

Endometriosi : 2012

Carlo Bulletti, MD¹, Angelica Cerni ¹, Maria Elisabetta Coccia, MD².

1Direttore della Unità Operativa di Fisiopatologia della Riproduzione dell'Ospedale Cervesi di Cattolica, Rimini e Università di Bologna – “Polo Scientifico Didattico di Rimini” - (Italy)

2 Professore Associato Università di Firenze, Italy.

Corrispondenza a :

Dott Carlo Bulletti,

Director della Unità Operativa Fisiopatologia della Riproduzione

ASL of Rimini e Università di Bologna

Ospedale Cervesi di Cattolica

Via Beethoven,2

47841 Cattolica (I)

tel +390541966391/2/3/4 fax +390541966395

e-mail: Carlobulletti@gmail.com

Indice

I profili e le tipologie di manifestazione della malattia

Le classificazioni della malattia

Segni clinici e sintomi

Endometriosi ed infertilità

Il dolore pelvico, la dismenorrea, dischezia, diaspareunia

La Diagnosi

I Trattamenti:

Il Trattamento Medico e I trattamenti complementari

Il Trattamento Chirurgico

Il Trattamento integrato

Conclusioni

Commenti degli autori sulla politica attuale nel trattamento dell'endometriosi
e prospettive future

I centri di eccellenza

Prospettive future

Bibliografia

Running Title: Endometriosi

Capsule I

I trattamenti medici e chirurgici della endometriosi non curano questa malattia ma sono rivolti a lenire i sintomi od i segni clinici ad essa correlati. La sospensione farmacologica della ovulazione sembra in grado di ridurre le recidive che costituiscono uno dei problemi fondamentali legati alla stessa malattia. Il miglioramento della qualità di vita costituisce l'obiettivo fondamentale di un team composto di operatori dedicati alla presa in carico delle donne affette da endometriosi, un team nel quale gli stessi componenti vengano sottoposti a routinaria peer-review. Quando la patogenesi della malattia sarà provata e dimostrata oltre gli attuali livelli della presunzione, allora e solo allora, con la certezza della sua patogenesi, lo strumento di cura sarà ipotizzabile come realtà di prossima applicazione.

Abstract

L'endometriosi è una condizione di sofferenza psicofisica caratterizzata da una etiologia ed una patogenesi non ancora completamente chiarite, ed una elevata recurrence rate. L'obiettivo principale degli sforzi medici è quello della scomparsa dei sintomi,, della scomparsa degli impianti di endometriosi e della prevenzione della comparsa di nuovi impianti ectopici di tessuto endometriale. Il nostro approccio terapeutico è spesso basato sulla gestione dei sintomi ovvero sulla rimozione dei foci potenzialmente responsabili dei sintomi o segni clinici stessi. Siamo molto distanti dall'approccio di cura che rimuova le cause della malattia lasciando la donna permanentemente libera dalla stessa malattia. Obiettivo attuale dell'approccio combinato tra ginecologi chirurghi, medici endocrinologi, nutrizionisti, gastroenterologi e psicologi è quello di stabilire condizioni di vita migliori ottenendo una qualità di vita migliore. Obiettivi non ancora dimostrati con l'intera popolazione di donne affette da endometriosi

pelvica essendo il grado di soddisfazione delle cure funzione delle aspettative che cambiano nei diversi periodi di vita.

Se le diverse classificazioni della malattia funzionali alla fertilità spontanea alla potenzialità di cura del problema della sterilità ed alla soluzione della sitomatologia sono plausibili per un riconoscimento della loro entità e della entità della capacità di trattamento con farmaci o con altre procedure, la necessità di definire i centri di eccellenza per la cura della endometriosi abbisognano di includere prerequisiti standardizzabili e peer review continue. Troppi centri di eccellenza nascono e/o vivono in autoreferenzialità- Infine emerge evidente la necessità di studi randomizzati controllati sulla efficacia dei diversi approcci di cura chirurgica per giungere al gold standard della cura . Servono accreditamenti per medici idonei alla cura della malattia e di centri abilitati alla stessa cura le cui attività siano posta routinariamente a controlli reiterati nel tempo. Questi controlli di peer review sono tenacemente richiesti dalla comunità di pazienti affette da endometriosi.

Parole chiave: Endometriosi, epidemiologia della endometriosi, eziologia della endometriosi, patogenesi della endometriosi, trattamento medico della endometriosi, dolore pelvico, dismenorrea, dispareunia, dischezia, trattamento chirurgico della endometriosi, contrattilità uterina nella endometriosi, infertilità, sterilità, fecondazione assistita. .

Introduzione

L'endometriosi è definita come la presenza di tessuto endometrio-simile (stroma, ghiandole e vasi) al di fuori del corpo uterino che induce una infiammazione cronica reattiva, tessuto cicatriziale ed aderenze pelviche che possono alterare l'anatomia pelvica della donna. (Kennedy, 2005).

L'adenomiosi è definita dalla rappresentazione dello stesso endometrio all'interno delle fibrocellule muscolari lisce del corpo uterino. Anche qui il tessuto ectopico genera reazione infiammatoria cronica, reazione cicatriziale e dolore.

L'endometriosi si ritrova prevalentemente in giovani donne senza distinzione etnica o sociale. Il dolore pelvico, la dismenorrea e la dispareunia squalificano la qualità della vita di queste donne (Rock, 1992). Sono infatti questi i sintomi prevalenti che impattano negativamente sulla condizione di vita fisica, mentale e sociale (Kennedy, 2005).

L'endometriosi rimane un problema insoluto per la maggior parte dei clinici e degli scienziati così come per le donne affette da questa malattia che ha – o ripeteremo spesso nel corso di questa trattazione, profondissime implicazioni negative sulla loro qualità di vita.

I costi sociali di questa malattia sono considerevoli ancorchè poco definiti così come quelli individuali di chi vede la propria endometriosi interferire con la vita quotidiana lavorativa ed extralavorativa.

Uno studio sistematico recente ha quantificato i costi dell'impatto della malattia sul servizio sanitario e sociale in 22 miliardi di dollari in un paese come gli Stati Uniti d'America (dati 2002) Costi di gran lunga superiori a quelli del morbo di Chron o della cefalea. (Bianconi, 2007; Simoens, 2007).

Al momento non possiamo dire quell'approccio alla malattia, medico o chirurgico, sia meno costoso nelle pazienti affette da dolore pelvico cronico. Anche le evidenze sui costi nelle donne infertili sono parziali e lacunose.31/10/2011 (Simoens, 2007).

Il 10 maggio 2007 la "Public Health Executive Agency of the European Union" ha annunciato un grant di 296000 euro per un gruppo di università europee e

organizzazioni di pazienti per migliorare la gestione della endometriosi in Europa .

Epidemiologia

L'endometriosi è una malattia debilitante piuttosto comune con una occorrenza dal 6% al 10% della popolazione femminile generale; nelle donne con dolore, infertilità od entrambi il sintoma ed il segno clinico, la frequenza della endometriosi è del 35%-50% (Giudice, 2004). Dati recenti riferiscono che l'incidenza non è aumentata negli ultimi 30 anni e rimane ferma allo 2.37-2.49/1000/anno che corrisponde circa alla prevalenza del 6%-8% riferita in precedenza(Hummelshoj,2006)

Studi di prevalenza sulla endometriosi sono molti e diversi con risultati in stretta correlazione con la selezione del gruppo di studio . Nella Tavola 1 vengono riportati i risultati di prevalenza delle endometriosi nei gruppi di pazienti considerate per: dolore pelvico, Infertilità e popolazione generale (Eskenazi, 1997; The Practice Committee of the ASRM 2006; Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi, 1994)

(Tav.1).

Indicazione chirurgica	Range
Dolore Pelvico	4.5-82%
Infertilità	30-50%
Sterilizzazione tubarica/Fibromi uterini	0,7-12%

(Popolazione Generale)

Tabv 1: Prevalenza percentuale di endometriosi nelle donne con condizioni cliniche selezionate

Tra I fattori di rischio per la endometriosi vengono incluse menarca precoce, ciclo mestruale breve , lunga durata del flusso mestruale, correlazione inversa con la parità (dato confermato dagli studi di fisiopatologia della ricorrenza della malattia endometriosica (Bulletti et al, Fertil Steril), storia familiare di endometriosi (Hummelshoj, 2006).

Patogenesi

Per molti anni un ampio fronte di ricercatori hanno cercato di comprendere la patogenesi della endometriosi ma il progresso in questa comprensione è stato ed è piuttosto modesto e la domanda di una migliore comprensione per la diagnosi e per il trattamento della malattia resta ancora senza risposta. Non vi è dubbio alcuno circa il fatto che se il punto finale fosse l'approccio più razionale possibile ad una diagnosi precoce della endometriosi ed al suo trattamento, la chiave della sua comprensione integrale sarebbe la conoscenza della patogenesi e della fisiopatologia della malattia stessa. Numerose teorie sono state proposte nei decenni per spiegare la patogenesi della endometriosi. (Tav. 2).

Mestruazione retrograda con impianto endometriale ectopico

Metaplasia Celomica

Basi genetiche

Disseminazione vascolare o linfatica

Alterazione del sistema immunocompetente

Basi di contaminazioni ambientali

Modello patogenetico multifattoriale

Tab. 2: Teorie sulla patogenesi della endometriosi

Mestruazione Retrograda. Sampson già nel 1927 ipotizzò che la mestruazione retrograda potesse trasportare attraverso le tube di falloppio il debris endometriale composto di sangue e frustoli di endometrio che- trovate le condizioni adeguate intrapelviche- poteva impiantarsi e crescere (Sampson, 1922; 1927). Molte evidenze supportano la possibilità di questa ipotesi della mestruazione retrograda :

1. Esistono studi epidemiologici che riportano un rischio di malattia aumentato in funzione dell'aumentata esposizione pelvica ad un progressivo aumento del numero degli eventi mestuali ;
2. L'incidenza della malattia è aumentato nelle giovani con ostruzione del tratto utero-vaginale (Shaw, 1993);

3. Le lesioni della malattia tendono ad aggregarsi in stretta contiguità con i tratti distali delle tube e con un forte coinvolgimento della malattia in queste aree topografiche della pelvi (Ovaie, ligamenti utero-sacrali, cul de sac dello scavo pelvico o cavo del Douglas) (Shaw, 1993);
4. Sperimentalmente si è riprodotta una endometriosi negli animali ponendo il sangue mestruale nella cavità peritoneale. (Shaw, 1993);
5. Le cellule endometriali raccolte dal sangue mestruale retrogrado nel cavo di Douglas una volta messe in coltura crescono e si differenziano (Bulletti 2001; 2002);
6. Un aumento della contrattilità uterine è stata dimostrata nelle pazienti portatrici di endometriosi (Halme, 1984; Sanfilippo, 1986; Salamanca, 1995; Bulletti, 1996a, 1996b). Più recentemente un aumento della contrattilità uterine nelle pazienti con endometriosi è stata correlata con il ritrovamento in cavità pelvica di cellule endometriali ed impianti di endometriosi (Bulletti, 2002);
7. Si è dimostrata una riduzione significativa di endometriosi dopo ablazione endometriale (Bulletti, 2001), isterectomia e uso di IUD medicate con levonogestrel (ad azione antiproliferativa sull'endometrio (Vercellini, 1999; Vercellini, 2003a).

Metaplasia celomatica. La metaplasia è il ricambio (reversibile) di un tipo di cellula differenziata con un altro maturo ma con differenziazione diversa. Studi di embriologia dimostrano che il peritoneo pelvico, l'epitelio germinale dell'ovaio ed i dotti mulleriani sono di derivazione dell'epitelio della parete celomatica.

Questa teoria fu descritta da Meyer nel 1919 postulava che la metaplasia dell'epitelio celomatico potesse anche contribuire allo stabilire la malattia, forse indotta da fattori ambientali, e primariamente attraverso la genesi di

endometriomi ovarici (invaginazioni della superficie ovarica contenenti endometrio che determinava vere e proprie cisti) o endometriosi rettovaginale (Meyer, 1919).

Alcuni ricercatori ritengono che questo avvenga allo stadio embrionale quando alcune cellule destinate a formare l'endometrio rimangono intrappolate in altre strutture con destini diversi prima della loro differenziazione.; Più tardi queste cellule sviluppano e differenziano nelle cellule originali a mezzo di segnali autocrini, paracrini ed endocrini . Altri ritengono che alcune cellule adulte mantengano la capacità di differenziare tardivamente per trasformarsi in tessuti degli organi riproduttivi . Comunque va anche considerato che il peritoneo è composto da cellule mesenchimali indifferenziate che sono precursori definiti per la genesi di cellule stromali. Una componente quest'ultima di un endometrio che nelle cellule epiteliali trova il suo sincizio funzionale paracrino capace di esprimere le funzioni di un endometrio maturo

Inoltre sappiamo che le cellule midollari indifferenziate possono differenziare in (marrow-derived cells (BMDCs) cellule non ematopoietiche che sono state identificate nell'endometrio umano. E anche se raramente (<0.01%) queste cellule possono differenziare in cellule epiteliali (Du, 2007).

Alcune evidenze cliniche, quali l'occorrenza della malattia negli uomini, nelle ragazze prepuberi ed adolescenti, nelle donne che non hanno mai menstruato e gli impianti in siti inusuali inclusa la pleura , sostengono l'ipotesi etiopatogenetica di tipo celomatico (Nap, 2004). L'endometriosi nell'uomo viene addirittura addotta come prova di questa teoria. Tuttavia l'esposizione di un uomo ad estrogeni (anche extragonadici) è in grado di stimolare i tessuti di estrazione mulleriana con genesi di endometriosi. Inoltre seppure persista l'idea che un impianto pleurico possa essere il risultato di una metaplasia del mesotelio pleurico, l'ipotesi di un passaggio transdiaframmatico di un frammento endometriale è verosimile. Confermando così l'ipotesi di Samson. Infine , se la metaplasia celomatica fosse simile alle altre metaplasie , essa aumenterebbe con l'invecchiamento , concetto che contrasta con le

evidenze di questa malattia. In altre parole, la prova della metaplasia celomatica come patogenesi della malattia endometriosa è molto lontana dall'essere dimostrata .

Basi Genetiche . Studi convincenti hanno dimostrato che discendenti di primo grado di donne che hanno una endometriosi hanno altissima probabilità di svilupparla . Stephen Kennedy and Sue Treloar hanno usato un approccio di tipo cloni-regionali nella mappatura di regioni genomiche suscettibili a essere responsabili dello sviluppo della malattia . Lo studio incluse 1176 famiglie (931 australiane e 245 dalla UK) tutte con almeno due membri – soprattutto erano affette dalla malattia due gemelle-con una diagnosi chirurgica della malattia. Il primo report di un locus per la endometriosi nel cromosoma 10q26 fu presentato da Hummelshoj L, et al (Hummelshoj, 2006).

Uno studio di ricerca mondiale in corso chiamato “*OXEGENE study*” viene condotto sulla base della raccolta di campioni di sangue da sorelle con endometriosi nella speranza di isolare un gene determinante la endometriosi .

Recentemente Daftary GS, et al hanno studiato l'espressione del EMX2 nell'endometrio estratto da donne con e senza endometriosi evincendo come l' EMX2 sia un fattore di trascrizione necessario per lo sviluppo del tratto riproduttivo regolato attraverso l'espressione del HOXA10 . Essi hanno dimostrato che l'espressione EMX2 endometrial era aberrante nelle donne con endometriosi e che questo era mediato da una mediazione della espressione di un HOXA10 alterato (Daftary, 2004).

Disseminazione linfatica o vascolare. Cellule endometriali o tessuto potrebbero disseminare attraverso il sistema linfatico o quello vascolare. Questo potrebbe giustificare la disseminazione in sedi remote rispetto alla cavità pelvica ; questa ipotesi non è tuttavia stata dimostrata .

Altreazione del sistema immunocompetente Il sistema immunocompetente si ritiene possa essere coinvolto nella patogenesi della endometriosi. Sia le difetti di risposta immunologica cellulo-mediata che

immunologica mediata da fattori umorali sono stati trovati in donne con endometriosi (Tab. 3).

Macrofagi peritoneali	<p>Aumento ed attivazione della produzione di citokine ;</p> <p>Riduzione dell'attività fagocitica;</p> <p>Legame con i macrofagi peritoneali di Endo I (la proteina osservata nelle cellule epiteliali endometriotici) , un loro aumento della produzione di interleukina 6, e riduzione della capacità fagocitica mediante un blocco delle aderenze ;</p>
Linfociti B e T	<p>aumento della attività delle cellule policlonali B ;</p> <p>Funzioni delle cellule Be C anomale ;</p> <p>Ereditarietà familiare;</p> <p>Conta elevata di cellule B e T ;</p>
Anticorpi	<p>Elevate concentrazioni sieriche di autoanticorpi IgG, IgA e IgM high serum concentrations of IgG, IgA, and IgM e anticorpi per l'endometrio ;</p>
Natural Killer	<p>Attività compromessa nel liquido peritoneale ;</p>
Liquido peritoneale	<p>Elevate concentrazioni di citokine, fattori di crescita e fattori angiogenici derivati dalle stesse proprie lesioni ;</p> <p>Prodotti secretori di macrofagi e di altre cellule immunocompetenti ;</p> <p>Aumento della concentrazione di RANTES (regulated on activation, normal T expressed and secreted) e sua correlazione con la severità della malattia ;</p> <p>Concentrazione della proteina 1 monocitica ;</p> <p>Liquido peritoneale come promoter attivo di una crescita di depositi endometriali mediante una perossidazione lipidica .</p>

Tab. 3. Il sistema immunocompetente coinvolto nella patogenesi della endometriosi

Fin dalla loro formazione le lesioni endometriotiche secernono una pleora di molecole proinfiammatorie che di conseguenza raccolgono macrofagi e linfociti T per il peritoneo. Queste cellule immunocompetenti mediano la reazione infiammatoria associata con la endometriosi .

Una delle teorie sulla genesi autoimmune della endometriosi poggia sulla dimostrazione di un aumento di attività delle cellule B, anomalie della funzione delle cellule C e T, la familiarità, e un'alta concentrazione di autoanticorpi. Peraltro, donne con endometriosi soffrono frequentemente di problemi infiammatori autoimmuni , ipotiroidismo, fibromialgia, sindrome da affaticamento cronico, allergie ed asma (Sinaii, 2002).

Benchè esista un'ampia gamma di alterazioni nelle funzioni del sistema immunocompetente nelle donne con endometriosi, le modificazioni rilevate

con la malattia sono complesse e nessuna spiega esclusivamente o indipendentemente la patogenesi della stessa malattia .

Cause ambientali Alcuni studi hanno rivelato che alcuni fattori ambientali (tossine) possono influenzare la produzione di ormoni attivi sul tratto riproduttivo e sulla risposta del sistema immunocompetente , questo contribuendo alla genesi della endometriosi . Al momento non esistono studi epidemiologici che definiscano un legame preciso tra una classe di sostanze chimiche ed il rischio di endometriosi ancorchè alcune sostanze estrogeno-simili nell'ambiente sembra possano avere un ruolo nella patogenesi della malattia La mancanza di un legame definitivo non deve sorprendere perchè la gente è esposta ad una molteplicità di sostanze chimiche con meccanismi di azione variabili per dose , tempi di esposizione (in utero, durante l'infanzia, nel periodo periuberale od in quello adulto), via di esposizione , e sinergia con altre sostanze chimiche (Giudice, 2004).

Come potrebbe comparire e recidivare l'endometriosi

E' indubbio che la endometriosi sia una malattia a cause multifattoriali con multipli loci genici e fattori ambientali che ne sostengono la causa e lo sviluppo La teoria patogenetica più accreditata e con maggiori credenziali è la teoria che vuole l'occorrenza della malattia come epifenomeno della mestruazione retrograda o teoria di Samson . Comunque è senz'altro vero che circa il 50%-75% delle donne con mestruazione retrograda non sviluppa malattia. Pertanto la patogenesi della malattia deve essere sostenuta –oltre che dalla mestruazione retrograda- anche da fattori di compiacenza immunocompetente che eliminano il debris endometriale dalla cavità pelvica in alcune donne e ne consentono l'impianto in altre. Quindi la patogenesi della endometriosi potrebbe essere anche messa in relazione alla quantità di debris endometriale che retrofluisce in cavità pelvica o alla capacità del sistema immunocompetente della stessa donna di eliminarlo.

Un ulteriore possibilità potrebbe essere quella di un sistema immunitario specifico per alcune donne che renderebbe o causerebbe la loro aumentata contrattilità uterina congiunturalmente determinante sull'impianto insieme ad

un aumentato retroflusso di debris edndometriale e una Disponibilità del peritoneo e degli organi ivi accolti ad accogliere e permettere di impiantarsi a frustoli di endometrio.

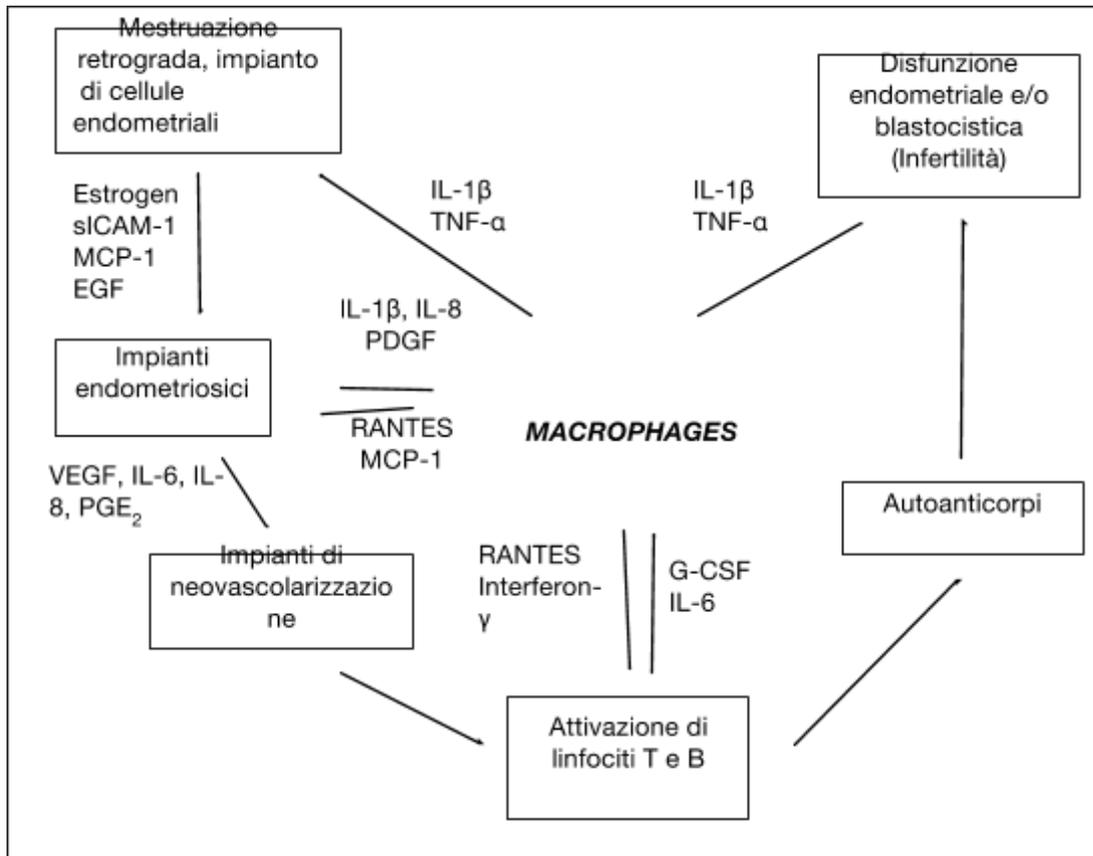


Fig. 1: Diagramma schematico degli eventi che occorrono nella pelvi con una mestruazione retrograda ed i principi cellulari e biochimici coinvolti nella patogenesi della endometriosi.

sICAM-1= soluble intercellular adhesion molecule-1;

MCP-1= Monocyte chemotactic protein-1;

EGF= Epidermal growth factor;

VEGF= Vascular endothelial growth factor;

IL= Interleukin;

PG E₂= Prostaglandin E₂;

RANTES= Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted;

TNF= Tumor Necrosis Factor;

G-CSF= Granulocyte-Colony Stimulating Factor.

La presenza di impianti di endometriosi nella pelvi è attribuibile ad una adesione di frammenti di endometriosi nell'epitelio del peritoneo , alla

invasione dell'epitelio, allo stabilirsi di una nutrizione vascolare del medesimo ed alla generazione di una risposta immunocompetente inadeguata a pulire la cavità pelvica dai frammenti endometriali trasportati dalla contrazione uterine retrograda con il risultato di una generazione di tessuto alimentato da vasi e ormoni che seguono funzionalmente la proliferazione e differenziazione del tessuto endometriale eutopico, in sede ectopica.

Quando la lesione endometriotica si è formata, essa promuove una reazione infiammatoria che si associa alla endometriosi (Fig.1) (Giudice, 2004). Questi due passaggi e meccanismi contribuiscono alla sopravvivenza delle lesioni invece che provvedere alla loro eliminazione (Lebovic, 2001) e paiono essere in stretta correlazione con la genesi di dolore pelvico cronico (CPP).

Comunque il tessuto endometriotico è stato trovato esibire elevati livelli di attività aromatasica che porterebbe ad un accumulo tissutale di estradiolo con conseguente stimolo alla crescita dell'endometrio (Bulun, 2004); questo fenomeno può chiarire i quadri di endometriosi attiva in condizioni di ipoestrogenismo (Takayama, 1998).

La contrattilità uterine ed il supporto fisiopatologico alla teoria sulla sua patogenesi del reflusso uterino

La contrattilità uterine (UC) (Bulletti, 2005) governa il processo dello sfaldamento uterino mestruale in concorso con la caduta dei livelli ematici di progesterone. Governa inoltre il trasporto dei gameti ed il concepimento, l'impianto ed il mantenimento di una gravidanza (Kunz, 1996; Bulletti, 1998; Bulletti, 2000; Ijland, 1998; Ijland, 1997).

Una contrattilità uterine abnorme è spesso associata con tre diverse condizioni mediche: dismenorrea (Dawood, 1990), endometriosi (Ishimaru, 1991; Salamanca, 1995) ed infertilità (Ijland, 1997; Fanchin, 1998).

L'endometriosi e la presenza di cellule endometriali in cavità addominale è stata recentemente messa in relazione con patterns di contrattilità uterine specifici (Bulletti, 2002). L'aumento delle contrazioni retrograde durante le mestruazioni ed il loro possibile controllo potrebbe giuocare un ruolo

fondamentale nella genesi della malattia mediante un trasporto e disseminazione del debris endometriale attraverso le tube in cavità pelvica con un meccanismo pompa la cui direzione di spinta consente allo stesso debris di essere direzionato in vagina o – in questo caso- in cavità pelvica (Bulletti, 2002).

L'ablazione dell'endometrio è efficace nella riduzione di un dolore inaccettabile e potrebbe rappresentare una alternativa alla rimozione dell'utero (Bulletti, 2001). Le pazienti con alto rischio di recidiva di endometriosi sottoposte ad ablazione endometriale non mostrano sanguinamento retrogrado e ricorrenza della malattia contrariamente a quelle che – per controllo- non si sottopongono a questo trattamento

La ricorrenza della malattia endometriosa dopo trattamenti medico e/0 chirurgico è probabilmente dovuta a trattamenti prevalentemente diretti alla delezione di impianti endometriotici ed alla riduzione o antagonizzazione dei loro promotori (Bulletti, 2005) piuttosto che al blocco del reflusso uterino di debris endometriale

Varie tipologie di endometriosi

In ragione del fatto che la endometriosi ha diverse ubicazioni, diverse origini, diverse manifestazioni ha portato recentemente ad ipotizzare che l'endometriosi peritoneale, l'endometriosi ovarica, l'adenomiosi e noduli del setto rettovaginale siano tre entità diverse (Nisolle, 1997), ciascuna con una differente etiopatogenesi (Vercellini, 2000):

1. L'endometriosi peritoneale è la conseguenza di un impianto di tessuto endometriale fuoriuscito dalle tube mediante un reflusso mestruale sospinto da una contrattilità uterina retrograda ;
2. L'endometrioma ovarico è la conseguenza di un sanguinamento non regolato dagli ormoni ed incluso nell'epitelio intraovarico dopo una metaplasia di quest'ultimo in tessuto simil endometriale;
3. L'endometriosi rettovaginale o meglio i noduli di endometriosi del setto rettovaginale (o adenomiosi del setto rettovaginale o adenomioma del setto rettovaginale) parrebbe dovuto istopatogeneticamente a metaplasia

dei residui mulleriani piu che a impianti di cellule endometriali fuoriuscite dalle tube

Profili morfologici

Esistono almeno tre tipi di entità clinico-patologica (endometriosi peritoneale, endometriosi ovarica , noduli adenomiotici profondi) con profili morfologici diversi l'uno dall'altro.

Ma anche entrando nel particolare “la endometriosi peritoneale superficiale” si rivela con diverse apparenze morfosrutturali . La lesione tipica è corrugata blue-nera di apparenza polvere bruciata Altre forme atipiche, includono le forme microscopiche, precoci o subdole(papulari o ghiandolari o addirittura vescicolari) emorragiche (rosso vescicolari o rosso fiamma) e fibrotiche(da bianche a nere pigmentate) che dovrebbero rappresentare l'evoluzione della lesione superficiale (Tab. 4). La modalità di apparenza con la quale si presenta l'endometriosi peritoneale può cambiare sì da mostrarsi o scomparire quando si tratta di una lesione di recente formazione. La componente stromale riccamente vascolarizzata è per lo più presente nelle forme che si manifestano come rosse, si tratta di lesioni non fibrotiche , mentre questa vascolarizzazione stromale intensa si verifica molto meno nelle forme tipiche nere e cicatriziali bianche. Si ritiene che le forme rosse siano più recenti per formazioni e più attive e le forme bianche pare siano segni di guarigione o di inattività (Brosens, 2004). Le lesioni rosse sono note per essere maggiormente aggressive e per progredire nelle cosiddette lesioni tipiche o nere che devono essere considerate come un impianto circondato da fibrosi.

Lesioni rosa o rosse:

Papulari o vescicolari con contenuto sieroso o emorragico

Lesioni a fiamma

Neoangiogenesi

Lesioni nere:

Classica corrugata , blue / near – nero polvere da sparo come da sparo di pistola

Vario grado di vascolarizzazione e fibrosi

White lesions:

Cicatrice biancastra

Aderenze liberamente flottanti , microvascolarizzate o emorragiche

Difetti peritoneali (con impianti sui contorni o nello stesso difetto) :

Circolare or ovale

Cribriforme

Tab. 4: Lesioni Endometriotiche Peritoneali

Quando viene coinvolto l'ovaio l'endometriosi può presentare sia un coinvolgimento superficiale come la lesione emorragica, o – in forma più severa- come una cisti endometriotica (endometrioma) entrambi I tipi di endometriosi ovarica sono associate con la formazione di aderenze (Shaw, 1993).

L'endometrioma ovarico è anche chiamato “Cisti cioccolato” perchè le caratteristiche marron scuro e la consistenza densa del suo contenuto ricordano il cioccolato (Shaw, 1993). Nelle giovani donne , la parete della cisti ha lo stesso aspetto bianco marmoreo o giallo della parte ovarica esterna , mentre nella donna più anziana l'aspetto può apparire più scuro, sottile , fibrotico e vascolarizzato anche senza alcuna evidenza che la malattia sia invasiva dello stroma ovarico . La sede preferenziale di un endometrioma ovarico è l'ovaio di sinistra (Brosens, 2004).

Un'altra forma di malattia è quella dei noduli di adenomiosi profondi o DIE (Deep Infiltrating Endometriosis). Questa è definita da una lesione endometriotica che penetra nello spazio del setto retto-vaginale e/o nella parete degli organi pelvici per uno spessore di almeno 5 mm Queste lesioni sono reponsabili di una sindrome dolorosa invalidante la cui intensità è correlata in ragione di significatività statistica con lo spessore di penetrazione della lesione (Koninckx ,1991).

Generalmente l'endometriosi è un fenomeno progressivo ma la sua storia naturale dipende da ciascuna specifica portatrice della malattia essendo

progressiva in alcuni di queste donne e regressiva in altre senza necessità di trattamento (Sutton, 1997).

Classificazioni

La classificazione più ampiamente usata è quella introdotta dalla American Society for Reproductive Medicine (ASRM) nel 1979 e rivisitata nel 1996 (ASRM, 1997) (Fig. 2). Sembra esserci una correlazione con la prognosi di fertilità, specialmente con stadi avanzati della malattia ma lo stesso sistema di classificazione non appare utile per classificare la correlazione della endometriosi con il sintoma dolore



**AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparoscopy _____ Photography _____

Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____

Stage III (Moderate) - 16-40

Stage IV (Severe) - >40

Total _____ Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-5cm	> 5cm
	Superficial	1	2	4
Deep	2	4	6	
OVARY	R. Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L. Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial	Complete	
		4	40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R. Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L. Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	R. Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L. Filmy	1	2	4
Dense	4	8	16	
TUBE	R. Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
L. Filmy	1	2	4	
Dense	4	8	16	

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
Denote appearance of superficial implant types as red (R), red-pink, flame-like, vesicular blebs, clear vesicles, white (W), opacifications, petriolar defects, yellow-brown, or black (B) black, hemosiderin deposits, blue. Denote percent of total described as R—%, W—%, B—%, and L—%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal Tubes and Ovaries



To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries



Fig. 2: ASRM Classificazione originale della Endometriosi .

Le lesioni da endometriosi profonda o Deeply infiltrating endometriosis (DIE) sono caratterizzate dalla multifocalità (Chapron, 2006) (Fig. 3). Basate su ipotesi patogenetiche diverse vengono proposti vari schemi di

classificazione di endometriosi profonda (Fig. 4, Tab. 5, Fig. 5) (Koninckx and Martin, 1992; Adamyany, 1993; Martin and Batt, 2001).

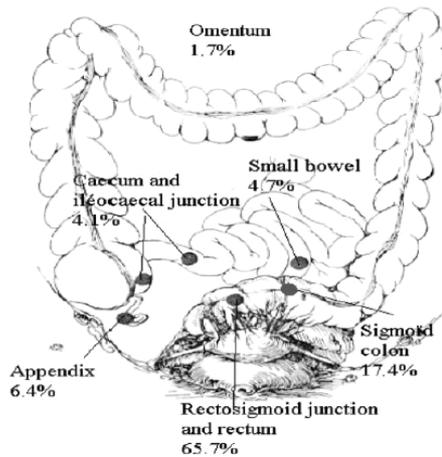


Fig. 3: Distribuzione anatomica della endometriosi profonda (DIE) del tratto digestivo

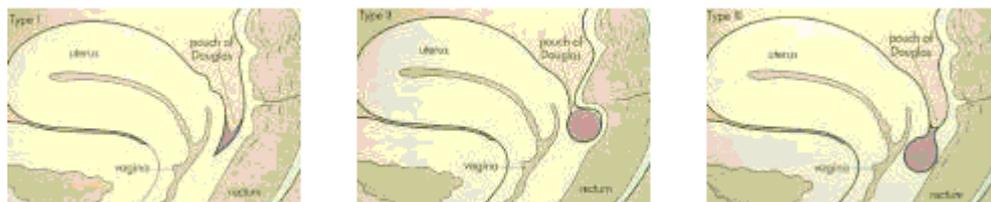


Fig 4: **La classificazione di Koninckx** per la endometriosi retrocervicale o rettovaginale anche chiamata adenomiosi :la forma retroperitoneale della malattia .

Recentemente Chapron ha suggerito una classificazione utile della DIE principalmente basata sulla distribuzione anatomica e sulla gestione chirurgica della stessa malattia (Tav. 5) (Chapron, 2003).

Classificazione DIE

Procedura Operativa

A: Anterior DIE

A1: Vescica	Cistectomia parziale laparoscopica
P: DIE Posteriore	
P1: Ligamenti uterosacrali (USL)	Resezione laparoscopica dei ligamenti uterosacrali USL
P2: Vagina	Resezione laparoscopica della vagina infiltrante il fornice posteriore mediante DIE
P3: Intestino	
Localizzazione intestinale semplice	
Senza infiltrazione vaginale (V-)	Resezione intestinale laparoscopica o laparotomica
Con infiltrazione vaginale (V+)	Resezione intestinale e vaginale laparoscopica o exeresi chirurgica laparotomica
-	
Localizzazioni intestinali multiple	Resezione intestinale laparotomica

Tab. 5. Dclassificazione della endometriosi profonda : proposta per procedure chirurgiche (Chapron 2003)

Lo ENZIAN-Score è stato presentato come un nuovo strumento per classificare la endometriosi profonda (DIE). Specialmente focalizzando la parte retroperitoneale della endometriosi severa. Analogamente ad una stadiazione oncologica vengono enunciati quattro stadi diversi (Fig. 5) (Tuttlies, 2005).

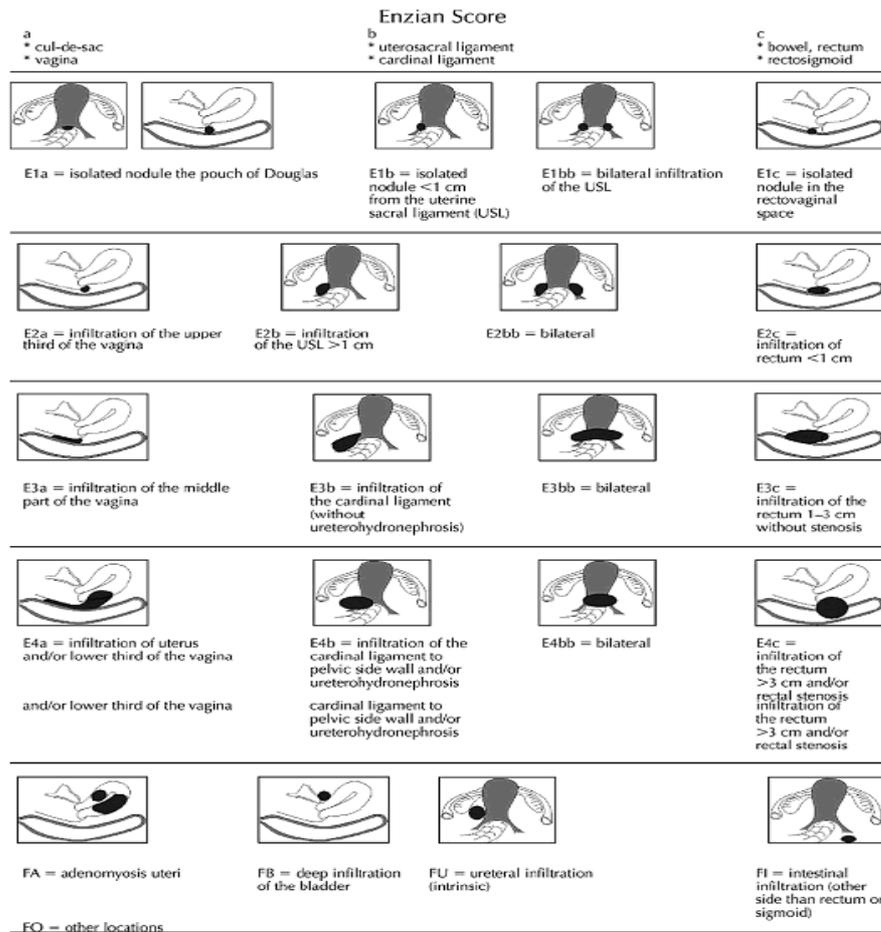


Fig. 5: ENZIAN-Score per classificare la endometriosi profonda DIE.

Segni clinici e sintomi L'endometriosi evoca tipicamente dolore e causa infertilità ma il 20%-25% delle portatrici della malattia non hanno sintomi (Tab. 6).

Dismenorrea	60-80%
Dolore pelvico cronico	40-50%
Dispareunia profonda	40-50%
Infertility	30%-50%
Flusso mestruale anormale ed irregolare e/o spotting premestruale	10-20%
Tensione, dischezia, ematochezia, costipazione o diarrea	1-2%
Disuria, pollachiuria, micro o macroematuria	1-2%

Tab. 6: Segni clinici e sintomi della endometriosi

Altri sintomi possono indicare una endometriosi : dolore e sensazione di pesantezza lombo-sacrale o alle gambe , nausea, stanchezza , fatica cronica, qualunque tipo di dolore ciclico a carico di altri organi , emottisi, dolore scapolare e toracico , addome acuto.

Non si evidenzia alcuna correlazione tra entità sintomatologica e gradualità della malattia (Vercellini, 1996). La severità dei sintomi della endometriosi e la probabilità della sua diagnosi aumenta con l'età (Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi, 1994; Berube, 1998), con una incidenza allo zenith intorno ai 40 anni (Vessey, 1993).

Appare spesso non facile una diagnosi differenziale tra dolore pelvico dovuto ad endometriosi e quello dalla Sindrome del Colon Irritabile (Irritable Bowel Syndrome , IBS), con la cistite intestiziale, la fibromyalgia e altre malattie algiche in ambito splancnico (ACOG, 2004), comunque il coinvolgimento delle strutture viscerali nelle pazienti affette da endometriosi appare molto comune .

Esistono studi clinici conflittuali , alcuni che supportano la correlazione tra volume della lesione endometriotica e dolore o infertilità, altri che negano questa correlazione. La evidenza acquisita non troppo tempo fa per la quale I sintomi della endometriosi siano prevalentemente dovuti a infiammazione peritoneale locale potrebbero spiegare le ragioni di questo enigma conflittuale (Lebovic, 2001).

Endometriosi ed infertilità

Dal 25% al 50% delle donne infertili hanno una endometriosi e dal 30% al 50% delle stesse donne con endometriosi sono infertili (Counsellor, 1938).

La relazione tra endometriosi ed infertilità è stata lungamente dibattuta. Nelle coppie normali la fecondità varia dallo 0,15 al 0,20 per mese e si riduce con l'età. Nelle donne con endometriosi questa fecondità si riduce drasticamente allo 0,02-0,1 al mese (Schwartz, 1982; Hughes, 1993) e con una drammatica riduzione di bimbi nati da queste donne (Collins, 1995).

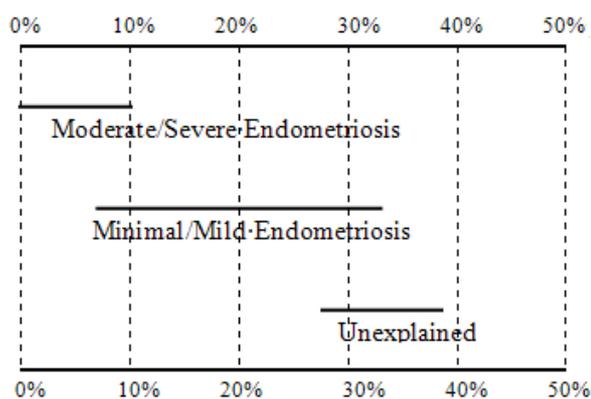


Fig. 6: La prognosi per una nascita di bimbi vivi nelle coppie infertili non trattate. Vengono riportate le percentuali cumulative (\pm CI) di bimbi vivi nati a 36 settimane (Collins 1995).

Le donne infertili hanno da 6 a 8 volte la possibilità di avere una endometriosi rispetto ad una donna fertile (Verkauf, 1987) e questo appare in tutta la sua drammatica significatività.

Nonostante estese ricerche, non esiste accordo circa le modalità con cui una endometriosi concorrerebbe a produrre infertilità. Ecco alcune proposte della letteratura (Tab. 7).

Una distorsione della anatomia pelvica

Anomalie endocrine ed ovulatorie

Una alterata funzione peritoneale

Una alterata funzione endocrina e paracrina endometriale

Un impianto abnorme

Tav 7: Meccanismi di possibile esplicazione dell'associazione tra endometriosi ed inf

La distorsione della cavità pelvica ovvero il cosiddetto "fattore pelvico di sterilità" è una causa molto comune di sterilità nelle donne con endometriosi. Esso si diagnostica solo con la laparoscopia che costituisce il gold standard per la diagnosi di questa causa di sterilità. Aderenze pelviche maggiori, aderenze peritubariche, alterazione dei rapporti anatomici di contiguità tra tuba e ovaio, alterazioni ostruttive della pervietà tubarica, tutte queste lesioni

possono disturbare il rilascio oocitario dall'ovaio o inibire la ricezione ed il trasporto tubarico degli stessi oociti (Schenken, 1984).

Donne con endometriosi possono avere anche disordini endocrini od ovulatori inclusa la sindrome della luteinizzazione del follicolo, le fasi luteali inadeguate e picchi premature o multipli dell'LH (ormone luteinizzante) (Practice Committee of the ASRM, 2006a).

Un complesso intreccio di risposta immunitaria umorale o cellulo-mediata regola la risposta infiammatoria reattiva ai frustoli di debris endometriale in cavità pelvica concorrendo in modo ancora non del tutto chiarito a modulare la crescita ed il grado di infiammazione pelvica causata dagli impianti endometriali ectopici che potrebbero influenzare l'impianto embrionale.

Donne con endometriosi hanno un livello di fluido endometriale raccogliabile in laparoscopia molto maggiore con elevata concentrazione di macrofagi attivati e prostaglandine, Interleukina 1 (IL-1), Tumor Necrosis Factor (TNF) e proteasi. Queste alterazioni possono avere effetti avversi sugli oociti, spermatozoi, embrioni, o funzione tubarica. Comunque un inibitore del reclutamento oocitario nel liquido peritoneale delle donne affette da endometriosi è stato descritto in un passato ormai remoto come capace di determinare il fallimento tubarico nel raccogliere l'oocita dopo deiscenza del follicolo (Suginami, 1988).

Anticorpi IgG e IgA, autoanticorpi per antigeni endometriali e linfociti possono aumentare nell'endometrio delle donne con endometriosi. Queste anomalie funzionali possono tradursi in una alterata recettività endometriale ed in una alterazione dell' impianto endometriale (Practice Committee of the ASRM, 2006a).

Alcuni autori riferiscono che l'impianto uterino nell'endometriosi è condizionato da cambiamenti nella ricettività. La disfunzione endometriale può essere secondaria ad una ritardata maturazione istologica o ad alterazioni biochimiche. Una ridotta espressione endometriale di $\alpha\beta$ integrina

(una molecola di adesione cellulare) durante il momento dell'impianto è stata descritta in alcune donne con endometriosi.

Recentemente livelli molto bassi di un enzima coinvolto nella sintesi del ligando endometriale per L-Selectina (una proteina che ricopre il trofoblasto espressa sulla superficie della blastocisti) sono stati descritti in alcune donne con endometriosi (Practice Committee of the ASRM, 2006a).

Disturbi funzionali dell'endometrio eutopico possono essere strettamente associati con la presenza di endometrio ectopico (ad esempio anomale contrazioni uterine dovute alla cascata di mediatori biochimici di flogosi, tra cui le prostaglandine rilasciate a livello pelvico). Questa teoria può spiegare il fallimento dell'impianto in donne con endometriosi: un'anomala contrattilità uterina può interferire con l'adesione e la successiva penetrazione dell'embrione nell'endometrio predecidualizzato ed essere significativamente coinvolta nella fisiopatologia dell'infertilità associata a endometriosi.

Nella gestione clinica della coppia infertile, dovrebbero essere presi in considerazione l'età della donna, la durata dell'infertilità, il fattore maschile e la possibile durata del suo trattamento, il dolore pelvico, lo stadio dell'endometriosi e la storia familiare.

Decisione cliniche, nella gestione di infertilità associata con endometriosi, sono difficili, dal momento che pochi trials clinici randomizzati sono stati condotti per valutare e confrontare l'efficacia delle diverse modalità di trattamento (Practice Committee of the ASRM, 2006b). Trattamenti "evidence-based" efficaci dell'endometriosi con infertilità associata includono terapia chirurgica conservativa e tecniche di riproduzione assistita.

La rimozione chirurgica degli impianti endometriocici nella malattia di grado minimo-lieve migliora la fertilità, come dimostrato da due studi controllati randomizzati (Marcoux, 1997; Parazzini, 1999). Tutte le pazienti con endometriosi dovrebbero essere trattate nel corso di una laparoscopia diagnostica con la rimozione di tutti gli impianti visibili. Secondo Adamson, anche negli stadi più gravi un approccio chirurgico che normalizzi la

distorsione dell'anatomia pelvica e che pratici lisi delle aderenze, migliora la fertilità (Adamson, 2003).

Diversi studi inoltre riportano il successo della superovulazione/inseminazione intrauterina (SO/IUI) anche nel trattamento dell'endometriosi con infertilità associata, in modo particolare nell'endometriosi di grado minimo-lieve.

La fecondazione in vitro con trasferimento dell'embrione (FIVET) è un trattamento adeguato, soprattutto nei casi di infertilità con una storia di endometriosi associata con funzione tubarica alterata, fattore maschile, e/o altri trattamenti inefficaci (Practice Committee of the ASRM, 2006a).

Endometriosi e dolore pelvico cronico (CPP)

La prevalenza dell'endometriosi in donne con CPP è molto variabile, con valori che oscillano dal 33% al 70% (ACOG, 2004; Practice Committee of the ASRM, 2006).

Il dolore pelvico, ciclico o non ciclico, è il disagio principale, rappresenta l'aspetto più debilitante della malattia e altera sostanzialmente la qualità di vita nelle donne colpite. Tre principali meccanismi per l'insorgenza di dolore nell'endometriosi sono stati proposti:

- 1) aumento dei livelli di cellule dell'infiammazione in sede pelvica (macrofagi e linfociti), di citochine specifiche e di fattori di crescita;
- 2) effetti del sanguinamento attivo degli impianti endometriosisi;
- 3) irritazione o invasione diretta dei nervi del pavimento pelvico causata dagli impianti endometriosisi (Practice Committee of the ASRM, 2006b).

Mentre, in generale, non esiste una relazione riconosciuta tra l'estensione della malattia e i sintomi, la localizzazione e il tipo di malattia può avere un impatto sul dolore pelvico. Recenti evidenze suggeriscono che i sintomi associati con endometriosi siano il risultato di una reazione infiammatoria peritoneale locale che potrebbe essere la spiegazione del problema. Come sopra menzionato, le proteine proflogistiche provenienti dalle lesioni endometriosisi e le cellule immunitarie associate contribuiscono a

potenziare la reazione infiammatoria associata con endometriosi che garantisce *la sopravvivenza di queste lesioni* e costituisce la patogenesi del dolore associato (Lebovic, 2001).

Gli ormoni ovarici giocano un ruolo nella percezione clinica del dolore. La soglia del dolore somatico sensitivo è risultata inferiore del 30% nella fase immediatamente premestruale e mestruale del ciclo, quando i livelli di estrogeni sono bassi. D'altra parte gli estrogeni aumentano il dolore associato con endometriosi, stimolando direttamente la crescita delle lesioni. Inoltre, è stato dimostrato che nel tessuto endometrioso vi è un'elevata espressione di aromatasi, che provoca l'accumulo locale di estradiolo e stimola la crescita dell'impianto. Anche il Progesterone ha un impatto sul dolore, come mostrato da un generale effetto frenante sull'attività neuronale con l'impiego di alte dosi di progestinici (Practice Committee of the ASRM 2006b).

Metodi standardizzati utilizzati negli studi clinici, quali la Visual Analogue Scale (VAS) (Chapman, 1985; Jensen, 1992), il questionario McGill (Melzack 1975), una semplice scala categoriale (Biberoglu, 1981), o scale sulla qualità di vita, come la SF-36 usata per valutare l'impatto del dolore e la risposta al trattamento (Elliott, 2003), non sono utilizzati di routine.

Come riportato dal RCOG, i farmaci ormonali esaminati (contraccettivi orali combinati, Danazolo, Gestrinone, Medrossiprogesterone acetato e agonisti del GnRH) sono ugualmente efficaci ma differiscono per effetti avversi e costi. Alcuni effetti avversi limitano il loro uso a lungo termine e spesso generano una scarsa compliance (RCOG, 2006).

La terapia chirurgica è efficace nel trattamento di donne che accusano dolore, soprattutto nelle donne che desiderano una gravidanza. Il sollievo dal dolore dopo il trattamento chirurgico dell'endometriosi a distanza di un anno al follow up varia tra il 50% e il 95% (Practice Committee of the ASRM, 2006b).

Diagnosi

Non ci sono sintomi e segni patognomonici di endometriosi. La presentazione della malattia è molto variabile e c'è una notevole sovrapposizione con altre condizioni, come la sindrome dell'intestino irritabile e la malattia infiammatoria pelvica. Di conseguenza vi è spesso ritardo tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi.

La maggior parte delle donne con endometriosi ha un esame pelvico assolutamente normale. Nodularità doloranti nella regione del cul-de-sac e nelle aree dei legamenti utero-sacrali hanno una sensibilità dell'85% e una specificità del 50% per la diagnosi di endometriosi infiltrativa (Donnez, 1996). Studi di imaging, come ecografia, RMN e TC, sono utili solo in presenza di una massa pelvica o annessiale. Tutte le tecniche di imaging hanno una bassa sensibilità per la diagnosi di impianti peritoneali e annessiali e di aderenze. In questi casi la laparoscopia rimane l'unico strumento diagnostico.

L'ecografia transvaginale è un utile esame per confermare o escludere la diagnosi di endometrioma ovarico, con accuratezza maggiore se l'endometrioma è di ≥ 2 cm (Moore, 2002). Gli endometriomi ovarici sono tipicamente delle strutture cistiche al cui interno vi sono echi ipoecogeni omogenei compatibili con sangue vecchio (Laing, 2001). Se l'ecocolordoppler migliora il rendimento diagnostico dell'ecografia trans vaginale rimane incerto. La bassa invasività, i costi ridotti, e l'elevata specificità e sensibilità rendono l'ecografia transvaginale l'esame di primo livello nello studio degli endometriomi (Kennedy, 2005).

Rispetto alla laparoscopia, l'ecografia transvaginale (TV US) ha limitato valore nella diagnosi di endometriosi peritoneale ma è un utile strumento per confermare o escludere la diagnosi di endometrioma ovarico (Evidenza A) (RCOG, 2006).

Attualmente non ci sono evidenze sufficienti per affermare che la risonanza magnetica (MRI) è un esame utile per diagnosticare o escludere l'endometriosi rispetto alla laparoscopia (RCOG, 2006).

E' stata riportata un'associazione tra endometriosi ed elevati livelli plasmatici di CA-125. Secondo il RCOG, il dosaggio sierico del CA-125, rispetto alla laparoscopia, non ha alcun valore come strumento diagnostico (Evidenza di grado A). L'efficacia del test nella diagnosi di tutti gli stadi di malattia è stata limitata: la sensibilità stimata risultava essere solo del 28% con una specificità del 90%. Si può tuttavia utilizzare come utile marcatore per monitorare gli effetti del trattamento una volta che la diagnosi di endometriosi è stata fatta (RCOG, 2006).

Diagnosi di endometriosi e impatto sulla qualità di vita

La mancanza di strumenti diagnostici non invasivi determina un ritardo nella diagnosi della malattia che è in media di 8,3 anni. Lone Hummelshoj ha recentemente presentato i risultati di un'indagine globale a cui hanno partecipato 7.025 donne con endometriosi (Hummelshoj, 2006).

- Il 65% delle donne riferiva di aver ricevuto inizialmente una diagnosi diversa. Solo un terzo di esse riteneva che il trattamento dei sintomi fosse efficace, e meno del 50% erano convinte che la loro endometriosi fosse sotto controllo.
- Il 78% delle partecipanti indicava di perdere in media 5,3 giorni di lavoro ogni mese a causa dei loro sintomi, con un 36% che dichiarava di aver dovuto modificare le proprie abitudini lavorative (n=2518):
 - o 41% ha abbandonato o perso il posto di lavoro a causa di malattia;
 - o 37% ha ridotto l'orario di lavoro;
 - o 23% ha cambiato lavoro;
 - o 6% riferiva prestazioni d'invalidità
- Il 72% delle donne (n=5064) segnalava problemi di relazione, di cui:
 - o 10% ha richiesto la separazione;
 - o 11% riferiva difficoltà a prendersi cura dei propri figli;

- o 34% ha avuto notevoli problemi con il partner

Questi dati sottolineano l'impatto dell'endometriosi sulla qualità di vita delle pazienti, confermando i risultati di un'altra ricerca nord-americana (n=4000) (Sinaii, 2002).

Trattamenti per l'endometriosi

L'endometriosi dovrebbe essere considerata una malattia cronica per il dolore pelvico e l'infertilità associata. Richiede un piano di trattamento personalizzato nel lungo termine con l'obiettivo di massimizzare l'utilizzo di terapie mediche ed evitare ripetuti interventi chirurgici.

Il trattamento dovrebbe essere sempre individualizzato tenendo conto dell'età della paziente, del suo desiderio di fertilità, della severità dei sintomi e dell'estensione della malattia. Le terapie attuali sono mediche, chirurgiche o una combinazione di entrambi gli approcci.

Purtroppo il trattamento chirurgico o la terapia medica di rimozione degli impianti endometriosici spesso porta ad un sollievo solo temporaneo.

Non ci sono evidenze mediche che supportino uno specifico tipo di trattamento dell'endometriosi rispetto ad un altro.

Trattamento medico

Una volta che la diagnosi di endometriosi è confermata, un'ampia gamma di terapie mediche sono disponibili. La scelta di quale farmaco utilizzare dipende principalmente dagli effetti avversi e dai costi.

La maggior parte delle cure mediche per donne con endometriosi sono basate sul consenso che l'endometriosi è una malattia ormono-sensibile. Le terapie ormonali attualmente in uso sono equivalenti in termini di riduzione del grado di dolore e di induzione della regressione delle lesioni, ma sono ancora sintomatiche e non curative (Mahutte, 2003).

Sulla base di evidenze attualmente disponibili, le donne con disturbi associati a endometriosi dovrebbero essere trattate senza una diagnosi definitiva, con un piano terapeutico ormonale che riduca il flusso mestruale (RCOG, 2006).

Farmaci	Meccanismo d'azione	Durata del trattamento raccomandata	Eventi avversi	Note
FANS	Per inibizione della ciclo-ossigenasi: - riducono la produzione di prostaglandine - alleviano il dolore - riducono il sanguinamento mestruale	24 ore prima dell'inizio del dolore e ripetuti ogni 6 ore	Effetto gastro-lesivo, nausea, vomito, diarrea, danno renale, effetto anti-ovulatorio se assunti a metà ciclo	Pochi studi clinici randomizzati e controllati
OCP	- Soppressione ovarica	Lungo termine	Nausea, mal di testa	Può essere usata per ridurre le mestruazioni saltando le pillole placebo
Progestinici	- Effetto antiproliferativo dell'endometrio - Induzione della decidualizzazione delle cellule stromali - Soppressione delle metalloproteinasi	Lungo termine	Aumento di peso, gonfiore, acne, sanguinamento irregolare	Possono essere somministrati per via orale, per via intramuscolo o per via sottocutanea
Levonorgestrel sistema intrauterino	- Soppressione endometriale - Soppressione ovarica in alcune donne	Uso a lungo termine, ma cambiare ogni 5 anni nelle donne <40 anni	Sanguinamento irregolare	Riduce anche la perdita di sangue mestruale
Analoghi del GnRH	- Soppressione ovarica con inibitori competitivi analoghi del GnRH	6 mesi	Vampate di calore, altri sintomi da ipoestrogenismo	Solo per iniezione o spray nasale
Gestrinone	- Effetto antiprogestinico a livello endometriale - inibizione della steroidogenesi ovarica		Effetti avversi anti-estrogenici e androgenici	

Danazolo	- Soppressione ovarica 6-9 mesi	Aumento di peso, gonfiore, acne, irsutismo, eruzioni cutanee	Effetti avversi sul profilo lipidico
-----------------	---------------------------------	--	--------------------------------------

Tab 8: Trattamento medico dell'endometriosi

Farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS)

Alcune donne preferiscono evitare la terapia ormonale e poter gestire i propri sintomi efficacemente con farmaci analgesici e/o con un approccio di medicina alternativa.

I FANS sono particolarmente adatti per la dismenorrea, essendo questo disturbo legato alla sintesi di prostaglandine (Dawood, 1985). Inibendo la ciclo-ossigenasi, i FANS riducono la sintesi di prostaglandine e alleviano il dolore (Mahutte, 2003). Inoltre, alcuni FANS riducono anche la quantità di sanguinamento mestruale (Lethaby, 2000; Irvine, 1999).

Se assunti correttamente (almeno 24 ore prima dell'insorgenza del dolore, con somministrazione ripetuta ogni 6 ore) il Naprossene sodico (Naprosyn®, Naproxen®, Aleve®, Naprogesic®), il Ketoprofene (Orudis KT®), l'Ibuprofene (Brufen®, ACT-3®, Advil®, Motrin®, Nurofen®), e l'Acido Mefenamico (Ponstan®) sembrano essere efficaci nel ridurre il dolore associato all'endometriosi (Kauppila, 1985).

Tuttavia l'uso prolungato di FANS ha significativi effetti avversi, tra cui ulcerazione gastrica, nausea, vomito, diarrea, danno renale e effetto anti-ovulatorio quando assunti a metà ciclo. E' stata introdotta una nuova generazione di FANS che inibisce specificatamente la ciclo-ossigenasi 2 (COX-2). Questi farmaci (Celebrex, Vioxx) non risultano più efficaci nel trattamento della dismenorrea rispetto al Naprossene o all'Ibuprofene, ma

hanno un rischio molto più basso di causare ulcere gastriche. Lo svantaggio principale degli inibitori selettivi della COX-2 è il costo elevato (Mahutte, 2003).

Come riportato in un recente studio Cochrane, sebbene i FANS possano essere utili nel dolore associato a endometriosi, ci sono pochi studi randomizzati controllati per valutare la loro efficacia. Non ci sono evidenze a supporto che un qualsiasi FANS sia meglio di un altro (Allen CAAllen, 2005).

Pillola contraccettiva orale (OCP)

L'OCP è efficace nel ridurre il dolore associato all'endometriosi. La decidualizzazione seguita da atrofia del tessuto endometriale è il meccanismo d'azione proposto (Olive, 2003).

Benché tradizionalmente sono state usate OCP contenenti progestinici ad azione per lo più androgenica (derivati del 19-Nortestosterone), anche i contraccettivi combinati contenenti i progestinici di nuova generazione, come il Desogestrel, hanno dimostrato efficacia nel trattamento dei sintomi dell'endometriosi (Vercellini, 2002).

Studi randomizzati controllati hanno confrontato OCP somministrata continuamente (28 giorni di pillola) con i tradizionali dosaggi ciclici mensili (21 giorni di pillola e 7 giorni di placebo) e sono emerse evidenze di buona qualità. Tuttavia, l'eterogeneità degli studi rende impossibile un confronto diretto tra i due regimi (Edelman, 2005).

Progestinici

I più comunemente usati sono il Medoxi-progesterone acetato (MAP), un progestinico C21, e il derivato del 19-Nortestosterone (progestinico C19). Il più importante meccanismo d'azione proposto è l'effetto antiproliferativo dei progestinici sulle cellule epiteliali dell'endometrio e l'induzione della decidualizzazione delle cellule stromali, che determina una sorta di atrofia

dell'endometrio ectopico. Un ulteriore meccanismo proposto (Olive, 2003) è l'inibizione delle metalloproteinasi, una classe di enzimi coinvolti nella crescita e nell'impianto dell'endometrio ectopico.

Levonorgestrel sistema intrauterino (LNG-IUS) (Mirena®)

L'uso di un progestinico con azione antiproliferativa locale sull'endometrio fornito attraverso un sistema intrauterino è efficace nel ridurre il dolore associato all'endometriosi (Vercellini, 1999; Petta, 2005; Fedele, 2001), con controllo dei sintomi mantenuto per tre anni. Il meccanismo d'azione non è chiaramente noto. Un'ipotesi è la riduzione dell'estensione degli impianti endometriosici (Lockhat, 2004), mentre un'altra è il blocco della crescita dell'endometrio e la conseguente riduzione delle recidive di endometriosi. A supporto di questo è lo studio di Bulletti et al (Bulletti, 2001) che ha riportato una riduzione delle recidive di endometriosi dopo ablazione endometriale.

Queste evidenze sono state ulteriormente confermate in modo indiretto da un recente studio: il parto vaginale allarga l'orifizio uterino interno e riduce le recidive di endometriosi probabilmente riducendo il trasporto tubarico di debris endometriale e i suoi impianti ectopici nella pelvi (Bulletti, 2007).

Altri possibili benefici comprendono il sollievo dal dolore associato con endometriosi retto-vaginale (Lockhat 2004) e dalla polimenorrea dovuta ad adenomiosi. Tuttavia il dispositivo intrauterino non è approvato per questa indicazione dalla FDA (Practice Committee of the ASRM, 2006b).

E' stata anche descritta una riduzione dell'estensione degli impianti endometriosici (Lockhat, 2004).

Analoghi dell'ormone di rilascio delle Gonadotropine (GnRH)

Gli analoghi del GnRH si legano ai recettori dell'ipofisi con effetto di down-regulation dell'asse ipofisi-ovaie, inducendo così uno stato ipoestrogenico, con amenorrea e atrofia endometriale (Olive, 2003). Sebbene gli agonisti del GnRH possano essere somministrati mediante spray nasale (due volte al giorno) e iniezione (breve durata d'azione per una somministrazione quotidiana), per il trattamento medico dell'endometriosi, le

formulazioni depot a lunga durata d'azione (mensili o trimestrali) sono da preferire.

Anche se gli studi che hanno valutato l'uso di Danazolo versus agonisti del GnRH non segnalano informazioni nel follow-up a lungo termine, Danazolo e GnRH agonisti non si sono dimostrati differenti nel controllo del dolore pelvico associato con endometriosi (Prentice, 2000). I significativi effetti avversi legati al Danazolo ne limitano il suo utilizzo (Sagsveen, 2003).

Gli effetti avversi degli analoghi del GnRH sono strettamente associati allo stato ipoestrogenico che inducono: vampate di calore, riduzione del desiderio sessuale, mal di testa, sbalzi d'umore, secchezza vaginale e perdita di tessuto osseo minerale (Sagsveen, 2003). Un follow-up a lungo termine ha rivelato una recidiva del 53% di sintomi e/o di malattia due anni dopo il trattamento (Waller, 1993).

La terapia "*Add-back*" è stata proposta per ridurre la severità degli effetti avversi da ipoestrogenismo associati con il trattamento a lungo termine con GnRH agonisti. La teoria alla base della terapia "*Add-back*" è l'ipotesi di una "soglia degli estrogeni" secondo la quale la quantità di estrogeni e/o progesterone necessaria a prevenire gli effetti avversi da ipoestrogenismo sarebbe inferiore a quella necessaria a stimolare l'endometriosi (Barbieri, 1998).

Noretindrone acetato è l'unico ormone approvato dalla FDA; tuttavia anche altre combinazioni di estrogeni e progestinici coniugati si sono dimostrate efficaci.

Gestrinone (Ethynorgestrienone o R2323)

Il Gestrinone, steroide di sintesi derivato dal 19-Nortestosterone, è un ormone con attività antiprogestinica utilizzato in Europa per il trattamento dell'endometriosi (non disponibile negli USA). Il suo meccanismo d'azione consiste in un effetto antiprogestinico a livello endometriale e nell'inibizione della steroidogenesi ovarica. E' efficace nell'alleviare il dolore al dosaggio di 2,5 mg fino a 10 mg al giorno. Si segnalano effetti avversi antiestrogenici e

androgenici. Il Gestrinone orale ha dimostrato di essere efficace almeno quanto la Leuprolide acetato depot nell'alleviare il dolore in donne con endometriosi sintomatica. Una tendenza alla riduzione del dolore cronico è stata osservata con l'uso di Gestrinone. Non incide negativamente sulla densità ossea, anche se le variazioni dei livelli sierici di lipidi necessitano di ulteriori valutazioni (The Gestrinone study group, 1996; Fedele, 1989; Bromham, 1995; Hornstein, 1990).

Danazolo

Il Danazolo è un derivato del 19-Nortestosterone, e specificatamente un 17 α -etnil testosterone, che agisce principalmente inibendo il picco di LH e la steroidogenesi e incrementando i livelli di testosterone libero (Olive, 2003). Il Danazolo sembra avere anche effetti diretti sui tessuti, determinando fibrosi degli impianti endometriocici, effetti che risultano diversi da quelli del GnRH agonista che pare esclusivamente indurre bassi livelli sierici di estrogeni (Bulletti, 1996). Importanti effetti avversi comprendono irsutismo, acne, abbassamento del tono di voce e aumento di peso. I dati disponibili non rivelano evidenza di beneficio del Danazolo per l'infertilità non nota. Anche se non ci sono prove sufficienti per essere certi di questo, la necessità di una contraccezione durante il trattamento, gli effetti avversi e i costi del Danazolo, rendono il suo impiego ingiustificato per questo problema. L'aumentato tasso di gravidanza nel follow-up a lungo termine può essere legato alle terapie aggiuntive e non influenzare i dati sul prosieguo della gravidanza e sui nati vivi (Hughes, 2007).

Inibitori dell'Aromatasi

E' stato dimostrato che il tessuto endometriocico esprime un elevato livello di attività dell'enzima aromatasi che può causare un accumulo tissutale di estradiolo, stimolando la crescita dell'impianto endometriocico (Bulun, 2004). Un'endometriosi attiva negli stati ipoestrogenici può essere dovuta ad un'elevata attività dell'aromatasi (Takayama, 1998). Gli inibitori dell'aromatasi hanno dimostrato efficacia nel trattamento dell'endometriosi e del dolore

pelvico in studi pilota che hanno coinvolto un numero molto piccolo di pazienti. Ad ogni modo questo trattamento non è ancora stato approvato dalla FDA (Takayama 1998; Ailawadi 2004).

Nuovi approcci terapeutici

Possibili trattamenti futuri includono: farmaci antiprogesterinici (Mifepristone, RU486); modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (Raloxifene); modulatori selettivi dei recettori del progesterone (J867); antagonisti del GnRH; Pentossifillina; agenti che inibiscono l'azione del fattore di necrosi tumorale (TNF α), delle metalloproteinasi della matrice e agenti anti-angiogenetici (Practice Committee of the ASRM 2006b). Ma questi trattamenti necessitano di ulteriori studi prima di essere considerati per il trattamento dell'endometriosi.

Terapie complementari

Molte donne con endometriosi riferiscono che le terapie nutrizionali e complementari, come la riflessologia, la medicina tradizionale cinese, la vitamina B1, gli infusi di erbe ricche in magnesio, l'omeopatia etc. possono aiutare ad alleviare i sintomi del dolore (Kennedy, 2005).

Gli effetti delle "cattive" prostaglandine potrebbero essere in parte moderati dalla dieta e da supplementi vitaminici. Quando le donne riducono i grassi animali, la caffeina e l'alcool, e aggiungono olio di lino, olio di pesce e olio di oliva nella loro dieta, possono aumentare la produzione di prostaglandine "buone" e ridurre quella di prostaglandine "cattive".

E' stata anche proposta la manipolazione spinale nel trattamento della dismenorrea primaria e secondaria. Anche se non ci sono prove che suggeriscono che sia efficace, non c'è un maggior rischio di effetti avversi con la manipolazione spinale che con la finta manipolazione (Proctor, 2004).

Sebbene non vi siano evidenze dagli RCT che supportino questi trattamenti nell'endometriosi, non dovrebbero essere esclusi quando la donna sente di

poter trarre beneficio per alleviare il dolore e/o migliorare la qualità di vita o del lavoro, in combinazione con le terapie più tradizionali (Kennedy, 2005).

Efficacia del trattamento. Il contenuto di questo paragrafo è stato inserito nei paragrafi precedenti

Trattamento chirurgico

L'approccio ideale è quello di diagnosticare e rimuovere l'endometriosi chirurgicamente (RCOG, 2006; Kennedy, 2005). La laparoscopia è considerata la modalità primaria e il gold-standard per diagnosticare l'endometriosi e trattarla allo stesso tempo. In modo particolare per le donne che lamentano dolore e che desiderano avere una gravidanza in breve tempo.

La cistectomia ovarica laparoscopica è consigliata in presenza di endometrioma ovarico > 4 cm di diametro per confermare istologicamente la diagnosi (Kennedy, 2005).

La coagulazione o la vaporizzazione laser dell'endometrioma senza escissione della pseudocapsula è associata ad un incremento significativo del rischio di recidiva della cisti (Vercellini, 2003b).

Il trattamento chirurgico dell'endometriosi ha l'obiettivo di rimuovere o ablate gli impianti endometriosici, le cisti e ripristinare la normale anatomia. Le procedure chirurgiche che possono essere eseguite durante una laparoscopia operativa includono:

- a) rimozione o distruzione degli impianti endometriosici;
- b) rimozione o distruzione dell'endometriosi ovarica (endometrioma);
- c) rimozione delle aderenze;

d) rimozione dell'endometriosi profonda retto-vaginale e retto-sigmoidea; chirurgia dell'intestino o della vescica; rimozione dell'utero (isterectomia); rimozione di una o di entrambe le ovaie;

e) ablazione laparoscopica del nervo uterino (LUNA) e neurectomia presacrale (PSN);

f) ablazione dell'endometrio

a) Rimozione o distruzione degli impianti endometriosici

Entrambe le tecniche laparoscopiche (escissione e ablazione) per il trattamento dell'endometriosi peritoneale superficiale sono ugualmente efficaci. L'escissione consiste nel rimuovere gli impianti endometriosici con le forbici, con e senza connessione bipolare, un diatermocoagulatore monopolare molto fine o un raggio laser. La biopsia del tessuto asportato è utile per il patologo per confermare l'endometriosi.

La coagulazione distrugge gli impianti endometriosici bruciandoli. Il rischio di utilizzare la coagulazione sugli impianti è quello di danneggiare le strutture che rivestono gli organi vitali, come l'intestino e i grossi vasi sanguigni.

Noi non crediamo che una tecnica sia migliore di un'altra; oggi il fronte dei chirurghi laparoscopici è migliorato per numero e professionalità e la maggior parte di essi ha la possibilità di gestire indifferentemente l'escissione e la coagulazione.

Tuttavia, se gli impianti venivano escissi le donne presentavano minori sintomi 12 mesi e 18 mesi dopo l'intervento rispetto a donne sottoposte a laparoscopia senza escissione degli impianti (Abbott, 2004; Sutton, 1997).

b) Endometriosi ovarica

Opzioni chirurgiche conservative comprendono l'escissione della parete della cisti, il drenaggio e la coagulazione/ablazione della cisti, e il semplice drenaggio della cisti. L'escissione completa dell'endometrioma ovarico esita in un netto miglioramento del dolore e della fertilità (Beretta, 1998; Vercellini, 2003b) e in un minor rischio di recidiva (Fedele, 2004).

Una recente revisione sistematica ha osservato che l'escissione dell'endometrioma sembra migliorare l'outcome rispetto al drenaggio e all'ablazione, con riferimento alla recidiva di endometrioma, alla ricomparsa dei sintomi e all'insorgenza di una gravidanza spontanea in donne precedentemente subfertili. Tuttavia non ci sono dati conclusivi che indichino quale sia l'approccio chirurgico migliore nelle donne che intendano sottoporsi a tecniche di fecondazione assistita (Hart, 2005).

c) Rimozione di aderenze

Le aderenze sono comuni nelle donne con endometriosi, esiti dell'infiammazione locale e del trattamento chirurgico. Le aderenze dovrebbero essere rimosse in corso di laparoscopia, anche se c'è sempre il rischio che si riformino. Quando le aderenze si formano di nuovo dopo l'intervento, un'ulteriore rimozione chirurgica non è raccomandata.

d) Endometriosi profonda retto-vaginale e retto-sigmoidea (DIE)

La rimozione chirurgica della DIE è solitamente l'opzione di scelta quando la malattia causa dolore non controllato e/o altera la progressione del contenuto intestinale lungo tutto l'intestino o – infine – causa un blocco intestinale in un tempo immediato.

La progressione della malattia e la comparsa di sintomi specifici raramente si verifica in pazienti con endometriosi retto-vaginale asintomatica. Così, quando non è associata a dolore, dovrebbe essere privilegiata una gestione di attesa e monitorata (Fedele, 2004).

In caso di lesioni che provocano un'ostruzione parziale o totale dell'intestino o degli ureteri, l'intervento chirurgico è indicato.

Quando il trattamento chirurgico è strettamente necessario, alcuni autori suggeriscono di asportare tutte le lesioni profonde in un unico tempo, per evitare la necessità di un successivo intervento chirurgico (Chapron, 2003), mentre altri ritengono che l'escissione chirurgica dell'endometriosi profonda debba essere eseguita in funzione dell'età, dei sintomi, della prognosi nell'immediato futuro e – infine – dei progetti di vita di ogni donna (ad es. nullipara).

Prima dell'intervento chirurgico per endometriosi profonda, le donne dovrebbero essere informate del rischio di asportazione dell'utero durante l'operazione. Ciò che è obbligatorio in una donna che ha bambini e che soffre di dolore non controllato non lo è per una donna che desidera fortemente una gravidanza.

Un intervento chirurgico per endometriosi profonda è difficile, complesso e può portare a complicanze maggiori (Namnoum, 1995). Dovrebbe essere eseguito in un centro multidisciplinare che offra tutte le possibilità di trattamento, con chirurghi ginecologici esperti e altamente qualificati, con specialisti nella chirurgia dell'intestino, delle vie urinarie, della terapia del dolore ed, eventualmente, psicologi di supporto. Questo intervento può comportare l'asportazione di utero, ovaie, legamenti utero-sacrali, parte della vagina, tratti di intestino, di vescica e di ureteri.

Quando la donna non desidera una gravidanza e l'obiettivo della procedura è quello di migliorare la qualità della vita, l'isterectomia totale con annessiectomia sembra essere la scelta migliore, con la rimozione di tutti gli impianti endometriosici e del tratto di intestino coinvolto (Kennedy, 2005; Lefebvre, 2002; Namnoum, 1995; Ford, 2004).

e) Interruzione chirurgica del nervo pelvico

Le evidenze per l'interruzione del collegamento nervoso dall'utero al cervello – LUNA e LPSN – nel trattamento della dismenorrea sono limitate. Studi randomizzati controllati metodologicamente solidi e sufficientemente potenti sono necessari (Latthe, 2007).

f) Ablazione endometriale

L'ablazione endometriale è utile per ridurre le recidive di endometriosi. Questa è una prova a sostegno dell'ipotesi del sanguinamento retrogrado come patogenesi della malattia (Bulletti, 2001). Questi dati sono indirettamente supportati dallo studio di Vercellini et al (Vercellini, 2003).

Trattamento integrato

L'endometriosi è spesso trattata chirurgicamente subito dopo la diagnosi; tuttavia, il tasso di recidiva è alto, suggerendo che una combinazione di diversi approcci terapeutici potrebbe fornire risultati migliori rispetto ad un unico trattamento.

La scelta del trattamento per l'endometriosi è essenzialmente una questione individuale per ogni donna, che dipende dai suoi sintomi, dall'età e dalla fertilità. Per molte donne, la strategia adeguata può essere una combinazione di più trattamenti nel corso della loro vita.

Il dolore associato a endometriosi è stato ampiamente studiato e tutte le terapie mediche approvate risulterebbero migliori dell'effetto placebo. Nessuna sembra essere nettamente migliore rispetto ad un'altra. Nessuno studio dimostra se sia più efficace la terapia medica o quella chirurgica (Wheeler, 1983; Redwine 1991; Chapron, 1999; Sutton 1990; Donnez, 1997; Sutton, 1994; Davis, 1986; Crosignani, 1996; Bateman, 1994; Busacca 1998).

Una terapia combinata medica e chirurgica, sia terapia medica pre-operatoria che post-operatoria, è stata suggerita. Tuttavia non ci sono evidenze per concludere che la terapia di soppressione ormonale in associazione con la

chirurgia per endometriosi sia associata ad un significativo beneficio in termini di recidiva di dolore e infertilità.

Ci può essere un miglioramento dell'AFS score con l'impiego pre-operatorio della terapia medica. Il possibile beneficio dovrebbe essere valutato nel contesto degli effetti avversi e dei costi di queste terapie (Yap, 2004).

D'altra parte rimane la difficoltà di trovare parametri utili per valutare gli effetti dei diversi trattamenti. Infatti, l'attuale classificazione dell'endometriosi ha un valore predittivo inadeguato in relazione ai principali outcome clinici (Vercellini, 2006).

Per le donne con endometriosi che hanno desiderio di una gravidanza, la terapia medica ha un ruolo limitato. Anche se teoricamente vantaggioso, non c'è evidenza in letteratura che il trattamento medico-chirurgico combinato migliori significativamente la fertilità e anzi potrebbe ritardare inutilmente ulteriori terapie per la fertilità (Practice Committee of the ASRM, 2006a). Le due opzioni terapeutiche di scelta, in questo caso, includono la chirurgia o la FIVET.

In particolare, la FIVET ha fornito un potente strumento terapeutico per il trattamento dell'infertilità associata con endometriosi, dopo il fallimento di altre procedure. Aboulghar suggerisce che se l'obiettivo primario è il trattamento dell'infertilità, la FIVET, senza ricorrere prima alla chirurgia, sarebbe probabilmente una buona opzione. Le pazienti con una diagnosi di endometriosi avanzata andrebbero incoraggiate a sottoporsi in prima linea ad un trattamento di fecondazione assistita mediante FIVET, prima di qualsiasi tentativo di intervento chirurgico (Aboulghar, 2003).

Dai nostri risultati emerge che la gestione corretta delle donne infertili con endometriosi risulta essere una combinazione di chirurgia e FIVET al momento opportuno, nelle donne che non hanno ottenuto dopo l'intervento chirurgico una gravidanza spontaneamente. Abbiamo ottenuto tassi di gravidanza dopo un approccio combinato (chirurgia – IVF) del 56,1% e tassi

di gravidanza, in donne sottoposte solo a chirurgia, significativamente più bassi (37,4%) (Coccia, 2007).

Non c'è accordo sul trattamento dello stadio lieve della malattia e sulla chirurgia radicale nella forma retto-vaginale, mentre la gestione delle forme più severe e avanzate di endometriosi richiede un approccio multidisciplinare. Alti tassi di successo nel miglioramento del dolore, della qualità di vita, dell'attività sessuale e alti tassi complessivi di fertilità vengono riportati quando l'intervento chirurgico è guidato da un team multidisciplinare (D'Hooge, 2007).

La scelta del trattamento chirurgico dipende da diversi fattori e dal rischio di alcuni tumori, *anche se* il rischio assoluto rimane basso (Melin, 2007).

Conclusioni

- L'endometriosi provoca dolore pelvico probabilmente per irritazione/infiltrazione diretta dei nervi pelvici o attraverso il rilascio di prostaglandine. Il dolore si traduce in debilitazione e peggioramento – spesso progressivo – della qualità di vita. Intestino, vescica, ureteri e irritazione muscolare così come fattori psicologici possono contribuire alla percezione del dolore e al suo sollievo.
- L'endometriosi riduce il tasso di fecondità, che nelle coppie normali varia dallo 0,15-0,20 per mese (Schwartz, 1982), allo 0,02-0,01 per mese (Hughes, 1993).
- La laparoscopia è il gold standard per la diagnosi certa di endometriosi e – quando richiesta – per il fattore pelvico di sterilità che è spesso associato a questa malattia.
- L'endometriosi diagnosticata durante laparoscopia dovrebbe essere trattata immediatamente, anche se viene rilevata solo in forma lieve. Infatti il trattamento chirurgico dell'endometriosi lieve e moderata è migliore di un atteggiamento di attesa (Sutton, 1997).

- L'escissione chirurgica degli impianti endometriosisi è più efficace dell'effetto placebo nell'alleviare il dolore e migliorare la qualità di vita (Abbott, 2004).
- La chirurgia risolve il dolore nell'80% delle donne con malattia severa che non avevano risposto alla terapia ormonale (Sutton, 1990). E il 90% di loro migliora la qualità di vita dopo un anno.
- Sia la terapia medica che quella chirurgica sono efficaci sulla riduzione dei sintomi, tuttavia le differenze tra l'approccio medico e quello chirurgico sono difficili da stabilire se si considera che l'effetto placebo varia dal 40% al 45% (Turner, 1994).
- La strategia terapeutica dovrebbe essere pianificata secondo il concetto che l'endometriosi è una malattia cronica in cui i principali obiettivi terapeutici sono alleviare il dolore e aiutare la donna nella ricerca di una gravidanza, massimizzando l'utilizzo di cure mediche ed evitando procedure chirurgiche ripetute. Il trattamento chirurgico seguito da un trattamento medico può prolungare l'intervallo di tempo libero dal dolore (ridotto) rispetto alla sola chirurgia.
- Interventi demolitivi con coinvolgimento profondo dell'intestino e rimozione degli organi riproduttivi dovrebbero essere riservati a donne con sintomi fortemente debilitanti che hanno già completato il loro percorso di vita riproduttiva e che non rispondono ad altri trattamenti. Chirurghi e pazienti dovrebbero considerare con più attenzione rispetto che in passato l'incidenza di complicanze maggiori nella decisione di intraprendere un approccio chirurgico aggressivo. La chirurgia dell'endometriosi profonda retto-vaginale e retto-sigmoidea è gravata da un 5% fino ad un 10% circa di complicazioni maggiori e dovrebbe tenere conto dell'affidabilità dei sintomi, dell'età della paziente, della parità, dei possibili rischi e della sua priorità nella qualità di vita della donna.
- Le giovani donne nullipare con endometriosi con possibilità di recidiva nel corso della loro vita futura dovrebbero essere invitate ad avere una

gravidanza il prima possibile e cercare di partorire per via vaginale. Infatti il parto spontaneo allarga l'orifizio uterino interno e riduce le recidive di endometriosi, probabilmente riducendo il trasporto tubarico di debris endometriale e i suoi impianti ectopici nella pelvi (Bulletti, 2007).

- Il tasso di recidiva di endometriosi dovrebbe essere considerato nell'approccio chirurgico, considerando come nuova politica più sicura nel trattamento di pazienti con endometriosi quella di intervenire chirurgicamente il meno possibile, con una gestione multidisciplinare dei sintomi e l'invito a cercare una gravidanza il prima possibile.

Commenti degli autori sulla politica attuale nel trattamento dell'endometriosi e prospettive future

L'approccio attuale all'endometriosi profonda invasiva non è ben scientificamente supportato, ma passivamente accettato. Secondo le maggiori teorie patogenetiche sulla metaplasia e il trasporto retrogrado di debris endometriale attraverso le tube, l'approccio chirurgico di successo alla malattia è tempo dipendente in quanto il tasso di recidiva sembrerebbe dipendere da segnali chimici e genetici che inducono l'insorgenza di metaplasia e/o il trasporto retrogrado di debris endometriale, a causa dell'anomala contrattilità uterina che favorisce questo flusso retrogrado attraverso le tube nella pelvi.

I tentativi pionieristici di rimuovere completamente il peritoneo pelvico in pazienti con endometriosi risultano così non supportati dalle teorie patogenetiche sulla comparsa e la ricorrenza della malattia. La possibilità elevata di recidive, le complicazioni maggiori inedite dovute a tale procedura, così come la mancanza di informazioni sul suo valore curativo, sono fortemente contrarie all'utilizzo di questa procedura chirurgica. L'accreditamento di centri regolarmente controllati per queste attività così come studi controllati randomizzati sono fortemente richiesti dalla comunità scientifica e sociale.

Nonostante non vi siano dati che dimostrino migliori risultato dell'approccio chirurgico su quello medico, la scelta di un trattamento piuttosto che di un altro spesso è sostenuta da valutazioni inconsuete e bizzarre. Infatti sappiamo che:

- L'endometriosi profonda asintomatica spesso non progredisce;
- Quando l'intestino è coinvolto con lume ridotto, non abbiamo una soglia fissa di ostruzione che ci consenta di valutare se vi sia un grave danno funzionale, presente o futuro, nel transito fisiologico del contenuto luminale. I chirurghi indirizzano alla chirurgia pazienti con potenziale blocco intestinale senza alcuna informazione sui parametri di valore predittivo;
- Le terapie con effetto placebo mostrano un'efficacia dal 40% al 45% che può confondere i risultati dei test;
- La somministrazione del farmaco è un parametro fisso (ad es. 100 mg/kg al giorno per 10 giorni con un risultato da 1 a 10 = X) mentre l'atto chirurgico dipende dall'abilità e dall'esperienza del chirurgo, ma anche se abbiamo la garanzia dell'abilità chirurgica, non esistono ancora parametri fissi per valutare il livello di competenza e il grado di esperienza chirurgica;
- L'ombra di un ulteriore successivo intervento chirurgico nell'endometriosi è spesso incombente e le complicanze maggiori sono raramente pubblicate. Non abbiamo ancora dimostrato quale sia la scelta migliore tra i trattamenti medici e chirurgici, ma molti *cosiddetti centri di eccellenza* spesso indirizzano all'intervento chirurgico pazienti che sono stati trattati con terapia medica in altri. Qual è la migliore cura per queste pazienti? Assistiamo ad una sorta di competizione tra i centri che si riflette sui media in uno specchio di abilità chirurgica e competenza: a) l'abilità di eseguire grossi interventi spesso

per via laparoscopica (i corsi di laparoscopia avanzata, sempre più diffusi, si focalizzano su una formazione medica continua o rappresentano un modo per mettere in mostra di fronte ai colleghi l'abilità chirurgica e le competenze acquisite?); b) la soluzione di casi difficili precedentemente irrisolti; c) la competenza della gestione dell'endometriosi profonda meglio di altri. In alcuni casi l'abilità chirurgica non rappresenta una competenza nel trattamento dell'endometriosi. Il resoconto dell'atto chirurgico dovrebbe essere esposto ai media, includendo anche le maggiori complicazioni, per realizzare con medici e pazienti insieme un progetto decisionale informato sul miglior trattamento in funzione delle aspettative di vita delle pazienti al momento della valutazione, tenendo conto del sollievo dal dolore e/o del loro desiderio di fertilità, sempre considerando che stiamo parlando della gestione di una *malattia cronica*.

Il grande spazio aperto all'interno del quale ci muoviamo liberamente come chirurghi contrasta con la ristretta area in cui la medicina basata sull'evidenza consente ai medici di spaziare nell'ambito dei trattamenti medici.

I centri di eccellenza per la gestione della endometriosi

Va segnalato che -purtroppo- ogni mese in europa ed ogni settimana in Italia, nascono centri di eccellenza per la diagnosi e cura della endometriosi troppo spesso basati sulla auto referenziazione. Si tratta di centri generati da professionisti seri e di talento (chirurgico o medico, sociale o organizzativo) che dopo avere gestito vari e diversi casi di endometriosi a diverso grado di complessità medico chirurgica e dopo avere generato una attrazione delle protatrici della malattia autocandidano il proprio centro come centro di eccellenza per la gestione di questa malattia.

Purtroppo non sempre però questi centri vengono sviluppati con criteri oggettivi e sistemi di peer-review delle proprie performances, relegando ad altri attributi l'accezione di eccellenza. Attributi spesso soggettivi o di consenso empatico.

La presa in carico della malattia dovrebbe infatti:

- avvalersi dello sviluppo di una chiara definizione di alcuni sintomi (e segni clinici) della stessa malattia;
- sviluppare ed utilizzare strumenti omogenei e validati di valutazione dei sintomi e dei segni clinici;
- Determinare e dichiarare le caratteristiche degli strumenti di diagnosi e cura utilizzati;
- enunciare la validazione dei propri strumenti;
- enunciare la sensibilità del metodo di approccio;
- la frequenza ottimale ;
- la riproducibilità del metodo utilizzato;
- il cambiamento clinicamente significativo
- la combinazione di quest'ultimo con il Quality of Life Assessment (QOL) al fine di monitorare l'andamento della malattia con criteri di oggettività globale e comparabile
(http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/whoqolbref/en/)

Cosa definisce dunque un centro di eccellenza che abbia caratteristiche universali e di dotazione minima per potere adire ad una definizione oggettiva come quella , appunto di “eccellenza”?

Ecco la definizione qui a seguire introdotta recentemente

Caratteristiche Essenziali

Una adeguata casistica di casi in tutta la loro completa complessità

Adeguata frequenza di gestione di casi complessi

La presenza di un chirurgo colon rettale

Un team chirurgico dedicato (Chirurghi, infermieri di sala e anestesisti)

Abitudine a regolari Adit e gestione ordinata del rischio

Un approccio alla donna ed alla sua malattia basato sulla evidenze

Preferibilmente

Una gestione della donna in centri accreditati

Un legame con gruppi di supporto di pazienti

Infermiere specializzate

Oltre un ginecologo chirurgo competente

Un teal dedicato alla gestione del dolore Pain Un urologo

Uno specialista fisioterapista

Uno specialista psicologo

Desiderabilmente

Una stretta contiguità con servizi terzi di gestione dei servizi dedicati alla fertilità della stessa donna

Un legame con altri centri di eccellenza per la diagnosi e cura della endometriosi

Una digitalizzazione completa del teatro e degli attori che si impegnano nella gestione della malattia
Porre al centro della attenzione delle proprie ricerche la endometriosi pelvica
Corsi di training per la gestione medica e chirurgica (dimostrativi) della malattia
Abilità a formare futuri specialisti per la gestione della endometriosi
Uno stretto legame con terapisti complementari

Endometriosis centres of excellence – developing a consensus definition

Tal Jacobsen MD, FRANZCOG

Senior Lecturer and Consultant, University of Auckland, Middlemore Hospital, Private Bag 93311, Auckland, New Zealand, tal@obsgyn.co.nz

Le prospettive future di ricerca e di gestione clinica dell'endometriosi dovrebbero tenere conto dei diversi obiettivi e delle differenti metodologie rispetto al passato. L'obiettivo di attuare nuove terapie efficaci per l'endometriosi e per il miglioramento della qualità di vita di queste pazienti dovrebbe necessariamente passare attraverso le conoscenze sui meccanismi patogenetici; l'ansia di acquisire queste conoscenze è riemersa nel recente passato dopo quella degli anni 2000. Quando il classico metodo di ricerca ritarda nell'ottenere i risultati attesi da lungo tempo e quando il problema è così pesante dal punto di vista medico, sociale e psicologico,

allora tale metodo dovrebbe essere cambiato. Il sistema di ricerca convenzionale è basato sulle evidenze precedenti pubblicate in letteratura; questo è spesso un vantaggio per i ricercatori che hanno la possibilità di migliorare i dati precedenti con nuovi risultati. Tuttavia, a volte è anche un approccio limitante per lo sviluppo di nuove idee che non abbiano alcun legame con i risultati già noti; sfortunatamente in questo caso sembra che solo le nuove idee possano portare a soluzioni giuste. Il prezzo di un tale approccio non convenzionale alla ricerca di soluzioni mediche è un'alta percentuale di insuccessi e di ricerche sperimentali costose per nuovi studi. I revisori delle riviste scientifiche dovrebbero pretendere dai ricercatori di distinguere chiaramente nei loro lavori le evidenze dalle idee e incoraggiare gli autori a includere nella discussione idee e "suggerimenti" – da condividere con i lettori – ; che possono migliorare, e non dequalificare, i documenti inviati. Le istituzioni responsabili per la Ricerca e lo Sviluppo dovrebbero incoraggiare la promozione e il sostegno di nuove buone idee – anche quando non siano completamente supportate da evidenze tradizionali – fino a raggiungere importanti risultati. Dovrebbero essere incoraggiati tentativi per il controllo della contrattilità uterina con sostanze chimiche o dispositivi fisici (pacemakers?).

Bibliografia

Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. 2004 Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertility and sterility* 82,878-884.

Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. 2003 The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology* 88, 371-5.

ACOG Committee on Practice Bulletin-Gynecology 2004 ACOG Bulletin No 51 Chronic Pelvic Pain. *Obstetrics and gynecology* 103,589-605.

Adamson GD, Baker VL 2003 Subfertility: causes, treatment and outcome. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 17(2),169-85.

Adamy L 1993 Additional international perspectives. In: Nichols DH, ed. *Gynecologic and Obstetric Surgery*. Mosby Year Book, St. Louis pp.1167-1182.

Ailawadi RK, Jobanputra S, Kutaria M, et al. 2004 Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertility and sterility* 81,290-6.

Allen C, Hopewell S, Prentice 2005 A Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane database of systematic reviews* 19,(4):CD004753.

American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 1997 Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and sterility* 67(5),817-21.

Barbieri RL 1998 Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment. *The Journal of reproductive medicine* 43,287-92.

Bateman BG, Kolp LA, Mills S 1994 Endoscopic versus laparotomy management for severe endometriosis. *Fertility and sterility* 62,690-5.

Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, et al. 1998 Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertility and sterility* 70,1176-1180.

Berube S, Marcoux S, Maheux R. 1998 Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Epidemiology* 9, 504-510.

Bianconi L, Hummelshoj L, Coccia ME, et al. 2007 Recognizing endometriosis as a social disease: the European Union-encouraged Italian Senate approach. *Fertility and sterility* 88(5),1285-7.

Biberoglu KO, Beherman Sj. 1981 Dosage aspects of Danazol therapy in endometriosis: short term and long term effectiveness. *American journal of obstetrics and gynecology* 139(6),645-654.

Bromham DR, Booker MW, Rose GL, et al 1995 Updating the clinical experience in endometriosis – the European perspective. *British journal of obstetrics and gynaecology* 102,12-6.

Brosens I, Puttemans P, Campo R, et al. 2004 Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 18(2),285-303.

Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, et al. 2002 Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis. *Fertility and sterility* 77(6),1156-61.

Bulletti C, DeZiegler D, Polli V, et al. 2000 Uterine Contractility during menstrual cycle. *Human Reproduction* 15 (Supplement 1), 81-89.

Bulletti C, DeZiegler D, Stefanetti M, et al. C 2001 Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation. *Human Reproduction* 16(12),2676-9 Erratum in: *Human Reproduction* 2002;17(3),844. Cincinelli E [corrected to Cicinelli E].

Bulletti C, Flamigni C, de Ziegler D 2005 Implantation markers and endometriosis. *Reproductive biomedicine online* 11(4),464-8.

Bulletti C, Flamigni C, de Ziegler D 2005 Uterine contractility and embryo implantation. *Current opinion in obstetrics & gynecology.* 17(3), 265-76.

Review. Corrected and republished in: Current opinion in obstetrics & gynecology. 2006;18(4), 473-84.

Bulletti C, Montini A, Levi Setti P, et al. 2007 Parturition decreases recurrence of endometriosis. Submitted for publication.

Bulletti C, Prefetto RA, Bazzocchi G, et al. 1998 Electromechanical activities of human uteri during extra-corporeal perfusion with ovarian steroids. Human Reproduction 8, 1558-1563.

Bulletti C, Rossi S, Albonetti A, et al. 1996b Uterine contractility in patients with endometriosis. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL) 3[4 Suppl], S5.

Bulletti, Flamigni C, Polli V, et al. 1996a. The efficacy of Drugs in the Management of Endometriosis. Journal of American Association of Gynecologists Laparoscopist (AAGL), 3,119-125.

Bulun SF, Fang Z, Imir G, et al. 2004 Aromatase and endometriosis. Seminars in reproductive medicine 22, 45-50.

Busacca M, Fedele L, Bianchi S, et al. 1998 Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. Human Reproduction 13,2271-4

Chapman CR, Casey KL, Dubner R, et al. 1985 Pain measurement: an overview. Pain 22,1-3 I.

Chapron C, Chopin N, Borghese B, et al. 2006 Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. Human Reproduction 21(7),1839-45.

Chapron C, Dubuisson JB, Fritel X, et al. 1999 Operative management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments J A mAss Gynecol Laparosc 6,31-7.

Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, et al. 2003 Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. Human Reproduction 18(1),157-61.

Coccia ME, Rizzello F, Cammilli F, et al.. 2007 Endometriosis and Infertilità. Surgery and ARTn an integrated approach for a successful

management. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. In press.

Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. 1995 The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertility and sterility* 64(1),22-8.

Counsellor VS 1938 Endometriosis A clinical and surgical review. *American journal of obstetrics and gynecology* 36,877.

Crosignani PG, Vercellini P, Biffignardi F, et al. 1996 Laparoscopy versus Iparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis *Fertility and sterility* 66,706-11.

D'Hooghe T, Hummelshoj L 2006 Multi-disciplinary centres/networks of excellence for endometriosis management and research: a proposal. *Human Reproduction*. 2006 21(11),2743-8.

Daftary GS, Taylor HS 2004 EMX2 gene expression in the female reproductive tract and aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89(5), 2390-6.

Davis GD 1986 Management of endometriosis and its associated adhesions with the CO2 laser laparoscope. *Obstetrics and gynecology* 68(3),422-5.

Dawood MY 1990 The pelvic Pain. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 33, 168-178.

Dawood MY. 1985 Dysmenorrhea. *The Journal of reproductive medicine* 30,154-67.

Donnez J , Nisolle M , Gillerot S, et al. 1997 Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. *British journal of obstetrics and gynaecology* 104,1014-8.

Donnez J, Gillet N, Nisolle M, et al. 1996 Peritoneal endometriosis and “endometriotic” nodules of the rectovaginal septum are two different entities. *Fertility and sterility* 66,362–8.

Du H, Taylor HS 2007 Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells* 25(8),2082-6.

Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, et al. 2005 Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. Cochrane database of systematic reviews 3,CD004695.

Elliott TE, Renier CM, Palcher JA 2003 Chronic pain, depression, and the quality of life: correlations and predictive value of SF-36. Pain medicine 4,331-9.

Eskenazi B, Warner ML 1997 Epidemiology of endometriosis. Obstetrics and gynecology clinics of North America 24(2),235-58

Fanchin R, Righini C, Olivennes F 1998 Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates in in-vitro fertilization. Human Reproduction 13,1968-1974.

Fedele L, Arcaini L, Bianchi S, et al 1989 Gestrinone versus Danazol in the treatment of endometriosis. Fertility and sterility 51,781-5.

Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. 2001 Use of levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of recto-vaginal endometriosis. Fertility and sterility 75, 485-8.

Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. 2004. Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? American journal of obstetrics and gynecology 191,1539-1542.

Ford J, English J, Miles WA, Giannopoulos T. 2004 Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology 111,353-356.

Giudice LC, Kao LC 2004 Endometriosis. Lancet 13-19;364(9447),1789-99.

Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi 1994 Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. Human Reproduction. 9(6):1158-62.

Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. 1984 Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstetrics and gynecology 64,151-4.

Hart R, Hickey M, Maouris P, et al. 2005 Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Human Reproduction.*, 20(11),3000-7.

Hornstein MD, Gleason RE, Barbieri RL. 1990 A randomized, double blind prospective trial of two doses of gestrinone in the treatment of endometriosis. *Fertility and sterility* 53,237-41.

Hughes E, Brown J, Tiffin G, Vandekerckhove P. 2007 Danazol for unexplained subfertility. *Cochrane database of systematic reviews* 1,CD000069 Update of: *Cochrane database of systematic reviews*. 2000;(2):CD000069.

Hughes EG, Fedorkow DM, Cilins JA. 1993 A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertility and sterility* 59, 963-70.

Hummelshoj L, Prentice A , Groothuis P 2006 Update on endometriosis *Women's Health*. 2(1), 53-56.

Ijland MM , Evers JLH, Dunselman GAJ, et al. 1997. Endometrial. Relation between endometrial wavelike activity and fecundability in spontaneous cycles. *Fertility and sterility* 67, 492-496.

Ijland MM , Evers JLH, Dunselman GAJ, et al. 1998 Endometrial wavelike activity, endometrial thickness, and ultrasound texture in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertility and sterility* 70(2) ,279-283.

Irvine GA; Cameron IT 1999 Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Baillière's best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 13(2),189-202.

Ishimaru T, Masuzaki H 1991Peritoneal endometriosis: Endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism *American journal of obstetrics and gynecology* 165,210-214.

Jensen MP, Karoly P 1992 Self-report scales and procedures for assessing pain in adults . In Turk DC, Melzzac R (eds) : *Handbook of Pain Assessment* . New York, Guilford Press, p135.

Kaupilla A, Rönnerberg L. 1985 Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstetrics and gynecology*, 65(3),379-83.

Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. 2005 ESHRE guideline on the diagnosis and management of endometriosis. *Human Reproduction* 20(10), 2698-2704.

Koninckx PR, Martin DC 1992 Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertility and sterility*. 58(5),924-8.

Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. 1991 Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertility and sterility* 55,759-65.

Kunz G, Deninger H, Wild L, Leyendecker G. 1996 The dynamic of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy *Human Reproduction* 11,627-632.

Laing C, Brown DL, DiSalvo DN 2001 Update on sonography. *Radiologic clinics of North America* 39,523–540.

Latthe PM, Proctor ML, Farquhar CM, et al. 2007 Surgical interruption of pelvic nerve pathways in dysmenorrhea: a systematic review of effectiveness. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 86(1),4-15.

Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN 2001 Immunobiology of endometriosis. *Fertility and sterility*. 75(1),1-10.

Lefebvre G, Allaire C, Jeffrey J, et al. 2002 SOGC clinical guidelines. Hysterectomy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada* 24,37-61.

Lethaby A; Augood C; Duckitt K 2000 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane database of systematic reviews* 2,CD000400.

Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. 2004 The evaluation of the effectiveness of an intrauterine –administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease *Human Reproduction* 19,179-84.

Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. 2005 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. *Human Reproduction* 20,789–93.

Mahutte NG, Arici A. 2003 Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 30(1),133-50.

Marcoux S, Maheux R, Berube S 1997 Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis . Canadian Collaborative Group of Endometriosis. *The New England journal of medicine* 337,217-222.

Martin DC and Batt RE 2001 Retrocervical, rectovaginal pouch, and rectovaginal septum endometriosis. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 8, 12–17.

Melin A, Sparen P, Bergqvist A. 2007 The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Human Reproduction* 22(1),i27-i28.

Melzack R. The Mc Gill 1975 Pain Questionnaire : Major properties and scoring methods. *Pain* 1:277.

Meyer R 1919 Uber den staude der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyonetitis sarcomastosa. *Zentralblatt fur Gynakologia* 36, p. 745

Moore J, Copley S, Morris J, et al. 2002 A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 20(6),630-4.

Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, et al. 1995 Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertility and sterility* 64,898-902.

Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, et al. 2004 Pathogenesis of endometriosis. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 18(2),233-44.

Nisolle M, Donnez J 1997 Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertility and sterility.* 68(4),585-96.

Olive DL 2003 Medical therapy of endometriosis. *Seminars in reproductive medicine* 21:209 –22.

Parazzini F 1999 Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women : a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosi. Human Reproduction , 14,1332-4.

Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. 2005 Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. Human Reproduction 20:1993–8.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 2006a Endometriosis and Infertility. Fertility and sterility (Suppl4),S156-60.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 2006b Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. Fertility and sterility. 86 (5 Suppl),S18-27.

Proctor ML, Hing W, Johnson TC, Murphy PA. 2006 Spinal manipulation for primary and secondary dysmenorrhoea. Cochrane database of systematic reviews 3,CD002119. Update of: Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3),CD002119

RedwineDB 1991 Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis and reoperation and persistent or recurrent disease. Fertility and sterility , 56,628-34.

Rock JA, Markham SM 1992 Pathogenesis of endometriosis. The Lancet 340, 1264-1267.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). 2006 Clinical Green Top Guidelines- The Investigation and Management of Endometriosis (24). <http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=517>

Sagsveen, M Farmer JE, Prentice A, Breeze A 2003 Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis : bone mineral density. Cochrane database of systematic reviews 4,CD001297.

Salamanca A, Beltran E 1995 Subendometrial contractility in menstrual phase visualized by transvaginal sonography in patients with endometriosis. Fertility and sterility 64,193-5.

Sampson JA 1922 The life history of ovarian haematomas (haemorrhagic cysts) of endometrial (mullerian) type. American Journal of Obstetrics & Gynecology 4,451-456.

Sampson JA, Albany NY 1927 Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. American Journal of Obstetrics & Gynecology 14,422-69.

Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA 1986 Endometriosis in association with uterine anomaly. American journal of obstetrics and gynecology, 154,39-43.

Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. 1984 Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions and spontaneous abortions. Fertility and sterility 41,122-30.

Schwartz D, Mayaux MJ. 1982 Female fecundity as a function of age : results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands CECOS The New England journal of medicine, 306,404-6.

Shaw RW 1993 Atlas of Endometriosis. The Parthenon Publishing Group, Casterton Hall, Carnforth pp 16

Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T 2007 Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. Human Reproduction Update 13, 394-404.

Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. 2002 High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. Human reproduction. 17(10), 2715-24.

Suginami H, Yano K 1988 An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture. Fertility and sterility 50,648 -53.

Sutton C, Hill D. 1990 Laser laparoscopy in the treatment of endometriosis. British journal of obstetrics and gynaecology 97:181-5.

Sutton CJ, Poley AS, Ewen SP, Haines P. 1997 Follow up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic

pain associated with minimal to moderate endometriosis . Fertility and sterility 68,1070-4.

Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, et al. 1998 Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. Fertility and sterility 69, 709-13.

The gestrinone Study Group 1996 Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis : a multicenter , randomized, double blind study: The gestrinone Study Group. Fertil Seril 6,911-9.

Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, et al. 1994 The importance of placebo effects in pain treatment and research. JAMA: the journal of the American Medical Association 271,1609-14.

Tuttles F, Keckstein J, Ulrich U, et al. 2005 ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis Zentralblatt für Gynäkologie. 127(5),275-81.

Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. 1999 A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. Fertility and sterility. 72(3),505-8.

Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. 2000 Deep endometriosis conundrum: evidence in favor of a peritoneal origin. Fertility and sterility. 73(5),1043-6.

Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, et al. 2003b. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? American journal of obstetrics and gynecology 188,606-610.

Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. 2002 Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. Fertility and sterility 77,52– 61.

Vercellini P, Fedele L, Aimi G, et al. 2006 Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system Human Reproduction. 21(10),2679-85

Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. 2003a Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertility and sterility* 80(2),305-9.

Vercellini P, Trespidi L, DeGiorgi O, et al. 1996 Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertility and sterility* 65, 299-304.

Verkauf, BS 1987 The incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *The Journal of the Florida Medical Association* 74, 671-675.

Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. 1993 Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ* , 306, 182-184.

Waller KG, Shaw RW 1993 Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow up *Fertility and sterility* 59, 511-5.

Wheeler JM, Malinak LR. 1983 Recurrent endometriosis: incidence , management, and prognosis. *American journal of obstetrics and gynaecology* 146,247-253.

Yap C, Furness S, Farquhar C. 2004 Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane database of systematic reviews*. 3, CD003678.