



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**IL RUOLO DEGLI EVENTI OSTETRICI
NEL RISCHIO DI RECIDIVA DI ENDOMETRIOSI.
STUDIO RETROSPETTIVO OSSERVAZIONALE**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Andrea Ciavattini

Tesi di Laurea di:

Carmine Valenza

Correlatori:

Chiar.ma Prof.ssa Arianna Vignini

Chiar.mo Dott. Giovanni Delli Carpini

A.A. 2019-2020

A nonna Assunta

*Noi non smetteremo mai di esplorare.
E alla fine di tutto il nostro andare,
ritorneremo al punto di partenza
per conoscerlo per la prima volta.*

(T. S. Eliot, *Quattro quartetti*, Little Gidding, 1942)

INDICE

Capitolo 1

Endometriosi

1. Definizione e generalità
2. Epidemiologia
3. Fattori di rischio e protettivi
 - a. *Storia mestruale e riproduttiva*
 - b. *Antropometria*
 - c. *Fumo di sigaretta*
 - d. *Dieta*
 - e. *Esposizioni ambientali*
 - f. *Altri fattori di rischio e protettivi*
4. Patogenesi e fisiopatologia
 - a. *Teoria di Sampson: reflusso, impianto e diffusione metastatica*
 - b. *Teoria metaplastica*
 - c. *Disseminazione chirurgica*
 - d. *Alterazioni del sistema immunitario*
 - e. *Predisposizione genetica e fattori epigenetici*
 - f. *Fattori molecolari*
5. Anatomia patologica
 - a. *Aspetti macroscopici*
 - b. *Aspetti microscopici*
6. Forme dell'endometriosi: aspetti e correlazioni anatomo-cliniche dell'endometriosi nelle principali localizzazioni
 - a. *Endometriosi del peritoneo pelvico*
 - b. *Endometriosi dell'ovaio*
 - c. *Endometriosi retto-vaginale*

- d. *Endometriosi delle salpingi*
 - e. *Endometriosi del collo uterino*
 - f. *Endometriosi vaginale*
 - g. *Endometriosi vulvare*
 - h. *Endometriosi dell'intestino*
 - i. *Endometriosi vescicale e del tratto urinario*
 - j. *Localizzazioni più rare dell'endometriosi esterna*
 - k. *Adenomiosi o endometriosi interna*
7. Clinica
8. Diagnosi e classificazione
- a. *Iter diagnostico*
 - b. *Diagnosi differenziale*
 - c. *Classificazione dell'endometriosi*
9. Terapia
- a. *Trattamento di attesa*
 - b. *Terapia medica*
 - Analoghi del GnRH
 - Danazolo
 - Progestinici
 - Estroprogestinici
 - Terapie mediche non ormonali
 - c. *Terapia chirurgica*
10. Complicanze e rischi a lungo termine
- a. *Cancro*
 - b. *Patologie autoimmuni*
 - c. *Patologie cardiovascolari*
 - d. *Complicanze ostetriche*

Capitolo 2

Il ruolo degli eventi ostetrici nel rischio di recidiva di endometriosi. Studio retrospettivo osservazionale

1. Premesse e obiettivo dello studio
2. Materiali e metodi
3. Risultati
 - a. Caratteristiche generali*
 - b. Comorbidità*
 - c. Anamnesi ostetrica preintervento*
 - d. Anamnesi ostetrica post-intervento*
 - e. Eventi ostetrici pre- e post-intervento*
 - f. Associazione tra eventi ostetrici e recidiva: analisi bivariata*
4. Discussione
5. Conclusioni

Bibliografia

Capitolo 1

Endometriosi

1. Definizione e generalità

L'endometriosi è una patologia ginecologica benigna estrogeno-dipendente a decorso cronico-progressivo, caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale (ghiandole e stroma) ectopico, cioè al di fuori della cavità uterina, soprattutto a livello del peritoneo pelvico, delle ovaie, del setto rettovaginale e più raramente del diaframma, del pericardio, della pleura e persino dell'encefalo (Giudice 2004, Giudice 2010).

Questo tessuto si presenta da un punto di vista anatomopatologico in maniera eterogenea, sotto forma di: lesioni peritoneali e sierosali superficiali, cisti ovariche endometrioidiche, noduli profondi più di 5 mm (endometriosi profonda), aderenze, cicatrici fibrose (Zondervan 2018).

Oltre a queste forme di cosiddetta "endometriosi esterna", pelvica o extrapelvica, l'endometrio ectopico può essere anche localizzato dentro l'utero, nello spessore del miometrio: in questo caso si parla di adenomiosi o "endometriosi interna".

L'endometriosi è una malattia con una patogenesi complessa e multifattoriale, in cui l'endometrio ectopico risente, come la normale mucosa uterina, degli stimoli degli ormoni ovarici (soprattutto estrogeni), che determinano proliferazione e sfaldamento; perciò l'endometriosi insorge quasi esclusivamente nelle donne in età fertile ed è caratterizzata clinicamente soprattutto da dolore pelvico cronico e infertilità. I sintomi sono eterogenei: basti pensare che donne con endometriosi grave-severa possono essere asintomatiche, mentre altre con focolai minimi possono lamentare un dolore pelvico invalidante (Pescetto 2017).

L'endometriosi è comune: è responsabile di un gran numero di ricoveri ospedalieri e interventi chirurgici (Pescetto 2017). Anche se benigna, condivide alcune caratteristiche con la patologia maligna: la capacità di disseminazione, l'elevata probabilità di ricorrenza, e un rischio, seppur basso, di degenerazione neoplastica.

In sintesi, è una malattia caratterizzata da una grande variabilità individuale e da comportamenti clinici e patologici contrastanti; per le sue caratteristiche singolari, deve essere distinta dalla pato-

logia infiammatoria e da quella neoplastica.

L'endometriosi è stata descritta per la prima volta nel 1860 da Von Rokitansky (Von Rokitansky 1860); ma sono stati gli studi di Sampson del 1920 a enfatizzarne e farne comprendere le correlazioni cliniche e patologiche (Sampson 1922, Sampson 1927).

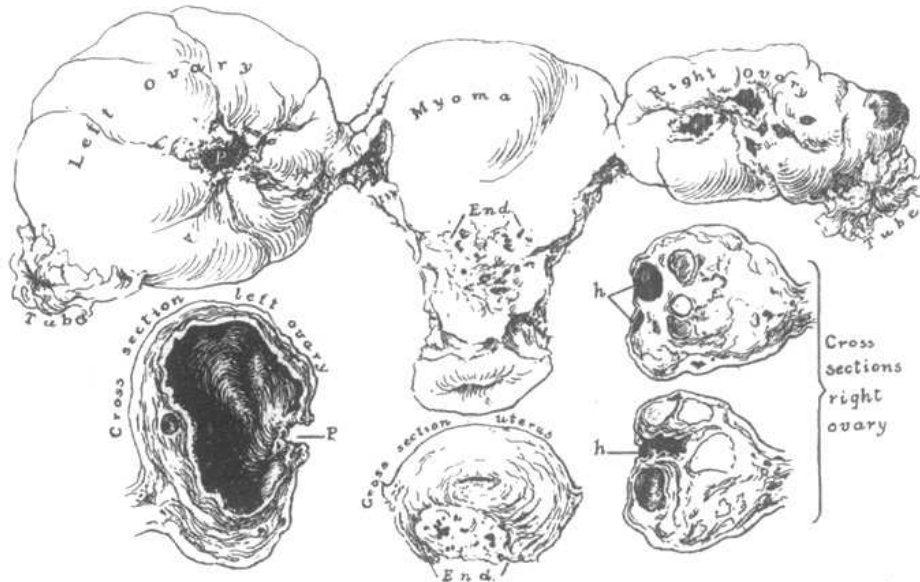


Fig. 1. Immagine di endometriosi pelvica tratta dalla pubblicazione di Sampson del 1927 (*Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity*).

2. Epidemiologia

L'endometriosi colpisce prevalentemente le donne in età fertile, ma sono stati descritti casi prima del menarca (Marsh 2005) e recidive dopo la menopausa; il picco di incidenza è a 25-29 anni (Schrager 2013). La prevalenza aumenta nelle donne con infertilità e/o con dolore pelvico cronico, e, in caso di compresenza di questi due segni e sintomi, l'endometriosi è una delle prime diagnosi differenziali.

È difficile descrivere in termini epidemiologici l'endometriosi poiché la diagnosi di certezza richiede l'ispezione chirurgica. Di conseguenza, le stime variano notevolmente tra i diversi campioni di popolazione e in base alle modalità di diagnosi, che sono influenzate dalla presentazione dei sintomi e dall'accesso alle cure. Nonostante questa limitazione, uno studio condotto su donne sottoposte a ispezione laparoscopica in dieci Paesi nei cinque continenti ha mostrato che l'endometriosi è un problema globale comune, con un'incidenza che varia dal 35% al 100% nelle donne sintomati-

che (Nnhoham 2011). Al momento, nessuna prova può confermare che la prevalenza sia differente tra i diversi gruppi etnici perché qualsiasi variazione osservata non può essere slegata dall'accesso differenziale all'assistenza sanitaria (Peres 2018).

Nel dettaglio, la prevalenza stimata tra donne e adolescenti (definite come soggetti di 10-19 anni di età dall'OMS, e di 15-24 anni dalle Nazioni Unite) i cui sintomi giustificano una valutazione chirurgica, è superiore alla reale prevalenza nella popolazione generale; invece la prevalenza tra le donne asintomatiche in cui è stata fatta diagnosi incidentale (ad esempio, durante una procedura di sterilizzazione tubarica) è sottostimata, e si attesta attorno al 5-15% (Pescetto 2017).

Nelle donne studiate per **infertilità**, la prevalenza di endometriosi varia ampiamente: è del **5-50%**. Invece, in uno studio su donne fertili sottoposte a laparoscopia per sterilizzazione tubarica, la diagnosi di endometriosi è stata posta nel 4% delle pazienti (Eskenazi 1997), e in una coorte di donne non sottoposte a ispezione chirurgica, è stata diagnosticata per mezzo della Risonanza Magnetica Nucleare della pelvi nell'11% dei casi (Buck Louis 2011).

Nei pochi studi su adolescenti con **dismenorrea severa** è stata diagnosticata l'endometriosi nel **50-70% dei casi** (Janssen 2013); nelle pazienti con **dolore pelvico cronico** la prevalenza di endometriosi attiva è del **50-80%** (Vercellini 2011).

In generale, sulla base della prevalenza di dolore pelvico e infertilità nella popolazione generale, la **prevalenza stimata nella popolazione dell'endometriosi in qualunque stadio è del 5-10%**, ma essa crolla e meno del 2% se si considera l'endometriosi in stadio moderato e grave (stadi AFS/ASRM III e IV) (Zondervan 2002): questo vuol dire che sono circa 176 milioni le donne nel mondo con endometriosi (Adamson 2010).

Dopo un anno di osservazione è stato dimostrato che dal 17 al 29% delle lesioni guarisce spontaneamente, dal 24% al 64% progredisce, mentre dal 9% al 59% non si modifica (Lobo 2012).

I dati di incidenza nella popolazione generale sono influenzati dagli stessi bias che limitano una stima accurata della prevalenza. L'incidenza dell'endometriosi clinicamente diagnosticata a Rochester, nel Minnesota, è stata di 187/100.000 abitanti/anno dal 1987 al 1999 (Leibson 2004). Una simile incidenza, di 298/100.000 abitanti/anno è stata riscontrata nel Nurses' Health Study II (NHSII), svolto su una coorte di infermiere statunitensi di età compresa tra 25 e 42 anni (Missmer

2004).

La prevalenza dell'endometriosi nella popolazione femminile in generale è andata aumentando nelle ultime due decadi (Kim 2013): questo è certamente dovuto al riconoscimento delle forme minime di endometriosi, all'uso sempre più liberale della laparoscopia nella diagnostica del dolore pelvico e dell'infertilità (Pescetto 2017), e al posticiparsi dell'esperienza della gravidanza, che rappresenta un evento favorevole nella storia naturale dell'endometriosi, in quanto può fare regredire la malattia (Schrager 2013).

Negli ultimi 10 anni il ritardo nella diagnosi è diminuito drammaticamente. Ciononostante negli USA occorrono 11,7 anni perché l'endometriosi venga diagnosticata dal momento della sua comparsa, mentre in Inghilterra ne occorrono 8 (Pescetto 2017).

3. Fattori di rischio e protettivi

Poiché per la diagnosi definitiva è necessario un intervento chirurgico, la determinazione dei fattori di rischio e le associazioni eziologiche identificative dell'endometriosi sono influenzate dalla popolazione in cui vengono raccolti dati e campioni biologici. Quindi nella valutazione della letteratura sui fattori di rischio dell'endometriosi bisogna considerare il disegno dello studio, la raccolta dei campioni, le analisi statistiche e, soprattutto, l'interpretazione dei risultati: ciononostante sono stati identificati dei fattori di rischio (Zondervan 2018).

a. Storia mestruale e riproduttiva

Il menarca precoce, prima dei 12 anni (Nnoaham 2012), la menopausa tardiva (Treloar 2010) e i cicli mestruali più brevi (meno di 26 giorni), ovvero una tendenza alla polimenorrea, sono significativamente associati all'endometriosi (Missmer 2004), forse a causa di una maggiore frequenza delle mestruazioni retrograde o di un ambiente ormonale più favorevole.

La pluriparità e l'allattamento al seno sembrano essere invece fattori protettivi. Infatti, gli studi caso-controllo (Peterson 2013) e uno studio di coorte (NHSII) (Missmer 2004) hanno mostrato un rischio inferiore di endometriosi tra le pluripare; e, tra le pluripare partecipanti all'NHSII, il tasso di endometriosi si è ridotto del 3% per ogni 3 mesi di allattamento al seno (Farland 2017). Tuttavia

l'interpretazione dell'associazione tra parità ed endometriosi è complessa a causa dei problemi di temporalità (ad esempio, l'endometriosi potrebbe essere stata presente prima della gravidanza o l'endometriosi è identificata solo dopo che alla paziente è stata diagnosticata l'infertilità). Pertanto, la pluriparità non rappresenta definitivamente un fattore protettivo (Leeners 2018).

b. Antropometria

È stata costantemente osservata un'associazione inversa tra endometriosi e indice di massa corporea (BMI) nell'adulto (Shah 2013); in uno studio caso-controllo e nella coorte NHSII è stata osservata un'associazione inversa (Shah 2013, McCann 1993) tra la distribuzione del grasso corporeo (rapporto vita-fianchi) e l'endometriosi. Gli studi di genetica hanno ulteriormente rafforzato questa associazione (Rahmioglu 2015), che è in linea con l'osservazione secondo cui le donne con un rapporto estrogeni-androgeni più elevato hanno un rapporto vita-fianchi inferiore (De Ridder 1990), e quindi un aumentato rischio di endometriosi.

c. Fumo di sigaretta

L'associazione tra fumo di sigaretta ed endometriosi non è chiara e potrebbe dipendere dallo stato di infertilità (Missmer 2004): alcuni studi (Cramer 1986) hanno mostrato un'associazione inversa, mentre altri non hanno messo in evidenza alcuna associazione. A complicare la comprensione di questa associazione c'è il fatto che le donne fumatrici, sebbene abbiano livelli di estrogeni più bassi (Baron 1990), sono anche esposte a livelli più elevati di agenti estrogeno-interferenti come la diossina, che interagisce indirettamente con il recettore degli estrogeni (Ohtake 2011).

d. Dieta

Uno studio caso-controllo italiano (Parazzini 2004) ha osservato un'associazione inversa statisticamente significativa tra le probabilità di endometriosi e il consumo attuale di verdure verdi (OR 0,3, IC95%: 0,2-0,5) e frutta (OR 0,6, IC95%: 0,4-0,8), nonché una probabilità significativamente maggiore di endometriosi se si consuma carne rossa (OR 2,0, IC95%: 1,4-2,8). Tuttavia, uno studio caso-controllo statunitense (Trabert 2010) ha messo in evidenza un aumento della probabilità di

endometriosi in caso di consumo di frutta più elevato (OR 1,5, IC95%: 1,2-2,3) e nessuna associazione con l'assunzione di carne rossa.

Nel NHSII (Missmer 2010) e in uno studio caso-controllo (Savaris 2011), le donne che avevano consumato acidi grassi omega-3 a catena lunga avevano una probabilità inferiore del 22% di avere una diagnosi di endometriosi rispetto a quelle che ne avevano consumato il minimo; al contrario, sempre nel NHSII, le donne che avevano consumato grassi insaturi in posizione trans avevano una probabilità maggiore del 48% di avere una diagnosi di endometriosi, ma questo risultato non è stato confermato nello studio caso-controllo (Trabert 2010). Infatti gli acidi grassi omega-3 hanno un'azione indiretta antinfiammatoria, invece i grassi insaturi in posizione trans favoriscono l'attivazione del sistema IL-6 e del fattore di necrosi tumorale (TNF) (Mozaffarian 2004), che si ritiene siano coinvolti nella patogenesi dell'endometriosi (Lebovic 2001).

Infine è anche emerso che un consumo più elevato di caffeina o alcool (Ozkan 2008) sono associati a un aumento del rischio di endometriosi.

e. Esposizioni ambientali

Gli agenti chimici tossici per il sistema endocrino, come il bifenile policlorinato e la diossina, potrebbero influenzare l'endometriosi attraverso la distruzione degli ormoni circolanti e/o la disregolazione del sistema immunitario (Rier 1993). Tuttavia, questi risultati non sono consistenti, forse a causa delle piccole dimensioni del campione, delle diverse finestre di esposizione e delle differenze nelle popolazioni di controllo (Smarr 2016).

f. Altri fattori di rischio e protettivi

Altri fattori di rischio sono l'età fertile, infatti l'endometriosi è una malattia estrogeno-dipendente che insorge prevalentemente in età fertile e tende a regredire nella post-menopausa o dopo la castrazione, e l'etnia caucasica (Schrager 2013). È stato riportato che il rischio di endometriosi è 6 volte più elevato nei parenti di primo grado delle donne con endometriosi grave (Giudice 2004), tuttavia, uno studio caso-controllo più recente ha dimostrato che l'impatto familiare sull'incidenza dell'endometriosi non è significativo (Nouri 2010).

Un altro fattore di rischio è rappresentato dalle anomalie mülleriane, che possono alterare la reologia del flusso mestruale, come l'utero bicornuto (Schrager 2013); infatti è stato dimostrato che nella maggior parte dei casi di endometriosi in pazienti con meno di 17 anni sono presenti anomalie mülleriane, ostruzioni della cervice e della vagina (Pescetto 2017).

Tra i fattori protettivi ricordiamo anche i contraccettivi orali e l'esercizio fisico regolare (ovvero più di quattro ore alla settimana), che possono ridurre il rischio (Farquhar 2007, Ozkan 2008).

4. Patogenesi e fisiopatologia

Anche se la causa definitiva dell'endometriosi rimane sconosciuta, molte teorie hanno cercato di spiegare il meccanismo patogenetico della malattia (Evers 1998). Nessuna delle teorie proposte è in grado di spiegare tutti gli aspetti dell'endometriosi, mentre ciascuna contribuisce almeno in parte. Le varie ipotesi affermano che l'endometriosi si stabilirebbe e si manterrebbe per: reflusso tubarico di sangue e impianto dei frustoli endometriali nei vari tessuti (teoria di Sampson), metaplasia dell'epitelio di origine celomatica o mülleriana, disseminazione chirurgica, alterazione del sistema immunitario, predisposizione genetica, fattori molecolari.

a. Teoria di Sampson: reflusso, impianto e diffusione metastatica

Secondo la teoria di Sampson, alla base dell'endometriosi c'è il reflusso tubarico di sangue (mestruazione retrograda) e l'impianto di frustoli di mucosa uterina che vengono poi stimolati a crescere dalla ciclica azione degli estrogeni ovarici. Dati clinici e sperimentali supportano questa teoria. Una mestruazione retrograda si verifica nel 70-90% delle donne, ma è più frequente nelle donne con endometriosi che in quelle senza malattia. La presenza di cellule endometriali nel liquido peritoneale, indicativa di reflusso tubarico, è stata riportata nel 59-79% delle donne durante la mestruazione o nella fase follicolare iniziale (Kruitwagen 1991). Un aumento del flusso retrogrado, provocato da un ostacolo deflusso dall'utero del sangue mestruale, si associa ad una più elevata incidenza di endometriosi nelle donne e nelle scimmie.

L'endometriosi viene rilevata più frequentemente nella parte più bassa della pelvi, sulle ovaie, nel cul di sacco anteriore e posteriore, sui legamenti utero-sacrali, sulla faccia posteriore dell'utero e

sulla faccia posteriore del legamento largo.

Alcune condizioni anatomiche possono favorire questo reflusso tubarico durante la mestruazione (mestruazione abbondante, ipoplasia uterina con stenosi cervicale, retroflessione dell'utero, malformazioni genitali, aderenze intrauterine, etc.); non è invece accertata l'azione favorente sulla malattia dei dispositivi intrauterini applicati a scopo contraccettivo.

Questa teoria spiega in modo soddisfacente le localizzazioni endopelviche ed endoaddominali della malattia ma non spiega altre localizzazioni come quelle vaginali, vulvari, perineali, polmonari, etc.

Le localizzazioni extra pelviche (1-2% dei casi) potrebbero essere dovute a disseminazione per via linfatica, sia a partenza dall'endometrio normale sia a partenza da un focolaio di endometriosi. Questo fenomeno di metastatizzazione per via linfatica potrebbe spiegare taluni casi di endometriosi, per esempio pleurica. Anche l'endometriosi ovarica può essere provocata dal flusso linfatico dall'utero all'ovaio.

Potrebbe anche intervenire nella diffusione della malattia la disseminazione per via ematica, nel senso che frustoli di endometrio eutopico o di endometrio ectopico durante la fase mestruale possono diffondersi per via venosa (es. al polmone).

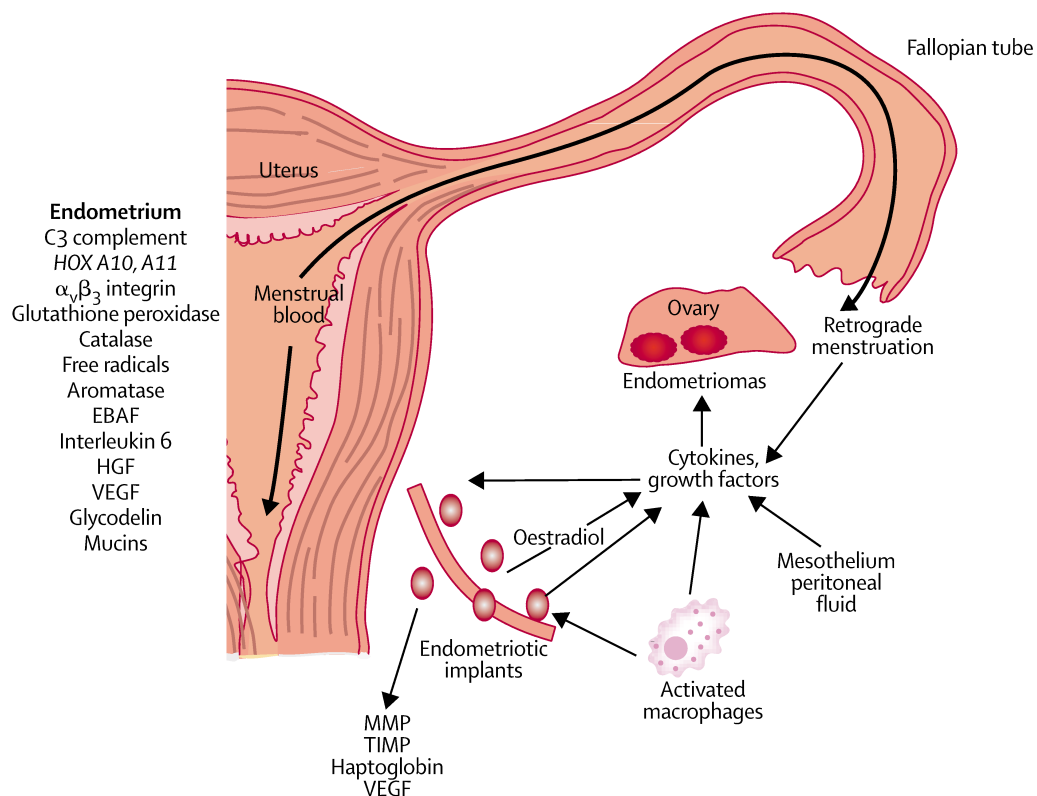


Fig. 2. Patogenesi e fisiopatologia dell'endometriosi (Giudice 2004).

b. Teoria metaplastica

In certi soggetti esisterebbero, a livello di vari organi e tessuti, elementi di epitelio celomatico allo stato embrionale, simili a quelli che concorrono a formare il sistema mülleriano (dotti di Müller da cui derivano le salpingi e l'utero).

Questi elementi conserverebbero la capacità di evolvere e di costituire tessuto endometriale (ovvero di ghiandole con stroma) quando, dopo il menarca, interviene la stimolazione ciclica da parte degli estrogeni.

L'ipotesi spiega bene certi casi di endometriosi primitiva del setto retto-vaginale e certe localizzazioni toraciche e negli arti perché il tessuto celomatico partecipa anche all'organogenesi di questi apparati. Spiega anche la segnalazione di rarissimi casi di endometriosi in pazienti con agenesia utero-vaginale e il reperto di endometriosi nelle cisti dermoidi.

L'endometriosi è stata riscontrata in ragazze prepuberi, in donne che non hanno mai mestruato, in giovani ragazze che hanno avuto relativamente pochi cicli mestruali. Cellule dell'epitelio superficiale dell'ovaio e cellule stromali, messe in co-coltura con estradiolo, formano ghiandole endometriali e stroma.

L'endometrio eutopico e l'endometrio ectopico sono diversi, sia dal punto di vista morfologico che funzionale, il che non si accorda con l'ipotesi che gli impianti endometriosisici rappresentano autotrapianti di tessuto endometriale normale.

Un altro argomento contro l'origine metaplastica degli endometriomi è l'asimmetria nella loro distribuzione laterale: l'ovaio sinistro, infatti è colpito più frequentemente del destro.

Sono stati descritti anche focolai di endometriosi in soggetti maschili. Si pensa che la presenza di tessuto endometriale in questi uomini possa derivare da resti di cellule mülleriane, sviluppatasi da residui embrionali di abbozzi genitali quali l'utricolo prostatico e l'appendice *testis*, a seguito di una stimolazione ad opera di cure con estrogeni. Le segnalazioni riguardano infatti soggetti con carcinoma prostatico trattati con clorotrianisene (TACE), un estrogeno non steroideo.

Secondo questa teoria dell'induzione l'endometriosi potrebbe non essere una eteropatia ma piuttosto una prosoplasia e cioè l'evoluzione da elementi indifferenziati (epitelio celomatico) ad elementi differenziati (endometrio). La teoria dell'induzione potrebbe, in linea di principio, rappresentare

una estensione della ipotesi metaplasica celomatica (Hufnagel 2015). Secondo questa teoria fattori endogeni ormonali o biologici potrebbero indurre cellule peritoneali indifferenziate a svilupparsi in tessuto endometriale. Questa teoria è stata supportata da studi sperimentali nei conigli ma non è mai stata dimostrata nelle donne e nei primati (D'Hooghe 2007).

c. Disseminazione chirurgica

La disseminazione chirurgica è sicuramente responsabile di certe localizzazioni come quella sulle cicatrici laparotomiche che si verificano dopo interventi di apertura della cavità uterina (miomec-tomia, metroplastica) o comunque interventi attuati su organi pelvici, e responsabili delle localizza-zioni a livello vulvo-perineale che insorgono dopo interventi di colpoperineoplastica, biopsia en-dometriale, plastiche a livello del collo uterino.

Più difficilmente si forma una endometriosi nella cicatrice addominale dopo taglio cesareo o nella cicatrice della sutura di una perineoraffia eseguita per lacerazione nel corso del parto o infine nel punto dell'infissione dell'ago per una amniocentesi. Ciò significa che quando, a causa di uno stato gravidico, l'endometrio ha subito la trasformazione deciduale ha meno tendenza ad impiantarsi.

Indipendentemente dal fatto che l'endometriosi pelvica derivi dall'impianto di cellule endometriali refluite nella cavità peritoneale al momento della mestruazione o per metaplasia (indotta da ormoni o altri stimoli chimici) dall'epitelio celomatico, rimangono alcuni problemi irrisolti come il fatto che soltanto poche donne sviluppano l'endometriosi mentre un reflusso di sangue mestruale si veri-fica nella maggioranza delle donne, cosa che spiega l'ampia variabilità clinica della malattia e la scarsa correlazione tra estensione della malattia e gravità dei sintomi. È probabile che questi quesiti possano trovare risposta in differenze esistenti nella funzione immunitaria e nella produzione di ci-tochine.

d. Alterazioni del sistema immunitario

Il sangue mestruale e i frustoli di endometrio refluiti nella cavità peritoneale sono eliminati da cel-lule del sistema immunitario come i macrofagi, le natural killer (NK) e i linfociti. Per questa ragio-ne si è ipotizzato che l'endometriosi sia dovuta ad una alterazione del sistema immunitario e preci-

samente ad una diminuzione dell'immunità cellulo-mediata e dell'immunità umorale (Dmowski 1998).

Nelle donne affette da endometriosi sono state descritte una notevole varietà di alterazioni immunologiche. Il liquido peritoneale delle donne affette contiene un numero aumentato di cellule immunitarie (macrofagi, NK, linfociti), mentre nelle donne che non vanno incontro all'endometriosi nel liquido peritoneale prevalgono macrofagi di tipo monocitico, che hanno una breve emivita e una funzione limitata. Questo, invece di facilitare la rimozione dalla cavità peritoneale del sangue e dei detriti mestruali defluiti nel corso della mestruazione, sembra al contrario favorire la malattia con due meccanismi di base. La alterata immunità cellulare riduce la normale capacità di riconoscimento ed eliminazione dei detriti endometriali refluiti attraverso la risposta immuno-infiammatoria, fornendo quindi l'opportunità alle cellule endometriali e ai loro frammenti di attaccarsi alle cellule mesoteliali peritoneali e quindi invadere la matrice extracellulare dove possono impiantarsi e proliferare.

Inoltre le cellule immunitarie (macrofagi con alterata funzione, NK dotate di minore citotossicità nei confronti delle cellule endometriali e delle cellule emopoietiche) presenti nel fluido peritoneale delle donne con endometriosi secernono un gran numero di fattori umorali (citochine, fattori di crescita) che stimolano l'impianto e la crescita dell'endometrio ectopico e la angiogenesi locale. In questa direzione si inserisce la scoperta nelle cellule epiteliali endometriosiche di una proteina, simile all'aptoglobina, detta Endo-1. Questa proteina aumenta la produzione locale di interleuchina 6, autoperpetuando le interazioni tra lesione endometriosica e citochine. Un ulteriore potenziamento all'attività proliferativa delle lesioni deriva dai fattori angiogenetici (IL-6, IL-8, PDGF, VEGF), che sono aumentati nei focolai endometriosici (Lobo 2012).

Pertanto sembra evidente che un'alterata funzione immunitaria può predisporre allo sviluppo dell'endometriosi. Anche se non sappiamo ancora se le anomalie rilevate nella donna con endometriosi nei processi dell'immunità cellulare e umorale siano la causa o la conseguenza della malattia, certamente esse svolgono un ruolo non secondario nella sua patogenesi.

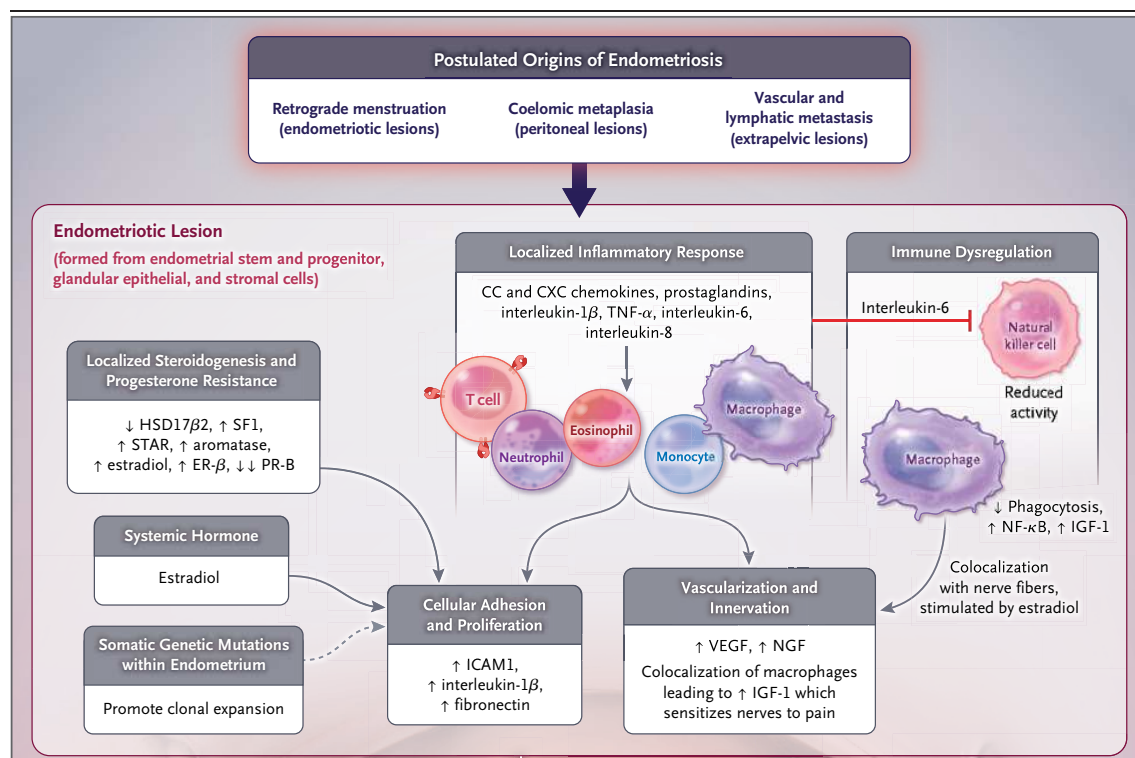


Fig. 3. Alterazioni del sistema immunitario nell'endometriosi (Zondervan 2020).

e. Predisposizione genetica e fattori epigenetici

Sono ormai numerose le segnalazioni che nelle figlie, nelle sorelle e nelle nipoti di donne affette da endometriosi la malattia si sviluppi con maggior frequenza e talora anche in forma abbastanza estesa (6-7 volte più frequentemente di quanto si riscontra nella popolazione in generale) (Rahmioglu 2015).

Le donne con storia familiare positiva per l'endometriosi sviluppano la malattia in una fase più precoce della vita e in stadio più avanzato. Queste osservazioni suggeriscono che la malattia ha una base genetica complessa, poligenica e multifattoriale. Gli studi di linkage hanno messo in evidenza che i geni driver delle forme familiari di endometriosi potrebbero mappare nei *loci* 7p15.2 e 10q26 (Treloar 2005, Zondervan 2006).

Questi geni sembrano alterare il signalling della proteina Wnt (WNT) implicato nei meccanismi di adesione cellulare, migrazione cellulare, angiogenesi, infiammazione e metabolismo degli ormoni.

Inoltre è emerso il ruolo del signalling della proteinchinasi attivata da mitogeno (MAPK) nella malattia in stadio I/II (Uimari 2017).

Sono altrettanti gli studi che hanno indagato le modificazioni epigenetiche nell'endometrio ectopico e in quello eutopico, ma i risultati riproducibili sono pochi (Borghese 2017). La maggior parte degli studi si è focalizzata sulla duplicazione del DNA e ha fatto emergere che nell'endometriosi c'è una ipermetilazione e silenziamento dei geni dell'endometrio normalmente espressi durante la fase secretiva del ciclo mestruale, che intervengono nella proliferazione e nell'invasione; questi geni sono: Hox-A10 (HOXA10), E-caderina (CDH1) e il recettore B del progesterone (PRB) (Wu 2007). Sono invece pochi gli studi che hanno investigato i meccanismi epigenetici di modificazione degli istoni e gli effetti dei miRNA sulla regolazione dell'espressione genica. Per esempio è emerso che nell'endometriosi è down-regolato il miR-9, che fisiologicamente sopprime il gene antiapoptotico BCL2: questo conferisce un maggiore potere mitogeno alle lesioni endometriosiche (Burney 2009).

f. Fattori molecolari

È stato messo in evidenza che l'endometrio ectopico delle donne con endometriosi manifesta un'espressione alterata di numerosi geni importanti nella patogenesi dell'endometriosi.

Confrontati con l'endometrio normale, gli impianti endometriali eterotopici producono maggiori quantità di estrogeni, prostaglandine e citochine. Anche se in maniera meno evidente, simili alterazioni sono presenti anche nell'endometrio eutopico delle donne con endometriosi. Questo suggerisce che anomalie intrinseche all'endometrio delle donne con l'endometriosi di natura genetica possono condizionare la sopravvivenza delle cellule, il loro impianto ectopico, la loro proliferazione e l'infiammazione cronica (Bulun 2009).

La sopravvivenza delle cellule endometriali rifluite con la mestruazione nella cavità peritoneale può essere dovuta a disfunzione di carattere immunitario, o ad anomalie molecolari nell'endometrio eutopico delle donne con endometriosi. In ogni caso le cellule endometriali eutopiche nelle donne con endometriosi sono resistenti all'apoptosi, cioè alla loro morte programmata. La resistenza all'apoptosi può migliorare la sopravvivenza delle cellule endometriali che arrivano nella cavità peritoneale e inoltre aiuta a spiegare perché l'endometrio ectopico resiste all'eliminazione da parte dei macrofagi.

Nelle donne normali a livello endometriale i livelli di estrogeno e la produzione di prostaglandine sono bassi perché le attività dell'aromatasi, che media la sintesi degli estrogeni, e della cicloossigenasi 2 (COX-2), che media la sintesi delle prostaglandine (PG), sono basse. Inoltre, nella fase secretiva del ciclo, il progesterone (P) stimola la 17- β -idrossi-steroido-deidrogenasi, che converte l'estradiolo nel meno potente estrone.

Nelle donne con endometriosi, l'attività dell'aromatasi e della COX-2 è aumentata nell'endometrio eutopico, ma in misura molto maggiore nell'endometrio ectopico. I livelli tissutali di estradiolo sono alti, a causa dell'aumentata attività dell'aromatasi e della diminuita attività del 17- β -idrossi-steroido-deidrogenasi, così come i livelli di PG per effetto dell'elevata attività di COX-2.

In sintesi l'endometrio eutopico e quello ectopico delle donne con endometriosi differiscono dal normale endometrio perché localmente si verifica una maggiore produzione di estrogeni e una maggior produzione di prostaglandine per la resistenza all'azione del progesterone.

Quindi non vi sono dubbi che gli estrogeni svolgono un ruolo importante nella patogenesi dell'endometriosi: prove evidenti dimostrano che nell'endometriosi sia la produzione sia il metabolismo degli estrogeni sono alterati in modo da favorire sviluppo della malattia.

Nelle donne con endometriosi, sostanziali quantità di estrogeni sono sintetizzate localmente nel tessuto endometriale, che esprime tutti gli enzimi necessari per la steroidogenesi, compresa l'aromatasi. L'iperproduzione di estrogeni nelle cellule stromali endometriosiche è connesso ad un'altra anomalia funzionale molecolare osservata nel tessuto: la elevata produzione locale di prostaglandine, come la PDGF2 e la PDGF- α . La PDGF- α stimola sia la vasocostrizione sia la contrazione del miometrio, causando quindi dolore e dismenorrea.

Gli elevati livelli di prostaglandine nel tessuto endometriosico a loro volta producono una risposta infiammatoria, caratterizzata da aumentata produzione di citochine, metallo-proteinasi e chemochine. Gli elevati livelli di citochine promuovono l'adesione delle cellule endometriali refluite alla superficie peritoneale, successivamente le metalloproteinasi ne promuovono l'impianto, mentre le chemochine attraggono un aumentato numero di granulociti, NK e macrofagi e un *feed-back* positivo autoregolante perpetua il processo (Giudice 2010).

Il tessuto endometriosico produce importanti quantità di progesterone mentre il livello di recettori

per il progesterone è più basso rispetto all'endometrio normale nel quale il progesterone agisce come anti-estrogeno provocando, in ultima analisi, la conversione del 17- β -estradiolo (ad elevata potenza di azione) in estrone (dotato di un'attività estrogenica minore).

Nel tessuto endometriotico l'aumentata espressione dei recettori β -estradiolo (ER- β) sopprime l'espressione dei recettori del progesterone (PR), determinando una resistenza al progesterone, che si manifesta sotto forma di diminuita attività 17- β -steroido-deidrogenasica, che a sua volta riduce il metabolismo delle elevate quantità di estradiolo formatesi a causa dell'aumentata attività aromatica.

In definitiva quindi sembrerebbe che i processi infiammatori e la risposta immunitaria, l'angiogenesi e l'apoptosi siano alterati in una maniera che favorisce la sopravvivenza, l'attaccamento e la proliferazione del tessuto endometriotico ectopico.

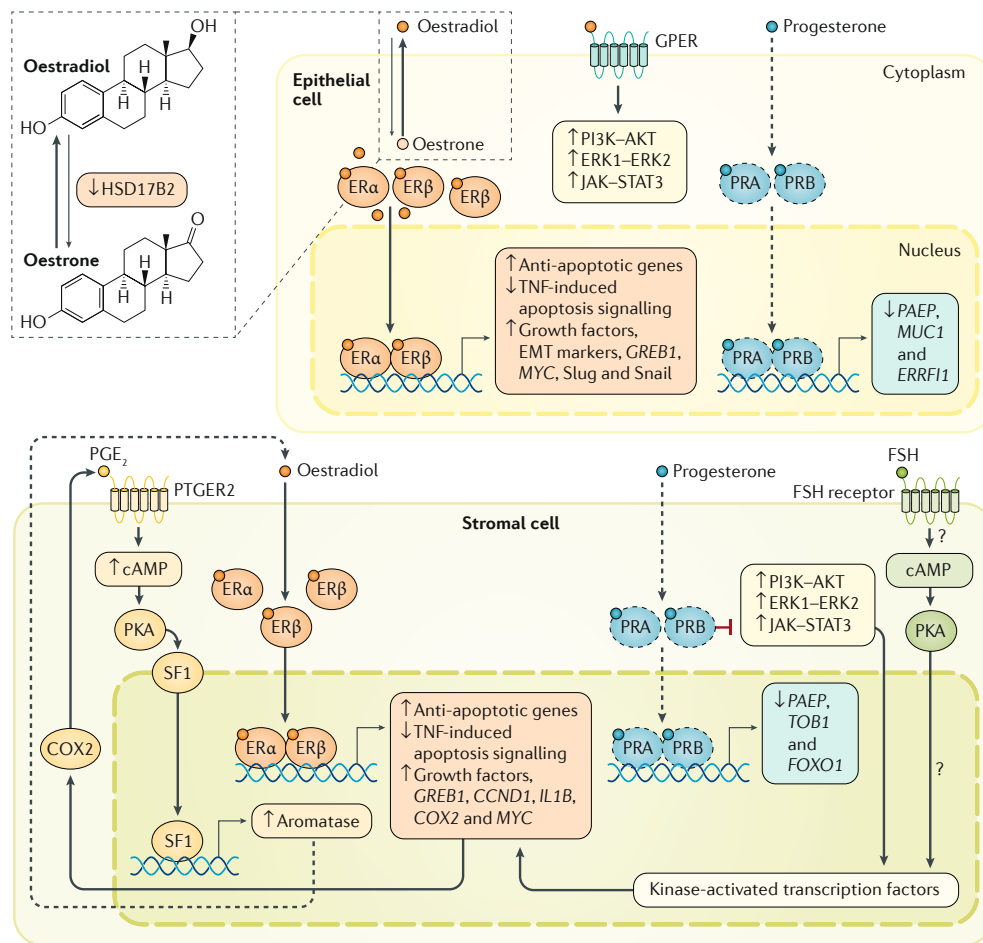


Fig. 4. Signalling ormonale nell'endometriosi (Zondervan 2018)

5. Anatomia patologica

a. Aspetti macroscopici

Gli aspetti macroscopici dell'endometriosi sono estremamente eterogenei e dipendono dalla gravità della malattia, dalla sede nella quale le lesioni si sono instaurate e dal fatto che si tratti di lesioni recenti o meno, dalla vicinanza della fase mestruale, dalla presenza o dalla intensità della reazione fibroaderenziale che la malattia può avere determinato (Pescetto 2017).

Le **lesioni** possono presentarsi come **isolate o diffuse**; nel primo caso si vede un'area di tessuto ispessito e indurito, nell'ambito della quale si sono formati piccoli noduli o piccole cisti di colore rosso, bluastro o nero. Si osserva un'ipertrofia del connettivo circostante, che presenta talora aspetti cicatriziali.

Le lesioni sono più evidenti in fase perimestruale. La loro confluenza può dare origine a cavità ri-piene di sangue condensato, di colorito nero o cioccolato (endometrioma), o a noduli grossi, piuttosto compatti, ma sempre con un certo contenuto ematico. Gli **endometriomi o cisti endometriosi-che** sono lesioni che si riscontrano con elevata frequenza a livello ovarico.

La lesione endometriosica può determinare oltre che una ipertrofia connettivale circostante con re-trazione, anche una irritazione peritoneale, a causa delle trasudazioni del sangue contenuto nelle formazioni cistiche o nodulari, per cui si verifica spesso una **reazione fibro-aderenziale** più o me-no diffusa e si stabiliscono aderenze anche tenaci tra i vari organi e tessuti (ovaie e intestino; inte-stino e peritoneo pelvico; utero e intestino, etc.). Nella forma diffusa questi aspetti possono essere più evidenti e coinvolgere talora quasi tutta la pelvi con sovvertimento della normale anatomia de-gli organi. In altri casi, anche con lesioni di discreta entità, la reazione fibro-aderenziale invece manca quasi del tutto.

L'endometriosi può manifestarsi anche sotto forma di "lesioni sottili" microscopiche, che includo-no impianti rossi (petecchiali, vescicolari, polipoidi, emorragici), vescicole sierose di aspetto chia-ro, chiazze bianche, cicatrici, zone peritoneali scolorate giallo-brune, aderenze periovariche.

Le lesioni rosse rappresentano la fase più attiva della malattia. Oggi viene posta grande attenzione da parte dei clinici nell'ispezione del peritoneo pelvico alla ricerca di queste lesioni piccole, sottili,

non emorragiche, a causa della crescente consapevolezza della loro importanza e della loro frequenza (Lobo 2007).

E' stato inoltre enfatizzata (Brosens 2000) l'importanza di distinguere le lesioni endometrioidiche superficiali da quelle profonde, che penetrano in profondità per più di 5 mm. Le lesioni profonde rappresentano una forma di malattia caratterizzata da una maggiore tendenza alla progressione. Questa distinzione può essere importante per la terapia, dal momento che le lesioni profonde richiedono per lo più un approccio chirurgico.

Le lesioni profonde possono essere difficili da classificare durante una laparoscopia, a causa della natura retroperitoneale della malattia.

Le lesioni recenti sono piccole, di diametro inferiore al centimetro, rilevate sui tessuti circostanti, di colorito rosso, piene di sangue. Con il tempo le aree endometrioidiche aumentano di volume, assumono un colore chiaro oppure marrone scuro e vengono descritte come aree di aspetto "a polvere bruciata" (powder-burn o gunshot) o come cisti cioccolato. Le lesioni più vecchie sono biancastre, solitamente retratte rispetto al tessuto circostante.

L'endometrio ectopico non ha solo la caratteristica di proliferare come l'endometrio normale ma, come si è detto, mantiene caratteristiche funzionali simili. Oltre che degli estrogeni risente infatti, seppure in grado minore, anche dei livelli di progesterone, per cui può assumere, anche se piuttosto raramente, aspetti secretivi.

La manifestazione funzionale più importante è però quella del sanguinamento in corrispondenza della fase mestruale, proprio come si verifica nell'endometrio normale. Questa mestruazione ectopica, che si manifesta ciclicamente in corrispondenza dei noduli e delle cisti endometrioidiche, è responsabile del contenuto ematico (di colore scuro, piceo) di queste formazioni, della loro periodica tensione e aumento di volume e della rottura alla quale qualche volta vanno incontro.

Sovente, in caso di endometriosi pelvica, l'utero diventa fisso e retroverso e con la sua parete posteriore aderisce al sigma o ad anse del tenue, per cui il Douglas viene oblitterato da questa condizione aderenziale.

A volte infine, soprattutto in alcuni distretti e organi, l'endometriosi assume un andamento pseudoinvasivo, che ricorda quello del cancro, e penetra negli strati sieroso-muscolari o più raramente

mucosi dei visceri, ulcerandoli con conseguente sanguinamento (retto, sigma, vescica, parete vaginale).

Non è raro osservare al momento dell'apertura dell'addome di una paziente con endometriosi pelvica una tinteggiatura di colore marrone scuro e di aspetto quasi pulverulento sull'omento e sul peritoneo, dovuto a microdisseminazione ematica su base endometriosica e alla sua evoluzione tintoriale (gunshot).

Nella diagnosi di endometriosi è sempre necessaria la conferma istologica. L'accuratezza della ispezione laparoscopica è infatti piuttosto bassa, con un valore predittivo positivo solo del 45%, spiegato da una specificità di solo il 77% (Walter 2001).

b. Aspetti microscopici

Microscopicamente l'area endometriosica assomiglia in parte al normale endometrio, costituito da ghiandole tubulari rette circondate da stroma citogeno con o senza macrofagi contenenti emosiderina. Anche quando si formano grandi cavità cistiche, qualche volta è possibile riconoscere nella loro parete zone di tessuto endometriale, per lo meno per quanto riguarda la componente ghiandolare.

Nelle aree endometriosiche con piccole lesioni talora è la componente ghiandolare che prevale, talora invece è quella stromale, mentre le ghiandole sono scarsissime o assenti.

La diagnosi istologica di endometriosi può essere fatta comunque in base all'esistenza dei seguenti reperti, talora isolati, ma più spesso associati tra loro: ghiandole endometriali, associate o meno a stroma endometriale; stroma endometriale, senza ghiandole; presenza di focolai emorragici (globuli rossi o pigmento di emosiderina) o di vecchia data (macrofagi contenenti emosiderina), senza vere e proprie strutture endometriali.

Frequentemente a questi quadri caratteristici si aggiungono infiltrati infiammatori e ipertrofia del connettivo, con più o meno intensa reazione fibro-adesiva e retrazione del tessuto.

Non sempre l'aspetto istologico delle ghiandole corrisponde alla fase del ciclo, soprattutto a quella secretiva. Il più delle volte le ghiandole ectopiche rimangono in fase proliferativa mentre l'endometrio normale ha assunto atteggiamenti premestruali (secretivi). Queste differenze di reattività fra endometrio normale ed ectopico possono essere dovute alla presenza di sangue che altera

gli elementi epiteliali ectopici o a modificazioni di vascolarizzazione, provocate dalla fibrosi retrante a livello delle aree colpite, oppure dalla scarsità di recettori per il progesterone nell'endometrio ectopico.

6. Forme dell'endometriosi: aspetti e correlazioni anatomo-cliniche dell'endometriosi nelle principali localizzazioni

Le strutture più interessate dall'endometriosi sono: l'ovaio, i legamenti uterini (utero-sacrali, rotondi, larghi) ed il peritoneo del Douglas. Seguono in ordine di frequenza: il peritoneo che ricopre l'utero, il setto retto-vaginale, le salpingi, il sigma, il retto, la vescica, l'appendice, la vagina, il collo uterino, la vulva, l'ombelico, la regione inguinale, le cicatrici dopo interventi laparotomici o perineali, l'uretere e i tessuti periureterali la pleura, gli arti, il cervello, etc.

Di solito in una stessa paziente sono colpiti più di un tessuto o di un organo; solo in circa un terzo dei casi la localizzazione è unica.

Si trattano singolarmente le principali forme di endometriosi esterna e l'adenomiosi, mettendo in evidenza le correlazioni anatomo-cliniche di ogni forma di malattia.

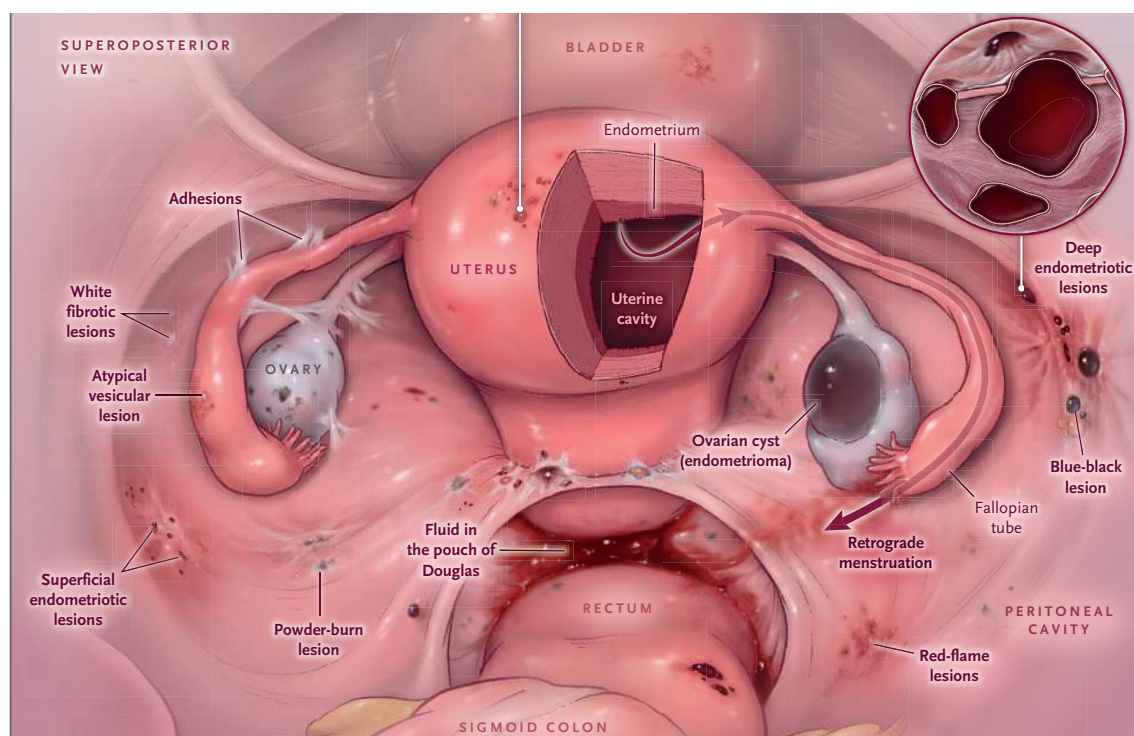


Fig. 5. Aspetti macroscopici dell'endometriosi pelvica (Zondervan 2020)

a. Endometriosi del peritoneo pelvico

L'impianto sul peritoneo delle cellule endometriali refluite costituisce il momento iniziale dello sviluppo della malattia. E' probabile infatti che l'endometriosi sia una malattia inizialmente peritoneale. La più comune sede di impianto peritoneale è il foglietto posteriore del legamento largo seguito dal cul di sacco posteriore, cul di sacco anteriore e legamenti utero-sacrali. La formazione di aderenze segue la stessa distribuzione anatomica (Pescetto 2017).

Le lesioni dell'endometriosi peritoneale possono essere distinte (Donnez 1995) in pigmentate (nere, rosse) e non pigmentate (bianche). Le differenze in termini di pigmentazione, che riflettono differenze in termini di attività metabolica, si traducono generalmente in diversa sintomatologia. Le lesioni non pigmentate, fresche, causano prevalentemente dismenorrea, legata alla presenza di prostaglandine e di altri mediatori del dolore e dell'infiammazione. Le lesioni cicatriziali, pigmentate, e i noduli bluastri con fibrosi perilesionale causano prevalentemente dispareunia profonda e dischezia catameniale.

b. Endometriosi dell'ovaio

L'ovaio è la più frequente sede di localizzazione dell'endometriosi, essendo coinvolto in due su tre donne affette da questa patologia. Nell'ovaio si possono reperire: focolai di endometriosi nodulari e/o microcistici (per lo più superficiali) e/o cisti endometriosiche (o endometriomi cistici).

L'endometriosi superficiale dell'ovaio di solito è costituita da piccoli focolai nodulari o microcistici il cui diametro può arrivare anche a 5 millimetri. Queste formazioni hanno talora un colorito rosso scuro, a volte bluastro o nerastro. Talora, più raramente, hanno un colore rosso vivo.

L'endometriosi profonda dell'ovaio è costituita da cavità ripiene di sangue nerastro, ubicate più o meno profondamente (cisti endometriosiche o endometriomi cistici). Le cisti endometriosiche non superano di solito il diametro di 15 cm, hanno pareti spesse e un contenuto ematico denso e piceo che le ha fatte per lungo tempo definire "cisti cioccolato". A ogni ricorrenza mestruale questo contenuto può aumentare fino alla rottura della cisti, che però non si verifica frequentemente. A seguito di questa rottura si può avere un quadro di addome acuto e una disseminazione del tessuto endometriosico sugli organi e sul peritoneo circostante. Di solito l'endometrioma è monoloculare o

biloculare e interessa un solo ovaio, mentre sull'altro si trovano spesso segni di endometriosi superficiale.

Poiché sangue in cavità cistiche ovariche può essere presente anche in altre situazioni (corpo luteo emorragico, tumori ovarici) è sempre necessario biopsiare o, ancora meglio, rimuovere queste formazioni per ottenere la conferma istologica della loro natura endometriosica. Qualora la rimozione non fosse possibile, la natura endometriosica della formazione è confermata dalle seguenti caratteristiche: diametro della cisti inferiore a 12 cm, presenza di aderenze ovaro-parietali o con il legamento rotondo, presenza di endometriosi sulla superficie ovarica, contenuto denso-cioccolato della cisti (D'Hooghe 2007).

Gli endometriomi ovarici più frequentemente sono localizzati nella parte anteriore dell'ovaio e si sviluppano sul lato posteriore del parametrio. Sono frequentemente vincolati da aderenze.

Raramente le cisti endometriosiche vanno incontro a suppurazione. Questa complicanza può verificarsi quando si associa una infezione delle salpingi (salpingiti) o insorge un fatto infiammatorio a seguito di un intervento diagnostico (isterosalpingografia, isteroscopia) o terapeutico (esame della cavità uterina, resezione dell'endometrio).

c. Endometriosi retto-vaginale

L'endometriosi retto-vaginale è costituita da lesioni nodulari reperibili nel fornice vaginale posteriore e in altre strutture fibro-muscolari.

In questa localizzazione molto frequente (seconda soltanto agli impianti ovarici) dal momento che si tratta della zona più declive della pelvi, le lesioni tendono a essere profonde, cioè l'infiltrazione nei tessuti sottostanti tende a superare i 5 mm (Koninck 1995).

L'aspetto macroscopico è per lo più nodulare, mentre quello istologico potrà essere adenomiotico. Queste ultime lesioni, al contrario delle lesioni peritoneali più superficiali e più appariscenti che sono in contatto con il fluido peritoneale (che ha una certa azione inibitoria sulla loro crescita), aumentano per le influenze degli ormoni ovarici circolanti e sfuggono ai meccanismi di difesa inibitori del fluido peritoneale.

Nelle forme più avanzate, a causa dell'intensa flogosi, si può determinare l'adesione del retto al

fornice vaginale posteriore e il coinvolgimento dei parametri. Quando le ghiandole endometriali infiltrano il tessuto retrocervicale e la mucosa vaginale, all'ispezione con lo speculum si può rilevare la presenza di formazioni polipoidi e noduli o cisti blu-nere per lo più di pochi millimetri; clinicamente un sintomo caratteristico delle forme più evolute è rappresentato da intensi dolori pelvici con dispareunia profonda.

Taluni ritengono che l'endometriosi profonda derivi da residui mülleriani presenti nel setto retto-vaginale, per cui rappresenta un'entità anatomica diversa rispetto all'endometriosi peritoneale.

d. Endometriosi delle salpingi

Questo tipo di endometriosi non è molto frequente e per lo più si associa con l'adenomiosi o l'endometriosi ovarica. Le modalità con le quali insorge l'endometriosi delle salpingi possono essere: per estensione da una adenomiosi uterina o per proliferazione dell'endometrio nella parete tubarica; per una metaplasia della mucosa tubarica nel senso endometriale; per trasporto nella tuba di sangue mestruale e impianto nella muscolare tubarica di frustoli di endometrio.

Di solito la lesione è localizzata nei tratti interstiziali della tuba o nelle fimbrie del padiglione, meno frequentemente nel tratto istmico, dove invece può comparire il quadro della cosiddetta salpingite istmica nodosa, costituita da ingrossamenti nodulari di solito bilaterali a livello dell'istmo, vicino allo sbocco delle salpingi nell'utero, e caratterizzata all'isterosalpingografia da immagini diverticolari.

Nell'endometriosi delle salpingi, a causa della reazione fibroadesiva peritubarica e periovarica, sono alterati i normali rapporti tubo-ovarici e la funzione tubarica: si hanno cioè dislocazioni del tratto fimbriale e ampollare della salpinge, angolazioni, irrigidimento della parete tubarica, tutti fattori che possono essere responsabili della ridotta capacità riproduttiva.

Quando l'endometriosi tubarica è localizzata sulla sierosa esterna delle tube, si osservano noduli ben delimitati, irregolari, piccoli, con colorito variabile dal rosso al nero.

e. Endometriosi del collo uterino

Il collo uterino è una localizzazione rara e può essere primitiva, di solito superficiale, oppure se-

condaria (detta anche adenomiosi del collo uterino), ubicata più profondamente nello spessore della cervice e dovuta al diffondersi di una adenomiosi dal miometrio.

Nella forma primaria si reperiscono sulla superficie della *portio*, con lo *speculum*, in sede sottomucosa, dei piccoli noduli rosso-bluastri, meglio visibili in fase perimestruale. Qualche volta questi noduli si ulcerano spontaneamente, specialmente in corrispondenza della mestruazione o poco prima, o in seguito a un trauma fisico (coito) e sanguinano.

In qualche caso invece si apprezza solo una cervicorragia, di solito lieve, durante i rapporti o al minimo traumatismo, per esempio quello esercitato durante la visita dallo speculum.

L'adenomiosi del collo uterino provoca frequentemente anche dolori pelvici e disturbi urinari perché la vescica diventa talora molto aderente al tratto cervicale e si congestiona.

f. Endometriosi vaginale

L'endometriosi vaginale, che è infrequente, di solito deriva dal diffondersi di un'endometriosi profonda dello scavo del Douglas nel setto retto-vaginale: in questi casi l'area endometriosica è situata nel terzo medio o inferiore della vagina.

Qualche volta è provocata dalla disseminazione di endometrio durante una procedura chirurgica (colpoperitoneoplastica o perineoraffia dopo lacerazione da parto): in questi casi invece l'endometriosi vaginale si localizza per lo più nel fornice posteriore e si manifesta sotto forma di noduletti piuttosto duri che, quando sono superficiali, assumono un colorito talora rosso e talora bluastro o nero e diventano dolenti in fase perimestruale.

Un sintomo frequente legato all'endometriosi vaginale è la dispareunia profonda, più evidente in epoca perimestruale, quando i focolai di endometrio ectopico tendono a rigonfiarsi e a farsi dolenti.

g. Endometriosi vulvare

La localizzazione vulvare dell'endometriosi è estremamente rara e può avere, secondo le attuali vedute, una duplice origine: per la metaplasia degli elementi del peritoneo pelvico, che accompagnano il legamento rotondo, o per disseminazione e impianto dell'endometrio durante un intervento per riparare il rettocele, l'incontinenza fecale, una lacerazione da parto, etc.

A seconda della diversa origine si osservano dei noduletti piuttosto piccoli in prossimità dell'orifizio inguinale esterno (origine metaplastica) oppure sotto la cute delle grandi labbra o nella regione della forchetta o del perineo (disseminazione chirurgica).

Questi noduletti talora, ma non sempre, si gonfiano ciclicamente in corrispondenza della fase mestruale o di quella ovulatoria, diventando dolenti o possono assumere, se sono superficiali, un colore rosso bluastrò e più raramente emettere un liquido sanguinolento nerastro.

h. Endometriosi dell'intestino

Si associa di solito a localizzazioni genitali e colpisce prevalentemente il retto, il sigma, l'appendice e più raramente l'intestino tenue. In questi tratti la malattia si presenta sotto forma di noduli, sia sulla superficie peritoneale dell'intestino sia sul mesentere.

Raramente questi noduli tendono ad approfondirsi nella muscolatura, che può essere eccezionalmente interessata e ulcerarsi, per cui si possono verificare episodi di melena di gravità variabile, recidivanti ciclicamente in corrispondenza del flusso mestruale. Spesso lesioni endometriosiche intestinali determinano un danno a carico dei nervi del sistema nervoso enterico (Remorgida 2005).

Per le modificazioni che ne risultano al lume intestinale si può arrivare, dopo una serie di manifestazioni caratterizzate da diarrea, tenesmo, stipsi (spesso ritmata dal periodo mestruale), a fatti subocclusivi o a una occlusione vera e propria. Questa è rara, quando è interessato il retto, il cui coinvolgimento avviene per lo più nell'ambito di una endometriosi del Douglas.

Diverso è il caso di impianti sul tratto di passaggio retto-sigma, coinvolto in caso di endometriosi della regione annessiale sinistra o del sigma prossimale. In questi casi l'impianto endometriosico determina una duplicatura a canna di fucile del sigma, per cui la successiva retrazione fibrotica e l'ipertrofia della tunica muscolare portano alla formazione di noduli di diversi centimetri di diametro che possono, quindi, stenosare il lume intestinale. Anche questi gravi episodi si verificano, per lo più, durante e subito dopo la mestruazione.

i. Endometriosi vescicale e del tratto urinario

L'apparato urinario è coinvolto nell'1% delle pazienti con endometriosi e nell'85% dei casi la le-

sione interessa la vescica.

La localizzazione vescicale può essere primitiva o secondaria al diffondersi di una forma del setto vescico-vaginale. Il processo più raramente può coinvolgere la mucosa della vescica, provocando ematuria, disuria, cistalgie cicliche, solitamente ritmate dalla mestruazione. La cistoscopia in questi casi mette in evidenza una lesione nodulare o ulcerata che deve essere differenziata, a mezzo dell'esame biptico, dal carcinoma vescicale. Se l'endometriosi non coinvolge la mucosa, manca l'ematuria ma sono presenti con le stesse caratteristiche gli altri disturbi vescicali.

Gli sbocchi ureterali sono abitualmente più caudali e solo raramente interessati dal processo endometriosico.

La malattia può interessare anche i tessuti periureterali e la stessa parete dell'uretere, provocando ostruzione, dolore al fianco e alla fossa iliaca dello stesso lato.

j. Localizzazioni più rare dell'endometriosi esterna

Sono stati riportati impianti endometriosici a carico di tutti gli organi addominali e di numerosi organi extraperitoneali.

L'endometriosi toracica è di eccezionale riscontro e può essere reperita nella pleura o nei polmoni.

L'endometriosi pleurica di solito rappresenta il diffondersi, attraverso il peritoneo, di un'endometriosi pelvica tramite le comunicazioni che esistono tra la fisiologica circolazione del fluido peritoneale e l'area sovradiaframmatica.

L'endometriosi polmonare si pensa che derivi invece da una embolizzazione per via ematogena di frustoli endometriali. Compare con maggior frequenza a livello dei lobi inferiori dei polmoni.

La sintomatologia può anche mancare del tutto; se presente può manifestarsi con: generici disturbi ciclici toracici ritmati dalla mestruazione, emorragie o emottisi catameniali (recidivanti con la mestruazione), emotorace recidivante in epoca mestruale.

Occorre comunque tener presente che questi sintomi non sono sempre un segno specifico di endometriosi polmonare o pleurica. Talora sono dovuti a una particolare fragilità distrettuale vascolare, accentuata in fase mestruale da influenze ormonali e/o da alterazioni emocoagulatorie.

Fra le localizzazioni più rare dell'endometriosi si possono annoverare anche quelle a livello delle

cicatrici laparotomiche che insorgono specialmente dopo interventi di miomectomia, metroplastica, isterectomia, ma anche dopo appendicectomia e interventi sull'intestino in genere. Dopo taglio cesareo è più raro, ma non impossibile, che si formi un focolaio di endometriosi sulla cicatrice laparotomica, forse perché l'endometrio decidualizzato gravidico, come si è già detto, ha meno facilità di impiantarsi e di proliferare ectopicamente.

k. Adenomiosi o endometriosi interna

Anche se l'adenomiosi viene spesso indicata come endometriosi interna, quest'ultima definizione è ingannevole perché l'endometriosi e l'adenomiosi si trovano nella stessa paziente solo nel 20% delle donne. Ma, ancora più importante, l'endometriosi e l'adenomiosi sono malattie clinicamente diverse (Lobo 2012), che hanno in comune solo la presenza di ghiandole e stroma endometriale ectopico.

L'adenomiosi origina dalle ghiandole aberranti dello strato basale dell'endometrio, che di solito non vanno incontro alle classiche modificazioni proliferative e secretive, indotte dalle variazioni ormonali nel corso del ciclo mestruale.

L'adenomiosi è frequente: si riscontra nel 40% degli uteri isterectomizzati in donne in età riproduttiva avanzata. L'incidenza di aggira intorno al 30%; più del 50% delle donne colpite è relativamente asintomatica (Struble 2015). Al contrario dell'endometriosi esterna, l'adenomiosi è una malattia che colpisce soprattutto le pluripare e le donne che subiscono interventi o traumi a livello uterino. L'età media di insorgenza è di 40-50 anni, età più avanzata di quella che abitualmente si riscontra per l'endometriosi esterna.

In questa condizione lo sviluppo di endometrio ectopico avviene nell'ambito del miometrio, quindi dentro l'utero. Si ritrovano così isole di tessuto endometriale (ghiandole e stroma) tra le fibre muscolari della parete uterina. In molti casi queste isole costituiscono multiple aree, che interessano diffusamente la parete anteriore e, più spesso, la parete posteriore dell'utero; in altri casi l'adenomiosi si sviluppa sotto forma di un nodulo (simile al fibromioma) che viene definito adenomioma e che, al contrario del fibromioma, non è circondato da una pseudocapsula, per cui è meno facilmente enucleabile.

Nei 2/3 dei casi invece l'adenomiosi è diffusa: in questi casi l'utero appare macroscopicamente ingrandito, ma non raggiunge mai le dimensioni che può avere nella fibromatosi; l'aumento di volume è per lo più uniforme, per cui la superficie rimane regolare, al contrario della fibromatosi. Spesso è soffice, a consistenza diminuita, dolente, soprattutto nel periodo della mestruazione.

Come già accennato, molte volte l'adenomiosi è del tutto asintomatica. In altri casi si constata la presenza di: 1) menorragie, dovute all'alterato meccanismo di emostasi miometriale in quanto l'utero non riesce più a contrarsi efficacemente a causa della congestione dell'organo e dell'alterazione della struttura muscolare; 2) dismenorrea secondaria, insorta cioè dopo che per molti anni le mestruazioni non erano state dolorose. Questa dismenorrea si aggrava nel tempo ed è spesso associata a dolori sacrali e coccigei e a dispareunia profonda; inoltre è insensibile all'azione dei farmaci antinfiammatori non steroidei; 3) aumento di volume dell'utero, che di solito conserva una superficie regolare, soprattutto in fase mestruale, quando può diventare anche dolente.

Altri sintomi sono: senso di peso o di tensione pelvica, disturbi vescicali, dispareunia. I sintomi spesso iniziano una settimana prima della comparsa delle mestruazioni e scompaiono con la fine del flusso mestruale.

7. Clinica

Nel 20-25% dei casi, l'endometriosi è asintomatica e viene diagnosticata in occasione di una laparoscopia eseguita per infertilità da causa ignota o in occasione di un intervento laparoscopico o laparotomico fatto per altre indicazioni (es. fibromi). Nei restanti casi le caratteristiche e la gravità della sintomatologia non sono sempre correlate con l'estensione della malattia (Fedele 2006).

Comunque i sintomi che più caratterizzano l'endometriosi sono: la dismenorrea, la dispareunia, i dolori pelvici cronici e la sterilità.

Il **dolore pelvico** che si manifesta nell'endometriosi può essere dovuto: a un effetto diretto o indiretto del sanguinamento locale degli impianti endometriosici; all'azione infiammatoria delle citochine sul peritoneo addominale; a irritazione o infiltrazione delle terminazioni nervose del pavimento pelvico, alla quale negli ultimi anni è stata rivolta la maggiore attenzione (almeno per quanto riguarda l'endometriosi profonda nella quale l'intensità del dolore è correlata con la profondità

dell'infiltrazione e alla vicinanza o diretta invasione delle terminazioni nervose).

Al contrario, nelle forme moderate di endometriosi il dolore pelvico è più probabilmente dovuto all'infiammazione presente nei focolai endometriosici e all'azione infiammatoria delle citochine rilasciate da macrofagi e altre cellule immunitarie nel liquido peritoneale.

Il dolore ordinariamente compare in una prima fase solo in epoca mestruale e per lo più in una paziente che non aveva mai avuto in precedenza mestruazioni dolorose (**dismenorrea secondaria**).

Nelle adolescenti il dolore può comparire già al menarca, senza un periodo di mestruazioni libero dal dolore. La sintomatologia inizia qualche giorno prima del flusso e tende ad accentuarsi durante questo e soprattutto alla fine della mestruazione. Il dolore ciclico è causato dal rigonfiamento e dalla fuoriuscita di sangue e detriti mestruali nei tessuti circostanti i focolai endometriosici. Questo provoca, con la mediazione di prostaglandine e citochine, una intensa infiammazione asettica e quindi il dolore. Di recente con la laparoscopia è stato dimostrato che il dolore origina da aree di peritoneo normale, adiacenti ai focolai endometriosici (Lobo 2007). Con l'evolvere della malattia il dolore non solo tende a farsi più forte, nella sua ciclica comparsa, ma anche a protrarsi nel tempo (Fedele, Candiani 1998); dura cioè di più e, a un certo punto, la paziente presenta costantemente una dolenzia pelvica di tipo gravativo, un senso di tensione continua e una condizione di permanente malessere, nel quale si inseriscono le crisi dolorose mestruali sempre più intense. Il motivo dell'aggravamento e della cronicizzazione del dolore, che presenta ciclici peggioramenti con la mestruazione o con l'ovulazione, dipende dalla situazione anatomopatologica e dalla gravità delle lesioni (Ferrero 2015).

Non sempre questa è la storia naturale della malattia. Esistono per esempio pazienti nelle quali si fanno accertamenti per infertilità e al controllo laparoscopico si evidenzia con sorpresa una endometriosi asintomatica talora già in fase avanzata (stadio III –IV).

Nei casi con sintomatologia, solitamente, i disturbi iniziano parecchi anni dopo la pubertà e raggiungono l'acme verso i 30-35 anni, se la paziente non viene curata in modo adeguato e soprattutto se la paziente non ha mai avuto gravidanze portate a termine.

Un altro dei sintomi, oltre alla dismenorrea e alle algie pelviche, abbastanza caratteristico dell'endometriosi è la **dispareunia profonda** non orificiale, che si riscontra in circa il 40% dei ca-

si. La dispareunia è tipicamente presente quando a una localizzazione pelvica dell'endometriosi si associa un coinvolgimento dei legamenti uterosacrali e del setto rettovaginale. L'intensità del dolore è particolarmente accentuata nel periodo premestruale e post-mestruale e può severamente compromettere la vita sessuale delle pazienti (Ferrero 2005).

L'**infertilità** è presente in circa il 30-35% delle pazienti desiderose di figli e affette da endometriosi. Numerose osservazioni sostengono l'esistenza di una relazione causale tra endometriosi e infertilità (Jacobson 2010). La prevalenza dell'endometriosi è più elevata nelle donne infertili che in quelle fertili; inoltre, le donne infertili hanno maggiori probabilità rispetto a quelle fertili di avere una endometriosi da moderata a severa. La fecondità mensile diminuisce con l'aumentare della gravità della malattia (Haydardedeoglu 2015).

La quota di successo che si ottiene con la fecondazione assistita nelle donne con endometriosi è circa la metà di quella registrata nelle donne con fattore tubarico (Barnhart 2002). La ridotta fertilità osservata nelle donne con endometriosi che si sottopongono ad IVF potrebbe riflettere la scarsa qualità dell'ovocita e quindi dell'embrionogenesi e/o una diminuita recettività endometriale.

Le donne con endometriosi lieve o moderata, trattate chirurgicamente, hanno una probabilità significativamente maggiore di concepire rispetto a quelle non trattate. Per quanto riguarda le ragioni, non vi sono dubbi sul fatto che negli stadi avanzati della malattia la riduzione della fertilità sia da attribuire alla grossolana alterazione dell'anatomia degli organi pelvici (ovaie, tube, etc.), quindi da aderenze pelviche e periovariche che dislocano il padiglione tubarico, alterando i meccanismi di captazione e trasporto ovocitario (fattori meccanici).

Nelle forme lievi o moderate la causa della ridotta fertilità non è altrettanto evidente. Potrebbe essere in gioco una eccessiva produzione di fattori biochimici quali: prostaglandine, metalloproteasi, citochine e chemochine, con conseguente infiammazione che riduce la funzione ovarica, tubarica o endometriale, portando a disordini della follicologenesi, della fertilizzazione o dell'impianto (Fritz 2011).

Alcuni ricercatori hanno suggerito che nelle donne con endometriosi c'è una riduzione della follicologenesi, altri delle capacità di sviluppo dell'ovocita, altri del numero degli ovociti (Suzuki 2005). È stata avanzata anche l'ipotesi che l'infertilità in certe condizioni di lieve endometriosi di-

penda da una reazione autoimmune alle proteine che si liberano nelle aree endometriali ectopiche, per cui si formerebbero degli anticorpi capaci di interferire sull'ascesa degli spermatozoi e di provocare a livello del normale endometrio uterino il rigetto dell'embrione nella fase iniziale dell'impianto o più tardivamente (aborto).

Si è anche visto che talune donne infertili con endometriosi tendono ad avere valori di prolattina più elevati di quelli normali. In queste pazienti la somministrazione TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) induce una spiccatissima produzione di prolattina. Per questa ragione taluni propongono di trattare la sterilità di questo gruppo di pazienti con endometriosi e iperprolattinemia, qualora gli esami abbiano escluso altri fattori, con bromoergocriptina o meglio con la cabergolina, al fine di sopprimere i livelli elevati prolattina (Practice Committee of ASRM 2006).

Comunque a tutt'oggi non è certo che la mera presenza di focolai endometriosisi minimi, indipendentemente dal meccanismo patogenetico prospettato, sia correlata direttamente con l'infertilità.

Più sovente però, come si è detto, nell'endometriosi si verificano vistose alterazioni a livello delle tube e dell'ovaio. Sono presenti angolazioni e dislocazioni soprattutto della parte fimbriale delle salpingi con perdite del normale rapporto tubo-ovarico. La tuba diventa talora rigida e la sua fisiologica peristalsi viene a mancare. Meno frequentemente si verificano occlusioni del lume delle salpingi per l'associarsi di un evento infiammatorio (salpingite).

Anche l'ovaio può presentare lesioni più o meno evidenti, superficiali e profonde come cisti endometrioidiche e piccoli endometriomi: anche queste alterazioni possono creare condizioni meccaniche e funzionali che concorrono a provocare l'infertilità, la mancanza di ovulazione e il deficit della funzione luteinica. Eccezionalmente l'endometriosi provoca ascite.

Sanguinamenti uterini anomali, sono presenti nel 15-20% delle donne con endometriosi, per lo più sotto forma di *spotting* premestruale o menorragia. Di solito questi sanguinamenti non si associano con una condizione di anovularità, anche se le donne con endometriosi possono presentare disfunzioni dell'ovulazione, fino alla sua assenza (15% dei casi).

Altri sintomi, in parte già ricordati, che più raramente si accompagnano all'endometriosi esterna, sono: defecazione dolorosa (dischezia) soprattutto in fase premestruale, dovuta ad endometriosi del setto retto vaginale o della parete rettale; crisi di stipsi ostinata e talora stati sub-occlusivi ad anda-

mento ciclico ritmato dalla mestruazione (es. in caso di endometriosi del sigma); dolori inguinali ciclici; pollachiuria e disuria e più raramente ematuria microscopica e macroscopica, a comparsa nel periodo perimestruale e dovuta a endometriosi del setto vescico-uterino che ha coinvolto la parete vescicale.

In casi non frequenti si ha la rottura di un grosso endometrioma e può instaurarsi un **emoperitoneo** e/o un quadro di addome acuto.

In presenza di una sintomatologia dolorosa ciclica o di una massa palpabile extrapelvica rilevabile ciclicamente, è sempre necessario pensare a una endometriosi extrapelvica, anche se spesso questa è asintomatica.

8. Diagnosi e classificazione

a. Iter diagnostico

La diagnosi di endometriosi si effettua abitualmente a causa dell'aspetto inconfondibile delle lesioni durante il controllo laparoscopico oppure nel corso di una laparotomia eseguita per un'altra indicazione. Sono però state descritte lesioni endometriosiche non pigmentate ed esistono lesioni sottoperitoneali non visibili con la laparoscopia.

Il sospetto clinico di endometriosi, e quindi l'indicazione alla laparoscopia, deve porsi in ogni caso di: dolori pelvici cronici; infertilità da causa inspiegata o da fattore tubarico; dolori pelvici acuti recidivanti; dismenorrea grave e capricciosa, tanto più se non risulta di tipo primario ma esordisce dopo anni dal menarca ed è inoltre caratterizzata da esacerbazione sul finire del flusso e da un progressivo peggioramento nel tempo; dispareunia profonda che non riconosce altri motivi.

Nel 2008 uno studio su 1000 donne con endometriosi ha dimostrato che la dismenorrea (79%) e il dolore pelvico (69%) sono i sintomi che più frequentemente portano alla diagnosi. Inoltre confrontando donne con endometriosi moderata o lieve con donne con endometriosi a stadio più avanzato, si è visto che la dispareunia era significativamente più frequente nelle donne con malattia limitata (51% vs 39%), mentre una condizione di sub-fertilità (22% vs 30%) e una massa ovarica (7% vs 29%) portavano più spesso alla diagnosi in quelle con malattia avanzata.

È importante ricordare che la gravità della endometriosi non correla con la sintomatologia: donne con la malattia in stadio avanzato possono avere pochi o nessun sintomo mentre donne con malattia lieve o moderata possono presentarsi con sintomatologia grave.

Il reperto ginecologico può variare moltissimo e talora non è apprezzabile all'**esplorazione vaginale** o rettale alcuna alterazione capace di spiegare la sintomatologia esistente. In molti casi l'utero è retroversoflesso, fisso (40%) e/o si apprezzano nei legamenti utero-sacrali, nel setto retto-vaginale, nel Douglas, dei noduli di solito piccoli (2-4 mm). Queste nodosità sono spesso dolenti e dolorabili soprattutto in fase perimestruale, quando sembra che taluni di questi noduli siano diventati più grossi. Frequente è l'associazione con i fibromi.

La palpazione di noduli dolenti nel setto retto-vaginale così come di legamenti utero sacrali ispessiti, fibrotici, è fortemente suggestiva per endometriosi.

Si possono anche avvertire in sede ovarica, mono- o bilateralmente, delle tumescenze cistiche di diametro variabile (e quando sono bilaterali quasi sempre di volume diverso) piuttosto fisse e dolenti, soprattutto vicino alla fase mestruale (endometriomi ovarici cistici).

Molto utile ai fini di una diagnosi clinica di endometriosi è la **visita ginecologica ripetuta**: la paziente deve cioè essere visitata almeno due volte nello stesso ciclo, lontano dalla mestruazione e nell'imminenza o durante o subito dopo il flusso mestruale. Si apprezzano in questo modo, talora, vistosi cambiamenti del reperto poiché in fase perimestruale le lesioni hanno volume nettamente maggiore e una dolorabilità più accentuata.

Secondo Propst et al. (1999), nel corso della esplorazione vaginale si riscontra talora una deviazione laterale (a destra o a sinistra) della cervice dovuta a lesioni che interessano soprattutto i legamenti utero-sacrali.

La diagnosi certa di endometriosi può essere ovviamente effettuata solo con l'**esame istologico** delle lesioni, anche se l'inconfondibile aspetto macroscopico è molto indicativo. Il rilievo viene fatto di solito dopo biopsia nel corso della laparoscopia o dopo una laparotomia eseguita per altre indicazioni o a seguito del riscontro istopatologico sul pezzo operatorio. Molte volte al microscopio non si osservano i quadri tipici della malattia (ghiandole più stroma di tipo endometriale), ma solo stroma con focolai emorragici, infiltrati di tipo infiammatorio, ipertrofia e retrazione del connetti-

vo. Questi reperti, se l'aspetto e il contenuto delle lesioni sono quelli dell'endometriosi, devono essere interpretati come una conferma della diagnosi clinica, in quanto sono dovuti ad aree endometriosiche nelle quali la componente epiteliale e, talora, anche quella stromale, sono state distrutte dalla pressione e dall'azione necrotizzante del contenuto ematico.

Può portare a una conferma o sospetto clinico di endometriosi anche la scoperta di difetti di riempimento (endometrio ipertrofico o polipoidi) all'**isterosalpingografia** che ha una correlazione significativa positiva con l'endometriosi (il valore predittivo positivo di questo reperto è dell'84%, mentre quello negativo è del 75%).

Un esame strumentale sempre più rilevante nell'iter diagnostico è l'**ecotomografia con sonda vaginale** (affidabilità diagnostica maggiore del 90%), che permette di determinare con una discreta accuratezza: il volume, la forma, la localizzazione ed il contenuto (sangue) delle lesioni stesse. All'esame ecografico transvaginale le cisti endometriosiche appaiono come cisti uniloculate a contenuto corpuscolato (aspetto ipoecogeno a "vetro smerigliato"), con pareti regolari di medio spessore. Talvolta agglomerati di sangue possono simulare delle cisti complesse e indurre al sospetto di lesioni maligne (10% dei casi).

Quando sono presenti aspetti caratteristici l'ecografia transvaginale ha una sensibilità maggiore del 90% e quasi il 100% di specificità nella diagnosi di endometrioma. Di fronte a questi quadri è utile il rilievo del flusso vascolare con il color Doppler che evidenzia, in caso di cisti endometriosica, la scarsa neovascolarizzazione del setto (RCOG 2006). Nella diagnosi di endometriosi infiltrante il setto rettovaginale molto utile è l'ecografia transrettale (Fedele 1988).

La **risonanza magnetica pelvica (RM)** è in grado di identificare facilmente le lesioni emorragiche e se l'emorragia è recente o no. Con questa tecnica sono state riportate una sensibilità del 91% e una specificità del 95%. Anche se è superiore all'ecografia nella identificazione dei focolai peritoneali, identifica soltanto il 40% delle lesioni scoperte alla chirurgia.

Le lesioni endometriosiche tipiche (maroni, blu, nere, etc.) pesate in T1 danno immagini iperintense, mentre si presentano ipointense in T2. Con la RM si possono identificare impianti (maggiori o uguali a 3 mm) con immagini in T2 associate a soppressione del grasso (STIR). L'aspetto alla RM dell'endometriosi non si correla molto bene allo stadio della malattia, ma si possono evidenziare

ovviamente gli endometriomi, le aderenze periovariche, le neoformazioni endometriosiche extra-pelviche e osservare gli eventuali cambiamenti del corso della terapia. Sono citati casi di endometrio nel territorio del nervo sciatico, identificati grazie a questa tecnica (Kennedy 2005).

La **laparoscopia** permette di identificare lesioni endometriosiche peritoneali tipiche e cioè pigmentate (nere, rosse, color polvere bruciata) circondate da placche di peritoneo ispessito fibrotico. A meno che la malattia sia visibile in vagina o in altre sedi, la laparoscopia rappresenta oggi la tecnica standard per la visualizzazione della pelvi, per stabilire una diagnosi definitiva. Durante la laparoscopia la pelvi e la cavità addominale debbono essere esaminate sistematicamente; l'esame deve includere una completa ispezione e palpazione con una sonda smussa dell'intestino, della vescica, dell'utero, dell'ovaie, delle tube, del Douglas, del legamento largo, del diaframma. Nelle pazienti con ovaio soltanto ingrandito, ma senza evidenza di formazioni cistiche alla superficie, l'agoaspirato permette, in un certo numero di casi, di estrarre sangue scuro a causa della presenza di piccoli endometriomi profondi.

Circa il 30-35% delle pazienti ha una endometriosi costituita da lesioni atipiche non pigmentate oppure lesioni profonde sottoperitoneali, non evidenti all'esame laparoscopico o per lo meno difficilmente individuabili senza un'attenta valutazione (aderenze sottoovariche, aree di peritoneo opacizzato e bianche, difetti peritoneali circolari, etc.).

Esami radiografici dell'intestino (come il clisma opaco a doppio contrasto, l'ecografia transrettale e soprattutto la clisma-TAC) permettono di apprezzare in qualche caso la deformazione del lume intestinale. È importante sottolineare che in presenza di endometriosi intestinale il profilo della mucosa è quasi sempre intatto, al contrario di quanto si verifica nel carcinoma del sigma e del colon. Per questo motivo la rettocolonscopia spesso non consente la diagnosi di endometriosi intestinale. Questo esame è mandatorio in caso di ematochezia.

Il clisma a doppio contrasto, specie se associato alla clisma-TAC, permette di individuare le più rare stenosi endometriosiche sovrasismoidee e offre un quadro obiettivo utile per prevedere la necessità di una eventuale resezione rettosigmoidea e formulare una corretta prognosi chirurgica.

La **pielografia endovenosa** può mettere in evidenza una stenosi uretrale con conseguente idronefrosi, determinata dalla compressione esercitata da un endometrioma periureterale (evento piuttosto

raro). Una **ecografia renale** eseguita prima della pielografia può evidenziare l'idronefrosi ed evitare così l'esame radiografico. La **cistoscopia**, in caso di localizzazione al setto vescicouterino, il più delle volte evidenzia solo una iperemia della mucosa, talora localizzata in una determinata area; più raramente si osservano aree mucose ulcerate, responsabili di ematuria periodica e di cistalgie ritmate dalla mestruazione.

E' emerso che le pazienti con malattia endometriosa avanzata (stadio III-IV) hanno nel sangue livelli elevati di **CA125**, mentre nei casi di endometriosi minima o lieve (stadio I-II) i livelli di questo marker sono normali o lievemente superiori (maggiore o uguale a 35 U/ml) (Bilibio 2016). Come è noto, il CA125 è un antigene della membrana della cellula epiteliale ed è aumentato nel 70-90% delle pazienti con cancro epiteliale sieroso dell'ovaio. Le ragioni dell'aumento del CA125 nell'endometriosi non sono state chiarite. È stato ipotizzato che le lesioni endometriosiche contengano una maggiore quantità di CA125 rispetto all'endometrio normale e che l'infiammazione associata con l'endometriosi possa portare a una aumentata liberazione di CA125 (Strauss 2009). Purtroppo il dosaggio nel sangue di CA125 ha una bassa sensibilità e per il momento non è utilizzabile come metodica di screening per le pazienti con endometriosi sospetta.

Il dosaggio dei livelli sierici del CA125 ha un valore maggiore nella diagnosi della endometriosi moderata e/o severa nella quale sono frequentemente correlati al decorso della malattia e sono anche indicatori della risposta al trattamento ormonale soppressivo o agli interventi chirurgici di exeresi. L'aumento di questi livelli segnala talora la comparsa di una recidiva e può avere valore predittivo sfavorevole.

Il CA19.9, un altro antigene glicoproteico, è stato dimostrato essere positivamente correlato con la gravità dell'endometriosi (Harada 2002).

Un altro marker dosato a livello sierico o nel fluido peritoneale è la proteina placentare 14 (PP14), prodotta abbondantemente nell'endometrio in fase secretiva ed elevata nelle pazienti con endometriosi. I livelli di questa proteina sono correlati alla gravità della malattia e diminuiscono nel corso della terapia soppressiva con medrossiprogesterone acetato, danazolo e con analoghi del GnRH. Per l'endometrioma la sensibilità del PP14 è del 59% e la specificità del 96% (Luisi 2015).

Si stanno cercando altri marcatori biologici dell'endometriosi: sembra che i livelli sierici di inter-

leuchina-6 (al di sopra di 2 pg/ml) e i livelli nel liquido peritoneale di TNF α (Tumor Necrosis Factor α) (al di sopra di 15 pg/ml) possano essere utilizzati per discriminare le donne con endometriosi da quelle senza endometriosi (Bedaiwy 2002). Altri potenziali marcatori possono essere i marcatori genetici endometriali, come l'aromatasi P-450.

b. Diagnosi differenziale

I sintomi dell'endometriosi non sono caratteristici e possono mimare altre malattie per cui, prima del trattamento chirurgico, si pone la necessità di una accurata diagnosi differenziale.

Debbono essere differenziate dall'endometriosi esterna alcune patologie genitale e pelviche e cioè: le cisti ovariche disfunzionali ed emorragiche; i dolori pelvici da varicocele e da congestione cronica della pelvi; le flogosi pelviche cronicizzate (annessite, etc.) e i loro esiti; l'adenomiosi o endometriosi interna (v. prima); i tumori ovarici maligni; il carcinoma del colon e del retto; il carcinoma della vescica; le cistiti recidivanti; l'appendicopatia infiammatoria.

In caso di varicocele pelvico o di congestione pelvica cronica, talora provocata da cause iatrogene (per esempio somministrazione di estroprogestinici, etc.) o da traumatismi fisici, si possono avere dolori che si esacerbano in vicinanza della mestruazione e che possono far pensare all'esistenza di una endometriosi. Sebbene possano essere utili per la diagnosi differenziale la constatazione di congestione del collo uterino, presenza di varici vaginali, anomalia di posizione dell'utero (retroversioflessione), solo la laparoscopia è definitivamente dirimente.

Le flogosi pelviche cronicizzate ed i loro esiti possono dare una sintomatologia simile a quella di una endometriosi in evoluzione, tanto più che anche nell'endometriosi si possono avere dei piccoli rialzi termici per il periodico sanguinamento a livello di vari impianti e il conseguente riassorbimento ematico. L'endometriosi viene così spesso etichettata come annessite e si fanno inutili cure antibiotiche, mentre la malattia continua a evolvere e non migliora.

L'adenomiosi, o endometriosi interna, può associarsi a quella esterna; per le caratteristiche di questa localizzazione si rimanda al paragrafo 6.

I tumori ovarici maligni rappresentano una diagnosi differenziale nei casi di cisti endometriosiche dell'ovaio, associate a nodosità del Douglas di natura pure endometriosica. Il problema, da un pun-

to di vista pratico, viene sempre risolto perché in queste condizioni è indicato l'intervento laparotomico. Tuttavia è bene sia fatta prima un'ecografia pelvica con sonda addominale e transvaginale e anche una laparoscopia, che individuando una endometriosi fornisce la possibilità di scegliere tra una terapia ormonale soppressiva o l'intervento chirurgico conservativo. In caso di patologia neoplastica ovarica si dovrà procedere con immediato trattamento chirurgico.

Una lesione carcinomatosa del colon e del retto può talora macroscopicamente essere molto simile alle alterazioni che l'endometriosi provoca in questi organi. Il chirurgo potrebbe perciò essere indotto a grossi interventi demolitivi, mentre per la patologia endometriosica è sufficiente una semplice resezione. L'errore tuttavia può essere evitato valutando opportunamente la storia clinica (presenza di crisi sub-occlusive ricorrenti), ricercando l'eventuale presenza in cavità addominale di focolai endometriosici, e facendo un esame estemporaneo intraoperatorio del tessuto asportato.

Le cistiti recidivanti devono far pensare all'endometriosi vescicale se la loro sintomatologia assume un andamento ciclico ritmato dalla mestruazione. I reperti dell'urinocoltura e della cistoscopia dovrebbero chiarire ogni dubbio nella maggior parte dei casi.

Il carcinoma vescicale deve essere escluso mediante la cistoscopia e la biopsia della lesione vescicale sanguinante.

L'appendicopatia può anche insorgere per una localizzazione endometriosica in questa sede per cui, soprattutto in fase mestruale, si può scatenare una sintomatologia simile all'appendicite acuta. L'errore è talora chiarito nel corso dell'intervento di appendicectomia, durante il quale si constata che esiste un'endometriosi dell'appendice sovente associata ad altre localizzazioni pelviche. Si dovranno allora controllare gli altri organi, provvedendo, se possibile, all'asportazione o alla distruzione con l'elettrocauterio o con il laser di eventuali focolai della stessa natura. In altre circostanze l'endometriosi dell'appendicite viene diagnosticata solo dopo l'esame istologico dell'appendice asportata, dato che macroscopicamente l'alterazione spesso può sembrare di natura infiammatoria.

c. Classificazione dell'endometriosi

La laparoscopia o la laparotomia non solo danno la possibilità di fare diagnosi di endometriosi pelvica, per le inconfondibili caratteristiche macroscopiche della malattia (lesioni di colore rosso, mar-

rone, porpora, nere, spandimenti emorragici, aderenze fra organi, etc.), ma permettono anche di classificare la gravità e l'estensione dell'endometriosi, elemento indispensabile per la scelta di un corretto trattamento.

In quest'ultimo decennio sono state proposte da parte di diversi studiosi ed istituzioni molte classificazioni, al fine di standardizzare i criteri per la diagnosi e il trattamento dell'endometriosi, e per fornire validi indicatori prognostici (Nardo 2006).

Premesso che non esiste a tutt'oggi un sistema di classificazione accettato unanimamente dalla comunità medico-scientifica (in quanto non è stata dimostrata alcuna consistente relazione tra stadio della malattia e dolore, fertilità o recidiva), attualmente uno dei più seguiti è quella della *Revised American Fertility Society* (r-AFS), di seguito riportata.

	ENDOMETRIOSI	< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
PERITONEO	superficiale	1	2	4
	profonda	2	4	6
OVAIO DX	superficiale	1	2	4
	profonda	4	16	20
OVAIO SX	superficiale	1	2	4
	profonda	4	16	20
OBLITERAZIONE DOUGLAS	parziale	4	completa	40
	ADERENZE	< 1/3	1/3-2/3	> 2/3
OVAIO DX	sottili	1	2	4
	tenaci	4	8	16
OVAIO SX	sottili	1	2	4
	tenaci	4	8	16
TUBA DX	sottili	1	2	4
	tenaci	4	8	16
TUBA SX	sottili	1	2	4
	tenaci	4	8	16

Fig. 6. Sistema di stadiazione dell'endometriosi dell'*American Fertility Society* (r-AFS).

Questa classificazione è esclusivamente uno schema di *staging* chirurgico, in cui i punteggi sono assegnati a seconda della sede, del tipo e della estensione delle lesioni endometriosiche, così come delle aderenze tra strutture pelviche adiacenti.

Al fine di assicurare una completa valutazione viene raccomandata l'ispezione della pelvi con il laparoscopia in senso primo orario e poi antiorario. Dovranno essere annotati il numero, la dimensione e le localizzazioni dei focolai endometriotici (placche, noduli endometriotici, cisti endometriotiche, aderenze, etc.) Ad esempio cinque localizzazioni separate, superficiali, di 0,5 cm l'una, sul peritoneo (2,5 cm in totale) avranno un punteggio di 2 (la superficie dell'utero deve essere considerata peritoneo).

La gravità dell'endometriosi o delle aderenze dovrebbe essere assegnata al punteggio più alto solo per il peritoneo, l'ovaio, la tuba e il cul di sacco del Douglas: per esempio un impianto superficiale di 4 cm ed uno profondo 2 cm nel peritoneo dovrebbero essere classificati con il punteggio sei (non sette); un endometrioma profondo 4 cm sull'ovaio, associato a una diffusione superficiale di oltre 3 cm, verrà valutato 20 punti anziché 24. Nelle pazienti con un solo annesso, il punteggio assegnato all'annesso residuo dovrà essere moltiplicato per due.

I punti assegnati dovranno essere indicati con un cerchio sulla scheda e sommati, la somma dei punti definisce lo stadio della malattia: minima tra uno e cinque punti, lieve tra sei e quindici punti, moderata tra sedici e quaranta punti e grave o severa se maggiore di quaranta punti, rispettivamente corrispondenti allo stadio I (endometriosi minima), allo stadio II (endometriosi lieve), allo stadio III (endometriosi moderata) ed allo stadio IV (endometriosi severa o grave).

I limiti di questo sistema di classificazione sono rappresentati dall'arbitrarietà nell'attribuzione del punteggio e dalla mancanza di correlazione tra severità della patologia e sintomatologia. Per esempio, non si tiene conto dell'estrema variabilità delle lesioni le cui caratteristiche le fanno catalogare come lesioni attive, moderatamente attive, o inattive, variabilità che pesa in maniera importante sull'affidabilità prognostica della classificazione, sia per quanto riguarda l'infertilità sia per quanto concerne il sintomo del dolore.

In sostanza, la classificazione dell'r-AFS, pur stabilendo l'estensione della malattia, non è in grado di fare una prognosi sulla sua aggressività né sulle probabilità di guarigione o sulla probabilità di ottenere la gravidanza. La classificazione proposta dall'*American Fertility Society* è stata rivista nel 1997 dalla *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) che ne ha sottolineato la bassa predittività nel segnalare le probabilità che insorga la gravidanza dopo i vari trattamenti.

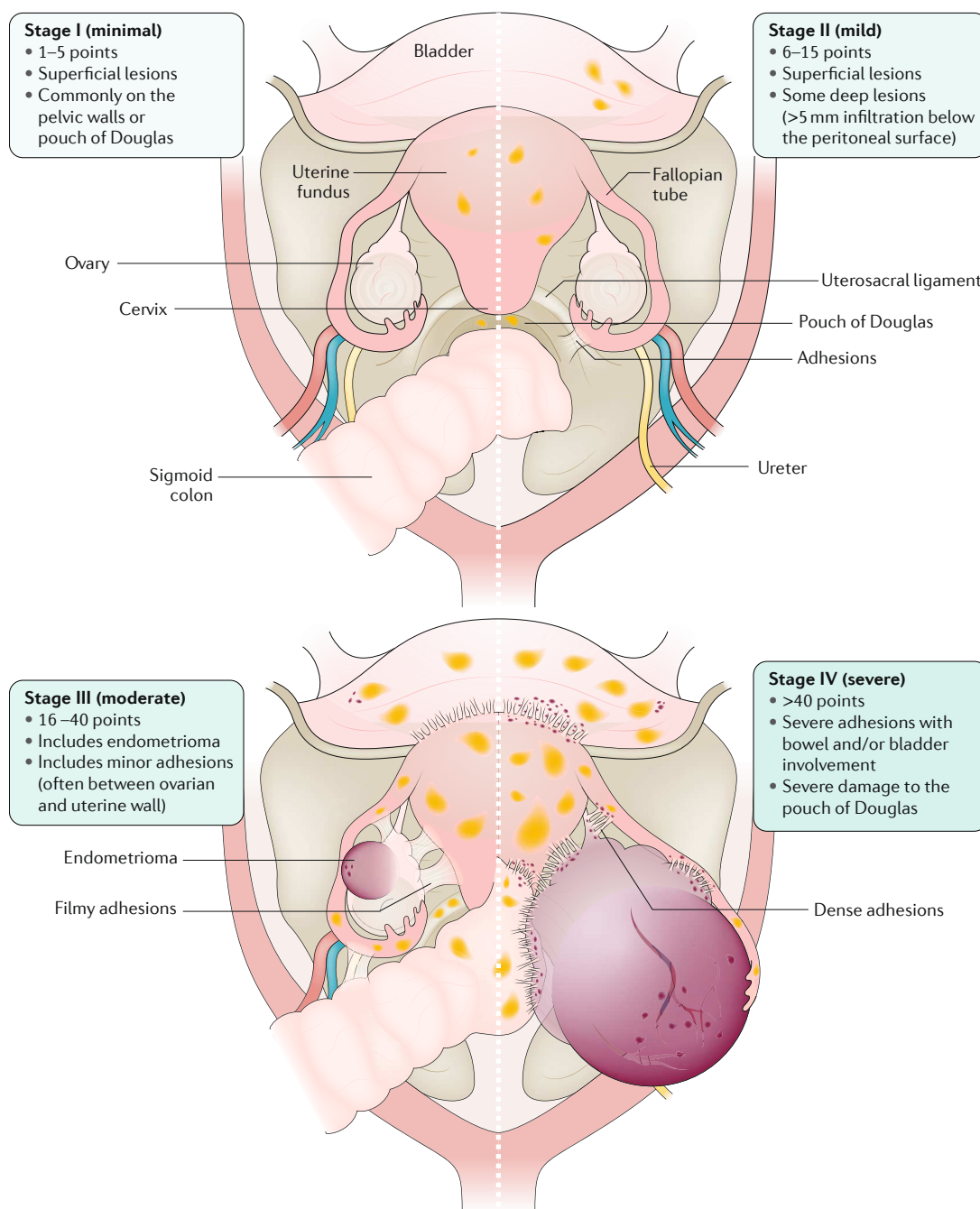


Fig. 7. Stadi dell'endometriosi secondo il sistema di stadiazione dell'*American Fertility Society* (r-AFS).

In questa classificazione si rileva l'importanza dell'aspetto morfologico e dell'attività biologica degli impianti e si consiglia, ai fini di una più fedele descrizione della malattia, di registrare su video o DVD le varie immagini, in modo da documentare in maniera oggettiva tipo, localizzazione ed estensione delle lesioni e delle aderenze rilevate.

Inoltre si ribadisce la necessità di confermare istologicamente l'impressione laparoscopica della na-

tura endometriosica delle lesioni.

Associando tutti questi dati al punteggio della tradizionale Classificazione A.F.S. si potranno fare previsioni più precise circa la possibilità che insorga la gravidanza dopo il trattamento.

Nel 2009 è stato proposto un nuovo sistema stadiativo, detto *Endometriosis Fertility Index* (EFI), caratterizzato da uno score da 0 a 10: 0 rappresenta il punteggio con la prognosi peggiore, 10 quello con la prognosi migliore. L'elemento chiave di questo sistema, non presente in quelli precedenti, è rappresentato da una valutazione numerica dell'anatomia funzionale, basata su una buona conoscenza della situazione delle tube (estensione dei danni alle sierose, mobilità e pervietà), delle fimbrie (estensione del danno, architettura), e delle ovaie (dimensioni del danno).

Il sistema EFI è in grado di prevedere la quota cumulativa di gravidanze dopo tre anni dal trattamento chirurgico, che varia dal 10% (EFI-3) al 75% (EFI-9-10) (Adamson 2010).

9. Terapia

La terapia dell'endometriosi può essere d'attesa, medica o chirurgica (definitiva o conservativa). Anche le donne con pochi sintomi possono beneficiare del trattamento, mirato a prevenire la progressione della malattia.

Gli obiettivi del trattamento sono: la riduzione e/o la risoluzione degli impianti della malattia, la riduzione o la scomparsa della sintomatologia dolorosa, la risoluzione dell'infertilità correlata alla malattia.

La scelta del trattamento, che deve essere individualizzato, dipende da: gravità dei sintomi, estensione di malattia, localizzazione della malattia, desiderio di gravidanza, età della paziente.

a. Trattamento di attesa

Il trattamento di attesa può essere preso in considerazione nelle pazienti asintomatiche o paucisintomatiche, con sospetto di malattia endometriosica minima. Infatti non è provato che l'endometriosi sia una malattia inevitabilmente evolutiva, né che il trattamento delle forme asintomatiche prevenga o ritardi l'insorgenza di disturbi successivi.

Anche le donne in premenopausa, anche se con malattia avanzata, potrebbero beneficiare di un trattamento d'attesa, dal momento che i focolai endometriosici di solito regrediscono con la menopausa.

b. Terapia medica

Il trattamento medico dell'endometriosi è sintomatico: ha come obiettivo quello di alleviare o eliminare la sintomatologia dolorosa. Il razionale della terapia medica è l'ormono-dipendenza dell'endometriosi, quindi essa si basa sul concetto che per la guarigione dell'endometriosi è indispensabile determinare uno stato di ipoestrogenismo capace di provocare l'atrofia dell'endometrio sia eutopico sia ectopico e l'insorgenza di amenorrea.

La conseguenza di questa soppressione dovrebbe essere la diminuzione della sintomatologia dolorosa. Inoltre l'amenorrea interrompe la probabilità che la mestruazione retrograda crei più gravi e numerosi focolai di malattia.

I farmaci utilizzati per raggiungere questo obiettivo sono: gli analoghi sintetici del GnRH, il danazolo, i progestinici, gli estro-progestinici.

Deve essere ben presente al ginecologo che si appresta a trattare con una terapia medica l'endometriosi che nessuno dei possibili farmaci utilizzabili ha effetto citoriduttivo, indipendentemente dall'entità del suo effetto ipoestrogenizzante e dalla durata (Berlenda 2015). Inoltre la terapia medica non ha effetti valutabili sulla fertilità e non è efficace per le pazienti con endometriomi o aderenze pelviche. Di conseguenza le pazienti con endometriomi o malattia in stadio avanzato o infertili debbono essere trattate chirurgicamente.

Analoghi del GnRH

Il Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) viene secreto in maniera pulsatile dall'ipotalamo: se si attua un'immissione continua di analoghi del GnRH nel sangue (leuprolina acetato, triptorelina), dopo una prima fase di aumento delle gonadotropine e quindi di stimolazione ovarica (fase *flare-up*), si osserva un esaurimento della risposta ipofisaria, con abbassamento della secrezione di gonadotropine (down regulation) che esita in un ipogonadismo ipogonadotropo.

L'iniezione di analoghi del GnRH, sottocute o intramuscolo, determina nella maggior parte delle pazienti un miglioramento e talora la scomparsa della sintomatologia dolorosa e anche la riduzione temporanea dell'estensione della malattia. Gli analoghi del GnRH possono anche essere assunti giornalmente per spray intranasale.

Il trattamento con analoghi può talora ridurre le dimensioni dell'endometrioma, ma non eliminarlo. Gli effetti collaterali della somministrazione ripetuta di GnRH sono molto simili ai fenomeni vasomotori tipici della fase iniziale della menopausa (vampate di calore, sudorazioni, etc.); questi fenomeni vasomotori, talora molto fastidiosi, si associano frequentemente a cambiamenti dell'umore, cefalea, insonnia e senso di secchezza vaginale.

L'ipoestrogenismo, come succede anche nel periodo post-menopausale, se si prolunga per molto tempo favorisce lo sviluppo dell'osteoporosi. Per questo motivo la terapia con analoghi del GnRH non dovrebbe essere prolungata oltre 6 mesi, a meno che non si associ una terapia con estroprogestinici o soli progestinici (*add-back therapy*), in grado di prevenire gli effetti negativi degli analoghi del GnRH in termini di osteoporosi.

L'utilizzo di analoghi del GnRH (ciclo corto da 1 a 3 mesi) sembrerebbe indicato anche prima di iniziare trattamenti di procreazione medicalmente assistita, al fine di migliorare la "pregnancy rate". Ha l'effetto di sterilizzare l'ambiente ovarico dal flusso citochinico infiammatorio endometriosico che impedirebbe la corretta ovulazione e l'incontro tra spermatozoo e cellula uovo.

Danazolo

Il danazolo (17-alfa-etinil-testosterone) è stato il farmaco più utilizzato prima dell'introduzione degli analoghi del GnRH; esso è dotato di proprietà farmacologiche multiple, per cui induce un clima endocrino ostile alla crescita endometriale e quindi una atrofia dell'endometrio, anche se ubicato in sede ectopica, con conseguente amenorrea.

Questo steroide sintetico ha effetti androgenici ed effetti misti progestinici e antiprogestinici: sopprime la secrezione di GnRH e di gonadotropine, inibisce l'ovulazione e molti enzimi della steroidogenesi. Inoltre attiva i recettori per gli androgeni e diminuisce la sintesi della Sex Hormone Binding Globuline (SHBG) da parte del fegato, che trasporta il testosterone: aumenta pertanto la quota

di testosterone libero. L'effetto androgenico, dovuto sia al testosterone libero sia ai suoi metaboliti, induce l'atrofia endometriale.

Il trattamento con danazolo porta rapidamente la paziente all'amenorrea, di conseguenza viene anche interrotto il reflusso tubarico di sangue mestruale e quindi il periodico rifornimento di frustoli di tessuto endometriale verso il peritoneo pelvico. Durante la somministrazione del farmaco che, se tollerato, deve essere protratta per almeno sei mesi, la sintomatologia dolorosa migliora in modo molto evidente nel 70% dei casi e al controllo laparoscopico e clinico le lesioni dimostrano una notevole regressione nel 60% delle pazienti. Alla sospensione della terapia si ha un rapido ritorno dell'ovulazione e della mestruazione.

Gli effetti collaterali del danazolo, dovuti soprattutto al suo effetto anabolico e androgenico, sono: aumento ponderale, riduzione del volume mammario, acne, seborrea, irsutismo, edema, voce con timbro maschile, cefalea, vampate di calore, crampi muscolari, tremore.

Progestinici

La somministrazione continua di progestinici per via orale o periodica per via iniettiva era uno dei trattamenti più usati in passato, ma oggi è utilizzata meno frequentemente. I progestinici determinano un blocco ipotalamico del GnRH, da cui deriva la soppressione della produzione di gonadotropine ipofisarie e della steroidogenesi ovarica (ipoestrogenismo sistemico). Questo porta all'amenorrea e al blocco dell'ovulazione, mentre a livello dell'endometrio ectopico o eutopico si ha una iniziale decidualizzazione seguita da atrofia.

Al netto, questo trattamento porta a una buona regressione delle lesioni e della sintomatologia. Gli svantaggi sono rappresentati dalla comparsa abbastanza frequente di piccole metrorragie intermittenti e di effetti metabolici sistemici negativi. Talora con questi farmaci la paziente accusa nausea, vomito, mastodinia, turgore mammario, leucorrea, ritenzione di liquidi, uno stato trombogeno e ipertensione.

Il Dienogest è un progestinico selettivo derivato dal 19-nortestosterone e indicato proprio per l'endometriosi: ha un effetto antiproliferativo sulle cellule endometriali e può inibire la secrezione delle citochine e, quindi, forse la cascata infiammatoria. In studi clinici si è dimostrato altrettanto

efficace rispetto agli analoghi del GnRH nel trattamento dell'endometriosi (Strowitzki 2010), a differenza dei quali però non causa una significativa riduzione della densità minerale ossea.

Per l'efficacia e la tollerabilità del Dienogest a basso dosaggio, è indicata la terapia a lungo termine per un periodo superiore ad un anno e gli effetti terapeutici permangono per 6 mesi dopo la sospensione del trattamento.

Estroprogestinici

Gli estroprogestinici rappresentano un'altra alternativa terapeutica, utilizzata da molti anni nella pratica clinica per ridurre i dolori pelvici e la dismenorrea associati all'endometriosi (Muzii 2015).

Con questa terapia, che permette di stabilizzare i livelli ormonali, si induce uno stato di decidualizzazione seguito da necrosi e, possibilmente, riassorbimento del tessuto endometriale.

Tutti i contraccettivi orali estroprogestinici a bassa dose sono efficaci nel trattamento dell'endometriosi in pazienti con sintomatologia dolorosa e che non desiderano gravidanze ma pensano di realizzarle nel futuro; infatti, alla sospensione del trattamento si ha di solito la ripresa dell'ovulazione.

Rispetto alla somministrazione di soli presentano gli stessi vantaggi e svantaggi, salvo che con l'associazione dell'estrogeno diminuiscono le piccole perdite ematiche nel corso del trattamento.

Gli effetti collaterali sono legati alle note influenze sistemiche e ai fenomeni di intolleranza indotti dai contraccettivi orali.

Terapie mediche non ormonali

Terapie mediche non ormonali prevedono l'utilizzazione di modulatori delle citochine, di antinfiammatori, di inibitori delle metalloproteinasi.

Gli antinfiammatori inibitori della ciclossigenasi-2 (COX-2), come farmaci antiendometriosi, hanno un razionale dato che le lesioni endometriosiche esprimono elevati livelli di COX-2. Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) pertanto possono essere utilizzati nell'endometriosi come antidolorifici ma anche per il trattamento dell'endometriosi, soprattutto quando non possono essere utiliz-

zate altre terapie soppressive. In futuro potranno essere utilizzati nelle pazienti con endometriosi antinfiammatori appartenenti alla classe degli antagonisti recettoriali del leucotriene.

Anche gli acidi grassi polinsaturi omega-3 potrebbero essere utili per il controllo del dolore pelvico in pazienti affette da endometriosi, poiché riducono significativamente la produzione di IL-8 (indotta dal lipopolisaccaride), di PGE2 e l'espressione dell'enzima COX2. Sebbene impattino positivamente sulla follicologenesi e sull'ambiente peritoneale, ancora oggi ci si chiede quale sia il loro effetto pro-fertilità, cioè se essi possano migliorare la capacità di concepimento; non ci sono evidenze a riguardo.

c. Terapia chirurgica

La terapia chirurgica, a differenza di quella medica, mira a rimuovere le lesioni endometriosiche e deve essere modulata in base all'età della paziente, alla sua sintomatologia e alle sue necessità riproduttive.

L'obiettivo della chirurgia è quindi asportare tutta la malattia endometriosica visibile e le aderenze associate (lesioni peritoneali, cisti ovariche, noduli endometriosici retto-vaginali) e ristabilire la normale anatomia (es. in caso di trattamento chirurgico di endometriosi pelvica occorre garantire una buona mobilizzazione delle salpingi soprattutto all'estremo fimbriale, ristabilire i normali rapporti tubo-ovarici ed evitare che dopo l'intervento si sviluppino delle aderenze, che per esempio possono essere causa di infertilità).

Si pone indicazione alla chirurgia in caso di: lesioni ovariche maggiori di 4-5 cm o in rapida crescita, sintomatologia non responsiva a terapia medica, desiderio di gravidanza.

L'approccio chirurgico deve essere il meno invasivo possibile, ma al tempo stesso efficace: la via chirurgica preferenziale è quella laparoscopica, che offre, tra gli altri vantaggi (migliore visualizzazione, minore trauma tissutale ed essiccazione, più piccola incisione, più rapido recupero post-operatorio), quello di trattare la paziente immediatamente al momento della diagnosi, che viene posta per lo più proprio per via laparoscopica (Jacobson 2010).

A seconda della tecnica operatoria scelta, l'endometriosi può essere coagulata, vaporizzata (laser) o resecata. Non vi sono studi significativi di confronto che dimostrino la superiorità di una tecnica sull'altra.

La chirurgia può essere conservativa o demolitiva.

La chirurgia conservativa è il trattamento di scelta per le pazienti che desiderano al più presto la gravidanza: in questo caso, se la sterilità è dovuta soltanto alla malattia, si ottengono buoni risultati; l'operazione è inoltre anche efficace al fine di ottenere una diminuzione della sintomatologia dolorosa (Jacobson 2009). Inoltre la chirurgia conservativa è più vantaggiosa della terapia medica perché: 1) dopo l'intervento i concepimenti si verificano in una percentuale più elevata e più precocemente in confronto a quelli ottenuti con la cura medica, 2) il sollievo dei sintomi è più immediato e completo, 3) c'è la possibilità di eliminare anche una eventuale patologia associata all'endometriosi (es. aderenze, fibromi etc.).

La chirurgia demolitiva (il cui spettro va dall'ovariectomia all'isterectomia con annessiectomia bilaterale) è invece indicata nelle gravi lesioni (stadio III e IV) in pazienti non più desiderose di prole e in età pre-climaterica, e in caso di adenomiosi con intensa sintomatologia dolore ed emorragica, resistente alla terapia medica.

Come dopo la terapia medica, anche dopo la terapia chirurgica la malattia tende a recidivare: i sintomi (soprattutto il dolore) ricompaiono in almeno il 20% delle donne trattate per un anno. L'incidenza della recidiva è più alta quando la terapia chirurgica viene effettuata nella fase luteinica del ciclo, piuttosto che in quella follicolare, perché le cellule endometriali refluite possono impiantarsi più facilmente quando l'intervallo tra chirurgia e mestruazione successiva è corto.

Complessivamente le recidive a distanza di uno-tre anni dopo chirurgia conservativa, sono circa il 30-35% (Bozdag 2015) indipendentemente dall'approccio laparoscopico o laparotomico (Vercellini 2011). I risultati di una chirurgia di seconda linea sono in genere di successo limitato, specie in presenza di infertilità.

La quota di recidive aumenta con lo stadio della malattia, la durata del follow-up, l'uso in precedenza di terapie mediche per l'endometriosi (Liu 2007). Le recidive sembrano essere minori quan-

do l'endometriosi è localizzata solo a destra, mentre aumentano quando è coinvolto anche il lato sinistro.

10. Complicanze e rischi a lungo termine

Le pazienti con endometriosi potrebbero essere a rischio di sviluppare patologie croniche, incluso il cancro e le malattie cardiovascolari (Kvaskoff 2015); comunque questi studi osservazionali di associazione tra endometriosi e patologie croniche presentano potenziali bias (Zondervan 2018): infatti per comprendere queste associazioni occorre determinare quali siano causali e/o quali siano determinate da fattori rischio comuni.

a. Cancro

Quasi tutti gli studi di associazione tra endometriosi e cancro dell'ovaio hanno messo in evidenza un'associazione positiva (Kvaskoff 2015). Il rischio generale di tumore ovarico, secondo una meta-analisi (Kim 2014), è aumentato del 50% rispetto alla popolazione generale, con un rischio relativo (RR) di 1.46 (IC95% 1.31–1.63). Gli istotipi maggiormente associati all'endometriosi sono quello endometrioide e quello a cellule chiare.

L'insorgenza di un tumore maligno da focolai di endometriosi ovarica è stata valutata nello 0,3-0,8% dei casi (Somigliana 2006). In media il 15-20% dei carcinomi endometriali dell'ovaio è associato con l'endometriosi che può essere localizzata sul tumore, nell'ovaio omolaterale o controlaterale o altrove (Fleming 2013). L'età media delle donne con carcinoma endometrioide associato ad endometriosi è di 5-10 anni più giovane rispetto a quella con lo stesso istotipo ma senza endometriosi. I tumori associati con l'endometriosi, in particolare quelli che originano da un cisti endometriosica, sono di solito ben differenziati, allo stadio I e quindi con prognosi eccellente. La progressione da endometriosi a carcinoma endometrioide ben differenziato è analoga a quella proposta per il passaggio da tumore sieroso borderline a tumore sieroso di basso grado. Pertanto i carcinomi endometrioidi sono classificati come tumori di tipo I (Del Carmen 2015).

Tra i tumori non ginecologici l'associazione più studiata è quella con il melanoma: tra i 13 studi effettuati, 7 suggeriscono un'associazione positiva con l'endometriosi (Kvaskoff 2015).

b. Patologie autoimmuni

Uno studio trasversale, condotto tra i pazienti membri della *Endometriosis Association* negli Stati Uniti, ha messo inaspettatamente in evidenza una maggiore prevalenza self-reported di patologie autoimmuni rispetto alla generale popolazione femminile (Sinaii 2002).

Il più importante studio coorte finora realizzato, che ha incluso più di 37.000 pazienti danesi, ha mostrato un rischio significativamente aumentato di lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome di Sjögren e sclerosi multipla (Nielsen 2011); il NHSII ha inoltre identificato nelle donne con endometriosi una maggior prevalenza di LES e artrite reumatoide (Harris 2015). L'interpretazione biologica di questi reperti non è ancora chiara e richiede ulteriori ricerche, soprattutto per il fatto che l'endometriosi non ha caratteristiche autoimmuni da un punto di vista fisiopatologico.

c. Patologie cardiovascolari

Il NHSII ha riportato nelle donne con endometriosi un rischio aumentato di infarto del miocardio (RR 1.52, IC95% 1.17–1.98), di angina con coronarografia positiva (RR 1.91, IC95% 1.59–2.29) e di necessità di eseguire *bypass* coronarici, angioplastiche coronariche e *stenting* coronarici (RR 1.35, IC95% 1.08–1.69); sono associati all'endometriosi anche altri fattori di rischio cardiovascolari come l'ipertensione arteriosa (RR 1.14, IC95% 1.09–1.18) e l'ipercolesterolemia (RR 1.25, IC95% 1.21–1.30) (Mu 2017). L'associazione più forte per tutte queste condizioni cardiovascolari è stata osservata tra le donne di età inferiore ai 40 anni.

Un'interpretazione di queste evidenze è che l'endometriosi è la causa e la conseguenza di un milieu proinfiammatorio multisistemico: questa ipotesi è supportata dall'associazione tra l'endometriosi e i polimorfismi del gene CDKN2B-AS1 (anche noto come ANRIL), che si sono visti essere ampiamente coinvolti nella cardiopatia ischemica (Nyholt 2012). Le evidenze attuali non dimostrano un differente rischio di patologie cardiovascolari tra le donne con endometriosi che si presentano con infertilità e quelle che si presentano con dolore pelvico. Comunque le ricerche future devono focalizzarsi sull'associazione tra l'aumento del rischio cardiovascolare e il fenotipo, i sintomi cronici e il trattamento dell'endometriosi.

d. Complicanze ostetriche

Tradizionalmente si considera la gravidanza come un fattore positivo sull'endometriosi e i suoi sintomi; ma recenti studi si sono focalizzati sulle relazioni tra endometriosi e complicanze ostetriche: da una metanalisi su 24 studi (Zullo 2017) è emersa un'associazione con la placenta previa (OR 3.03; IC95% 1.50–6.13), il parto pretermine (OR 1.63; IC95% 1.32–2.01), la nascita di neonati piccoli per l'età gestazionale (neonati SGA; OR 1.27; IC95% 1.03–1.57), la necessità di taglio cesareo (OR 1.57; IC95% 1.39–1.78), l'aborto (OR 1.75; IC95% 1.29–2.37). Non c'è invece un'associazione significativa tra endometriosi ed ipertensione gestazionale (OR 0.90; IC95% 0.59–1.37) o preeclampsia (OR 1.04; IC95% 0.83–1.29).

Anche l'emoperitoneo spontaneo in gravidanza, una complicanza ostetrica rara ma potenzialmente fatale, è associato all'endometriosi pelvica: la sua prevalenza è dello 0,4% (Viganò 2015); inoltre in gravidanza gli endometriomi possono andare incontro ad aumento delle dimensioni, ascessualizzazione e rottura. Pertanto in caso di dolore pelvico in una paziente gravida è importante sospettare anche queste rare complicanze.

Sono molti i potenziali fattori causali o di rischio di queste complicanze ostetriche: la maggiore frequenza di adenomiosi concomitante nelle donne affette da endometriosi (Donnez 2010), l'ambiente proinfiammatorio uterino e sistemico, la resistenza al progesterone, l'eccessiva attivazione del metabolismo dei radicali liberi nell'endometrio, l'alterazione della contrattilità uterina (le pazienti con endometriosi hanno contrazioni uterine di maggiore frequenza e ampiezza, e presentano alterazioni nel terzo interno del miometrio rispetto ai controlli) (Zullo 2017). Sono tutti fattori che possono impattare negativamente sull'impianto e recettività endometriale, sulla placentazione e sul rimodellamento della vascolarizzazione uterina, già descritti in pazienti a rischio di parto pretermine, restrizione della crescita fetale intrauterina (IUGR) e disordini placentari.

Sebbene i nessi di causa-effetto e i meccanismi fisiopatologici sottostanti queste complicanze ostetriche nell'endometriosi restino da definire, la conoscenza di queste associazioni è utile per la gestione delle pazienti gravide con endometriosi. Però, a causa della loro rarità, il trattamento chirurgico dell'endometriosi prima della gravidanza a scopo preventivo non sembra essere indicato (Viganò 2015).

Capitolo 2

Il ruolo degli eventi ostetrici nel rischio di recidiva di endometriosi.

Studio retrospettivo osservazionale

1. Premesse e obiettivo dello studio

L'endometriosi è una malattia che tende a recidivare dopo il trattamento medico o chirurgico. La recidiva post-chirurgica viene definita in letteratura mediante differenti criteri: la recidiva della sintomatologia dolorosa dopo l'intervento chirurgico, il riscontro di nuove lesioni all'esame clinico o all'ecografia o all'esame ispettivo laparoscopico, il mancato miglioramento del tasso di infertilità, l'elevazione del CA125 dopo la chirurgia (Ceccaroni 2019).

Il tasso di recidiva è variabile tra il 6 e il 67%; questa variabilità è legata sia ai diversi criteri diagnostici di recidiva che all'eterogeneità della malattia (Bozdag 2015); da uno studio di Busacca e collaboratori è emerso che il tasso di recidiva a quattro anni può variare tra il 17 e il 30% a seconda della sede di malattia (Busacca 2006). In generale il dolore può ricomparire in almeno il 20% delle donne a due anni dall'intervento chirurgico (Guo 2009).

Per prevenire e trattare la recidiva di malattia endometriosica è indispensabile comprenderne le cause e i meccanismi fisiopatologici sottostanti, identificarne i fattori di rischio e i patterns anato-mo-clinici.

La stima del tasso di recidiva e l'identificazione dei fattori di rischio possono essere gravati però da numerosi bias: l'identificazione del gruppo oggetto di studio, la definizione diagnostica della recidiva, la durata del follow-up, l'esperienza del chirurgo, l'eterogeneità dei trattamenti chirurgici, il disegno dello studio e il metodo di analisi statistica (Liu 2007; Ceccaroni 2019).

I fattori di rischio di recidiva post-chirurgica finora individuati e su cui le evidenze concordano maggiormente sono: aver eseguito un intervento chirurgico in giovane età (Vercellini 2006), lo stadio di malattia secondo rAFS (Kikuchi 2006), la radicalità dell'atto chirurgico (ovvero margini di resezione indenni da malattia all'esame macroscopico e microscopico). Il rischio di recidiva sembra diminuire con la terapia medica post-operatoria, soprattutto a base di Dienogest (Zakhari 2020).

Non è stata invece riportata una riduzione del rischio di recidiva a seguito di assunzione di terapia medica a base di analoghi del GnRH (Vercellini 1999) o danazolo (Bianchi 1999) e le evidenze non sono concordi sull'efficacia degli estroprogestinici sulla diminuzione del rischio di recidiva (Cecconi 2019).

Resta ancora da esplorare l'impatto sulla recidiva di malattia degli eventi ostetrici (pre- e/o post-intervento chirurgico), come il numero di gravidanze, gravidanze a termine, parti vaginali, tagli cesarei, aborti spontanei, gravidanze extrauterine. E' ampiamente noto in letteratura che l'endometriosi rappresenta un fattore di rischio per molteplici condizioni e complicanze ostetriche (necessità di taglio cesareo, aborto, nascita di neonati SGA, parto pretermine, placenta previa) (Zullo 2017), e che, al contrario, alcune condizioni ostetriche rappresentano un fattore protettivo o di rischio per l'insorgenza di endometriosi, per esempio rispettivamente il parto vaginale (Bullettini 2010) e il taglio cesareo (Andolf 2013; Liu 2016); ma questi eventi non sono stati messi in correlazione con il rischio di recidiva di malattia. Solo Li e collaboratori (Li 2019) hanno recentemente messo in evidenza un'associazione significativa tra la diagnosi di gravidanza dopo l'intervento chirurgico e la recidiva di endometriosi.

L'obiettivo primario del presente studio è stato quindi quello di valutare l'associazione tra eventi ostetrici e recidiva di malattia endometriosica nelle pazienti sottoposte a intervento chirurgico per endometriosi. L'obiettivo secondario è stato quello di valutare l'impatto del trattamento chirurgico sugli outcome ostetrici.

2. Materiali e metodi

Studio monocentrico retrospettivo osservazionale condotto su tutte le pazienti operate per endometriosi presso la Clinica di Ostetricia e Ginecologia a prevalente indirizzo ostetrico e gravidanza ad alto rischio dell'Università Politecnica delle Marche – Azienda Ospedaliera “Ospedali Riuniti” di Ancona da Gennaio 2009 a Dicembre 2017, attualmente in follow-up.

Le pazienti sono state incluse nella popolazione di studio in caso di conferma istologica di endometriosi dopo intervento chirurgico conservativo.

Le caratteristiche anamnestiche e cliniche valutate prima e dopo l'intervento (durante il follow-up) sono state: età al momento dell'intervento, pregressi interventi per endometriosi con eventuale terapia medica post-trattamento (tipo di farmaco e durata del trattamento), presenza di comorbidità mediche o ginecologiche, pregressi interventi di chirurgia addominale, diagnosi di trombofilia, presenza di nodulo su cicatrice chirurgica, stadio di malattia, recidiva dopo l'intervento chirurgico ed eventuale trattamento medico e/o chirurgico della recidiva, diagnosi di menopausa, miglioramento della sintomatologia dopo la menopausa, desiderio di gravidanza prima e/o dopo l'intervento chirurgico, ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita dopo l'intervento chirurgico, intervallo temporale (in mesi) durante il quale si è cercata la gravidanza dopo l'intervento chirurgico. Gli eventi ostetrici analizzati prima e dopo l'intervento chirurgico sono stati: parto vaginale, taglio cesareo, aborto spontaneo, interruzione volontaria della gravidanza, gravidanza extrauterina. I dati sono stati raccolti in maniera retrospettiva dalle cartelle cliniche delle pazienti.

Il tasso di gravidanza pre-intervento e post-intervento è stato valutato considerando il campione di pazienti con desiderio di gravidanza che la avevano ricercata attivamente; l'abortività è stata valutata come proporzione di abortività spontanea x 100 (ottenuta dividendo il numero di aborti spontanei per la somma tra il numero di nati, il numero di aborti spontanei e un terzo del numero di interruzioni volontarie della gravidanza) (Calenda 2010).

Il software statistico utilizzato è stato MedCalc (© 2020 MedCalc Software Ltd). Le variabili continue con distribuzione normale sono state riportate come media $\pm$ deviazione standard (DS) oppure come mediana e range interquantile (IQR) in caso di distribuzione non-normale. Le variabili dicotomiche sono state riportate come numero, percentuale (%). I confronti tra le variabili continue sono stati eseguiti mediante il t-test, il Paired t-test o il Mann-Whitney test, come appropriato; quelli tra le variabili dicotomiche sono stati eseguiti mediante il Chi square test, il McNemar test o lo Z-test, come appropriato. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

3. Risultati

a. Caratteristiche generali

Nel periodo Gennaio 2009 - Dicembre 2017 sono sottoposte a intervento chirurgico per endometriosi presso il nostro centro 107 pazienti. Di esse, 90 (84.1%) si sono sottoposte a intervento chirurgico per endometriosi per la prima volta. Tra le restanti 17 (15.9%), 15 sono state sottoposte al secondo intervento chirurgico, una al terzo e una al quarto.

A 37 pazienti (34.5%) è stata prescritta terapia medica dopo il trattamento chirurgico: a 27 è stata prescritta una terapia estroprogestinica, a sette il Dienogest, a una paziente un analogo del GnRH, a una paziente terapia estroprogestinica seguita da Dienogest e a una paziente un analogo del GnRH seguito da Dienogest.

Dopo l'intervento chirurgico in nessuna paziente sono insorti noduli endometriosisi sulla cicatrice: in una paziente è stato riscontrato un laparocele e in una paziente una cicatrice cheloide.

Per quanto concerne lo stadio di malattia, lo score rAFS mediano è stato di 22 (IQR: 12-40); le pazienti con malattia in stadio I erano 7 (6.5%), quelle con malattia in stadio II 23 (21.5%), quelle con malattia in stadio III 51 (47.7%), e quelle con malattia in stadio IV 26 (24.3%).

A 33 pazienti (30.8%) è stata fatta diagnosi di recidiva di malattia dopo l'intervento chirurgico: tra esse 21 (19.6%) sono state trattate con un secondo intervento chirurgico e 9 (8.4%) con terapia medica esclusiva. Le pazienti in menopausa alla data dell'ultimo follow-up erano 28 (26.2%): tra esse 10 (9.3%) riferivano un miglioramento dei sintomi algici con la menopausa.

Le pazienti con desiderio di gravidanza durante il loro periodo fertile, prima e/o dopo l'intervento chirurgico, sono state 76 (71.0%); quelle che l'hanno cercata dopo l'intervento chirurgico 46 (43.0%). Infine, le pazienti sottoposte ad altri interventi di chirurgia addominale sono state 18 (16.8%).

Tabella 1. Caratteristiche generali della popolazione di studio (n = 107)

Caratteristiche generali	n = 107
Pazienti sottoposte per la prima volta all'intervento	90 (84.1%)
Pazienti sottoposte ad almeno un intervento	17 (15.9%)
Pazienti sottoposte già a 1 intervento	15 (14.0%)
Pazienti sottoposte già a 2 interventi	1 (0.9%)
Pazienti sottoposte già a 3 interventi	1 (0.9%)
Terapia medica dopo l'intervento	37 (34.5%)
Terapia estroprogestinica	27 (25.2%)
Dienogest	7 (6.5%)
Analoghi del GnRH	1 (0.9%)
Differenti terapie in sequenza	2 (1.9%)
Nodulo su cicatrice chirurgica	0 (0.0%)
Score rAFS mediano (IQR)	22 (12-40)
Pazienti con malattia in stadio I	7 (6.5%)
Pazienti con malattia in stadio II	23 (21.5%)
Pazienti con malattia in stadio III	51 (47.7%)
Pazienti con malattia in stadio VI	26 (24.3%)
Recidiva dopo l'intervento	33 (30.8%)
Trattata con terapia chirurgica	21 (19.6%)
Terapia medica dopo l'intervento per recidiva	6 (5.6%)
Trattata con terapia medica esclusiva	9 (8.4%)
Non trattata	9 (8.4%)
Pazienti in menopausa	28 (26.2%)
Con miglioramento dei sintomi dopo la menopausa	10 (9.3%)
Asintomatiche anche prima	3 (2.8%)
Pazienti con desiderio di maternità (pre- e/o post-intervento)	76 (71.0%)
Pazienti con desiderio di maternità dopo l'intervento	46 (43.0%)
Pazienti sottoposte ad altri interventi di chirurgia addominale	18 (16.8%)

Dati riportati come n (%) o mediana (IQR) come appropriato

b. Comorbidità

Tra le pazienti incluse nello studio, quattro (3.7%) presentavano una diagnosi di trombofilia. Le pazienti affette da altre comorbidità di interesse medico sono state nel complesso 35 (32.7%); sei (5.6%) soffrivano di ipertensione, 4 (3.7%) di malattie metaboliche come il diabete mellito, l'obesità o dislipidemie, sei (5.6%) di tiroidite e/o ipotiroidismo, nove (8.4%) di malattie reumatologiche, di cui cinque di fibromialgia (4.7%).

A sei pazienti (5.6%) è stata diagnosticata una neoplasia solida o ematologica. Tra di esse, a tre (2.8%) è stato diagnosticato un melanoma. Invece, le pazienti affette da altre comorbidità di interesse ginecologico sono state nel complesso 24 (22.4%); tra di esse a 18 (16.6%) è stata fatta diagnosi di fibromatosi uterina e a sei (5.6%) di polipo endometriale.

Tabella 2. Comorbidità della popolazione di studio (n = 107).

Patologie	n. (%)
Pazienti con trombofilia	4 (3.7%)
Pazienti sottoposte a esami per studio della coagulazione	8 (7.5%)
Pazienti con comorbidità di interesse medico	35 (32.7%)
Ipertensione	6 (5.6%)
Malattie metaboliche (DM, dislipidemie)	4 (3.7%)
Ipotiroidismo e/o tiroidite	6 (5.6%)
Malattie reumatologiche	9 (8.4%)
Fibromialgia	5 (4.7%)
Artriti	2 (1.9%)
LES	2 (1.9%)
Neoplasie	6 (5.6%)
Melanoma	3 (2.8%)
Altro	6 (5.6%)
Pazienti con comorbidità di interesse ginecologico	24 (22.4%)
Fibromatosi uterina	18 (16.6%)
Polipo endometriale	6 (5.6%)
Altro	3 (2.8%)

c. Anamnesi ostetrica pre-intervento

Considerando il sottogruppo di pazienti con desiderio di gravidanza (n = 76), per quanto concerne l'anamnesi ostetrica, le pazienti che prima dell'intervento hanno espletato parti vaginali sono state 26 (34.2%) e tra di esse sette (9.2%) hanno espletato più di un parto vaginale. I parti vaginali totali sono stati 33 e la mediana di parti vaginali per paziente è stata di 0 (IQR: 0-0).

Le pazienti sottoposte a taglio cesareo prima dell'intervento sono state 14 (18.4%), tra esse cinque (6,6%) sono state sottoposte a più di un taglio cesareo. I tagli cesarei totali sono stati 19 e la mediana di tagli cesarei per paziente è stata di 0 (IQR: 0-0).

Le pazienti con anamnesi positiva per aborto spontaneo prima dell'intervento sono state quattro (5,3%), tra esse una si era sottoposta a procedure di procreazione medicalmente assistita (FIVET). Gli aborti spontanei totali sono stati quattro e la mediana di aborti spontanei per paziente è stata di 0 (IQR: 0-0).

Nessuna paziente si è sottoposta a procedure di interruzione volontaria della gravidanza prima dell'intervento.

Infine, prima dell'intervento, solo una paziente (1.3%) aveva un'anamnesi positiva per gravidanze extrauterine.

d. Anamnesi ostetrica post-intervento

Le pazienti che dopo l'intervento hanno espletato parti vaginali sono state 18 (23.7%), tra esse due (2.6%) hanno espletato più di un parto vaginale. I parti vaginali totali sono stati 20 e la mediana di parti vaginali per paziente è stata di 0 (IQR: 0-0).

Le pazienti sottoposte a taglio cesareo dopo l'intervento sono state 16 (21.2%), tra esse due (2.6%) sono state sottoposte a più di un taglio cesareo. I tagli cesarei totali sono stati 18 e la mediana di tagli cesarei per paziente è stata di 0 (IQR: 0-0).

Le pazienti a cui è stato diagnosticato un aborto spontaneo dopo l'intervento sono state nove (11.8%); a quattro (5.3%) di esse questo evento è occorso due volte. Gli aborti spontanei totali sono stati 13 e la mediana di aborti spontanei per paziente è stata di 0 (IQR: 0-0).

Nessuna paziente si è sottoposta a procedure di interruzione volontaria della gravidanza dopo l'intervento e a nessuna è stata fatta diagnosi di gravidanza extrauterina.

Le pazienti che, nel complesso, prima e/o dopo l'intervento, hanno riportato altre complicanze ostetriche sono state otto (10.5%); a tre di esse (3.9%) è stata fatta diagnosi di minaccia di aborto.

Tabella 3. Anamnesi ostetrica pre- e post-intervento nel sottogruppo delle pazienti che hanno ricercato una gravidanza (n = 76).

Eventi ostetrici	Pre-trattamento	Post-trattamento
Parti vaginali		
Pazienti con parti vaginali in anamnesi (1 o 2) (%)	26 (34,2%)	18 (23,7%)
Pazienti con 2 parti vaginali in anamnesi (%)	7 (9,2%)	2 (2,6%)
Parti vaginali totali (mediana; IQR)	33 (0; 0-0)	20 (0; 0-0)
Tagli cesarei		
Pazienti con tagli cesarei in anamnesi (1 o 2) (%)	14 (18,4%)	16 (21,1%)
Pazienti con 2 tagli cesarei in anamnesi (%)	5 (6,6%)	2 (2,6%)
Tagli cesarei totali (mediana; IQR)	19 (0; 0-0)	18 (0; 0-0)
Aborti spontanei (AS)		
Pazienti con AS in anamnesi (1 o 2) (%)	4 (5,3%)	9 (11,8%)
Pazienti con 2 AS in anamnesi (%)	0 (0%)	4 (5,3%)
AS totali (mediana; IQR)	4 (0; 0-0)	13 (0; 0-0)
Interruzioni volontarie della gravidanza (IVG)		
Pazienti con IVG in anamnesi (%)	0 (0%)	0 (0%)
IVG totali (mediana; IQR)	0 (0; 0-0)	0 (0; 0-0)
Gravidanze extrauterine (GEU)		
Pazienti con GEU in anamnesi (2) (%)	1 (1,3%)	0 (0%)
GEU totali (mediana; IQR)	2 (0; 0-0)	0 (0; 0-0)

Come già detto, le pazienti che dopo l'intervento chirurgico avevano desiderio di maternità sono state 46. Tra di esse sette si sono sottoposte a procedure di procreazione medicalmente assistita e cinque hanno portato a termine la gravidanza. Nel complesso, le pazienti hanno cercato la gravidanza per una mediana di 4.5 mesi (IQR: 0-25.5); tra di esse a 36 (78.3%) è stata fatta diagnosi di gravidanza e le pazienti che hanno portato a termine la gravidanza sono state 31 (67.4%).

Tabella 4. Ricerca della gravidanza dopo l'intervento nel sottogruppo delle pazienti che hanno ricercato una gravidanza prima e dopo l'intervento (n=46).

Eventi ostetrici: ricerca della gravidanza post-trattamento	n. (%)
Pazienti ricorse alla PMA (post-intervento) (%)	7 (15,2%)
Per quanti mesi è stata cercata la gravidanza? (mediana; IQR)	4,5 (0-25,5)
Pazienti che hanno concepito un figlio (%)	36 (78,3%)
Pazienti che hanno portato a termine la gravidanza (%)	31 (67,4%)

e. Eventi ostetrici pre- e post-intervento

Considerando la sottopopolazione di pazienti che ha cercato la gravidanza prima e dopo l'intervento chirurgico (n = 46) e confrontando i dati pre- e post-trattamento si osserva un aumento delle diagnosi di gravidanza dopo il trattamento e un conseguente aumento del numero di parti vaginali, tagli cesarei e aborti spontanei. Non si osservano invece variazioni della percentuale di tagli cesarei sul totale dei parti (p = 0.43) e della proporzione di abortività spontanea (p = 0.34).

Tabella 5. Anamnesi ostetrica pre- e post-intervento nel sottogruppo delle pazienti che hanno ricercato una gravidanza prima e dopo l'intervento (n=46).

Eventi ostetrici	Pre-	Post-	p*
Pazienti che hanno concepito almeno 1 figlio (%)	8 (17.4%)	36 (78.3%)	<0.01
Parti vaginali (mediana; IQR)	3 (0; 0-0)	20 (0; 0-1)	<0.01
Pazienti con parti vaginali in anamnesi (%)	3 (6.5%)	18 (39.1%)	<0.01
Tagli cesarei (mediana; IQR)	5 (0; 0-0)	18 (0; 0-1)	<0.01
Pazienti con tagli cesarei in anamnesi (%)	4 (8.7%)	16 (34.8%)	<0.01
Tagli cesarei su totale dei parti x 100	62.5%	47.4%	0.43
Aborti spontanei (mediana; IQR)	1 (0; 0-0)	13 (0; 0-0)	<0.01
Pazienti con aborti spontanei in anamnesi (%)	1 (2.2%)	9 (19.6)	0.02
Proporzione di abortività spontanea x 100	11.1%	25.5%	0.34
Gravidanze extrauterine (mediana; IQR)	0 (0; 0-0)	0 (0; 0-0)	-
Interruzioni volontarie della gravidanza (mediana; IQR)	0 (0; 0-0)	0 (0; 0-0)	-

*Calcolato con McNemar test, Paired t-test, Z-test come appropriato.

f. Associazione tra eventi ostetrici e recidiva: analisi bivariata

Per quanto concerne la recidiva di malattia dopo l'intervento chirurgico, considerando i fattori di rischio di recidiva noti e gli eventi ostetrici (pre-intervento o post-intervento), dall'analisi bivariata emerge un'associazione significativa tra recidiva di malattia ed anamnesi positiva per almeno un taglio cesareo (OR 2.8; IC95%: 1.1-6.9) ed in particolare per almeno un taglio cesareo prima dell'intervento (OR 3.6; IC95% 1.1-11.5).

Tabella 6. Analisi bivariata dei fattori associati a recidiva nella popolazione totale (n=107).

	Recidiva (n = 33)	No recidiva (n = 74)	p*
Età all'intervento (media $\pm$ DS)	35,0 $\pm$ 6,2	35,1 $\pm$ 6,9	0.94
Altri interventi di chirurgia addominale	5 (15.2%)	13 (17.7%)	0.98
Terapia medica postintervento	12 (36.4%)	25 (33.8%)	0.97
Score rAFS mediano (IQR)	22 (12-42)	23 (12,7-37)	0.94
Pazienti con malattia in stadio I	1 (3.0%)	6 (8.1%)	0.58
Pazienti con malattia in stadio II	10 (30.3%)	13 (17.6%)	0.22
Pazienti con malattia in stadio III	13 (39.4%)	38 (51.4%)	0.35
Pazienti con malattia in stadio IV	9 (27.3%)	17 (22.9%)	0.81
1+ gravidanza preintervento	10 (30.3%)	28 (37.8%)	0.59
1+ gravidanza postintervento	15 (45.5%)	21 (28.4%)	0.13
1+ gravidanza	22 (66.7%)	47 (63.5%)	0.92
1+ gravidanza a termine preintervento	10 (30.3%)	27 (36.5%)	0.69
1+ gravidanza a termine postintervento	12 (36.4%)	18 (24.3%)	0.29
1+ gravidanza a termine	19 (57.6%)	45 (60.8%)	0.92
1+ Parto vaginale preintervento	4 (12.1%)	22 (29.7%)	0.09
1+ Parto vaginale postintervento	5 (15.2%)	13 (17.6%)	0.98
1+ Parto vaginale	9 (27.3%)	34 (45.9%)	0.11
1+ Taglio cesareo preintervento	8 (24.2%)	6 (8.1%)	0.05
1+ Taglio cesareo postintervento	8 (24.2%)	8 (10.8%)	0.13
1+ Taglio cesareo	13 (39.4%)	14 (18.9%)	0.04

*Calcolato con Chi quadro, t-test o Mann-Whitney test, come appropriato.

4. Discussione

I risultati del presente studio indicano come un'anamnesi positiva per taglio cesareo sia associata ad un rischio aumentato di circa tre volte di recidiva nelle pazienti operate per endometriosi. In particolare, aver eseguito il taglio cesareo prima dell'intervento iniziale per endometriosi si associa ad un rischio ulteriormente aumentato, con un OR di 3.6; IC95% 1.1-11.5.

I meccanismi alla base della recidiva di endometriosi potrebbero essere la proliferazione *in situ* di

residui di lesioni endometriosiche o di cellule non completamente asportate con la chirurgia, la crescita di lesioni microscopiche non visualizzate alla chirurgia, lo sviluppo di lesioni *de novo* di derivazione endometriale mediante il meccanismo della mestruazione retrograda, o una combinazione di questi meccanismi (Guo 2009). Alla luce delle più recenti evidenze, la recidiva di endometriosi sembrerebbe essere soprattutto causata da residui minimi di malattia non visualizzabili e quindi non rimossi all'atto chirurgico (Guo 2019).

A prescindere dal meccanismo iniziale, da un punto di vista molecolare la recidiva di malattia è causata, come la malattia stessa, da un'alterazione del signalling dell'infiammazione e dei recettori ormonali: da studi immunoistochimici su lesioni endometriosiche, è emersa una correlazione tra la recidiva di malattia e la sovraespressione della COX-2 (Yuan 2009) e di NF-kB (Shen 2008), invece l'iperespressione del PR-B è maggiore nelle pazienti senza recidiva.

Il rischio aumentato di recidiva messo in evidenza dai nostri dati nelle pazienti con storia di taglio cesareo potrebbe essere attribuito all'alterazione della funzione immunitaria dovuta alla gravidanza e all'atto chirurgico, e alla diffusione del tessuto endometriale patologico nella cavità addominale durante il cesareo stesso.

Come descritto da Liu e collaboratori (Liu 2016), in quanto atto chirurgico, il taglio cesareo, ed eventualmente lo stress psicologico a esso associato (paura, ansia, terrore, etc.), può determinare un'attivazione dell'asse corticosurrenalico e del sistema nervoso ortosimpatico, con conseguente inibizione dell'immunità cellulo-mediata per mezzo della diminuzione della citotossicità dei linfociti T e NK (Andersen 1998; Ben-Eliyahu 2000), attivazione del signalling dell'infiammazione (Stephoe 2007; Sugama 2008), con produzione di prostaglandine soprattutto la PGE2 (Neeman 2012), e aumento dell'espressione dei recettori beta-2 sulle lesioni endometriosiche residue (Guo 2017). Da studi su modelli murini è emerso infatti che l'endometrio ectopico esprime i recettori adrenergici beta-2, la cui trasduzione è interconnessa con le pathway dell'angiogenesi, della proliferazione cellulare e della steroidogenesi (Liu 2016). Anche sull'uomo è stato dimostrato che adrenalina, noradrenalina e PGE2 possono accelerare lo sviluppo e la proliferazione di lesioni residue minime (Wu 2010; Long 2016; Guo 2017).

Inoltre, come accennato, il danno diretto al peritoneo con il taglio cesareo potrebbe favorire

l'adesione e l'invasione di elementi cellulari endometriosisici a livello pelvico e in generale in tutto il cavo addominale; considerando questo fattore, il rischio di recidiva potrebbe correlare con il carico di malattia e questo spiegherebbe la mancata associazione dell'associazione tra taglio cesareo post-intervento (quando il carico di malattia è nullo, non rilevabile o minimo) e la recidiva di malattia. Infine, l'immunità cellulo-mediata potrebbe essere compromessa anche da altri fattori eventualmente associati al taglio cesareo come trasfusioni ematiche, danno tissutale, utilizzo di anestetici e dolore postoperatorio (Horowitz 2015). In sintesi, questi elementi possono generare un microambiente fertile per la recidiva.

Considerando le pazienti con desiderio di gravidanza prima e dopo l'intervento, e confrontando gli outcome ostetrici pre- e post-trattamento, si osserva un aumento significativo delle diagnosi di gravidanza dopo il trattamento chirurgico, e un conseguente aumento del numero di parti vaginali, tagli cesarei e aborti spontanei. Questo dato, concorde con la letteratura, si può spiegare con il fatto che l'intervento chirurgico elimina i fattori meccanici e le alterazioni anatomiche responsabili dell'infertilità (Macer 2012; Leone Roberti Maggiore 2017).

Non sono state osservate invece variazioni della percentuale di tagli cesarei sul totale dei parti e della proporzione di abortività spontanea dopo l'intervento chirurgico. A tal proposito, le evidenze non sono concordi su quale sia l'impatto del trattamento chirurgico dell'endometriosi sull'abortività. Alcuni autori hanno mostrato una diminuzione significativa dell'abortività spontanea dopo l'intervento chirurgico (Groll 1984, Naples 1981), altri (Wheeler 1983) che tale diminuzione è significativa solo nelle pazienti con endometriosi lieve, altri ancora (Metzger 1986; Pittaway 1988) che l'intervento chirurgico per endometriosi non impatta sull'abortività spontanea.

I risultati del presente studio supportano queste ultime evidenze, che possono essere spiegate con il fatto che l'intervento chirurgico non è curativo nei confronti delle alterazioni molecolari e funzionali dell'endometrio eutopico (Brosens 2012), dei maggiori livelli di infiammazione locale e sistemica (Gentilini 2011; Benagiano 2014; Donnez 2016) e delle alterazioni della contrattilità uterina (Aguilar 2010), descritti nei pazienti con endometriosi. Infatti, ci sono evidenze biologiche robuste che mostrano che l'endometrio di una paziente con endometriosi è differente da quello di una paziente non affetta per quanto concerne contenuto di cellule staminali, ormono-sensibilità, prolifera-

zione cellulare, adesione, invasività, angiogenesi e modulazione immunitaria (May 2011; Benagiano 2014; Vercellini 2014). Inoltre, tale endometrio è resistente all'azione del progesterone, un ormone che determina la decidualizzazione e modula i processi di infiammazione locale durante l'impianto (Burney 2007, Benagiano 2014).

5. Conclusioni

In conclusione, dal presente studio emerge che l'esecuzione di un taglio cesareo prima dell'intervento chirurgico per endometriosi sembra rappresentare un fattore di rischio per recidiva di malattia. Per quanto riguarda gli outcome riproduttivi e ostetrici precoci, l'intervento chirurgico non sembra impattare sul tasso di abortività. Le pazienti con anamnesi positiva per taglio cesareo potrebbero necessitare di un follow-up più stretto o mirato ai fini di identificare precocemente eventuali focolai di recidiva.

Bibliografia

- Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoj L, Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J. Endometr. Pelvic Pain Disord.* 2, 3–6 (2010).
- Adamson GD, Pasta DJ, Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil. Steril.*, 94: 1609-1615, 2010.
- Aguilar HN, Mitchell BF, Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update* 2010;16: 725–44.
- Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D, Kutz LA, MacCallum R, Courtney ME, Glaser R, Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:30–36.
- Andolf E, Thorsell M, Kallen K, Caesarean section and risk for endometriosis: a prospective cohort study of Swedish registries. *BJOG* 2013;120:1061–1065.
- Barnhart K, Dunsmoor-Ju R, Coutigaris C, Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 77: 1148, 2002.
- Baron JA, La Vecchia C, Levi F, The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162, 502–514 (1990).
- Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK et al, Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum. Reprod.*, 17: 426, 2002.
- Benagiano G, Brosens I, Habiba M, Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis, *Hum Reprod Update* 2014;20:386–402.
- Ben-Eliyahu S, Golan T, Harnessing the perioperative period to improve long-term cancer outcomes, *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1137–1138.
- Berlenda N, Somiglianza E, Viganò P, Vercellini P, Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin. Drug Saf.* Novembre 20, 2015.
- Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, Candiani M, Calia C, Vignali M, Effects of 3-month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Hum. Reprod.* 14(5), 1335–1337 (1999).

- Bilibio JP, Cunha-Filho JS, Serum Prolactin and CA-125 Levels as Biomarkers of Peritoneal Endometriosis, *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(1):96. doi: 10.1159/000441790.
- Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D, Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis, *Clin. Genet.* 91, 254–264 (2017).
- Bozdag G, Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers, *Womens Health* 11: 693-9, 2015.
- Brosens IA, Brosens JJ, Redefining endometriosis: is deep endometriosis a progressive disease? *Hum. Reprod.* 15: 1-3, 2000.
- Brosens I, Brosens JJ, Benagiano G, The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? *Reprod Biomed Online* 2012;24:496–502.
- Buck Louis GM et al., Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil. Steril.* 96, 360–365 (2011).
- Bulletti C et al., Vaginal parturition decreases recurrence of endometriosis, *Fertility and Sterility*, Vol. 94, 850-855, No. 3, August 2010.
- Bulun SF, Mechanisms of disease: endometriosis. *New Engl. J. Med.*, 360 (3): 268-279, 2009.
- Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, Lessey BA, Giudice LC, Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* 2007;148:3814–3826.
- Burney RO et al., MicroRNA expression profiling of eutopic secretory endometrium in women with versus without endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 15, 625–631 (2009).
- Calenda et al., Rischio di aborto spontaneo in una popolazione esposta alle emissioni da inceneritori per rifiuti solidi urbani, *Monitor*, 2010 (sito web: https://www.arpae.it/cms3/documenti/monitor/risultati/LP4az1_Aborti_spontanei.pdf).
- Cecaroni M, Bounous VE, Clarizia R, Mautone D, Mabrouk M, Recurrent Endometriosis: A Battle Against an Unknown Enemy, *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2019 Dec;24(6):464-474. doi:
- Cramer DW, The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA* 255, 1904–1908 (1986).

- De Ridder CM et al., Body fat mass, body fat distribution, and plasma hormones in early puberty in females. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70, 888–893 (1990).
- D'Hooghe TM, Hill JA, Endometriosis. In Berek J.S. (Ed.): *Berek and Novak's Gynecology*. 14^a ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007
- Dmowski WP, Immunologic aspects of endometriosis. 1st Congress Int. Soc. Gynecological Endocrinology, Parthenon, Carnforth, 1988.
- Donnez J, Nisolle M, Casanas Roux F, Morphology of the implant. In Shaw (Ed.): *Endometriosis*. Blackwell, Oxford, 1995.
- Donnez J, Squifflet J, Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum. Reprod.* 25, 1949–1958 (2010).
- Donnez J, Binda MM, Donnez O, Dolmans MM, Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril* 2016;106:1011–7.
- Eskenazi B, Warner ML, Epidemiology of endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 24, 235–258 (1997).
- Evers JLH, Patogenesi: perché le donne sviluppano l'endometriosi? In Venturini, Prefumo, Evers (Eds): *Endometriosi: dalla Ricerca di Base alla Clinica*. Parthenon, London, 1998.
- Farland LV et al., History of breast feeding and risk of incident endometriosis: prospective cohort study. *BMJ* 358, j3778 (2017).
- Farquhar C, Endometriosis. *BMJ*. 2007;334(7587): 249-253.
- Fedele L, Candiani GB et al., Endometriosi e dolore pelvico. *Atti Soc. It. Gin. Ost.*, 65, Taormina, 1988.
- Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borruto F, Dorta M, Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet. Gynecol.*, 91, 444, 1998.
- Fedele L, Zanonato G, Bianchi S et al., Dolore pelvico cronico. In Di Renzo G.C. (Ed.): *Ginecologia e Ostetricia*. vol. 2. Verduci Editore, Roma, 2006.
- Ferrero S, Alessandri F, Rocca A et al., Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil. Steril.* 104: 771-92, 2015.

- Fleming G, Seidman J, Lengyel F, Epithelial ovarian cancer. In Barakat R.R., Berchuck A., Markman M., Randall M.E. (Eds): *Gynecologic Oncology*. 6th ed. Lippincott, Williams e Wilkins, Philadelphia, 2013.
- Fritz MA, Speroff L, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th ed. Lippincott, Williams e Wilkins, Philadelphia, 2011.
- Gentilini D, Perino A, Vigano P, Chiodo I, Cucinella G, Vignali M, et al. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells in endometriosis identifies genes altered in nongynecologic chronic inflammatory diseases. *Hum Reprod* 2011;26:3109–17.
- Giudice LC, Lee KC, Endometriosis, *Lancet* 2004; 364: 1789–99
- Giudice LC, Endometriosis, *N Engl J Med* 2010; 362:2389-98.
- Groll M, Endometriosis and spontaneous abortion, *Fertil Steril* 1984;41:933–935.
- Gruppo Italiano Endometriosi: Epidemiologia dell'endometriosi. In Venturini, Prefumo, Evers (Eds): *Endometriosi: dalla Ricerca di Base alla Clinica*. Parthenon, London, 1998.
- Guo SW, Recurrence of endometriosis and its control, *Hum Reprod Update*. 2009;15:441–461.
- Guo SW, Zhang Q, Liu X, Social psychogenic stress promotes the development of endometriosis in mouse. *Reprod Biomed Online* . 2017;34:225–239.
- Guo SW, Martin DC, The perioperative period: a critical yet neglected time window for reducing the recurrence risk of endometriosis?, *Human Reproduction*, 1–8, 2019
- Harada T, Kubota T, Aso T, Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil. Steril.*, 78: 733, 2002.
- Harris HR et al., Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 1279–1284 (2015).
- Haydardedeoglu B, Zeyneloglu HB, The impact of endometriosis on fertility. *Womens Health* 11: 619-23, 2015.
- Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S, Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes, *Nat. Rev Clin Oncol* 2015;12:213–226.
- Hufnagel D, Li F, Cosar E et al, The role of stem cells in the etiology and pathophysiology of endometriosis. *Semin. Reprod. Med.* 35: 333-40, 2015.

- Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D et al., Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 7(4): CD001300, 2009.
- Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D et al., Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 20(1): CD001398, 2010.
- Janssen EB, Rijkers ACM, 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* 19, 570–582 (2013).
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E, on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group: ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.* 20: 2698, 2005.
- Kikuchi I, Takeuchi H, Kitade M, Shimanuki H, Kumakiri J, Kinoshita K, Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85: 1120–4.
- Kim SH, Chae HD, Kim LH, Kang BM, Update on the treatment of endometriosis, *Clin. Exp. Reprod. Med.*, 40: 55-59, 2013.
- Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS, Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br. J. Cancer* 110, 1878–1890 (2014).
- Konick PR, Martin D, Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis. In Shaw (Ed.): *Endometriosis*. Blackwell, Oxford, 1995.
- Kruitwagen RJPM, Poels LG, Willmsen W.N.P. et al.: Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil. Steril.*, 55: 297, 1991.
- Kvaskoff M et al., Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum. Reprod. Update* 21, 500–516 (2015).
- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN, Immunobiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 75, 1–10 (2001).
- Leeners B, Damaso F, Ochsenein-Kölble N, Farquhar C, The effect of pregnancy on endometriosis — facts or fiction? *Hum. Reprod. Update* 24, 290–299 (2018).

- Leibson CL et al., Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. *Fertil. Steril.* 82, 314–321 (2004).
- Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Tafi E, Racca A, Biscaldi E, Vellone VG, et al., Spontaneous fertility after expectant or surgical management of rectovaginal endometriosis in women with or without ovarian endometrioma: a retrospective analysis. *Fertil Steril* 2017;107:969–76.e5.
- Li XY, Chao XP, Leng JH, Zhang W, Zhang JJ, Dai Y, Shi JH, Jia SZ, Xu XX, Chen SK, Wu YS, Risk Factors for Postoperative Recurrence of Ovarian Endometriosis: Long-Term Follow-Up of 358 Women, *J Ovarian Res.* 2019 Aug 30;12(1):79.
- Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW, Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet. Gynecol.* 109(6), 1411–1420 (2007).
- Liu X, Long Q, Guo SW, Surgical History and the Risk of Endometriosis: A Hospital-Based Case-Control Study, *Reprod Sci.* 2016 Sep;23(9):1217-24
- Lobo RA, Endometriosis. In Katz VL, Lentz GM, Lobo AR, Gershenson DM (Eds.): *Comprehensive Gynecology*. 5a ed. Mosby, Philadelphia, 2007.
- Lobo RA, Endometriosis. In Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, Katz VL (Eds): *Comprehensive Gynecology*. Elsevier, Philadelphia, 2012.
- Long Q, Liu X, Qi Q, Guo SW, Chronic stress accelerates the development of endometriosis in mouse through adrenergic receptor beta2. *Hum Reprod* 2016b;31:2506–2519.
- Luisi S, Pinzanti S, Regini C et al., Serum markers for the noninvasive diagnosis of endometriosis. *Womens Health* 11: 603-10, 2015.
- Macer ML, Taylor HS, Endometriosis and Infertility: A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-Associated Infertility, *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec;39(4):535-49. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002.
- Marsh EE, Laufer MR, Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil. Steril.* 83, 758–760 (2005)
- May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM, Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update* 2011;17:637–653.

- Metzger DA, Olive DL, Stohs GF, Franklin RR, Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril* 1986;45:18 – 22.
- Missmer SA et al., Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 104, 965–974 (2004).
- Missmer SA, Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am. J. Epidemiol.* 160, 784–796 (2004).
- Missmer SA et al., A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum. Reprod.* 25, 1528–1535 (2010).
- Mozaffarian D et al., Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 606–612 (2004).
- Mu F et al. Association between endometriosis and hypercholesterolemia or hypertension novelty and significance. *Hypertension* 70, 59–65 (2017).
- Muzii L, Di Tuca C, Achilli E et al., Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, settembre 11, 2015.
- Naples JD, Batt RE, Sadigh H, Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981;57:509–512
- Nardo LG, Endometriosis: epidemiologia ed etiologia. In Di Renzo G.C. (Ed.): *Ginecologia e Ostetricia*. vol. 2. Verduci Editore, Roma, 2006.
- Neeman E, Zmora O, Ben-Eliyahu S, A new approach to reducing postsurgical cancer recurrence: perioperative targeting of catecholamines and prostaglandins. *Clin Cancer Res* 2012; 18:4895–4902.
- Nielsen NM, Jorgensen KT, Pedersen BV, Rostgaard K, Frisch M, The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Hum. Reprod.* 26, 1555–1559 (2011).
- Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD, Recurrence Patterns After Surgery in Patients With Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study, *J Clin Med.* 2020 Feb 11;9(2):496. doi: 10.3390/jcm9020496.

- Nnoaham KE et al., Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil. Steril.* 96, 366–373.e8 (2011).
- Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT, Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil. Steril.* 98, 702–712.e6 (2012).
- Nouri K, Ott J, Krupitz B, Huber JC, Wenzl R, Family incidence of endometriosis in first- second, and third-degree relatives: case-control study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:85.
- Nyholt DR et al., Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat. Genet.* 44, 1355–1359 (2012).
- Ohtake F, Fujii-Kuriyama Y, Kawajiri K, Kato S, Cross-talk of dioxin and estrogen receptor signals through the ubiquitin system. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 127, 102–107 (2011).
- Ozkan S, Murk W, Arici A, Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci.* 1127:92-100 (2008).
- Parazzini F, Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum. Reprod.* 19, 1755–1759 (2004).
- Peres LC et al., Racial/ethnic differences in the epidemiology of ovarian cancer: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Int. J. Epidemiol.* 47, 460–472 (2018).
- Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N, *Ginecologia e ostetricia (5 edizione)*, vol. 1, cap. 15, pp. 623-652, Società Editrice Universo, 2017
- Peterson CM et al., Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 208, 451.e1–451.e11 (2013).
- Pittaway DE, Vernon C, Fayeza JA, Spontaneous abortions in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988;50:711 – 715.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Endometriosis and infertility. *Fertil., Steril.*, 86: 5156-5180, 2006.
- Propst RM, Storti K, Barbieri RL, Endometriosis-back to basic with the physical examination. *Fertil. Steril.*, 71, 776, 1999.

- Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT, Henetics of endometriosis. *Womens Health* 11: 577-86, 2015.
- Rapkin AJ, Howe CN, Pelvic pain and dysmenorrhea. In Berek J.S. (ed.): *Berek and Novak's Gynecology*. 14a ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
- Rahmioglu N et al., Genome-wide enrichment analysis between endometriosis and obesity-related traits reveals novel susceptibility loci. *Hum. Mol. Genet.* 24, 1185–1199 (2015).
- Remorgida V, Ragni N, Ferrero S, Anserini P, Torelli P, Fulcheri E, The involvement of the interstitial Cajal cells and the enteric nervous system in bowel endometriosis. *Hum. Reprod.*, 20: 264, 2005.
- Rier SE et al., Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Sci.* 21, 433–441 (1993).
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists:ì, The investigation and management of endometriosis. Guidelines n. 24, London, RCOG Press, 2006.
- Sampson JA, Ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary) and implantation adenomas of endometrial type. *Boston Med Surg J* 1922; 186: 445–73.
- Sampson JA, Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obst Gynecol* 1927; 14: 442–69.
- Savaris AL, do Amaral VF, Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 158, 314–318 (2011).
- Schrager S, Falleroni J, Edgoose J, Evaluation and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician.* 2013 Jan 15;87(2):107-13.
- Shen F, Wang Y, Lu Y, Yuan L, Liu X, Guo SW, Immunoreactivity of progesterone receptor isoform B and nuclear factor kappa-B as biomarkers for recurrence of ovarian endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:486.e1–486.e10.
- Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM, Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil. Steril.* 106, 959–966 (2016).

- Sinaii N, High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum. Reprod.* 17, 2715–2724 (2002).
- Somigliana E, Viganò P, Parrazzini F et al., Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol. Oncol.*, 101: 331–341, 2006.
- Stephoe A, Hamer M, Chida Y, The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2007;21:901–912.
- Strauss JF, Barbieri RL, Yen and Yaffe's Reproductive Endocrinology. 6th ed. Elsevier, Philadelphia, 2009.
- 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.*, 25: 633–641, 2010.
- Struble J, Reid S, Bedriny MA, Adenomyosis: clinical review of challenging gynecologic condition. *J. Minim Invasive Gynecol.*, settembre 28, 2015.
- Sugama S, Conti B, Interleukin-18 and stress. *Brain Res Rev* 2008;58:85–95.
- Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H et al., Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 83: 908, 2005.
- Trabert B, Peters U, De Roos AJ, Scholes D, Holt VL, Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. *Br. J. Nutr.* 105, 459–467 (2010).
- Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC, Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):534.e1–6.
- Treloar SA et al., Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am. J. Hum. Genet.* 77, 365–376 (2005).
- Uimari O et al., Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis. *Hum. Reprod.* 32, 780–793 (2017).

- agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106(7), 672–677 (1999).
- Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG, Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006;21:2679–2685.
- Vercellini Berlanda N, Fedele L, Endometriosis. In Bolis G. (a cura di): *Manuale di Ginecologia e Ostetricia*, EdiSES, Napoli, 2011.
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L, Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:261–275.
- Vigano P, Corti L, Berlanda N, Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertil. Steril.* 104, 802–812 (2015).
- Von Rokitansky C, Ueber uterusdrusen-neubildung in uterus and ovarilsarcomen, *Z Ges Aerzte Wein* 1860; 37: 577–93.
- Walter AJ, Hentze JG, Magtibay PM et al., Endometriosis correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184: 1407, 2001.
- Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR, The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1983;39:656–660.
- Wu Y, Starzinski-Powitz, A. & Guo, S.-W. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, attenuates invasiveness and reactivates E-cadherin expression in immortalized endometriotic cells. *Reprod. Sci.* 14, 374–382 (2007).
- Wu MH, Lu CW, Chuang PC, Tsai SJ, Prostaglandin E2: the master of endometriosis? *Exp Biol Med* (Maywood) 2010;235:668–677.
- Yuan L, Shen F, Lu Y, Liu X, Guo SW, Cyclooxygenase-2 overexpression in ovarian endometriomas is associated with higher risk of . recurrence. *Fertil Steril* 2009;91:1303–1306.
- Zakhari A, Edwards D, Ryu M, Matelski JJ, Bougie O, Murji A, Dienogest And The Risk Of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review And Meta-Analysis, *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 May 16:S1553-4650(20)30238-7.

- Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH, What makes a good case–control study? *Hum. Reprod.* 17, 1415–1423 (2002).
- Zondervan KT et al., Significant evidence of one or more susceptibility loci for endometriosis with near-Mendelian inheritance on chromosome 7p 13–15. *Hum. Reprod.* 22, 717–728 (2006).
- Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P, Endometriosis, *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jul 19;4(1):9.
- Zondervan KT, Phil D, Becker CM, Missmer SA, Endometriosis, *N Engl J Med* 2020;382:1244-56.
- Zullo F et al., Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 108, 667–672.e5 (2017).