



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA



LINEE GUIDA

SULLA DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI

ESTENSORI

Mauro Busacca, Massimo Candiani, Vito Chiàntera, Cristofaro De Stefano, Alessandra Di Giovanni, Caterina Exacoustos, Lucia Lazzeri, Stefano Luisi, Mario Malzoni, Salvo Micallef, Fabio Parazzini, Valentino Remorgida, Renato Seracchioli, Flavia Sorbi, Michele Vignali, Errico Zupi, Felice Petraglia (Coordinatore)

Affiliazioni

Mario Busacca, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano.

Massimo Candiani, Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, IRCCS San Raffaele, Milano.

Vito Chiàntera, Università degli Studi di Palermo, Palermo.

Cristofaro De Stefano, Ospedale Civile Avellino, Avellino

Alessandra Di Giovanni, Endoscopica Malzoni, Center for Advanced Endoscopic Pelvic Surgery, Avellino.

Caterina Exacoustos, Dipartimento of Biomedicina and Prevenzione Clinica ostetrico e Ginecologica, Università di Roma "Tor Vergata", Roma.

Lucia Lazzeri, Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena, Siena.

Stefano Luisi. Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena, Siena.

Mario Malzoni, Endoscopica Malzoni, Center for Advanced Endoscopic Pelvic Surgery, Avellino.

Salvo Micalef, Ospedale S. Anna, Torino

Fabio Parazzini, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Clinica Mangiagalli, Università degli Studi di Milano

Felice Petraglia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche Mario Serio, Università degli Studi di Firenze, Firenze.

Valentino Remorgida, IRCCS San Martino IST Università di Genova, Genova.

Renato Serrachioli, Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana, Università di Bologna, Bologna.

Flavia Sorbi, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche Mario Serio, Università degli Studi di Firenze, Firenze.

Michele Vignali, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute Università degli Studi di Milano, Milano.

Errico Zupi, Università di Roma "Tor Vergata", Roma.

INDICE

INTRODUZIONE

METODI

RACCOMANDAZIONI

Introduzione

Capitolo 1: Endometriosi ovarica

1.1 Diagnosi

1.2 Terapia medica

1.3 Terapia chirurgica

1.4 Approccio alla paziente infertile

Capitolo 2: Endometriosi peritoneale superficiale e profonda

2.1 Diagnosi

2.2 Terapia medica

2.3 Terapia chirurgica

2.4 Approccio alla paziente infertile

Capitolo 3: Endometriosi in sedi atipiche

3.1 Diagnosi

3.2 Terapia medica

3.3 Terapia chirurgica

Allegato 1 Quesiti clinici

Allegato 2 Sintesi delle Raccomandazioni

INTRODUZIONE

La quantità di nuove conoscenze prodotta ogni anno in campo biomedico rende difficile prendere decisioni cliniche fondate sulle prove. Le linee guida (LG), le Conferenze di Consenso, le Raccomandazioni cliniche rispondono a questa difficoltà formulando indicazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione della letteratura e delle opinioni di esperti.

Numerose società scientifiche hanno negli ultimi anni prodotto Linee Guida/Documenti di Consenso o Raccomandazioni per il trattamento dell'endometriosi (*Dunselman , et al, 2014, .Leyland et al 2010; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2012; .ESHRE guideline, 2014; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, JOGC 2010; ASRM giudelines*).

In Italia sono state prodotte delle Linee Guida per il trattamento della malattia endometriosa pelvica alla fine degli anni '90, utilizzando il metodo Delfi Linee Guida dal gruppo collaborativo Gruppo Italiano di Studio sull'Endometriosi (GISE).

Molte Raccomandazioni/Linee Guida pubblicate sono analoghe tra loro e senza particolari cambiamenti nel corso degli anni, un aspetto che indica la carenza di studi recenti di elevata qualità ed innovativi. Tuttavia lo scenario terapeutico è in parte cambiato negli ultimi anni anche in seguito all'introduzione di nuove metodologie diagnostiche terapeutiche o molecole e permangono diverse aree di incertezza e controversie (*Johnson, 2013*). Obiettivo di questo documento è fornire ai ginecologi italiani uno strumento utile nella scelta dei percorsi diagnostici e terapeutici, il più possibile completo ed esaustivo, basato su prove di evidenza aggiornate.

Chi ha elaborato queste Raccomandazioni?

Queste Raccomandazioni sono state elaborate da un gruppo di professionisti esperti nel settore (Estensori) identificati dalle Società Scientifiche SIGO, AOGOI, AGUI con il supporto organizzativo di Fondazione Confalonieri Ragonese.

Destinatari

Le presenti Raccomandazioni sono rivolte a tutti i professionisti impegnati nella diagnosi e cura delle condizioni oggetto della presente LG.

Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014; 29:400-12..

Johnson Neil P, et al. Consensus on current management of endometriosis. Human Reproduction. 2013. Vol.28, No.6 pp. 1552–1568.

Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS; SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. J Obstet Gynaecol Can. 2010 Jul;32(7 Suppl 2):S1-32

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertil Steril. 2012 Sep;98(3):591-8.

The American Society of Reproductive Medicine (ASRM)(http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Educational_Bulletins/endometriosis_and_infertility2012

The Society of Obstetrics and Gynecology of Canada (SOGS)(<http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui244CPG1007E.pdf>), 2010

The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline.aspx>, 2014

METODI

L'elaborazione di Raccomandazioni rappresenta una attività complessa dal punto di vista metodologico, che richiede ampie competenze tecniche, risorse e tempi di realizzazione non sempre disponibili a livello aziendale. Il supporto metodologico su cui si basano le Raccomandazioni sono le revisioni sistematiche. Oggi, tuttavia, la priorità non è tanto l'elaborazione *ex-novo* di revisioni sistematiche, quanto piuttosto l'acquisizione delle capacità critiche necessarie a valutare in che misura le revisioni sistematiche (o le già esistenti Linee Guida/raccomandazioni prodotte in Italia od in altre nazioni) siano sufficientemente valide dal punto di vista scientifico per essere prese in considerazione per una loro applicazione nella realtà italiana.

In conformità a queste considerazioni la produzione delle presenti Raccomandazioni ha previsto le seguenti fasi operative:

- Identificazione degli esperti estensori.
- Identificazione delle revisioni sistematiche e delle Linee Guida più recenti pubblicate sul tema.
- Formulazione dei temi clinici (Allegato 1) che si ritrovano nello sviluppo della linea guida.
- Definizione delle raccomandazioni da parte dei singoli estensori attraverso la risposta ai temi clinici identificati.
- Definizione del grading delle raccomandazioni da parte del gruppo di esperti estensori.

Specificamente sono stati indicati I Livello di prova (LDP) e di Forza della raccomandazione (FDR), espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A a E). Il livello di prova si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici. La FDR si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.

Il Grado di Livello di Prova e Forza delle Raccomandazioni sono stata definiti in accordo ai criteri suggeriti dal Manuale metodologico del Sistema nazionale Linee Guida (Tabella I).

Per sviluppare tali fasi si è organizzato un incontro operativo nell'ambito del Congresso Nazionale SIGO-AOGOI-AGUI seguito da scambio di materiale e commenti via *email*.

Le Raccomandazioni approvate a maggioranza dal Gruppo degli estensori è stato rivisto dai Revisori indicati dalle tre Società Scientifiche.

La sintesi delle Raccomandazioni con indicato il livello delle evidenze e la forza della raccomandazione sono presentati in allegato.

Tabella I-Livelli di Prova e Forza delle Raccomandazioni- *Grading. Tratto da: ISS-PNLG 2002*

	LIVELLI DI PROVA
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

RACCOMANDAZIONI

Introduzione

L'endometriosi si riscontra nel 10% circa delle donne in età fertile. E' una malattia benigna cronica e ricorrente, caratterizzata dalla presenza e dalla proliferazione di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina. Il tessuto endometriosico è estrogeno-dipendente e va incontro a processi infiammatori acuti e cronici che coinvolgono più organi, non solo pelvici. L'ormono-dipendenza giustifica la regressione della malattia endometriosica con la menopausa o negli stati di amenorrea. La patologia ha un impatto notevole sulla qualità di vita, sia per l'aspetto sintomatologico (dismenorrea, dispareunia, dolore pelvico cronico, disuria, dischezia), sia per il potenziale impatto negativo sulla fertilità) (*Giudice, 2010*).

La malattia endometriosica si differenzia, a seconda della sede in:

- Lesioni ovariche
- Lesioni peritoneali superficiali
- Lesioni peritoneali profonde

In molti casi i tipi di lesione possono coesistere, tuttavia tale suddivisione è utile per l'orientamento diagnostico e terapeutico.

Il presente documento presenta le Raccomandazioni in relazione alla sede della lesione.

Trattandosi di una condizione cronica e progressiva, l'endometriosi richiede un management prolungato, ed è pertanto importante considerare nella sua scelta le caratteristiche e le esigenze di ogni singola paziente, il profilo di tollerabilità e sicurezza nel lungo termine, oltre alla sua efficacia clinica.

Nella scelta del trattamento si deve tenere in considerazione altresì l'età della donna e il relativo potenziale di fertilità. In assenza di studi che identifichino il miglior trattamento, è importante che la donna sia coinvolta in qualsiasi piano di trattamento, e che la donna sia in grado di compiere una scelta informata e consapevole.

Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. N Engl J Med. 2010 Jun 24;362(25):2389-98.

Capitolo 1: Endometriosi ovarica

L'ovaio è l'organo più colpito da endometriosi. Nel 30-50% dei casi compare bilateralmente. L'endometriosi ovarica comprende localizzazioni ovariche superficiali puntiformi (massimo 5 mm), più profonde, di volume variabile, da alcuni centimetri fino a 10-15 cm; le cosiddette "cisti cioccolato". (Sanchez 2014).

1.1 Diagnosi

L'esame ecografico transvaginale (TVS) rappresenta ad oggi, la tecnica diagnostica di prima scelta nello studio dell'endometriosi. L'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale riportata in letteratura per il riconoscimento degli endometriomi ovarici è molto elevata¹.

1.1.1. Caratteristiche ecografiche dell'endometrioma ovarico

L'endometrioma tipico si presenta come una formazione cistica uniloculare_rotondeggiante o ovoidale con pareti spesse, regolari e contenuto ipoecogeno omogeneo, definito a "vetro smerigliato" (cisti a contenuto fluido-denso omogeneo), priva di setti, con scarsa vascolarizzazione periferica e assenza di vascolarizzazione centrale (Timmerman D et al 2000). L'endometrioma può presentare talvolta al suo interno setti scarsamente vascolarizzati, oppure può presentarsi come una cisti fluido-densa con livello iperecogeno interno e con scarsa vascolarizzazione pericistica. Le aree interne iperecogene, che possono conferire all'endometrioma un aspetto atipico, sono rappresentate da coaguli organizzati o addensamenti di fibrina, talora non mobilizzabili a differenza del coagulo osservabile in formazione cistica emorragica di recente formazione, e non presentano flusso vascolare all'esame Power Doppler. L'analisi color/power Doppler flussimetrica delle cisti endometriosiche può essere utile nella diagnosi differenziale con altri tipi di formazioni annessiali (corpo luteo endo-emorragico, tumori maligni e borderline) (Van Holsbeke Cet al 2010). Gli endometriomi sono frequentemente associati alla presenza di aderenze pelviche, talora tenaci, e ad altre lesioni endometriosiche profonde. La percentuale di questa associazione varia dal 20 al 80%. In presenza di endometriomi bilaterali le due ovaie possono tendere a prolassare ed aderire posteriormente all'utero nel Douglas determinando il quadro ecografico definito 'kissing ovaries sign', possibilmente suggestivo di endometriosi pelvica avanzata con concomitante coinvolgimento intestinale della malattia (20%) ed interessamento tubarico (90%) (Ghezzi f et al, 2015). Nonostante le caratteristiche ecografiche dell'endometrioma ovarico permettano di porre diagnosi con elevata accuratezza diagnostica è importante sottolineare come i criteri ecografici possano differire quando la cisti endometriosa viene riscontrata in epoca post-menopausale. L'endometrioma in post

menopausa può presentarsi più frequentemente come cisti multiloculare solida con presenza di aree anecogene fluide interne o aree ad ecogenicità mista, e a causa di questo differente ed eterogeneo pattern ecografico, l'endometrioma in post menopausa può mimare una neoplasia maligna o borderline (*Guerriero s et al, 2016*)⁶.

Oltre ai cambiamenti che subisce in postmenopausa, il pattern ecografico dell'endometrioma si modifica anche durante la gravidanza. E' infatti documentato in letteratura come l'endometrioma vada incontro ad un fenomeno definito decidualizzazione gravidica, presentandosi come una formazione cistica uniloculare o multiloculare (generalmente 2-4 lobi) a contenuto interno a vetro smerigliato con presenza di papille interne regolari, a superficie liscia, con presenza di vascolarizzazione al Power Doppler. In questi casi, un'anamnesi positiva per presenza di endometrioma prima della gravidanza può facilitare una diagnosi corretta e minimizzare il rischio di chirurgia non necessaria(*Mascilini F et al 2014*).

I tumori borderline e i carcinomi che possono derivare o essere associati ad un endometrioma (più frequentemente istotipi endometrioide e a cellule chiare) mostrano caratteristiche ecografiche tipiche delle formazioni non benigne, soprattutto presenza nel contesto della formazione cistica di tessuto solido e/o papille interne, spesso vascolarizzati all'esame Power Doppler (*Testa AC et al, 2011*). La presenza di un endometrioma con aspetto tipico associato però a più fattori di rischio (familiarità per tumori maligni, menopausa, infertilità, cisti di lunga presenza) pongono indicazioni ad un attento follow-up ecografico della formazione cistica, con eventuale rimozione chirurgica per diagnosi istologica in caso di sospetto evolutivo (*Nezhat et al 2015*).

In presenza di un endometrioma è importante effettuare la valutazione di eventuali aderenze pelviche e la ricerca di lesioni endometriotiche profonde e di adenomiosi in modo da poter accertare la presenza, localizzazione ed estensione della malattia in tutta la pelvi per un adeguato management della paziente.

Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissi AA, Czekirowski A, Fischerova D, Zhang J, Mestdagh G et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;35:730–740.

Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A, Lazzeri L, Tosti C, Petraglia F, Zupi E. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2014;102:143-150.

Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risalvato A, Lai MP, Melis GB. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging *Hum Reprod.* 1998;13:1691-5.

Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, International Ovarian Tumor Analysis G. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500–505.

Ghezzi F, Raio L, Cromi A, Duwe DG, Beretta P, Buttarelli M, MuellerMD. “Kissing ovaries”: a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83: 143–147.

Guerriero S, Van Calster B, Somigliana E, Ajossa S, Froyman W, De Cock B, Coosemans A, Fischerová D, Van Holsbeke C, Alcazar JL, Testa AC, Valentin L, Bourne T, Timmerman D. Age-related differences in the sonographic characteristics of endometriomas. *Hum Reprod.* 2016;31:1723-31.

Mascilini F, Moruzzi C, Giansiracusa C, Guastafierro F, Savelli L, De Meis L, Epstein E, Timor-Tritsch IE, Mailath-Pokorny M, Ercoli A, Exacoustos C, Benacerraf BR, Valentin L, Testa AC. Imaging in gynecological disease. Clinical and ultrasound characteristics of decidualized endometriomas surgically removed during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 354–60

Testa AC, Timmerman D, Van Holsbeke C, et al. Ovarian cancer arising in endometrioid cysts: ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:99–106.

Nezhat FR, Apostol R, Nezhat C, Pejovic T New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 201

1.2 Terapia Medica

Gli obiettivi della terapia medica in presenza di una lesione ovarica sono:

- controllo della lesione ovarica prima od in alternativa all'intervento chirurgico;
- riduzione del rischio di recidiva della lesione ovarica dopo interventi chirurgico;
- controllo del dolore.

1.2.1 Controllo della lesione ovarica prima od in alternativa all'intervento chirurgico

L'approccio all'endometrioma dipende prevalentemente dai sintomi e dal desiderio di prole della paziente. Le opzioni includono l'attesa, la terapia medica o chirurgica e le tecniche di procreazione assistita. Per quanto riguarda la terapia medica vi sono pochi, datati, studi randomizzati controllati che abbiano confrontato un trattamento medico versus nessun trattamento o trattamento chirurgico.

Muzii et al, in una recente metanalisi condotta sulla terapia con contraccettivi orali combinati (COC), somministrati in modo ciclico versus non ciclico, non hanno evidenziato una riduzione significativa dell'endometrioma prima del trattamento chirurgico. (Muzii et al 2016). Furness e collaboratori (2014) hanno considerato il trattamento pre e post operatorio in relazione a diametro delle cisti, dolore e infertilità. Riguardo alla terapia pre-operatoria sono stati inclusi due studi: in entrambi si è riscontrata una differenza nelle dimensioni dell'endometrioma di 1-2 cm tra il gruppo con trattamento, rispetto a quello senza trattamento, ma non c'era evidenza di un reale beneficio della terapia medica sugli outcome post-operatori.

L'efficacia dei progestinici nell'endometriosi ovarica è stata oggetto di studio negli ultimi anni (Andres M et al 2015; Kohler G et al (2010) Momoeda M et al 2007). Uno studio multicentrico randomizzato ha valutato l'efficacia di somministrazione di dienogest in 187 donne, riscontrando una riduzione statisticamente significativa nelle dimensioni delle cisti (Momoeda M et al 2017).

Data la loro miglior tollerabilità e il minor impatto metabolico rispetto ai GnRH agonisti e al danazolo, i progestinici ed i contraccettivi orali combinati ciclici o in continua sono considerati la terapia di prima scelta nel trattamento dell'endometriosi, anche come strategia per evitare la chirurgia. La terapia con agonisti del GnRH o con danazolo, seppur ugualmente efficace, è da considerarsi come trattamento di seconda linea a causa degli effetti collaterali. (Vercellini P et al 2009; Crosignani PG et al 2006; Seracchioli R et al 2009; Surrey ES. 2010;.Somigliana E et al 2009) La terapia medica deve essere intesa come sintomatica e non citoriduttrice, poiché le lesioni

non scompaiono e per qualsiasi durata della terapia riprendono la loro attività metabolica alla sua sospensione (Vercellini P et al 2014; Johnson, N. P. & Hummelshoj, L. 2013)

Muzii L, et al. *Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2016 Feb;214(2):203-11.*

Furness S, et al. *Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2004:CD003678.*

Andres Mde P1, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. *Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2015 Sep;292(3):523-9.*

Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO (2010) *A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. Int J Gynaecol Obstet 108(1):21–25.*

Momoeda M, Taketani Y. *A randomized, double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. Jpn Pharmacol Ther 2007;35:769-83*

Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. *Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. Drugs 2009;69:649–75.*

Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. *Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. Human Reprod 2006;21:248–56.*

Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frasca C, Elmakky A, et al. *Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. Hum Reprod 2009;24:2729–35.*

Surrey ES. *Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: what do the data show? Curr Opin Obstet Gynecol 2010;22:283–8.*

Somigliana E, Vigano P, Barbara G, Vercellini P. Treatment of endometriosis related pain: options and outcomes. Front Biosci 2009;1:455–65. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment Nat. Rev. Endocrinol 2014 May;10(5):261-75

Johnson, N. P. & Hummelshoj, L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. Hum. Reprod. 28, 1552-1568 (2013)

1.2.2 Riduzione del rischio di recidiva della lesione ovarica dopo interventi chirurgico

La chirurgia dell'endometriosi è gravata da un alto tasso di recidiva. Nel trattamento conservativo dell'endometrioma, il rischio di ricomparsa della lesione ovarica è di circa il 10% per anno per i primi cinque anni (*Guo SW, 2009*).

Essendo la chirurgia citoriduttrice e non curativa, oltre a essere gravata da notevole impatto sulla funzionalità ovarica e quindi sulle chance riproduttive della paziente, risulta doveroso adottare un atteggiamento clinico volto a prevenire ripetute aggressioni chirurgiche, soprattutto nelle pazienti giovani e non desiderose di gravidanza (*Vercellini, P et al Fertil Steril. 2009; Vercellini, P et al., 2009; Busacca et al., 2006*)

1.2.2.2 Terapia medica post-operatoria

La terapia medica dopo un intervento chirurgico per endometriosi ha l'obiettivo di ridurre il rischio di recidive nel lungo termine, definite come ricomparsa della sintomatologia o della lesione dopo 12/24 mesi dall'intervento.

A sostegno dell'utilizzo post-chirurgico degli contraccettivi COC per la prevenzione delle recidive dell'endometriosi ovarica ci sono ampie e robuste evidenze. Uno studio prospettico randomizzato controllato condotto su donne sottoposte a enucleazione laparoscopica di endometrioma e poi suddivise in tre gruppi: non trattate e trattate con contraccettivo orale monofasico a bassa dose per 24 mesi in regime ciclico o continuo, rispettivamente nel secondo e nel terzo gruppo. Nei due anni di follow-up sono stati valutati: la ricomparsa dell'endometrioma, le dimensioni e il tasso di crescita della lesione recidivante. Il tasso di recidiva è stato significativamente più basso nelle pazienti trattate, sia in regime ciclico (14.7%) che continuo (8.2%), rispetto alle non trattate (29%), con un recurrence-free survival significativamente più basso nelle pazienti che non hanno assunto contraccettivi orali. Nei casi di recidiva nelle pazienti trattate, con i entrambi i regimi di somministrazione, dimensioni e crescita delle lesioni risultavano, comunque, significativamente

inferiori rispetto alle pazienti non trattate. Non sono state evidenziate differenze significative tra il regime in continua e quello ciclico (Seracchioli R et al. 2008).

L'uguaglianza del regime ciclico e continuo nella prevenzione terziaria dell'endometriosi ovarica è confermata da un altro studio prospettico randomizzato, che segnala però maggiori effetti collaterali e abbandono della terapia nelle pazienti trattate con regime continuo (Muzii L et al 2011).

Uno studio randomizzato controllato dimostra come l'efficacia del COC nella prevenzione delle recidive sia indipendente dal progestinico; i tre regimi testati, con differenti progestinici (desogestrel, gestodene e dienogest), non mostrano differenze significative (26.5%, 31.8%, 20.5%). Il tasso di ricorrenza delle pazienti non trattate (74.7%) risultava comunque significativamente più alto rispetto alle pazienti inserite in qualsiasi gruppo di trattamento estroprogestinico (Cucinella, G et al. 2013)

Ota et al. hanno dimostrato, con uno studio di coorte retrospettivo, che il tasso di recidiva nelle pazienti trattate con dienogest, per cinque anni dopo l'intervento chirurgico per endometriosi ovarica, risulta significativamente inferiore rispetto alle pazienti di controllo non trattate (69% vs. 4%; OR= 0.09; 95% CI= 0.03–0.26; $P < .0001$) suggerendo il farmaco come alternativa nel management della prevenzione terziaria dell'endometrioma. Lo studio ha però evidenziato effetti collaterali nelle pazienti trattate a lungo termine: metrorragia (20%) con anemizzazione (4%), depressione (2.6%) e decremento della densità minerale ossea (4%) (Ota Y et al, 2015).

Busacca, M., Riparini, J., Somigliana, E. et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. Am. J. Obstet. Gynaecol. 2006; 195: 421–425

Cucinella, G., Granese, R., Calagna, G., Svelato, A., Saitta, S., Tonni, G. et al. Oral contraceptives in the prevention of endometrioma recurrence: does the different progestins used make a difference?. Arch Gynecol Obstet. 2013; 288: 821–827

Guo, S.W. Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update. 2009; 15: 441–461

Muzii LI, Maneschi F, Marana R, Porpora MG, Zupi E, Bellati F, Angioli R, Benedetti Panici P. Oral estroprogestins after laparoscopic surgery to excise endometriomas: continuous or cyclic administration? Results of a multicenter randomized study. J Minim Invasive Gynecol. 2011 Mar-Apr;18(2):173-8. doi: 10.1016/j.jmig.2010.11.004. Epub 2011 Jan 22.

Iota, Y., Andou, M., Yanai, S., Nakajima, S., Fukuda, M., Takano, M. et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. J Endomet Pelv Pain Disord. 2015; 7: 63–67

Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, Venturoli S. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2008.

Vercellini, P., Somigliana, E., Daguati, R., Barbara, G., Abbiati, A., and Fedele, L. The second time around: reproductive performance after repetitive versus primary surgery for endometriosis. Fertil Steril. 2009; 92: 1253–1255

Vercellini, P., Somigliana, E., Viganò, P., de Matteis, S., Barbara, G., and Fedele, L. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009; 88: 1074–1082)

1.2.3 Controllo del dolore

In caso di presenza di sintomatologia algica, l'approccio alla terapia medica nelle pazienti affette da endometriosi ovarica è simile a quello che si attua in presenza di endometriosi superficiale o profonda.

I progestinici vanno considerati come trattamento di prima scelta in presenza di sintomatologia algica, da soli oppure, in presenza di una necessità contraccettiva, in associazione estroprogestinica, dal momento che gli studi clinici hanno dimostrato che tutte queste combinazioni ormonali hanno un effetto simile nella riduzione sia della dismenorrea che della dispareunia. (*Vercellini P et al 2016*)

Studi randomizzati controllati hanno paragonato l'utilizzo di progestinici, estroprogestinici e analoghi del GnRh nel trattamento della sintomatologia algica associata all'endometriosi.

Regidor et al (2001) hanno paragonato il linestrenolo con leuprorelina: nel gruppo del linestrenolo si è registrata una riduzione della dismenorrea nel 50% delle pazienti e del dolore pelvico cronico nel 59% dei casi dopo 6 mesi di trattamento, per contro all'85 e 69% rispettivamente nel gruppo della leuprorelina.

Strowitzki et al (2010) hanno paragonato l'utilizzo di dienogest con un'iniezione depot di leuprorelina mensile e hanno registrato una simile riduzione della sintomatologia algica nei due gruppi.

Nello studio più recente, Guzick et al (2011) paragonato un COC a base di etinilestradiolo-norestisterone con leuprorelina-norestisterone, il primo alla dose di 35 mg/1 mg al giorno e il secondo con leuprorelina somministrata in modalità depot alla dose di 11,25 mg ogni 2 settimane e con 5 mg di norestisterone al giorno. In entrambi i gruppi, dopo il trattamento, si è registrata una riduzione della sintomatologia algica.

Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (Jeng CJ et al 2014; Andres M. et al 2015) hanno concluso che i trattamenti con GnRH analoghi, progestinici contraccettivi combinati sono ugualmente efficaci nel controllo della sintomatologia algica associata all'endometriosi.

Gli studi hanno evidenziato che il dienogest (2 mg/die) può essere considerato come una terapia efficace per il controllo della sintomatologia algica nelle pazienti affette da endometriosi, superiore al placebo. Il desonorgestrel ha gli stessi risultati degli analoghi del GnRH nel controllo del dolore pelvico e in tutti gli altri sintomi correlati all'endometriosi, anche se non ci sono studi che paragonino il desonorgestrel con altri composti progestinici o estroprogestinici, utilizzati come terapia di prima linea nel controllo della sintomatologia algica associata all'endometriosi.

Andres M., Lopes L., Baracat E., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. Arch Gynecol Obstet 2015. 292:523-529.

Guzick DS., Huang LS., Broadman BA., et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptive in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. Fertil Steril 2011;95:1568-73.

Jeng CJ., Chuang L., Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2014; 15: 767-73.

Regidor PA., Regidor M., Schmidt M., et al. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuprorelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis. Gynecol Endocrinol 2001;15:202-9. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., et al. Dienogest is as

effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis; a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod 2010;25:633-41.

Vercellini P., Buggio L., Berlanda N., Barbara G., Somigliana E., Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. Fertil Steril 2016 Dec; 106 (7):1552-1571.

1.2.4 Approccio alla paziente in età adolescenziale

Per quanto riguarda la terapia medica delle pazienti in età adolescenziale con endometriosi ovarica si fa riferimento alle linee guida per le donne adulte per estrapolazione, in mancanza di dati specifici, basandosi sull'opinione degli esperti (*Janssen EB et al 2013*). Come trattamento di prima linea sono indicati COC, sia con schema ciclico che continuo, associati agli antinfiammatori non steroidei.

Qualora le terapie di prima linea non funzionassero si può pensare a una terapia di seconda linea, dal momento che, tenuto conto dell'età e degli effetti collaterali, tutte le terapie disponibili per l'endometriosi nelle adulte possono essere usate nelle adolescenti.

La terapia con agonisti del GnRH viene considerata da molti Autori inadatta alle adolescenti a causa dell'effetto che potrebbe avere sulla crescita ossea: nelle linee guida dell'ESHRE del 2013 si legge che i Clinici dovrebbero usare con cautela tale terapia dal momento che le adolescenti potrebbero non aver ancora raggiunto la massima densità ossea (*Lee DY et al 2013*).

Non ci sono invece studi sui progestinici nelle adolescenti perché sembra possano avere un effetto negativo sullo sviluppo osseo.

Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. Hum Reprod Update. 2013 Sep-Oct;19(5):570-82.

Lee DY, Kim HJ, Yoon BK, Choi D. Clinical characteristics of adolescent endometrioma. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013 Apr;26(2):117-9.

1.3 Terapia chirurgica

Il trattamento chirurgico dell'endometrioma trova indicazione nel caso in cui i sintomi siano o diventino resistenti alla terapia medica, o nei casi in cui le dimensioni aumentino o siano superiori ai 3 cm di diametro nelle pazienti infertili (*ASRM 2014; ESHRE 2014*). L'approccio chirurgico dell'endometrioma prevede diverse tecniche laparoscopiche, che rappresentano il gold standard per tale patologia, in ragione di un recupero più veloce, un migliore outcome postoperatorio e dei costi di degenza ridotti. Le tecniche comprendono sia l'escissione completa o enucleazione della parete cistica che la fenestrazione con successiva ablazione/coagulazione della capsula. La tecnica di stripping prevede l'individuazione ottimale del piano di clivaggio tra cisti e parenchima, prestando massima attenzione specialmente nella regione ilare dell'ovaio dove capsula e parenchima possono essere più strettamente adesi. Inoltre tale regione è ampiamente vascolarizzata, e pertanto è importante evitare un eccessivo ricorso all'emostasi per diatermia (*Vercellini et al., 2010*). Per evitare ciò si può considerare l'eventuale ricorso ad una tecnica ibrida che comprende l'escissione dell'endometrioma, esclusa la porzione più adesa all'ilo che viene invece diatermocoagulata successivamente: tutto ciò potrebbe rappresentare una valida procedura in termini di contenimento del danno ovarico e, soprattutto, di preservazione di parenchima sano e della vascolarizzazione (*Muzii et al., 2011*).

Le recenti evidenze dimostrano che l'escissione della cisti endometriosa è la tecnica più utilizzata e, se confrontata con la vaporizzazione o la coagulazione del letto cistico, la migliore in termini di riduzione del numero di recidive, di persistenza/ricomparsa del dolore pelvico ed è associata ad un aumento del tasso di gravidanze spontanee sia nel breve che nel lungo termine (*Carmona et al., 2011; Chapron et al., 2002; Hart et al., 2008*). Tecniche di vaporizzazione laser sono attualmente oggetto di studi sperimentali con lo scopo di rendere la procedura riproducibile e più rispettosa del tessuto ovarico. Tra le applicazioni della vaporizzazione mediante laser CO₂, da menzionare quella proposta da Tsolakidis et al. (2010) e Pados et al. (2010), e definita in tre steps: una prima fase prevede la fenestrazione laparoscopica e drenaggio della cisti, una seconda fase caratterizzata da terapia medica con GnRH agonisti ed infine una terza fase laparoscopica che prevede la vaporizzazione Laser CO₂ della cisti residua. Un' ulteriore applicazione del Laser CO₂ prevede l'impiego della chirurgia escissionale e di quella ablativa combinate: larga parte della capsula cistica dell'endometrioma viene enucleata mediante stripping e successivamente si procede a vaporizzazione del rimanente 10-20% di capsula adesa alla porzione ilare dell'ovaio. La tecnica

combinata rispetta la vascolarizzazione del parenchima ovarico, garantisce una maggiore preservazione del volume e della conta follicolare rispetto alla cistectomia. Inoltre sono stati riscontrati un incremento del tasso di gravidanze spontanee ed una riduzione delle recidive (*Donnez et al., 2010*). Appare evidente che, qualunque sia la tecnica utilizzata, il danno relativo al parenchima ovarico residuo è inversamente correlato alla capacità chirurgica dell'operatore (*Muzii et al., 2011*).

Il trattamento chirurgico, sebbene i risultati possano essere sovrastimati, sembra incrementare il tasso di gravidanza spontanea a seconda dello stadio di patologia: le pazienti trattate chirurgicamente hanno mostrato un incremento del 50% dei tassi di gravidanza spontanea ad 1-2 anni dalla chirurgia (*De Ziegler et al., 2010; Adamson et al., 2005*). Tuttavia è stato dimostrato che il tasso di ovulazione spontanea (*Leone Roberti Maggiore et al., 2017; Candiani et al., 2005; Horikawa et al., 2008*), così come la risposta all'iperstimolazione ovarica, sono ridotti dopo l'intervento (*Somigliana et al., 2015*).

Studi recenti hanno evidenziato che la tecnica laparoscopica di stripping è associata ad una riduzione della riserva ovarica, che sarebbe dimostrata da una riduzione dei livelli di ormone antimulleriano (AMH) postoperatorio (*Raffi et al., 2012; Somigliana et al., 2012*). Altri, al contrario, sostengono che l'AMH si riduca indipendentemente dal tipo di procedura chirurgica utilizzata (*Saito et al., 2014*) e che il danno sia precedente all'intervento e legato ad una sorta di effetto "tossico" della cisti sul parenchima circostante.

Le conseguenze cliniche del danno chirurgico sono minori nei casi di endometrioma unilaterale, dal momento che la gonade sana controlaterale generalmente compensa la ridotta funzione di quella operata (*Demirel et al., 2006; Tsoumpou et al., 2009*). Al contrario, il danno può diventare clinicamente rilevante nei casi di endometriomi bilaterali in cui si è dimostrato una maggiore frequenza di fallimento ovarico prematuro. Il trattamento chirurgico è sconsigliato in adolescenti e giovani donne non desiderose di prole e asintomatiche.

In considerazione della riduzione della riserva ovarica e dell'aumentato rischio di insufficienza ovarica prematura, specialmente nelle pazienti con endometriomi bilaterali, sono attualmente disponibili diverse tecniche di criopreservazione: la criopreservazione degli embrioni, la criopreservazione ovocitaria e la criopreservazione di tessuto ovarico (*Donnez et al., 2010*).

- Adamson DG. *Laparoscopy, in vitro fertilization, and endometriosis: an enigma. Fertil Steril.* 2005; 84: 1582–1584.
- Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. *Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. Hum Reprod.* 2000; 15: 1744–1750
- Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. *Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev.* 2010.
- Candiani M, Barbieri M, Bottani B, Bertulesi C, Vignali M, Agnoli B, Somigliana E, Busacca M. *Ovarian recovery after laparoscopic enucleation of ovarian cysts: insights from echographic short-term postsurgical follow-up. J Minim Invasive Gynecol.* 2005; 12: 409–414.
- Carmona F, Martínez-Zamora MA, Rabanal A, Martínez-Román S, Balasch J. *Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. Fertil Steril.* 2011; 96: 251–254
- Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. *Management of ovarian endometriomas. Hum Reprod Update.* 2002; 8(6): 591-7.
- De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. *Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. Lancet.* 2010; 376: 730–738.
- Demirel A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. *Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. Reprod Biomed Online.* 2006; 12: 639–643.
- Donnez J, Wyns C, Nisolle M. *Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? Fertil Steril.* 2001; 76: 662–665.
- Donnez J, Dolmans MM. *Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue. Clin Obstet Gynecol.* 2010; 53(4): 787-96.
- Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, Lousse JC, Dolmans MM, Donnez O. *Fertility preservation in women with ovarian endometriosis. Front Biosci (Elite Ed).* 2012; 4: 1654-62.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; *European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod.* 2014; 29(3): 400-12.

Hart, R. J., Hickey, M., Maouris, P. & Buckett, W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2; 2008: Art. No.: CD004992.*

Horikawa T, Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R, Nakashima A, Ito M, Takahashi Y, Saito H The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. *J Assist Reprod Genet.* 2008; 25: 239–244.

Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril.* 2012; 98: 564–571.

Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Tafi E, Racca A, Biscaldi E, Vellone VG, Venturini PL, Ferrero S. Spontaneous fertility after expectant or surgical management of rectovaginal endometriosis in women with or without ovarian endometrioma: a retrospective analysis. *Fertil Steril.* 2017 Apr;107(4):969-976.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.106.

Mogensen JB, Kjær SK, Mellekjær L, Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol.* 2016; 143(1): 87-92.

Muzii L, Marana R, Angioli R, et al. Histologic analysis of specimens from laparoscopic endometrioma excision performed by different surgeons: does the surgeon matter? *Fertil Steril.* 2011; 95: 2116–2119.

Pados G, Tsolakidis D, Assimakopoulos E, Athanatos D, Tarlatzis B. Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2010; 25: 672–677.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014 Apr;101(4):927-35. Erratum in: *Fertil Steril.* 2015; 104(2): 498.

Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 3146–54.

Saito N, Okuda K, Yuguchi H, et al. Compared with cystectomy, is ovarian vaporization of endometriotic cysts truly more effective in maintaining ovarian reserve? *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21(5): 804–10.

Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Vercellini P, Fedele L. Adhesion prevention in endometriosis: a neglected critical challenge. J Minim Invasive Gynecol. 2012; 19: 415–421.

Somigliana E1, Benaglia L2, Paffoni A2, Busnelli A3, Vigano P4, Vercellini P3. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. Hum Reprod Update. 2015; 21(4): 486-99.

Tsolakidis D, Pados G, Vavilis D, et al. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. Fertil Steril. 2010; 94: 71–77.

Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2009; 92: 75–87.

Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. Reprod Biomed Online. 2010; 21: 259–265.

1.4 Approccio alla paziente infertile

L'endometriosi si associa con elevata frequenza all'infertilità e può, frequentemente esserne la causa principale. Nell'ambito dei diversi gruppi di lavoro che nel mondo si occupano di endometriosi da un punto di vista chirurgico, clinico, biologico e della fertilità non vi è ancora un pieno accordo su sistemi di classificazione e su come valutare il ruolo dell'endometriosi sulla fertilità e la considerazione che occorre avere nel programmare il trattamento chirurgico o medico o di procreazione medicalmente assistita (PMA).

L'endometriosi può causare infertilità sia in modo diretto attraverso il danno anatomico degli organi del sistema riproduttivo, sia attraverso effetti indiretti quali alterazioni immunologiche, o del micro ambiente peritoneale, o endometriale. Vi è anche la possibilità di sviluppo di forme di insufficienza ovarica prematura iatrogena a seguito del trattamento chirurgico della malattia.

L'endometrioma può essere causa di infertilità e richiedere pertanto, nella donna che desidera una gravidanza, un trattamento specifico con tecniche di riproduzione assistita (FIVET/ICSI) (Hamdan 2015). L'impatto dell'endometrioma e del suo eventuale trattamento chirurgico, sono stati oggetto di un recente studio di metanalisi, che ha valutato 33 studi, di cui 30 retrospettivi e 3 randomizzati (Hamdan 2015). Le donne con endometrioma sottoposte a IVF/ICSI hanno presentato un *outcome* sovrapponibile alle donne non affette da tale patologia, pur mostrando livelli inferiori di *conta follicolare antrale* e di *mean number of oocyte retrieved*, dati indicativi di una riserva ovarica ridotta.

Secondo le linee guida attualmente accettate dell' European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE, 2014), il trattamento chirurgico di endometriomi >3 cm di diametro migliora la fertilità meglio del semplice drenaggio o della sola coagulazione della cisti. Il trattamento conservativo della pseudo capsula (fenestrazione e coagulazione / ablazione della parete cistica) non solo è meno efficace nel migliorare le possibilità di gravidanza, ma espone anche la paziente ad un rischio sostanziale di recidiva (Dunselman 2014). La qualità del trattamento chirurgico è fondamentale, una procedura chirurgica corretta riduce i danni al tessuto ovarico residuo e aumenta le possibilità di gravidanza. Il timing degli interventi chirurgici dovrebbe anche tener conto delle gravidanze future in quanto l'endometriosi è una malattia ricorrente.

E' quindi necessaria la personalizzazione di ogni trattamento unitamente ad altri parametri che notoriamente contribuiscono a diminuire il successo di questi trattamenti, come ad esempio l'età.

Del resto, la permanenza dell'endometrioma durante il trattamento FIVET/ICSI, può presentare altri rischi, quali la difficoltà nel recupero degli ovociti, la contaminazione del fluido follicolare, la potenziale progressione di malattia, le complicanze nell'eventuale gravidanza, e il rischio di cancellazione del ciclo. Nonostante ciò, la presenza di endometrioma non rappresenta una controindicazione al trattamento FIVET/ICSI

Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W;

European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014 Mar;29(3):400-12

Hamdan M, et al. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update, 2015; 21,6: 809–825.

Capitolo 2. Trattamento dell'endometriosi superficiale e profonda

L'endometriosi superficiale è caratterizzata da piccole lesioni superficiali nere, definite solitamente "powder burn" o "gun shot", con dimensioni variabili da 1 a 3 cm.

L'endometriosi profonda è la forma più severa di malattia, pur non essendo progressiva, ed è presente nell'1% delle donne in età riproduttiva. Per endometriosi profonda si intende l'interessamento del setto retto-vaginale con infiltrazione peritoneale della malattia superiore a 5 mm (Koninckx 2012). Generalmente causa dolore molto intenso, a causa della ricca innervazione delle strutture interessate (fibre sensitive A delta, C, colinergiche e adrenergiche). Spesso causa sintomi invalidanti a carico dell'intestino e delle vie urinarie, con notevole compromissione della qualità di vita. I sintomi riferiti sono generalmente: dismenorrea, dischezia, dispareunia, dolore pelvico cronico, sanguinamento rettale, gonfiore, diarrea. Dal punto di vista istologico, le lesioni sono costituite da tessuto fibroso e cellule muscolari lisce, piuttosto che da mucosa endometriale. Questo perché le lesioni infiltrano le parte muscolari viscerali di intestino, vescica e vagina, dando origine ad una reazione desmoplastica (Exacoustos 2014). Le lesioni appaiono come nodulari o a placche. Queste isole di tessuto sono ricche di recettori per estrogeni e progesterone, non solo nella componente stromale e ghiandolare, ma anche nel tessuto muscolare liscio (Noël 2010). Sulla base di questa evidenza possiamo prevedere una risposta terapeutica alla terapia medica ormonale con estrogeni-progestinici e progestinici (Abrão 2015).

In considerazione delle difficoltà diagnostiche dell'endometriosi superficiale o profonda, essa è generalmente diagnosticata in presenza di sintomatologia algica o di infertilità.

Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. Hum Reprod Update. 2015 May-Jun;21(3):329-39.

Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A, Lazzeri L, Tosti C, Petraglia F, Zupi E.

Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2014 Jul;102(1):143-150.e2.

Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. Fertil Steril. 2012 Sep;98(3):564-71.

Noël JC, Chapron C, Bucella D, et al. Estrogen and progesterone receptors in smooth muscle

component of deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2010 Apr;93(6):1774-7.

2.1 Diagnosi

La Risonanza magnetica nucleare rappresenta il gold standard per la diagnosi della endometriosi peritoneale in particolare l'endometriosi superficiale. L'attuale evoluzione della tecnica ha portato tuttavia la tecnica ecografica a rappresentare l'approccio più comune alla diagnostica della endometriosi peritoneale.

2.1.1 Caratteristiche ecografiche delle aderenze pelviche

La presenza di malattia peritoneale con associati fenomeni aderenziali andrebbe sempre ricercata nella paziente con dolore pelvico ciclico/cronico.

La manovra di "sliding sign" posteriore, che consiste nel provocare un movimento di scivolamento anteriore dell'utero rispetto alla parete intestinale esercitando una moderata pressione con l'apice della sonda vaginale nel fornice posteriore sulla cervice uterina, consente di identificare con elevata accuratezza la presenza di una condizione di obliterazione del cavo del Douglas e sindrome aderenziale (sliding sign negativo = fissità del viscere uterino e/o movimento consensuale dell'utero e delle anse intestinali e/o annessi posteriormente) , a sua volta associata ad elevato valore predittivo rispetto alla presenza di endometriosi profonda infiltrante del compartimento posteriore (*Exacoustos Ct al 2003; Guerriero S et al 2010; Reid S et al 2013*) . Trattasi di una manovra di semplice esecuzione, riproducibile anche da parte di operatori non esperti, e che pertanto dovrebbe essere effettuata di routine anche nella valutazione diagnostica di primo di livello nello studio ecografico di pazienti affette da dolore pelvico, al fine di porre il sospetto di una condizione endometriosica tale da richiedere eventualmente una valutazione di secondo livello. La dinamicità dell'esame ecografico inoltre, unitamente alla possibilità di interazione con la paziente consente inoltre di verificare la dolorabilità evocata dalle manovre di palpazione con la sonda in specifiche sedi anatomiche ('tenderness-guided' ultrasonography) e tale reperto agevola l'identificazione di eventuali lesioni endometriosiche infiltranti(*Guerriero S et al 2007*).

2.1.2 Caratteristiche ecografiche della patologia tubarica endometriosica.

La salpinge può essere coinvolta dalla malattia endometriosica prevalentemente in termini di aderenze , determinate da foci endometriosici che localizzandosi sulle pareti tubariche ne deformano la normale morfologia fino alla possibile obliterazione , con conseguente possibile

ectasia. Ecograficamente si possono osservare segni tipici della sactosalpinge: una formazione tubulare con pareti spesse, setti incompleti, contenuto fluido o fluido-denso simile a quello dell'endometrioma (ematosalpinge). In caso di occlusione tubarica dovuta ad aderenze o ad endometriosi del tratto distale della tuba o delle fimbrie, si possono visualizzare i segni ecografici tipici dell'idrosalpinge con pareti sottili e piccoli ispessimenti iperecogeni a 'grani di rosario'(Timor-Tritsch IE et al, 1998)

2.1.3. Approccio ecografico in presenza di endometriosi pelvica infiltrante

Definizioni e criteri ecografici per la diagnosi e mappatura della endometriosi degli organi pelvici sono stati recentemente pubblicati ad opera di una consensus di esperti ecografisti dedicati all'endometriosi (Guerriero S et al 2016). Una diagnosi corretta è cruciale per l'adeguatezza del successivo management terapeutico. L'accuratezza diagnostica da parte di operatori esperti varia dal 70 al 90% nelle specifiche sedi di malattia (Guerriero S et al 2016).

In pazienti con sospetto clinico e/o ecografico di endometriosi profonda è prevedibile il coinvolgimento della pelvi e l'attuazione di alcune semplici manovre (valutazione ecografica di I livello: sliding sign anteriore, annessiale, posteriore, valutazione transaddominale dei reni) consente ad operatori meno esperti di poter identificare pazienti a rischio di endometriosi profonda infiltrante da poter inviare ad uno studio ecografico di II livello.

La valutazione di II livello prevede l'identificazione e descrizione di eventuali noduli endometriosici infiltranti a carico del compartimento pelvico anteriore (vescica , parametrio anteriore), laterale (paracervice laterale, paracolpo/pararetto ,uretere) e posteriore (torus uterino e legamenti utero sacrali/LUS, setto retto vaginale/SRV, fornice vaginale posteriore, retto- sigma).

L'aspetto ecografico tipico del nodulo endometriosico infiltrante a carico del compartimento posteriore è quello di una lesione ipoecogena solida, generalmente a margini sfumati e con vascolarizzazione scarsa o assente, che altera il normale aspetto ecografico delle sedi anatomiche interessate. In caso di lesione endometriosiche infiltranti del profilo posteriore della cervice (torus), dei LUS e del SRV la tipica ipoecogenicità del nodulo interrompe la lineare e fisiologica iperecogenicità delle suddette strutture.

Nella valutazione di lesioni endometriosiche infiltranti il parametrio anteriore/laterale/posteriore è opportuna la verifica dei rapporti della lesione con il tratto intrapelvico dell'uretere omolaterale al fine di identificarne un eventuale coinvolgimento; in caso di dubbio, è altamente consigliabile la verifica di eventuali condizioni di pielectasia mediante controllo TA per l'identificazione di pazienti

con compromissione funzionale delle vie urinarie e dunque con necessita' di urgente approfondimento diagnostico/approccio terapeutico.

Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Installé AJ, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar JL, Gonçalves MO, Pascual MA, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E, Timmerman D. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48:318-32)

Guerriero S, Ajossa S, Orozco R, Perniciano M, Jurado M, Melis GB, Alcazar JL. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the rectosigmoid: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47:281-9.

2.2 Terapia Medica

Il trattamento medico ha un ruolo nel controllo del dolore e nell'evitare la progressione delle lesioni. Alcuni studi hanno valutato con un second-look chirurgico l'evolvere della lesione endometriosa superficiale e profonda dopo trattamento medico ed è stata osservata una diminuzione nel volume di noduli a livello del setto retto-vaginale e del cavo del Douglas con la terapia medica, tuttavia non una riduzione della fibrosi associata (*Vercellini et al, 2005; Ferrero et al, 2013*).

Gli studi hanno sostanzialmente mostrato che le terapie mediche sono efficaci solo per la durata del loro uso ed i sintomi spesso si ripetono sulla cessazione del trattamento. Infatti, all'interruzione della terapia medica la ripresa del normale ciclo ovarico ed endometriale è associata con un annullamento dei benefici in termini di controllo del dolore e una progressione della malattia (*Vercellini et al, 2009*). Nello specifico dell'endometriosa profonda una review della letteratura ha dimostrato che l'effetto del trattamento medico, in termini di riduzione del dolore nelle donne con endometriosa retto-vaginale appare sostanziale (*Vercellini 2009 e 2016*):-

Correntemente progestini, contraccettivi ormonali, GnRH agonisti e inibitori dell'aromatasi sono utilizzati nella pratica clinica per il trattamento della sintomatologia associata ad endometriosa,

anche profonda. Non essendo presenti evidenze conclusive sulla superiorità di una terapia su di un'altra, la scelta del trattamento è basata soprattutto sulla sicurezza a lungo termine, sugli effetti collaterali e sui costi. (Vercellini et al, 2015; ASRM practice committee, 2014).

L'uso dei progestinici ha dimostrato negli studi clinici ridurre sia la dispareunia sia la dismenorrea (Vercellini 2009), anche dopo trattamento chirurgico (Abou-Setta 2013). I progestini rappresentano il trattamento di prima scelta. I due progestinici più studiati per il loro effetto sull'endometriosi profonda infiltrante sono il Noretindrone Acetato (NETA) e il Dienogest. Un recente studio osservazionale ha mostrato un beneficio sostanzialmente simile tra i due progestinici con una maggior tollerabilità del Dienogest (Vercellini 2016). Altro progestinici utilizzati sono il Desogestrel (Leone Roberti Maggiore et al, 2014) e etonorgestrel impianto sottocutaneo. (Walch et al., 2005).

I GnRH-a sono stati correlati con un miglioramento del dolore cronico nelle pazienti con endometriosi retto-vaginale, tuttavia in genere non sono impiegati per terapia lungo termine perché associati ad effetti collaterali simil menopausali e diminuzione della densità ossea (Fedele 2000).

Può essere considerato l'uso di IUS-LNG (Fedele et al, 2001), come una delle opzioni per la prevenzione secondaria della dismenorrea associata ad endometriosi, ma non per il dolore pelvico non mestruale o la dispareunia (Abou-Setta 2006, Seracchioli 2009) L'uso dei CO può essere considerato pur in assenza di studi clinici controllati. L'effetto sembra presente anche con l'utilizzo della formulazione anello vaginale e cerotto transdermico estroprogestinico (Vercellini et al, 2010), In presenza di sintomatologia algica, nonostante il trattamento ormonale, può essere associato l'uso di antidolorifici/antiinfiammatori (paracetamolo, FANS) (Johnson 2013).

Abou-Setta AM, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD005072.

Abou-Setta AM, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;(1):CD005072.

Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Tozzi L, Raffaelli R. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis of the rectovaginal septum. Am J Obstet Gynecol. 2000 Dec;183(6):1462-7.

Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. Hum Reprod. 2009 Dec;24(12):3033-41

- Ferrero S, et al. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. Reprod Biol Endocrinol. 2011;9:89.*
- Guo SW, et al. Use of mifepristone to treat endometriosis: a review of clinical trials and trial-like studies conducted in China. Womens Health (Lond). 2011 Jan;7(1):51-70.*
- JOGC. Endometriosis: diagnosis and management. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2010; 32, 7, Suppl 2.*
- Johanson NP, et al. Consensus on current management of endometriosis. Human Reproduction. 2013; 28,6 : 1552–1568,*
- Koninckx PR, et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. Fertil Steril. 2012 Sep;98(3):564-71.*
- Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. BJOG. 2008;115:818–822.*
- Noël JC1, et al. Estrogen and progesterone receptors in smooth muscle component of deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2010 Apr;93(6):1774-7.*
- Seracchioli R, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. Hum Reprod. 2009; 24:2729–2735.*
- Vercellini P, et al. Medical Treatment for Rectovaginal Endometriosis: What is the Evidence? Hum Reprod. 2009;24(10):2504-14.*
- Vercellini P, et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. Fertility and Sterility. 2016;106(7):0015-0282.*
- Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D and Somigliana E (Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study) Fertil Steril. 2016 Mar;105(3):734-43.e3.*
- Walch et al., Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis — a pilot study; Contraception 2009; 79: 29-34; Yisa S. et al. Treatment of pelvic endometriosis with etonogestrel subdermal implant (Implanon) J Fam Plann Reprod Health Care 2005; 31(1): 67–70*

2.3 Terapia chirurgica

Laddove la chirurgia si renda necessaria, numerose evidenze (*Jacobson TZ et al 2009*) dimostrano la superiorità dell'approccio laparoscopico rispetto a quello laparotomico nel trattamento dell'endometriosi pelvica, purché la procedura chirurgica venga effettuata in centri altamente specializzati in chirurgia pelvica endoscopica da chirurghi con elevato livello di esperienza nel trattamento della patologia stessa ("high volume surgeons"). E' preferibile che il chirurgo che approccia la patologia abbia una comprovata esperienza nel trattamento laparoscopico di problematiche anche extragenitali, come procedure chirurgiche urologiche o coloretali ("chirurgo pelvico"). In alcuni casi il trattamento dovrebbe essere effettuato da una equipe multidisciplinare (ginecologo, chirurgo generale, urologo) con analoga comprovata esperienza nel trattamento dell'endometriosi pelvica severa.

Trattandosi di una patologia benigna, che interessa nella maggior parte dei casi pazienti giovani spesso peraltro desiderose di prole, un approccio di tipo conservativo teso al ripristino delle normali condizioni anatomiche e alla preservazione dell'innervazione viscerale (tecniche *nerve sparing*) deve essere alla base della strategia chirurgica.

Data l'elevata accuratezza diagnostica dell'imaging, il ruolo della laparoscopia a scopo esclusivamente diagnostico è ad oggi estremamente limitato (*Singh SS et al 2017*) e la prova istologica non si ritiene ad oggi indispensabile per la pianificazione del trattamento farmacologico ormonale della paziente, anche a lungo termine, previo adeguato counselling.

La chirurgia andrebbe infatti riservata a scopi esclusivamente terapeutici, in primis per la risoluzione/riduzione della sintomatologia algica associata e/o in caso di condizioni di compromissione funzionale di organi o apparati non responsiva o non risolvibile con trattamento medico (vedi indicazioni a seguire).

In generale l'approccio chirurgico è comunque di tipo conservativo, e va modulato in base all'età della paziente e all'eventuale desiderio di prole; è molto meno frequentemente demolitivo.

Il trattamento chirurgico non conservativo (istero/annessiectomia) è riservato ai casi in cui il dolore sia refrattario a qualsiasi trattamento medico e chirurgico in pazienti in perimenopausa non più desiderose di prole.

L'indicazione al trattamento chirurgico per endometriosi pelvica si pone pertanto nei seguenti casi:

- forme di endometriosi superficiale/o infiltrante non responsive al trattamento farmacologico (dal punto di vista sintomatologico /progressione di malattia);
- pazienti affette da forme di endometriosi superficiale, annessiale e/o infiltrante sintomatiche con controindicazioni all'assunzione di terapia medica ormonale;

Non vi sono dati certi che dimostrino una superiorità dell'escissione rispetto all'ablazione dei focolai nel trattamento chirurgico dell'endometriosi peritoneale (*Duffy J.M. et al 2014*); tuttavia, la tecnica escissionale consente la diagnosi istologica e la rimozione di lesioni profonde che, ad una semplice ispezione, potrebbero erroneamente apparire come superficiali. Per tali ragioni si ritiene che, laddove perseguibile, debba essere scelta l'escissione chirurgica dei focolai endometriosisi (*Yeung P Jr. 2014*)

Un approccio "patient-centered" ed orientato ad obiettivi condivisi deve rappresentare il cardine nella valutazione delle opzioni di trattamento nel percorso di gestione della paziente affetta da endometriosi.

Duffy, J.M., Arambage, K., Correa, F.J., Olive, D., Farquhar, C., Garry, R. et al, Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;:CD011031.

Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR and Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD001300.

Yeung P Jr. The laparoscopic management of endometriosis in patients with pelvic pain. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014 Sep;41(3):371-83. doi: 10.1016/j.ogc.2014.05.002. Epub 2014 Jul 9. Review.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil Steril. 2014 Apr;101(4):927-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012. Epub 2014 Mar 13. Erratum in: Fertil Steril. 2015 Aug;104(2):498.

Singh SS, Suen MW. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. Fertil Steril. 2017 Mar;107(3):549-554. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.001. Epub 2017 Feb 8.

Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Vigano P, Frattaruolo MP, Fedele L. 'Waiting for Godot': a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2011 Jan;26(1):3-13. doi: 10.1093/humrep/deq302. Epub 2010 Nov 11.

2.4 Approccio alla paziente infertile

Diversamente dall'endometriosi ovarica, l'endometriosi profonda influisce in modo determinante sull'*outcome* dei trattamenti di riproduzione assistita (Hamdan 2015). Il clinical pregnancy rate (CPR) risulta ridotto, variando soprattutto in relazione all'età della paziente, al valore sierico di AMH e alla presenza di adenomiosi (Ballester 2012). L'endometriosi profonda riduce la fertilità e l'efficacia dei cicli di fecondazione in vitro (Ballester et al, 2012). Deve essere sempre offerta una completa valutazione di coppia, tenendo conto non solo dell'endometriosi come causa di infertilità, ma anche di eventuali patologie concomitanti (es. infertilità maschile).

L'impatto della chirurgia per endometriosi profonda sulla fertilità è ancora oggi controverso. Lo scopo è di "normalizzare" l'anatomia pelvica e quindi di aumentare le chances di concepire spontaneamente. Non vi sono evidenze di livello I per quanto riguarda l'effetto della chirurgia dell'endometriosi profonda sulla fertilità. Non vi è indicazione al trattamento chirurgico con l'obiettivo di migliorare la fertilità (Barbosa 2014).

In caso di intervento chirurgico, se il concepimento spontaneo non avviene dopo 6 mesi, dovrebbe essere consigliata una FIVET/ICSI. Non vi sono ancora chiare evidenze scientifiche sulla associazione tra miscarriage rate e endometriosi profonda (Jacobson 2010).

Barbosa MAP, et al. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 261–278.

Ballester M, Oppenheimer A, Mathieu d'Argent E, Touboul C, Antoine JM, Nisolle M, Daraï E. Deep infiltrating endometriosis is a determinant factor of cumulative pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection/in vitro fertilization cycles in patients with endometriomas. *Fertil Steril*. 2012 Feb;97(2):367-72.

Hamdan M, et al. Influence of Endometriosis on Assisted Reproductive Technology Outcomes. A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015; 125:79–88.

Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD001398.

Capitolo 3: Endometriosi in sedi atipiche

3.1 Diagnosi

3.1.1 Endometriosi infiltrante la parete intestinale

Il nodulo endometrioso infiltrante intestinale appare come un ispessimento ipoecogeno, in genere oblungo, della tonaca muscolare intestinale. Le pareti intestinali sono generalmente esplorabili con approccio TV, in condizioni di adeguata finestra acustica, fino al sigma prossimale/colon discendente distale, dunque ad un livello approssimativamente corrispondente al segmento intestinale che circonda cranialmente il fondo uterino e l'annessio sinistro. Come per le altre lesioni infiltranti, i noduli intestinali vanno misurati nei tre diametri ortogonali, inclusa dunque la profondità di infiltrazione (diametro anteroposteriore); possono essere altresì valutate, come informazioni aggiuntive, la percentuale di circonferenza coinvolta, il grado di stenosi, la distanza del limite caudale del nodulo dal margine anale (*Exacoustos C et al, 2014; Guerriero S et al 2016*). Sono state descritte tecniche ecografiche associate all'impiego di soluzione fisiologica o mezzi di contrasto dedicati cavitari, definite in letteratura come "contrast enhanced" TVS da considerare eventualmente complementari alla valutazione ecografica di base (*Ferrero S et al 2011*).

3.1.2 Endometriosi della vescica, dell'uretere e dell'uretra.

Per quanto riguarda l'endometriosi ureterale, questa può essere conseguenza di una localizzazione intrinseca della malattia (tessuto endometriosico che infiltra la muscolare) o essere causata da un nodulo periureterale che va a comprimere l'uretere. Entrambe possono teoricamente causare idroureteronefrosi. Nella valutazione di lesioni endometriosiche infiltranti il parametrio anteriore/laterale/posteriore è opportuna la verifica dei rapporti della lesione con il tratto intrapelvico dell'uretere omolaterale al fine di identificarne un eventuale coinvolgimento; in caso di dubbio, è altamente consigliabile la verifica di eventuali condizioni di pielectasia mediante controllo TA per l'identificazione di pazienti con compromissione funzionale delle vie urinarie e dunque con necessità di urgente approfondimento diagnostico/approccio terapeutico.

3.1.3 Endometriosi della parete addominale, del canale inguinale, ombelicale

Focolai endometriosici in queste sedi possono essere visualizzati con sonde lineari ad alta frequenza e si presentano con zone di tessuto ipoecogeno che interrompono il normale aspetto ecografico del sottocute, la linea iperecogena della fascia o le fibre muscolari. Tali noduli ipoecogeni presentano margini irregolari e scarsa vascolarizzazione, appaiono dolenti alla palpazione specialmente in fase mestruale. A livello ombelicale i focolai endometriosici possono formare anche delle cisti fluido-dense simili agli endometriomi.

3.1.4 Endometriosi in altre sedi

La presenza di endometriosi in altre sedi deve essere sospettata su base clinica e l'esame ecografico deve essere appropriato agli organi da valutare ma spesso non utile in caso di localizzazioni profonde addominali (diaframma) o non diagnostico per lesioni toraciche e craniche. Anche per focolai endometriosici a carico di strutture nervose profonde l'esame ecografico ad oggi non appare diagnostico.

Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A, Lazzeri L, Tosti C, Petraglia F, Zupi E. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2014;102:143-150

Ferrero S, Biscaldi E, Morotti M, Venturini PL, Remorgida V, Rollandi GA, Valenzano Menada M. Multidetector computerized tomography enteroclysis vs rectal water contrast transvaginal

ultrasonography in determining the presence and extent of bowel endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 37: 603 – 613.

Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Installé AJ, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar JL, Gonçalves MO, Pascual MA, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E, Timmerman D. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48:318-321

3.2 Terapia medica

I farmaci da utilizzare sono i medesimi discussi nella sezione relativa alla endometriosi profonda.

Per quanto riguarda l'endometriosi urinaria e in particolare i sintomi legati a endometriosi vescicale vi sono evidenze sull'efficacia di terapie ormonali a base di progestinici (*Angioni et al, 2015*) oppure GnRH analoghi (*Fedele et al, 2008*).

Uno studio prospettico di 500 donne sottoposte a shaving di nodulo endometriosico a livello intestinale ha dimostrato una bassa percentuale di ricorrenza (7,8% in 2-6 anni). La percentuale di ricorrenza di malattia diventava ancora più bassa nelle donne che sottoposte a terapia con progestinico in continua dopo l'intervento (1%) oppure che lo avevano sospeso solo per ricerca di una gravidanza e ottenuta rapidamente (2%). Nelle donne che avevano sospeso il trattamento senza ottenere gravidanze le ricorrenze erano presenti nel 20% dei casi. (*Donnez et al, 2010*)

Nel post-operatorio la terapia ormonale ha lo scopo di prevenire la ricorrenza della malattia e di prevenire e trattare la sintomatologia dolorosa (*Somigliana et al, 2014*). Sebbene la maggior parte delle evidenze riguardanti il ruolo della terapia medica nel prevenire ricorrenze dopo la chirurgia si concentri sull'endometriosi dell'ovaio, essa è consigliabile anche in caso di endometriosi profonda infiltrante.

Non ci sono evidenze definitive sulla superiorità di un farmaco sulla prevenzione delle ricorrenze, ma la prescrizione va effettuata sulla base di possibilità di aderenza a lungo termine e sulla minimizzazione di effetti collaterali, tenendo conto anche delle preferenze della donna.

Angioni S, Nappi L, Pontis A, et al. Dienogest. A possible conservative approach in bladder endometriosis. Results of a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:406–8.

Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1014–8.

Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:485–8.

Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Fedele L. Postoperative medical therapy after surgical treatment of endometriosis: from adjuvant therapy to tertiary prevention. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21:328–334.

3.3 Terapia chirurgica

Indicazioni assolute all'intervento chirurgico sono: fallimento della terapia medica, ostruzione intestinale, e idroureteronefrosi.

Le tecniche chirurgiche per la terapia dell'endometriosi intestinale comprendono l'escissione del nodulo endometrioso, la sua rimozione insieme alla parete rettale circostante (resezione discoide) oppure la resezione intestinale. Non esiste una linea guida universalmente accettata per stabilire in quali casi sia opportuno eseguire o no la resezione intestinale. La maggior parte degli operatori basa la sua scelta sull' base della localizzazione anatomica della malattia e della sintomatologia clinica.

Alcuni autori indicano lo shaving in caso di lesioni di diametro \leq di 3 cm, che causano un'occlusione di meno del 50% del lume intestinale, e comunque meno di tre lesioni infiltranti anche la muscolare della parete intestinale (Koninckx et al, 2012).

In un'altra serie chirurgica basata su 500 casi di pazienti operate da un singolo centro con shaving, la chirurgia conservativa era associata con percentuali di gravidanza maggiori, meno complicanze dell'intervento e ricorrenza della malattia (0 vs 12,5%) (Donnez et al, 2010).

Una review sistematica (De Cicco et al, 2011) sul ruolo della resezione intestinale nelle pazienti affette da endometriosi profonda ha evidenziato come al follow-up dopo un anno l'82% delle

pazienti riportasse risoluzione della sintomatologia dolorosa. Dopo un follow-up di 2-5 anni la ricorrenza dei sintomi variava tra il 4 e il 54%.

In caso di noduli multipli (endometriosi multifocale e/o multicentrica) , nodulo singolo con diametro longitudinale superiore a 3 cm o nodulo singolo con infiltrazione profonda della tonaca muscolare la procedura di scelta dovrebbe essere la resezione segmentaria del tratto intestinale affetto con re-anastomosi. In tali casi infatti l'esecuzione di tecniche di nodulectomia potrebbe essere insoddisfacente in termini di eccessivo residuo di malattia ed esporre ad un tasso di complicanze maggiore.

Il rischio di complicanze peri e postoperatorie è maggiore in caso di anastomosi bassa o ultra-bassa rispetto al margine anale ed in caso di contestuale apertura della parete vaginale.

L'utilizzo di una ileo- o colo-stomia transitoria di protezione è discrezionale (*Abrao et al, 2015*).

Per quanto riguarda l'endometriosi ureterale, è generalmente accettato che una localizzazione intrinseca della malattia richieda la resezione ureterale, mentre in caso di patologia estrinseca possa essere sufficiente l'ureterolisi.

Questa indicazione viene confermata da una recente review della letteratura che ha analizzato 12 studi retrospettivi e 6 prospettici di pazienti con endometriosi ureterale trattata con chirurgia laparoscopica. Per quanto riguarda le pazienti con idroureteronefrosi/idronefrosi e l'indicazione a stenting ureterale, la necessità di ureteroneocistostomia era stata stabilita prima dell'intervento. Nei casi in cui la resezione ureterale non era stata considerata necessaria pre-operativamente, nell'86,7% dei casi l'ureterolisi (a volte combinata con lo shaving dell'uretere) è stata sufficiente. Per quanto riguarda le complicazione intraoperatorie, si sono verificate solo in sei studi, con un tasso oscillante tra l'1 e il 24% dei casi. Sono state sollevate preoccupazioni riguardo alla persistenza della malattia con approccio conservativo, perché non è possibile escludere un coinvolgimento ureterale intrinseco, ma solo il 3,9% di questi pazienti ha necessitato un reintervento per persistenza o ricorrenza dell'endometriosi (*Carvaco-Gomez J et al, 2016*).

Si sottolinea che l'endometriosi ureterale è spesso silente e può portare alla perdita della funzionalità renale (*Langerbrekke et al, 2011*), quindi se riconosciuta con le metodiche strumentali va trattata chirurgicamente.

In caso di endometriosi vescicale la principale indicazione all'intervento chirurgico sono dolore e sintomi urinari non controllabili con la terapia medica.

Il trattamento chirurgico standard per l'endometriosi vescicale è la resezione vescicale segmentaria, tuttavia anche approcci chirurgici più conservativi si sono dimostrati efficaci nel trattare le lesioni e i sintomi urinari, in casi correttamente selezionati.

In una serie di 69 casi (21 con cistectomia parziale, 24 con resezione del solo nodulo endometrioso, 24 con coagulazione e ablazione del nodulo) 92,7% delle donne hanno riportato assenza o miglioramento della sintomatologia a 60 mesi di follow-up (*Schoaron et al, 2012*)

leo E, Ottolina J, Vigano P, Brigante C, Marsiglio E, de Michele F, et al. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. Acta Obstet Gynecol Scand 2011;90:878–84.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil Steril 2014;101:927–35.

Proctor ML, Latthe PM, Farquhar CM, Khan KS, Johnson NP. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2005;4:CD001896.

Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. Fertil Steril 2001;76:358–65.

Remorgida V, Ferrero S, Fulcheri E, et al. Bowel endometriosis: presentation, diagnosis, and treatment. Obstet Gynecol Surv 2007;62(7):461–70.

Roman H, Bridoux V, Tuech JJ, et al. Bowel dysfunction before and after surgery for endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 2013;209: 524–530.

Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. Fertil Steril 2010;93:2150–61.

Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. Fertil Steril 2016;105:734–43.

Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, Berlanda N, Barbara G, Fedele L. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence. *Hum Reprod* 2009;24:2504–14.

Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, Jones GL, Consonni D, Alberico D, et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod* 2013;28:1221–30.

Vercellini P, Giudice L, Evers JL, Abrao MS. Reducing low-value care in endometriosis between limited evidence and unresolved issues: a proposal. *Hum Reprod* 2015;30:1996–2004.

Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, et al. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril*. 2005; 84:1375–1387.

Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, de Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod* 2012;27:3450–9.

Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83:1830–1836.

Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:883–890. (livello di prova I)
Yeung P Jr. The laparoscopic management of endometriosis in patients with pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41(3):371–83.

Allegato 1 Quesiti clinici

Capitolo 1. Trattamento della endometriosi ovarica

1.1 Diagnosi

- ruolo della ecografia e degli altri tecniche di imaging
- criteri diagnostici

1.2 Terapia medica

- terapia medica nel controllo del dolore in presenza di endometriosi ovarica
- terapia medica in alternativa all'intervento chirurgico
- terapia medica per ridurre il rischio di recidiva della lesione ovarica dopo interventi chirurgico
- terapia medica nella adolescente

1.3 Terapia chirurgica

- ruolo della terapia chirurgica nel trattamento dell'endometrioma
- modalità chirurgiche nel trattamento dell'endometrioma
- effetto della chirurgia sulla riserva ovarica

1.4 Approccio alla paziente infertile

- ruolo dell'endometrioma come causa di infertilità
- trattamento chirurgico prima di ART

Capitolo 2. Endometriosi superficiale e profonda

2.1 Diagnosi

- ruolo della ecografia e degli altri tecniche di imaging
- criteri diagnostici

2.2 Terapia medica

- terapia medica nella prevenzione della sindrome algica
- terapia medica nella paziente endometriosa algica
- efficacia comparativa dei trattamenti medici dell'endometriosi

2.3 Terapia chirurgica

- obbiettivo della chirurgia
- efficacia della chirurgia nel controllo del dolore
- tecnica chirurgica
- Efficacia della ablazione laparoscopica del nervo uterino e della neurectomia presacrale

2.4 Approccio alla paziente infertile

- Ruolo dell'endometriosi superficiale e profonda come causa di infertilità
- Trattamento chirurgico prima di ART

Capitolo 3 Endometriosi in sedi atipiche

3.1 Diagnosi

- ruolo della ecografia e degli altri tecniche di imaging

3.1 Terapia medica

- terapia medica nella differenti sedi

3.2 Terapia chirurgica

- obbiettivo ed efficacia della chirurgia nelle differenti sedi
- tecnica chirurgica

Allegato 2 Sintesi delle raccomandazioni e Livello delle evidenze e Forza delle raccomandazioni

	Livello Evidenze	Forza Raccomandazioni
Capitolo 1.Trattamento della endometriosi ovarica		
<i>1.1 Diagnosi ecografica</i>		
L'analisi color/power Doppler flussimetrica delle cisti endometriose può essere utile nella diagnosi differenziale con altri tipi di formazioni annessiali, es. corpo luteo endo-emorragico, tumori maligni e borderline	V	B
<i>1.2 Terapia medica</i>		
L'uso della terapia medica per il controllo della endometriosi (cisti endometriose) ovarica può essere considerato in lesioni di dimensioni limitate, ma non abbiamo dati che permettano di considerare tale trattamento come efficace nel lungo periodo	V	B
La terapia medica può essere proposta alle pazienti con sintomatologia algica e in attesa di chirurgia, con lo scopo di ridurre il dolore prima dell'intervento, ma non con lo scopo di migliorare gli outcome chirurgici.	II	A
I progestinici o i contraccettivi orali combinati ciclici o in continuo sono considerati la terapia di prima scelta nel trattamento medico dell'endometriosi.	I	A
Dopo cistectomia, nelle donne operate di endometrioma, si raccomanda la prescrizione di una terapia ormonale con progestinico o contraccettivi orali combinati per la prevenzione della recidiva dell'endometrioma.	II	A
La scelta del trattamento post-chirurgico deve basarsi sui desideri di fertilità, le preferenze della paziente, sui costi, sull'accettabilità e sul profilo	VI	B

di tollerabilità.		
Non v'è differenza in termine di riduzione delle recidive tra i diversi progestinici utilizzati nelle formulazioni..	II	A
Nelle adolescenti la terapia di prima linea è costituita dai COC	VI	B
<i>1.3 Terapia chirurgica</i>		
Il trattamento chirurgico trova indicazione nel caso in cui la cisti diventi sintomatica oppure aumenti di dimensioni	VI	B
L'enucleazione di endometriomi con diametro superiore a 3 cm migliora l'outcome riproduttivo, se confrontato con la tecnica di diatermocoagulazione della capsula dell'endometrioma o il drenaggio della cisti	II	A
L'enucleazione chirurgica è migliore rispetto alle tecniche di ablazione o drenaggio anche in termini di tassi di recidiva	II	A
<i>1.4 Approccio alla paziente infertile</i>		
Nella valutazione del trattamento chirurgico dell'endometrioma ovarico, nell'ottica di un trattamento IVF/ICSI, ogni caso deve essere valutato individualmente, in quanto l'intervento chirurgico potenzialmente riduce la riserva ovarica, influenzando, indirettamente, il successo della IVF/ICSI, unitamente ad altri parametri che notoriamente contribuiscono a diminuire il successo di questi trattamenti, come ad esempio l'età.	VI	C
Capitolo 2: Trattamento delle endometriosi superficiale e profonda		
<i>1.1 Diagnosi ecografica</i>		
La valutazione ecografica di I livello deve includere sliding sign anteriore, annessiale, posteriore, valutazione transaddominale dei reni	V	B

La valutazione di II livello prevede l'identificazione e descrizione di eventuali noduli endometriosisi infiltranti a carico del compartimento pelvico anteriore (vescica , parametrio anteriore), laterale (paracervice laterale, paracolpo/pararetto , uretere) e posteriore (torus uterino e legamenti utero sacrali/LUS, setto retto vaginale/SRV, fornice vaginale posteriore, retto- sigma).	V	B
<i>2.2 Terapia medica</i>		
Le terapie mediche sono efficaci solo per la durata del loro uso ed i sintomi spesso si ripetono sulla cessazione del trattamento.	I	A
I trattamenti più efficaci sono i progestinici da soli od in associazione agli estrogeni(CO).	III	A
L'uso dei progestinici riduce sia la dispareunia che la dismenorrea anche dopo trattamento chirurgico.	I	A
In presenza di sintomatologia algica nonostante trattamento ormonale può essere associato l'uso di antidolorifici/antiinfiammatori (paracetamolo, FANS).	VI	B
<i>2.3 Terapia chirurgica</i>		
La laparoscopia è il gold standard nel trattamento chirurgico dell'endometriosi peritoneale	V	B
In corso di laparoscopia/laparotomia in presenza di endometriosi sintomatica è indicato la rimozione della lesione	VI	B
Ripetute chirurgie andrebbero evitate, in considerazione della possibile formazione di aderenze addomino-pelviche.	III	D
Laddove perseguibile, deve essere scelta l'escissione chirurgica dei focolai endometriosisi	III	B
La rimozione chirurgica laparoscopica di endometriosi (attraverso sia l'asportazione o ablazione di endometriosi o entrambi) è un efficace approccio di prima linea per il trattamento del dolore associato a	III	B

endometriosi		
La asportazione chirurgica dovrebbe procedere solo sulla base di processi decisionali condivisi con la paziente.	VI	B
Va evitata ove possibile una seconda o terza chirurgia.	III	B
<i>2.4 Approccio alla paziente infertile</i>		
Non vi sono dati sufficienti per poter definire l'indicazione alla chirurgia prima di ART nelle donne con endometriosi profonda.	VI	B
Dopo l'intervento chirurgico, se la paziente non giunge al concepimento dopo 6 mesi di tentativi, è consigliato passare a IVF.	IV	B
Capito 3: Trattamento dell'endometriosi in sedi atipiche.		
<i>3.1 Diagnosi ecografica</i>		
Tecniche ecografiche associate all'impiego di soluzione fisiologica o mezzi di contrasto dedicati cavitari, sono da considerare eventualmente complementari alla valutazione ecografica di base.	V	B
<i>3.2 Trattamento medico</i>		
La terapia ormonale medica a lungo termine ha un ruolo nel controllo della sintomatologia dolorosa e della progressione delle lesioni nelle donne con endometriosi profonda.	I	A
Progestinici sono considerati farmaci di prima scelta.	I	A
<i>3.3 Terapia chirurgica</i>		
Indicazioni assolute all'intervento chirurgico sono: fallimento della terapia medica, ostruzione intestinale, idroureteronefrosi.	V	B
La scelta della metodica operatoria va effettuata sulla base dell'estensione	V	B

anatomica della malattia e della sintomatologia clinica		
Approcci chirurgici conservativi (ad es. resezione del solo nodulo, sua coagulazione e ablazione) vanno considerati in casi selezionati.	IV	C
Dopo l'intervento chirurgico è consigliata la terapia ormonale in continua.	II	A-B