 – 2011. Osnovna škola Lučko, Lučko

2011 – 2015. X. gimnazija „ Ivan Supek“, Zagreb

2015 – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Znanja i vještine:

Odlično vladanje engleskim jezikom u govoru i pismu; 2007 – 2012. „ Centar za strane jezike“, Demerje

Radno iskustvo:

2017. Pomaganje u realizaciji, volontiranje i sudjelovanje na poslijediplomskom tečaju stalnog medicinskog usavršavanje I. kategorije: „ Dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s epilepsijom“

2019. Pomaganje u realizaciji, volontiranje i sudjelovanje na poslijediplomskom tečaju stalnog medicinskog usavršavanje I. kategorije: „ Novosti u dijagnostici i liječenju epilepsije u žena“

2019. Rad u Cromedic – medical provider kao first aider na javnim i organiziranim okupljanjima

Edukacije:

2021. Seminar COVID 19 i Clostridioides difficile.

2021. Sudjelovanje na 37. Hrvatskoj proljetnoj pedijatrijskoj školi Split