



Abordagem atual da endometriose: implicações patogênicas e terapêuticas

Paulo Victor Santos Brito¹, Ruane Clemente Costa d'Oliveira¹, Evelyn Genielly Camilo Bezerra¹, Caroline Lavinias Lúcio da Silva¹, Priscila Wolbeck Jungermann¹, Lorena da Silva Santos¹, Marcos Antônio Gomes de Oliveira¹, Paulo Vytor Cardoso Nobre², Morgan da Silva Peixoto², Ana Carolina Dória de Melo³, Yasmin Vitória Sousa Gois³, Camila Andrade Brandão³

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A endometriose é uma condição caracterizada pela presença ectópica de tecido endometrial funcional, ou seja, semelhante ao endométrio, fora da cavidade uterina. Esses implantes podem ser encontrados em várias regiões da pelve, como os ovários, ligamentos uterossacos, peritônio pélvico e outros órgãos adjacentes. **Objetivo:** Avaliar a patogênese e o manejo da endometriose. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram os aspectos patogênicos e terapêuticos da endometriose, publicados entre 2012 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 26 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** O entendimento da patogênese da endometriose é essencial, a teoria mais reconhecida é a da menstruação retrógrada, outras teorias incluem a metaplasia celômica e os vestígios müllerianos. A interação inflamatória e angiogênica também é significativa. O manejo pode ser farmacológico ou cirúrgico, sendo que as opções farmacológicas variam desde antiinflamatórios, prostágenos até agonistas do GnRH. O tratamento cirúrgico, preferencialmente laparoscópico, é benéfico para casos de infertilidade, mas a preservação da função ovariana é crucial para mulheres que desejam engravidar. **Considerações:** A endometriose apresenta uma patogênese complexa com diversas teorias sobre sua origem, incluindo influências genéticas. O manejo envolve opções farmacológicas e cirúrgicas, com foco na redução dos níveis de estrogênio e no controle dos sintomas. Compreender esses mecanismos é crucial para desenvolver terapias mais eficazes e melhorar a qualidade de vida das pacientes.

Palavras-chave: endometriose; patogênese; tratamento; manejo.

Current approach to endometriosis: pathogenic and therapeutic implications

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a condition characterized by the ectopic presence of functional endometrial tissue, that is, similar to the endometrium, outside the uterine cavity. These implants can be found in various regions of the pelvis, such as the ovaries, uterosacral ligaments, pelvic peritoneum and other adjacent organs. **Objective:** To evaluate the pathogenesis and management of endometriosis. **Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the pathogenic and therapeutic aspects of endometriosis, published between 2012 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 26 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** Understanding the pathogenesis of endometriosis is essential, the most recognized theory is retrograde menstruation, other theories include coelomic metaplasia and Müllerian vestiges. The inflammatory and angiogenic interaction is also significant. Management can be pharmacological or surgical, with pharmacological options ranging from anti-inflammatories, progestins to GnRH agonists. Surgical treatment, preferably laparoscopic, is beneficial for cases of infertility, but preserving ovarian function is crucial for women who wish to become pregnant. **Considerations:** Endometriosis presents a complex pathogenesis with several theories about its origin, including genetic influences. Management involves pharmacological and surgical options, focusing on reducing estrogen levels and controlling symptoms. Understanding these mechanisms is crucial to developing more effective therapies and improving patients' quality of life.

Keywords: endometriosis; pathogenesis; treatment; management.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió . ²Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. ³Acadêmico de Medicina pela Universidade Tiradentes.

Dados da publicação: Artigo recebido em 28 de Fevereiro e publicado em 18 de Abril de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p1730-1742>

Autor correspondente: Paulo Victor Santos Brito (paulovsbrito@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A endometriose é uma síndrome clínica multifacetada e de natureza sistêmica, caracterizada pela presença de tecido análogo ao endométrio fora de sua localização anatômica habitual que reveste o útero, predominantemente localizado nas estruturas pélvicas e ocasionalmente em áreas remotas. Tal cenário exerce um impacto adverso na saúde reprodutiva e na qualidade de vida das pacientes, constituindo uma patologia frequente que afeta aproximadamente 6–10% da população feminina em idade fértil (Zondervan *et al*, 2020). A condição evolui ao longo dos ciclos menstruais, afetando diversos órgãos e resultando em lesões ginecológicas locais, além de desencadear distúrbios inflamatórios sistêmicos. A endometriose está correlacionada a uma ampla gama de manifestações, e sintomas típicos incluem dismenorreia, dispareunia, dor pélvica, disquezia e hematoquezia. Adicionalmente, é possível identificar lesões endometrióticas assintomáticas em quase metade das mulheres que procuram tratamento para infertilidade. A condição crônica de inflamação e a alteração da resposta imune associadas à endometriose aumentam o risco das mulheres afetadas desenvolverem doenças cardiovasculares, artrite reumatoide, asma, melanoma, câncer de ovário e câncer de mama (Kvaskoff *et al*, 2015).

Apesar de sua patogênese ainda não estar completamente esclarecida, os principais impulsionadores da endometriose são a genética e o ambiente, bem como acredita-se que o sistema imunológico desempenhe um papel crucial em sua fisiopatologia e sintomatologia. A teoria mais amplamente aceita sobre a etiologia da endometriose postula que durante o período menstrual, células endometriais e fragmentos de tecido retrocedem através das trompas de falópio, sobrevivem, fixam-se e infiltram as estruturas pélvicas. Ao realizar esse processo, eles induzem a neuroangiogênese e desencadeiam uma resposta inflamatória local, resultando em fibrose/cicatrização e dor. A infertilidade é atribuída à distorção anatômica causada por cicatrizes, aos efeitos inflamatórios locais na qualidade dos oócitos e no desenvolvimento inicial do embrião, bem como a um ambiente endometrial desfavorável para a implantação embrionária (Burney e Giudice, 2012; Patel *et al*, 2018).

O diagnóstico da endometriose pode ser otimizado através de biomarcadores

séricos correlacionados e técnicas avançadas de imagem. A terapia padrão envolve a excisão cirúrgica das lesões endometrióticas, seguida pela supressão hormonal. Contudo, as terapias medicamentosas atuais apresentam eficácia limitada e podem desencadear efeitos colaterais significativos. Pesquisas indicam que metade das mulheres submetidas à cirurgia sem terapia medicamentosa contínua, a longo prazo, pode necessitar de outro procedimento em 5 anos (Rizner, 2014; Saraswat *et al*, 2018). O manejo atual visa a atenuação dos sintomas a longo prazo e a manutenção da fertilidade (Horne *et al*, Rogers *et al*, 2017).

METODOLOGIA

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos na revisão artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem a patogênese, os fatores de risco e o manejo do diabetes autoimune latente do adulto. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “endometriosis”, “pathogenesis”, “treatment” e “management”. Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2012 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a temática do atual estudo. Os critérios de exclusão foram aplicados aos artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido (2012 a 2024).

Após a fase inicial de busca, durante a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, os títulos e resumos dos estudos identificados foram minuciosamente avaliados para verificar sua pertinência em relação aos objetivos estabelecidos para a revisão. Posteriormente, uma análise criteriosa resultou na seleção de um total de 26 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

RESULTADOS

O entendimento da patogênese da endometriose é fundamental, pois influencia diretamente na prática clínica e na estratégia terapêutica da condição. A teoria mais amplamente reconhecida é a da menstruação retrógrada, na qual o fluxo de fragmentos

de tecido menstrual através das trompas de falópio leva à implantação e crescimento de células endometriais na cavidade peritoneal. Apesar de a menstruação retrógrada ser um evento natural durante o ciclo menstrual, nas mulheres com endometriose, o tecido endometrial funcional, responsivo a hormônios, fixa-se ao peritônio e penetra nas estruturas pélvicas (Brichant *et al*, 2021).

Contudo, a teoria não é abrangente o bastante para abordar as alterações genéticas ou os aspectos clonais da endometriose em homens, nem suas diversas manifestações clínicas associadas. A metaplasia celômica, outra teoria amplamente reconhecida para a síntese de lesões endometrióticas, fundamenta-se na transformação do mesotélio peritoneal. Além disso, a teoria dos vestígios müllerianos sugeriu que a endometriose pode surgir dos resquícios embriológicos, o que poderia explicar a presença da endometriose em adolescentes logo após a menarca e em pacientes onde ainda não há menstruação (Gibson *et al*; Wang *et al*, 2020). Quanto às localizações extraperitoneais incomuns, foi proposto que as células eliminadas possam ingressar na circulação uterina ou no sistema linfático, disseminando-se para órgãos distantes, como pulmões, fígado, baço e cérebro (Samani *et al*, 2019).

Diversas pesquisas destacaram a conexão entre hereditariedade e endometriose. Descobertas em estudos de agregação familiar indicam que a chance de desenvolver endometriose é de 8% em uma mãe afetada e 6% em uma irmã com a condição (Deiana *et al*, 2019). Em contraste, o risco de contrair a doença é inferior a 1% em ambas as situações na população de controle sem histórico familiar. Identificou-se variações genéticas, por exemplo, polimorfismos de nucleotídeo único, SNPs, que se assemelham a mutações missense em indivíduos com endometriose. Estas incluem genes cruciais no processo de desenvolvimento da endometriose, como VETZ, WNT-4, GREB1, CDKN2B-AS1 e ID4. O VETZ está envolvido na adesão celular, migração e formação de junções celulares transmembrana, associadas à transição mesenquimal-epitelial; WNT-4 atua em funções cruciais no desenvolvimento do sistema reprodutor feminino; CDKN2B-AS1, gene supressor de tumores, e ID4, um oncogene ovariano, foram implicados na patogênese molecular da endometriose; GREB1 realiza a manutenção da atividade do estrogênio; WNT-4 desempenha funções cruciais no desenvolvimento do sistema reprodutor feminino (Lagana *et al*; Bulun *et al*, 2019).

A endometriose também é descrita como um quadro com alta sensibilidade

hormonal, visto que sua evolução está associada aos padrões próprios de expressão de receptores, assim como ao metabolismo que diverge de acordo com a fase menstrual. O crescimento celular e a inflamação crônica nas lesões endometrióticas ectópicas são promovidos pelo aumento da produção de estradiol via aromatase, pela deficiência funcional da 17 β -HSD2 e pela superexpressão de ER- β . Ademais, o aumento de estradiol interfere no quadro fisiológico, induzindo mitose e proliferação celular por alguns genes (GREB1, MYC e CCND1), além de atenuar a apoptose induzida por quinase-1 reguladora do sinal de apoptose (ASK-1) e pelo fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que contribui efetivamente para o desenvolvimento e implantação de focos endometriais (Gibson *et al*, Madjid *et al*, 2020; Zondervan *et al*, 2018).

Existe uma significativa interação inflamatória e angiogênica, uma vez que citocinas em circulação e células imunológicas contribuem para a criação de um ambiente inflamatório difuso que potencializa o efeito sistêmico da endometriose sobre a função imunológica, metabólica e neurológica (Konrad *et al*, 2020). É notado que o líquido peritoneal em indivíduos afetados exibe um aumento das citocinas pró-inflamatórias. O excesso das concentrações de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-33), fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), quimiocina ligante de monócitos com motivo proteico / CC (MCP-1 CCL2, CCL5) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) promovem a responsividade inflamatória ao regular positivamente o fator nuclear potenciador kappa da cadeia leve de células B ativadas (NF- κ B) (Foster *et al*, 2019). Bem como, foi observada uma profusão de células imunes inatas e diversas populações de células imunes adaptativas no fluido peritoneal de mulheres afetadas ou nas lesões endometrióticas de pacientes, indicando um sistema imunológico alterado na endometriose (Guo *et al*, 2020).

O gerenciamento dessa condição pode abranger intervenções farmacológicas ou cirúrgicas. A abordagem cirúrgica para endometriose pode servir tanto para diagnóstico quanto para tratamento. A cirurgia laparoscópica é preferível à laparotomia, sendo mais vantajosa economicamente, resultando em menor tempo de internação hospitalar e recuperação mais rápida. A abordagem cirúrgica no tratamento da infertilidade relacionada à endometriose demonstrou benefícios tanto em casos grave quanto em mínimo-moderada. Em casos graves, os benefícios da cirurgia incluem a restauração da anatomia pélvica, remoção de implantes e endometriomas, resultando na redução

subsequente da inflamação. Contudo, é crucial que a ressecção ovariana seja limitada para evitar uma diminuição significativa na reserva ovariana. Mesmo assim, a cirurgia continua sendo uma opção viável em pacientes com endometriose grave associada à infertilidade que buscam alcançar uma gravidez bem-sucedida (Macer *et al*, 2012).

Concomitantemente, todos os tratamentos hormonais têm como objetivo reduzir ou suprimir os níveis de estrogênio, tanto localmente quanto sistemicamente (Bedaiwy *et al*, 2017). O tratamento farmacológico de primeira linha envolve o uso de antiinflamatórios não esteroides, anticoncepcionais orais combinados (AOCs) ou progestágenos. As progestinas demonstram efeitos antiestrogênicos, pró-apoptóticos, anti-inflamatórios, antiproliferativos, antiangiogênicos e antineurogênicos, todos contribuindo para o alívio da dor e a inibição da progressão da doença. Tais tratamentos reduzem ou suprimem a dor em cerca de 90% dos pacientes, além de interromperem o crescimento celular e induzirem a decidualização e atrofia endometriótica. Os agonistas do GnRH, como o acetato de leuprolida e a goserelina, ao atenuarem a pulsatilidade do GnRH, inibem o eixo gonadotrópico, impedindo assim a estimulação estrogênica nas glândulas ectópicas. Resultando em níveis de estrogênio comparáveis aos da pós-menopausa, o que pode levar à perda óssea progressiva e/ou sintomas vasomotores graves, limitando seu uso a até 6 meses sem terapia adicional (Gezer; Quaas *et al*, 2015).

Os tratamentos de segunda linha englobam os antagonistas do GnRH, os quais atenuam os níveis de estrogênio para padrões semelhantes aos da pós-menopausa. Os antagonistas do GnRH (GnRHant), principalmente o Elagolix possibilitam uma rápida inibição da liberação de gonadotrofinas. Os efeitos colaterais principais incluem cefaleia e sangramento uterino anormal, presentes em aproximadamente 20% das pacientes (Diamond *et al*, 2014).

Majoritariamente, as terapias buscam criar um ambiente com níveis baixos de estrogênio. No entanto, caso as pacientes busquem gestar, é essencial preservar a função ovariana. Um dos principais alvos no desenvolvimento da endometriose é a vascularização, Sendo assim, direcionar a angiogênese emerge como uma abordagem promissora. Adicionalmente, os inibidores de VEGF, como o bevacizumabe, outros agentes endógenos que suprimem a angiogênese, como estatinas, inibidores de COX-2, PPAR-gama e agonistas da dopamina, como bromocriptina, cabergolina e quinagolida, representam moléculas com potencial terapêutico (Pellicer *et al*, 2021; Riccio *et al*,

2019; Bedaiwy *et al*, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endometriose é uma condição complexa e multifatorial, cuja compreensão da patogênese é crucial para orientar as práticas clínicas e terapêuticas. Há diversas teorias, como a da menstruação retrógrada, a metaplasia celômica e a teoria dos vestígios müllerianos. Além disso, estudos recentes destacaram a importância das influências genéticas, identificando variações genéticas e polimorfismos associados a genes cruciais no desenvolvimento da doença. A inflamação crônica e a angiogênese desempenham papéis importantes na progressão da doença, com citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento vascular.

O manejo da endometriose envolve uma variedade de opções terapêuticas, incluindo intervenções farmacológicas e cirúrgicas. O tratamento hormonal visa reduzir os níveis de estrogênio para aliviar os sintomas e controlar a progressão da doença, utilizando AINEs, AOCs, progestágenos ou antagonistas do GnRH. Além disso, estratégias direcionadas à angiogênese representam uma área promissora de pesquisa para o desenvolvimento de novas terapias.

Em suma, o entendimento dos mecanismos subjacentes à endometriose é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e direcionadas, visando melhorar a qualidade de vida das pacientes e reduzir o impacto dessa condição debilitante.

REFERÊNCIAS

Bedaiwy, M. A.; Alfaraj, S.; Yong, P.; Casper, R. Novos desenvolvimentos no tratamento médico da endometriose. *Fertil. Steril.* [New Developments in the Medical Treatment of Endometriosis]. 2017; 107:555–565. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.025.

Brichant, G.; Laraki, I.; Henry, L.; Munaut, C.; Nisolle, M. New Therapeutics in Endometriosis: A Review of Hormonal, Non-Hormonal, and Non-Coding RNA Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Sep 28; 22(19):10498. doi: 10.3390/ijms221910498. PMID: 34638843; PMCID: PMC8508913.

Bulun, S. E.; Yilmaz, B. D.; Sison, C.; Miyazaki, K.; Bernardi, L.; Liu, S.; Kohlmeier, A.; Yin,



P.; Milad, M.; Wei, J. Endometriosis. *Endocr. Rev.* 2019; 40:1048–1079. doi: 10.1210/er.2018-00242.

Burney, R. O.; Giudice, L. C. Patogênese e fisiopatologia da endometriose [Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis]. *Fertil. Steril.* 2012; 98:511–519.

Deiana, D.; Gessa, S.; Anardu, M.; Daniilidis, A.; Nappi, L.; D’Alterio, M. N.; Pontis, A.; Angioni, S. Genetics of endometriosis: A comprehensive review. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35:553–558. doi: 10.1080/09513590.2019.1588244.

Diamond, M. P.; Carr, B.; Dmowski, W. P.; Koltun, W.; O'Brien, C.; Jiang, P.; Burke, J.; Jimenez, R.; Garner, E.; Chwalisz, K. Elagolix Treatment for Endometriosis-Associated Pain: Results of a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study]. *Reprod. Sci.* 2014; 21:363–371. doi: 10.1177/1933719113497292.

Forster, R.; Sarginson, A.; Velichkova, A.; Hogg, C.; Dorning, A.; Horne, A. W.; Saunders, P. T. K.; Greaves, E. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis. *FASEB J.* 2019; 33:11210–11222. doi: 10.1096/fj.201900797R.

Gezer, A.; Oral, E. Terapia com progestina na endometriose [Progestin Therapy in Endometriosis]. *Women’s Health.* 2015; 11:643–652. doi: 10.2217/whe.15.42.

Gibson, D. A.; Simitsidellis, I.; Collins, F.; Saunders, P. T. K. Andrógenos, estrogênios e endométrio: Um equilíbrio delicado entre perfeição e patologia [Androgens, Estrogens, and Endometrium: A Delicate Balance Between Perfection and Pathology]. *J. Endocrinol.* 2020; 246:R75–R93. doi: 10.1530/JOE-20-0106.

Guo, M.; Bafligil, C.; Tapmeier, T.; Hubbard, C.; Manek, S.; Shang, C.; Martinez, F. O.; Schmidt, N.; Obendorf, M.; Hess-Stumpp, H.; et al. Mass cytometry analysis reveals a distinct immune environment in peritoneal fluid in endometriosis: A characterisation study. *BMC Med.* 2020; 18:3. doi: 10.1186/s12916-019-1470-y.



Horne, A. W.; Saunders, P. T. K.; Abokhrais, I. M.; Hogg, L.; on behalf of the UK and Ireland Endometriosis Priority Setting Partnership Steering Group. The top ten research priorities in endometriosis in the UK and Ireland. *Lancet*. 2017; 389:2191–2192. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31344-2.

Konrad, L.; Dietze, R.; Riaz, M. A.; Scheiner-Bobis, G.; Behnke, J.; Horne, F.; Hoerscher, A.; Reising, C.; Meinhold-Heerlein, I. Epithelial-Mesenchymal Transition in Endometriosis-When Does It Happen? *J. Clin. Med.* 2020; 9:1915. doi: 10.3390/jcm9061915.

Kvaskoff, M.; Mu, F.; Terry, K. L.; Harris, H. R.; Poole, E. M.; Farland, L.; Missmer, S. A. Endometriosis: A high-risk population for major chronic diseases? *Hum. Reprod. Update*. 2015; 21:500–516. doi: 10.1093/humupd/dmv013.

Laganà, A. S.; Garzon, S.; Gotte, M.; Viganò, P.; Franchi, M.; Ghezzi, F.; Martin, D. C. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20:5615. doi: 10.3390/ijms20225615.

Macer, M. L.; Taylor, H. S. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2012 Dec; 39(4):535-549. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002.

Madjid, T. H.; Jumadi; Judistiani, R. T. D.; Hernowo, B. S.; Faried, A. Detection of endometriosis using immunocytochemistry of P450 Aromatase expressions in eutopic endometrial cells obtained from menstrual sloughing: A diagnostic study. *BMC Res. Notes*. 2020; 13:233. doi: 10.1186/s13104-020-05070-w.

Patel, B. G.; Lenk, E. E.; Lebovic, D. I.; Shu, Y.; Yu, J.; Taylor, R. N. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 50:50–60.



Pellicer, N.; Galliano, D.; Herraiz, S.; Bagger, Y. Z.; Arce, J.-C.; Pellicer, A. Use of dopamine agonists to target angiogenesis in women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2021; 36:850–858. doi: 10.1093/humrep/deaa337.

Quaas, A. M.; Weedon, E. A.; Hansen, K. R. Uso de medicamentos on-label e off-label no tratamento da endometriose. *Fertil. Steril.* [On-label and off-label medication use in the treatment of endometriosis]. 2015; 103:612–625. Doi 10.1016/j.fertnstert.2015.10.006.

Riccio, L. G. C.; Jeljeli, M.; Santulli, P.; Chouzenoux, S.; Doridot, L.; Nicco, C.; Reis, F. M.; Abrão, M. S.; Chapron, C.; Batteux, F. B lymphocyte inactivation by Ibrutinib limits endometriosis progression in mice. *Hum. Reprod.* 2019; 34:1225–1234. doi: 10.1093/humrep/dez071.

Rizner, T. L. Noninvasive biomarkers of endometriosis: Myth or reality? *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2014; 14:365–385. doi: 10.1586/14737159.2014.899905.

Rogers, P. A.; Adamson, G. D.; Al-Jefout, M.; Becker, C. M.; D'Hooghe, T. M.; Dunselman, G. A.; Fazleabas, A.; Giudice, L. C.; Horne, A. W.; Hull, M. L.; et al. Research priorities for endometriosis. *Reprod. Sci.* 2017; 24:202–226. doi: 10.1177/1933719116654991.

Samani, E. N.; Mamillapalli, R.; Li, F.; Mutlu, L.; Hufnagel, D.; Krikun, G.; Taylor, H. S. Micrometastasis of endometriosis to distant organs in a murine model. *Oncotarget.* 2019; 10:2282–2291. doi: 10.18632/oncotarget.16889.

Saraswat, L.; Ayansina, D.; Cooper, K. G.; Bhattacharya, S.; Horne, A. W.; Bhattacharya, S. Impact of endometriosis on the risk of additional gynecological surgery and cancer: A national cohort study. *BJOG.* 2018; 125:64–72. doi: 10.1111/1471-0528.14793.

Wang, W.; Vilella, F.; Alama, P.; Moreno, I.; Mignardi, M.; Isakova, A.; Pan, W.; Simon, C.; Quake, S. R. Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium across the menstrual cycle. *Nat. Med.* 2020; 26:1644–1653. doi: 10.1038/s41591-020-1040-z.



Zondervan, K. T.; Becker, C. M.; Missmer, S. A. Endometriosis. N. Engl. J. Med. 2020; 382:1244–1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764.