

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI

REALIZZATO DALLA FONDAZIONE CONFALONIERI RAGONESE
SU MANDATO SIGO, AOGOI, AGUI



SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA



DIRETTIVO SIGO

PRESIDENTE	Giovanni Scambia	
PAST PRESIDENT	Paolo Scollo	
VICE PRESIDENTE	Vito Trojano	
TESORIERE	Mario Massacesi	
CONSIGLIERI	Carmine Gigli	Roberto Jura
	Massimo Franchi	Anna Maria Paoletti
SEGRETARIO	Ettore Cicinelli	
PROBIVIRI	Giuseppe Canzone	Pantaleo Greco
	Alessandro Melani	Giovanna Maria Salerno
	Tullia Todros	



DIRETTIVO AOGOI

PRESIDENTE	Elsa Viora	
PAST PRESIDENT	Vito Trojano	
VICE PRESIDENTE (cooptato)	Ezio Bergamini	
VICE PRESIDENTE (cooptato)	Maria Giovanna Salerno	
SEGRETARIO NAZIONALE	Antonio Chiàntera	
VICE SEGRETARIO	Claudio Crescini	
TESORIERE	Carlo Maria Stigliano	
CONSIGLIERI	Luigi Alio	Gianfranco Jorizzo
	Maurizio Silvestri	
PRESIDENTE UFFICIO LEGALE	Pasquale Pirillo	



DIRETTIVO AGUI

PRESIDENTE	Nicola Colacurci	
PAST PRESIDENT	Massimo Moscarini †	
SEGRETARIO	Filippo Bellati	
TESORIERE	Mariavittoria Locci	
CONSIGLIERI	Salvatore Dessole	Giuliana Giunta
	Antonio Perino	Daniela Surico
PROBIVIRI	Domenico Arduini	Gaspere Carta
	Antonio Cianci	Giuseppe De Placido
	Nicola Rizzo	



DIRETTIVO FONDAZIONE

PRESIDENTE	Antonio Ragusa	
VICE PRESIDENTE	Claudio Crescini	
CONSIGLIERI	Cristofaro De Stefano	Fabio Parazzini
	Herbert Valenise	Emilio Stola
	Debora Balestreri	
SEGRETARI	Paola Veronese	Antonio Belpiede



PREFAZIONE

La **Fondazione Confalonieri Ragonese**, sebbene costituita da relativamente poco tempo (il 28 maggio del 1997) vanta al suo attivo la stesura di numerose Linee guida, Raccomandazioni e Protocolli, dapprima redatti in piena autonomia e, successivamente, sotto l'egida delle tre principali e più rappresentative società scientifiche della Ginecologia Italiana: SIGO, AOGOI e AGUI.

L'obiettivo della Fondazione è quello di proseguire e approfondire questa attività, così preziosa per i ginecologi italiani. Continueremo nell'opera di redigere: "dichiarazioni, opinioni, Linee guida e documenti, che esprimono la posizione delle nostre società scientifiche su argomenti di attualità in campo medico – scientifico, orientati a fornire un'indicazione per il presente, ma anche un orientamento per le procedure future. Cercheremo di conciliare la personalizzazione della Cura, con l'aiuto che possono darci le linee comuni di indirizzo. Il rispetto delle Linee guida potrebbe essere visto come un modo indiretto per limitare la libertà di decisione del medico quando cerca di personalizzare la cura. La 'Cura' infatti è in definitiva una prestazione squisitamente personale e non standardizzabile, come la responsabilità penale, essa si estrinseca dentro un rapporto esclusivo e non appiattibile dentro parametri definiti, se non a grandi linee. E queste "grandi linee" dovrebbero essere appunto le Linee guida, le Raccomandazioni e le buone pratiche, redatte e certificate dalla Fondazione.

L'auspicio è quello di lavorare insieme per migliorare il già elevato standard di lavoro della Ginecologia italiana.

In accordo con la terminologia adottata dalla comunità scientifica internazionale, la produzione documentale della Fondazione sarà costituita da:

1. **Raccomandazioni:** elaborazioni di informazioni scientifiche, per assistere medici e pazienti, nelle decisioni che riguardano le modalità di assistenza appropriate in specifiche condizioni cliniche.
2. **Dichiarazioni:** indicazioni per la buona pratica clinica su temi che verranno sollevati dalle Società Scientifiche e che dovranno tenere conto di una loro immediata applicabilità ai contesti lavorativi. Esprimono il consenso dei partecipanti al gruppo di studio intorno ad una posizione comune.
3. **Opinioni:** documenti che esprimono la posizione di SIGO-AOGOI-AGUI su argomenti di attualità in campo scientifico, orientati a fornire un'indicazione per il presente ma anche un orientamento per le procedure future.
4. **Linee Guida:** risultato di un lavoro collettivo di esame su specifiche condizioni cliniche, allo scopo di fornire al professionista Raccomandazioni sul processo decisionale. Esse, per definizione, non sono vincolanti, devono piuttosto, attraverso la revisione sistematica della letteratura, fornire un supporto a scelte che comunque tengano conto delle necessità della paziente, delle risorse disponibili e degli elementi di contesto locale che ne possono condizionare l'applicazione.

Il Presidente
Antonio Ragusa

ESTENSORI

Mauro Busacca
Massimo Candiani
Elisabetta Coccia
Vito Chiàntera
Cristofaro De Stefano
Alessandra Di Giovanni
Caterina Exacoustos
Stefano Guerriero
Lucia Lazzeri
Stefano Luisi
Mario Malzoni
Salvo Micallef
Fabio Parazzini
Valentino Remorgida
Renato Seracchioli
Flavia Sorbi
Michele Vignali
Errico Zupi

FACILITATORE

Felice Petraglia

REVISORI

Giovanni Scambia
Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia
Elsa Viora
Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri
Italiani
Nicola Colacurci
Associazione Ginecologi Universitari Italiani



INDICE

1. Abbreviazioni	5
2. Premessa	6
3. Sommario della Raccomandazioni	9
4. Introduzione	12
5. Endometriosi ovarica	13
5.1 Diagnosi	13
5.1.1 Ruolo della ecografia e delle altre tecniche di imaging	13
5.1.2 Criteri diagnostici	13
5.2 Terapia medica	14
5.2.1 Terapia medica in alternativa all'intervento chirurgico	14
5.2.2 Terapia medica per ridurre il rischio di recidiva della lesione ovarica dopo intervento chirurgico	15
5.2.3 Terapia medica nel controllo del dolore in presenza di endometriosi ovarica	16
5.2.4 Terapia medica nella adolescente	17
5.3 Terapia chirurgica	17
5.3.1 Ruolo della terapia chirurgica nel trattamento dell'endometrioma	17
5.3.2 Modalità chirurgiche nel trattamento dell'endometrioma	17
5.3.3 Effetto della chirurgia sulla riserva ovarica	18
5.4 Approccio alla paziente infertile	19
5.4.1 Ruolo dell'endometrioma come causa di infertilità	19
5.4.2 Trattamento chirurgico prima di ART	19
6. Endometriosi superficiale e profonda	23
6.1 Diagnosi	23
6.1.1 Ruolo della ecografia e delle altre tecniche di imaging	23
6.1.2 Criteri diagnostici ecografici	23
6.2 Terapia medica	25
6.2.1 Terapia medica nella prevenzione e terapia della sindrome algica	25
6.2.2 Efficacia comparativa dei trattamenti medici dell'endometriosi	26
6.3 Terapia chirurgica	26
6.3.1 Obiettivo della chirurgia	26
6.3.2 Tecnica chirurgica	27
6.4 Approccio alla paziente infertile	27
6.4.1 Ruolo dell'endometriosi superficiale e profonda come causa di infertilità	27
6.4.2 Trattamento chirurgico prima di ART	28
7. Endometriosi in sedi atipiche	29
7.1 Diagnosi	29
7.1.1 Ruolo della ecografia e delle altre tecniche di imaging	29

7.2	Terapia medica	30
7.2.1	Terapia medica nella differenti sedi	30
7.3	Terapia chirurgica	30
7.3.1	Obbiettivo ed efficacia della chirurgia e tecniche chirurgiche nelle differenti sedi	30
Allegato 1 - Temi clinici		33

1. ABBREVIAZIONI

AGUI	Associazione Ginecologi Universitari Italiani
AMH	ormone antimuelleriano
ART	tecniche di riproduzione assistita
CO	contraccettivi orali combinati
CPR	clinical pregnancy rate
DIE	deep infiltrating endometriosis
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
GISE	Gruppo italiano studio endometriosi
ISS	Istituto superiore di Sanità
LUS	legamenti utero sacrali
NETA	noretisteroneacetato
PMA	procreazione medicalmente assistita
PNLG	programma Nazionale per le Linee Guida
SRV	setto retto vaginale
TVS	ecografia transvaginale

2. PREMESSA

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

Numerose società scientifiche hanno prodotto, negli ultimi anni, Linee Guida/Documenti di Consenso o Raccomandazioni per il trattamento dell'endometriosi¹⁻⁸. In Italia sono state prodotte delle Linee Guida per il trattamento della malattia endometriosica pelvica alla fine degli anni '90, utilizzando il metodo Delfi Linee Guida del Gruppo Italiano di Studio sull'Endometriosi (GISE). Molte Raccomandazioni/Linee Guida pubblicate sono analoghe tra loro e senza particolari cambiamenti nel corso degli anni, un aspetto che indica la carenza di studi recenti di elevata qualità ed innovativi. Tuttavia, lo scenario terapeutico è in parte cambiato negli ultimi anni, in seguito all'introduzione di nuove molecole, ma anche di metodologie diagnostiche; permangono quindi diverse aree di incertezza e controversie. Obiettivo di questo documento è fornire ai ginecologi italiani uno strumento utile nella scelta dei percorsi diagnostici e terapeutici, il più possibile completo ed esaustivo, basato su prove di evidenza aggiornate.

L'elaborazione di Raccomandazioni rappresenta un'attività complessa dal punto di vista metodologico, che richiede ampie competenze tecniche. Il supporto metodologico su cui si basano le Raccomandazioni sono le revisioni sistematiche. Oggi, tuttavia, la priorità non è tanto l'elaborazione *de novo* di revisioni sistematiche, quanto piuttosto l'acquisizione delle capacità critiche necessarie a valutare in che misura le revisioni sistematiche, o le

pre-esistenti Linee Guida/Raccomandazioni prodotte in Italia o in altre nazioni, siano sufficientemente valide dal punto di vista scientifico da essere prese in considerazione per una loro applicazione nella realtà italiana. In conformità a queste considerazioni, la produzione delle presenti Raccomandazioni ha previsto le seguenti fasi operative:

- Identificazione degli esperti estensori da parte delle tre società scientifiche SIGO, AOGOI, AGUI.
- Identificazione delle revisioni sistematiche e delle Linee Guida più recenti pubblicate sul tema.
- Definizione delle Raccomandazioni da parte dei singoli estensori attraverso la risposta ai temi clinici identificati.
- Definizione del *grading* delle Raccomandazioni da parte del gruppo di esperti estensori.
- Formulazione di temi clinici (v. Allegato 1) che si ritrovano nello sviluppo della raccomandazione.

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

Il *grading* è definito in accordo ai criteri suggeriti dal Manuale metodologico del Sistema nazionale Linee Guida (Tab. 1).⁹

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

Tabella 1. Livelli di Evidenza e Forza delle Raccomandazioni-Grading. Tratto da: ISS-PNLG 20049

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

Le Raccomandazioni approvate a maggioranza dal Gruppo degli Estensori è stato rivisto dai Revisori indicati dalle tre Società Scientifiche. Infine, al termine del processo di produzione delle presenti Raccomandazioni, esse sono state sottoposte a revisione pubblica da parte di tutti i soci SIGO, AOGO, AGUI. Sei soci hanno inviato i loro commenti, che sono stati considerati dal coordinatore per la preparazione della versione finale delle presenti Raccomandazioni.

Chi ha elaborato queste Raccomandazioni?

Queste Raccomandazioni sono state elaborate da un gruppo di professionisti esperti nel setto-

re (Estensori) identificati dalle Società Scientifiche SIGO, AOGO, AGUI con il supporto organizzativo di Fondazione Confalonieri Ragonese.

Destinatari

Le presenti Raccomandazioni sono rivolte a tutti i professionisti impegnati nella diagnosi e cura della endometriosi.

Bibliografia

1. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014; 29:400-12.
2. Johnson NP, et al. Consensus on current management of endometriosis. Human Reproduction. 2013; 28 (6): 1552-1568.

3. Leyland N, et al. SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32 (7 Suppl 2):S1-32.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(3):591-8.
5. The American Society of Reproductive Medicine (ASRM). (http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Educational_Bulletins/endometriosis_and_infertility). 2012.
6. The Society of Obstetrics and Gynecology of Canada (SOGS). <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui244CPG1007E.pdf>. 2010.
7. The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline.aspx>. 2014.
8. Ulrich U, et al. National German Guideline (S2k)-Guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2014; 74(12), 1104-1118.
9. Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG). Manuale metodologico. Come produrre, diffondere, aggiornare le Raccomandazioni nella pratica clinica. 2002 (rev 2004).

3. SOMMARIO DELLE RACCOMANDAZIONI

ENDOMETRIOSI OVARICA

- L'esame ecografico transvaginale (TVS) rappresenta, ad oggi, la tecnica diagnostica di prima scelta nello studio dell'endometriosi ovarica (V A).
- L'analisi *color/power Doppler* flussimetrica delle cisti endometrioidiche può essere utile nella diagnosi differenziale con altri tipi di formazioni annessiali, es. corpo luteo endo-emorragico, tumori maligni e borderline (V B).
- L'uso della terapia medica per il controllo della endometriosi (cisti endometrioidica) ovarica può essere considerato in lesioni di dimensioni limitate, ma non abbiamo dati che permettano di considerare tale trattamento come efficace nel lungo periodo (V B).
- La terapia medica con progestinici da soli (I A) od in associazione (III A), può essere proposta alle pazienti con sintomatologia algica e in attesa di chirurgia, con lo scopo di ridurre il dolore prima dell'intervento, ma non con lo scopo di migliorare gli esiti chirurgici (I A).
- Dopo cistectomia, nelle donne operate di endometrioma, si raccomanda la prescrizione di una terapia ormonale con progestinico (I A).
- La scelta del trattamento post-chirurgico deve basarsi sui desideri di fertilità, le preferenze della paziente, sui costi, sull'accettabilità e sul profilo di tollerabilità (VI B).
- Non v'è differenza in termini di riduzione delle recidive tra i diversi progestinici utilizzati nelle formulazioni estroprogestiniche (II A).
- I trattamenti più efficaci sono i progestinici da soli od in associazione agli estrogeni (III A).
- Nelle adolescenti la terapia di prima linea è costituita dai COC (VI B).
- Il trattamento chirurgico trova indicazione nel caso in cui la cisti diventi sintomatica oppure aumenti di dimensioni (VI B).
- L'enucleazione di endometriomi con diametro superiore a 3 cm migliora l'esito riproduttivo, se confrontato con la tecnica di diatermocoagulazione della capsula dell'endometrioma o il drenaggio della cisti (II A).
- L'enucleazione chirurgica è migliore rispetto alle tecniche di ablazione o drenaggio anche in termini di tassi di recidiva (II A).
- Non vi sono evidenze di un differente effetto delle varie tecniche chirurgiche sulla riserva ovarica (V A).
- L'endometriosi va sempre considerata in presenza di infertilità (III A).
- Nella valutazione del trattamento chirurgico dell'endometrioma ovarico, nell'ottica di un trattamento IVF/ICSI, ogni caso deve essere valutato individualmente, in quanto l'intervento chirurgico potenzialmente riduce la riserva ovarica, influenzando, indirettamente, il successo della IVF/ICSI (VI C).

TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI SUPERFICIALE E PROFONDA

- L'ecografia rappresenta il primo approccio alla diagnostica della endometriosi peritoneale (V A).
- La valutazione accurata dell'endometriosi pelvica profonda prevede l'identificazione e descrizione di eventuali noduli endometriosici infiltranti a carico del compartimento pelvico anteriore (vescica, parametrio anteriore), laterale (paracervice laterale, paracolpo/pararetto, uretere) e posteriore (*torus* uterino e legamenti utero sacrali/LUS, setto retto vaginale/SRV, fornice vaginale posteriore, retto-sigma) (V B).
- L'attuazione di alcune semplici manovre (*sliding sign*) consente di identificare pazienti a rischio di endometriosi profonda da indirizzare ad eventuale approfondimento diagnostico dedicato (V B).
- Le terapie mediche sono efficaci solo per la durata del loro uso ed i sintomi spesso si ripetono sulla cessazione del trattamento (I A).
- I trattamenti più efficaci nella riduzione di dismenorrea, dispareunia, dischezia e dolore pelvico cronico sono i progestinici da soli (I A).
- Il trattamento con estroprogestinici è efficace nella dismenorrea ma non del dolore pelvico cronico (I A).
- In presenza di sintomatologia algica nonostante trattamento ormonale può essere associato l'uso di antidolorifici/antiinfiammatori (paracetamolo, FANS) (VI B).
- La laparoscopia è il gold standard nel trattamento chirurgico dell'endometriosi peritoneale (V B).
- Ripetute chirurgie andrebbero evitate, in considerazione della possibile formazione di aderenze addomino-pelviche (III D).
- Laddove perseguibile, deve essere scelta l'escissione chirurgica dei focolai endometriosici (III B).
- La rimozione chirurgica laparoscopica di endometriosi (attraverso sia l'asportazione o ablazione di endometriosi o entrambi) è un efficace approccio di prima linea per il trattamento del dolore associato a endometriosi (III B).
- La asportazione chirurgica dovrebbe procedere solo sulla base di processi decisionali condivisi con la paziente (VI B).
- Va evitata ove possibile una seconda o terza chirurgia (III B).
- In corso di laparoscopia/laparotomia in presenza di endometriosi sintomatica è indicato la rimozione della lesione (VI B).
- Deve essere sempre offerta una completa valutazione di coppia, tenendo conto non solo dell'endometriosi come causa di infertilità, ma anche di eventuali patologie concomitanti (es. infertilità maschile) (III A).
- Non vi sono dati sufficienti per poter definire l'indicazione alla chirurgia prima di ART nelle donne con endometriosi profonda (VI B).
- Dopo l'intervento chirurgico, se la paziente non giunge al concepimento dopo 6 mesi di tentativi, è consigliato passare a IVF (IV B).

ENDOMETRIOSI IN SEDI ATIPICHE

- Tecniche ecografiche associate all'impiego di soluzione fisiologica o mezzi di contrasto dedicati cavitari, sono da considerare eventualmente complementari alla valutazione ecografica di base (V B).
- La terapia ormonale medica a lungo termine ha un ruolo nel controllo della sintomatologia dolorosa e della progressione delle lesioni nelle donne con endometriosi profonda (I A).
- Progestinici sono considerati farmaci di prima scelta (I A).
- Indicazioni assolute all'intervento chirurgico sono: fallimento della terapia medica, ostruzione intestinale, idroureteronefrosi (V B).
- La scelta della metodica operatoria va effettuata sulla base dell'estensione anatomica della malattia e della sintomatologia clinica (V B).
- Approcci chirurgici conservativi (ad es. resezione del solo nodulo, sua coagulazione e ablazione) vanno considerati in casi selezionati (IV C).
- Dopo l'intervento chirurgico è consigliata la terapia ormonale in continua (II AB).

4. INTRODUZIONE

L'endometriosi si riscontra nel 10% circa delle donne in età fertile¹. È una malattia benigna cronica e ricorrente, caratterizzata dalla presenza e dalla proliferazione di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina. Il tessuto endometrioso è estrogeno-dipendente e va incontro a processi infiammatori acuti e cronici che coinvolgono diversi organi, non solo pelvici. L'ormono-dipendenza giustifica la regressione della malattia endometriosa con la menopausa o negli stati di amenorrea.

La patologia ha un impatto notevole sulla qualità di vita, sia per l'aspetto sintomatologico (dismenorrea, dispareunia, dolore pelvico cronico, disuria, dischezia), sia per il potenziale impatto negativo sulla fertilità¹.

La malattia endometriosa si differenzia, a seconda della sede in¹:

- Lesioni ovariche
- Lesioni peritoneali superficiali
- Lesioni peritoneali profonde

In molti casi i tipi di lesione possono coesistere,

tuttavia tale suddivisione è utile per l'orientamento diagnostico e terapeutico.

Le presenti Linee di Indirizzo contengono le Raccomandazioni in relazione alla sede della lesione.

Trattandosi di una condizione cronica e progressiva, l'endometriosi richiede una gestione a lungo termine, ed è pertanto importante considerare, nelle scelte diagnostico-terapeutiche, le caratteristiche e le esigenze di ogni singola paziente, il profilo di tollerabilità e sicurezza nel lungo termine, oltre alla sua efficacia clinica. Nella scelta del trattamento si deve tenere in considerazione altresì l'età della donna e il relativo potenziale di fertilità. In assenza di studi che identifichino il miglior trattamento, è importante che la donna sia coinvolta nelle decisioni cliniche e pertanto in grado di compiere una scelta informata e consapevole.

Bibliografia

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



5. ENDOMETRIOSI OVARICA

L'ovaio è l'organo più colpito da endometriosi. Nel 30-50% dei casi compare bilateralmente: l'ovaio si presenta ingrandito per la presenza della *cisti endometriosa*, che contiene materiale piceo, con sangue e istiociti carichi di emosiderina. La parte della cisti è rivestita da endometrio, rivestito a sua volta da parenchima ovarico, più o meno assottigliato a seconda del volume della cisti¹. L'endometriosi ovarica comprende localizzazioni ovariche superficiali puntiformi (massimo 5 mm), o più profonde, di volume variabile, da alcuni centimetri fino a 10-15 cm, le cosiddette "*cisti cioccolato*"¹.

5.1 Diagnosi

5.1.1 Ruolo dell'ecografia

L'esame ecografico transvaginale (TVS) rappresenta, ad oggi, la tecnica diagnostica di prima scelta nello studio dell'endometriosi ovarica. L'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale riportata in letteratura per il riconoscimento degli endometriomi ovarici è molto elevata^{2,3}.

Raccomandazione

- **L'esame ecografico transvaginale (TVS) rappresenta ad oggi, la tecnica diagnostica di prima scelta nello studio dell'endometriosi ovarica (V A).**

5.1.2 Criteri diagnostici

L'endometrioma tipico si presenta come una formazione cistica uniloculare rotondeggiante o ovoidale con pareti spesse, regolari e contenuto ipoecogeno omogeneo, definito "*a vetro smerigliato*" (cisti a contenuto fluido-denso omogeneo), priva di setti, con scarsa vascolarizzazione periferica e assenza di vascolarizzazione centrale². L'endometrioma può presentare talvolta al suo interno setti scarsamen-

te vascolarizzati, oppure può presentarsi come una cisti fluido-densa con livello iperecogeno interno e con scarsa vascolarizzazione pericistica. Le aree interne iperecogene, che possono conferire all'endometrioma un aspetto atipico, sono rappresentate da coaguli organizzati o addensamenti di fibrina, talora non mobilizzabili, a differenza del coagulo osservabile in formazione cistica emorragica di recente formazione, e non presentano flusso vascolare all'esame con *Power Doppler*. L'analisi *color/power Doppler* flussimetrica delle cisti endometriosiche può essere utile nella diagnosi differenziale con altri tipi di formazioni annessiali (corpo luteo endo-emorragico, tumori maligni e *borderline*)³. Gli endometriomi sono frequentemente associati alla presenza di aderenze pelviche, talora tenaci, e ad altre lesioni endometriosiche profonde. La percentuale di questa associazione varia dal 20 all'80%. In presenza di endometriomi bilaterali le due ovaie possono tendere a prolapsare ed aderire posteriormente all'utero nel cavo di *Douglas*, determinando un quadro ecografico caratteristico definito "*kissing ovaries sign*", verosimilmente suggestivo di endometriosi pelvica avanzata, con concomitante coinvolgimento intestinale della malattia (20%) ed interessamento tubarico (90%)⁴. Nonostante le caratteristiche ecografiche dell'endometrioma ovarico permettano di porre diagnosi con elevata accuratezza diagnostica, è importante sottolineare come i criteri ecografici possano differire quando la cisti endometriosa viene riscontrata in epoca post-menopausale. L'endometrioma in post-menopausa può presentarsi più frequentemente come cisti multiloculare solida, con presenza di aree anecogene fluide interne o aree ad ecogenicità mista; a causa di questo differente ed eterogeneo pattern ecografico, l'endometrioma in post-menopausa può mimare una neoplasia maligna o *borderline*⁵. Oltre ai cambiamenti

che subisce in post-menopausa, il pattern ecografico dell'endometrioma si modifica anche durante la gravidanza. È infatti documentato in letteratura come l'endometrioma vada incontro ad un fenomeno definito decidualizzazione gravidica, potendo apparire come una formazione cistica uniloculare o multiloculare (generalmente 2-4 concamerazioni), a contenuto interno "a vetro smerigliato" con presenza di papille interne generalmente a superficie liscia, con presenza di vascolarizzazione al *Power Doppler*. In questi casi, un'anamnesi positiva per presenza di endometrioma prima della gravidanza può facilitare una diagnosi corretta e minimizzare il rischio di chirurgia non necessaria⁶.

I tumori borderline e i carcinomi che possono derivare o essere associati ad un endometrioma (più frequentemente istotipi endometriode e a cellule chiare), mostrano caratteristiche ecografiche tipiche delle formazioni non benigne, soprattutto la presenza nel contesto della formazione cistica di tessuto solido e/o papille interne, spesso vascolarizzati all'esame *Power Doppler*⁷. La presenza di un endometrioma con aspetto tipico, associato però a più fattori di rischio (familiarità per tumori maligni, menopausa, infertilità, cisti di lunga presenza), pongono indicazioni per un attento *follow-up* ecografico della formazione cistica, con eventuale rimozione chirurgica per diagnosi istologica in caso di sospetto evolutivo⁸.

In presenza di un endometrioma è importante effettuare la valutazione di eventuali aderenze pelviche e la ricerca di lesioni endometriosiche profonde e di adenomiosi in modo da poter accertare la presenza, localizzazione ed estensione della malattia in tutta la pelvi per un'adeguata gestione della paziente⁹.

Raccomandazione

- **L'analisi *color/power Doppler* flussimetrica delle cisti endometriosiche può essere utile nella diagnosi differenziale con altri tipi di for-**

mazioni annessiali, es. corpo luteo endo-emorragico, tumori maligni e borderline (V B).

5.2 Terapia medica

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

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

5.2.1 Terapia medica in alternativa all'intervento chirurgico

L'approccio all'endometrioma dipende prevalentemente dai sintomi e dal desiderio di prole della paziente. Le opzioni includono: l'approccio "wait and see" (osservazione senza trattamento), la terapia medica o chirurgica e le tecniche di procreazione assistita. In una revisione della letteratura è stato valutato il trattamento pre e post operatorio in relazione al diametro delle cisti, al dolore e all'infertilità¹⁰. Riguardo alla terapia pre-operatoria sono stati inclusi due studi: in entrambi si è riscontrata una differenza nelle dimensioni dell'endometrioma di 1-2 cm tra il gruppo con trattamento, rispetto a quello senza trattamento, ma non v'era evidenza di un reale beneficio della terapia¹⁰. In una recente metanalisi, condotta sulla terapia con contraccettivi orali combinati (COC), somministrati in modo ciclico *versus* non ciclico, non è stata evidenziata alcuna riduzione significativa dell'endometrioma prima del trattamento chirurgico sugli esiti post-operatori¹¹. L'efficacia dei progestinici nell'endometriosi ovarica è stata oggetto di studio negli ultimi anni¹²⁻¹⁴. Uno studio multicentrico randomizzato ha valutato l'efficacia della somministrazione di dienogest in 187 donne, riscontrando una riduzione statisticamente significativa nelle dimensioni delle cisti¹⁴.



La terapia con agonisti del GnRH, o con danazolo, pur ugualmente efficace, è da considerarsi come trattamento di seconda linea a causa degli effetti indesiderati¹⁵⁻¹⁸. La terapia medica deve essere intesa come sintomatica e non citoriduttiva, poiché le lesioni non scompaiono e per qualsiasi durata della terapia riprendono la loro attività metabolica alla sua sospensione¹⁹⁻²⁰.

Raccomandazioni

- **L'uso della terapia medica per il controllo dell'endometriosi (cisti endometriosa) ovarica può essere considerato in lesioni di dimensioni limitate, ma non abbiamo dati che permettano di considerare tale trattamento come efficace nel lungo periodo (V B).**
- **La terapia medica con progestinici da soli (I A) od in associazione (III A), può essere proposta alle pazienti con sintomatologia algica e in attesa di chirurgia, con lo scopo di ridurre il dolore prima dell'intervento, ma non con lo scopo di migliorare gli esiti chirurgici (I A).**

5.2.2 Terapia medica per ridurre il rischio di recidiva della lesione ovarica dopo intervento chirurgico

La chirurgia dell'endometriosi è gravata da un alto tasso di recidiva. Nel trattamento conservativo dell'endometrioma, il rischio di ricomparsa della lesione ovarica è di circa il 10%/anno per i primi cinque anni²¹. Essendo la chirurgia citoriduttiva e non curativa, è gravata da notevole impatto sulla funzionalità ovarica e quindi sulle *chance* riproduttive della paziente; risulta pertanto doveroso adottare un atteggiamento clinico conservativo, rivolto a prevenire ripetute aggressioni chirurgiche, soprattutto nelle pazienti giovani e desiderose di preservare la fertilità^{22,23}.

La terapia medica dopo un intervento chirurgico per endometriosi ha l'obiettivo di ridurre il rischio di

recidive nel lungo termine, definite come ricomparsa della sintomatologia o della lesione dopo 12-24 mesi dall'intervento. Vi sono numerose evidenze di letteratura a sostegno dell'utilizzo post-chirurgico dei contraccettivi combinati orali (COC) per la prevenzione delle recidive dell'endometriosi ovarica. Uno studio prospettico randomizzato controllato²⁴, è stato condotto su donne sottoposte ad enucleazione laparoscopica di endometrioma e successivamente suddivise in tre gruppi:

- 1) *non trattate*
- 2) *trattate con contraccettivo orale monofasico a bassa dose per 24 mesi in regime ciclico*
- 3) *trattate con contraccettivo orale monofasico a bassa dose per 24 mesi in regime continuo.*

Nei due anni di *follow-up* sono stati valutati: la ricomparsa dell'endometrioma, le dimensioni e il tasso di crescita della lesione recidivante. Il tasso di recidiva è risultato significativamente più basso nelle pazienti trattate, sia in regime ciclico (14,7%) che continuativo (8,2%), rispetto alle non trattate (29%), con un "*recurrence-free survival*" significativamente più basso nelle pazienti che non avevano assunto COC. Nei casi di recidiva nelle pazienti trattate, con entrambi i regimi di somministrazione, dimensioni e crescita delle lesioni risultavano, comunque, significativamente inferiori rispetto alle pazienti non trattate. Non sono state evidenziate differenze significative tra il regime in continua e quello ciclico²⁴.

La pari efficacia dei regimi ciclico e continuo nella prevenzione della recidiva dell'endometriosi ovarica è stata confermata da un altro studio prospettico randomizzato, che ha evidenziato però maggiori effetti indesiderati e abbandono della terapia nelle pazienti trattate con regime continuo¹¹. Uno studio randomizzato controllato ha dimostrato come l'efficacia del COC nella prevenzione delle recidive sia indipendente dal progestinico²⁵. I tre regimi valutati, con differenti progestinici (desogestrel, gestodene e dienogest), non hanno mostrato differenze

significative (26,5%, 31,8%, 20,5%). Il tasso di ricorrenza delle pazienti non trattate (74,7%) risultava comunque significativamente più alto rispetto alle pazienti inserite in qualsiasi gruppo di trattamento estroprogestinico²⁵. Uno studio di coorte retrospettivo²⁶ ha dimostrato che il tasso di recidiva nelle pazienti trattate con dienogest, per cinque anni dopo l'intervento chirurgico per endometriosi ovarica, risultava significativamente inferiore rispetto alle pazienti di controllo non trattate (69% vs. 4%; OR=0,09; 95% CI=0,03–0,26; P<0,0001). Lo studio ha evidenziato altresì, nelle pazienti trattate a lungo termine, una frequenza di metrorraggia pari al 20%, con anemizzazione (4%), depressione (2,6%) e decremento della densità minerale ossea (4%), tali condizioni non hanno tuttavia richiesto l'interruzione della terapia²⁶.

Raccomandazioni

- **Dopo cistectomia, nelle donne operate di endometrioma, si raccomanda la prescrizione di una terapia ormonale con progestinico (I A).**
- **La scelta del trattamento post-chirurgico deve basarsi sui desideri di fertilità, le preferenze della paziente, sui costi, sull'accettabilità e sul profilo di tollerabilità (VI B).**
- **Non v'è differenza in termine di riduzione delle recidive tra i diversi progestinici utilizzati nelle formulazioni estroprogestiniche (II A).**

5.2.3 Terapia medica nel controllo del dolore in presenza di endometriosi ovarica

In caso di presenza di sintomatologia algica, l'approccio alla terapia medica nelle pazienti affette da endometriosi ovarica è simile a quello che si attua in presenza di endometriosi superficiale o profonda. I progestinici vanno considerati come trattamento di prima scelta in presenza di sintomatologia algica, in

monoterapia, oppure, in presenza di una necessità contraccettiva, in associazione con estrogeni²⁷. Studi randomizzati controllati hanno paragonato l'efficacia di progestinici, estroprogestinici e analoghi del GnRh nel trattamento della sintomatologia algica associata all'endometriosi. In uno studio di confronto tra linestrenolo e leuprorelina, si è osservata una maggior frequenza di effetti indesiderati nel gruppo con il GnRh agonista leuprorelina²⁸; dopo 6 mesi di trattamento, nel gruppo con linestrenolo si è osservata una riduzione della dismenorrea nel 50% delle pazienti e del dolore pelvico cronico nel 59%, rispetto all'85 e 69% nel gruppo con leuprorelina. In uno studio di confronto tra dienogest e leuprorelina *depot* somministrata mensilmente, si è osservata una riduzione della sintomatologia algica simile nei due gruppi, evidenziando una maggior tollerabilità di dienogest²⁹. In uno studio più recente³⁰, di confronto tra un COC a base di etinilestradiolo/norestisterone (35 µg/1mg/die) e leuprorelina *depot* (11,25 mg ogni 2 settimane) in associazione a 5 mg di noretisterone/die, si è osservata, in entrambi i gruppi, una riduzione della sintomatologia algica. Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati^{12,31} hanno concluso che i trattamenti con GnRH analoghi, progestinici, contraccettivi combinati, sono ugualmente efficaci nel controllo della sintomatologia algica associata all'endometriosi. Gli studi hanno evidenziato che il dienogest (2 mg/die) è una terapia efficace, superiore al placebo, nel controllo della sintomatologia algica nelle pazienti affette da endometriosi. Il desonorgestrel ha mostrato gli stessi risultati degli analoghi del GnRH nel controllo del dolore pelvico e in tutti gli altri sintomi correlati all'endometriosi, anche se non ci sono studi di confronto tra desonorgestrel e altri composti progestinici o estroprogestinici, utilizzati come terapia di prima linea nel controllo della sintomatologia algica associata all'endometriosi.

Raccomandazione

- I trattamenti più efficaci sono i progestinici da soli od in associazione agli estrogeni (III A).

5.2.4 Terapia medica nell'adolescente

Per quanto riguarda la terapia medica delle pazienti in età adolescenziale con endometriosi ovarica, si fa riferimento alle Linee Guida per le donne adulte per estrapolazione, in mancanza di dati specifici, basandosi sull'opinione degli esperti³². Come trattamento di prima linea sono indicati COC, sia con schema ciclico che continuo, associati agli antinfiammatori non steroidei. Qualora le terapie di prima linea non si dimostrassero efficaci, si può pensare a una terapia di seconda linea, dal momento che, tenuto conto dell'età e degli effetti indesiderati, tutte le terapie disponibili per l'endometriosi nelle donne adulte possono essere utilizzate anche nelle adolescenti.

La terapia con agonisti del GnRH viene considerata da molti Autori inadeguata alle adolescenti, a causa dell'effetto che potrebbe avere sulla crescita ossea: nelle linee guida ESHRE del 2013, si legge che i clinici dovrebbero usare con cautela tale terapia dal momento che le adolescenti potrebbero non avere ancora raggiunto la massima densità ossea^{33,34}.

Raccomandazione

- Nelle adolescenti la terapia di prima linea è costituita dai COC (VI B).

5.3 Terapia chirurgica

5.3.1 Ruolo della terapia chirurgica nel trattamento dell'endometrioma

Il trattamento chirurgico dell'endometrioma trova indicazione nel caso in cui i sintomi siano o diventino resistenti alla terapia medica, o nei casi in cui le dimensioni aumentino o siano superiori ai 3 cm di diametro nelle pazienti infertili^{34,35}.

Raccomandazione

- Il trattamento chirurgico trova indicazione nel caso in cui la cisti diventi sintomatica oppure aumenti di dimensioni (VI B).

5.3.2 Modalità chirurgiche nel trattamento dell'endometrioma

L'approccio chirurgico dell'endometrioma prevede diverse tecniche laparoscopiche, che rappresentano il *gold standard* per tale patologia, in ragione di un recupero più veloce, un migliore esito post-operatorio e dei costi di degenza ridotti. Le tecniche comprendono sia l'escissione completa o enucleazione della parete cistica, che la fenestrazione con successiva ablazione/coagulazione della capsula. La tecnica di *stripping* prevede l'individuazione ottimale del piano di clivaggio tra cisti e parenchima, prestando massima attenzione specialmente nella regione ilare dell'ovaio dove capsula e parenchima possono essere più strettamente adesi. Inoltre tale regione è ampiamente vascolarizzata, e pertanto è importante evitare un eccessivo ricorso all'emostasi per diatermia³⁶. Per evitare ciò si può considerare l'eventuale ricorso ad una tecnica ibrida che comprende l'escissione dell'endometrioma, esclusa la porzione più adesa all'ilo che viene invece diatermocoagulata successivamente: tutto ciò potrebbe rappresentare una valida procedura in termini di contenimento del danno ovarico e, soprattutto, di preservazione di parenchima sano e della vascolarizzazione³⁷.

Le recenti evidenze dimostrano che l'escissione della cisti endometriosica è la tecnica più utilizzata e, se confrontata con la vaporizzazione o la coagulazione del letto cistico, la migliore in termini di riduzione del numero di recidive, di persistenza/ricomparsa del dolore pelvico ed è associata ad un aumento del tasso di gravidanze spontanee sia nel breve che nel lungo termine³⁸⁻⁴⁰. Tecniche di vaporizzazione laser sono attualmente oggetto di studi

sperimentali, con lo scopo di rendere la procedura riproducibile e più rispettosa del tessuto ovarico. Tra le applicazioni della vaporizzazione mediante laser CO₂, è da menzionare quella proposta da Tsolakidis e coll., e Pados e coll.^{41,42}, definita in tre fasi:

- una prima fase prevede la fenestrazione laparoscopica e il drenaggio della cisti,
- una seconda fase caratterizzata da terapia medica con GnRH agonisti,
- una terza fase laparoscopica che prevede la vaporizzazione Laser CO₂ della cisti residua.

Un' ulteriore applicazione del Laser CO₂ prevede l'impiego della chirurgia escissionale e di quella ablativa combinate: larga parte della capsula cistica dell'endometrioma viene enucleata mediante *stripping* e successivamente si procede a vaporizzazione del rimanente 10-20% di capsula adesa alla porzione ilare dell'ovaio. La tecnica combinata rispetta la vascolarizzazione del parenchima ovarico e garantisce una maggiore preservazione del volume e della conta follicolare rispetto alla cistectomia. Inoltre, sono stati riscontrati un incremento del tasso di gravidanze spontanee ed una riduzione delle recidive⁴³. Appare evidente che, qualunque sia la tecnica utilizzata, il danno relativo al parenchima ovarico residuo è inversamente correlato alla capacità chirurgica dell'operatore³⁷. Il trattamento chirurgico, sebbene i risultati possano essere sovrastimati, sembra incrementare il tasso di gravidanza spontanea a seconda dello stadio della patologia: le pazienti trattate chirurgicamente hanno mostrato un incremento del 50% dei tassi di gravidanza spontanea ad 1-2 anni dalla chirurgia^{44,45}. Tuttavia, è stato dimostrato che il tasso di ovulazione spontanea⁴⁶⁻⁴⁸, così come la risposta all'iperstimolazione ovarica, si sono ridotti dopo l'intervento⁴⁹.

Raccomandazioni

- L'enucleazione di endometriomi con diametro superiore a 3 cm migliora l'esito riproduttivo, se confrontato con la tecnica di

diatermocoagulazione della capsula dell'endometrioma o il drenaggio della cisti (II A).

- L'enucleazione chirurgica è migliore rispetto alle tecniche di ablazione o drenaggio anche in termini di tassi di recidiva (II A).

5.3.3 Effetto della chirurgia sulla riserva ovarica

Studi recenti hanno evidenziato che la tecnica laparoscopica di *stripping* è associata ad una riduzione della riserva ovarica, che sarebbe dimostrata da una riduzione dei livelli di ormone antimülleriano (AMH) postoperatorio^{50,51}. Diversamente, altri sostengono che l'AMH si riduca indipendentemente dal tipo di procedura chirurgica utilizzata e che il danno sia precedente all'intervento e legato ad una sorta di effetto "tossico" della cisti sul parenchima circostante⁵².

Le conseguenze cliniche del danno chirurgico sono minori nei casi di endometrioma unilaterale, dal momento che la gonade sana controlaterale generalmente compensa la ridotta funzione di quella operata^{53,54}. Al contrario, il danno può diventare clinicamente rilevante nei casi di endometriomi bilaterali in cui si è dimostrato una maggiore frequenza di fallimento ovarico prematuro. Il trattamento chirurgico è sconsigliato in adolescenti e giovani donne non desiderose di prole e asintomatiche.

In considerazione della riduzione della riserva ovarica e dell'aumentato rischio di insufficienza ovarica prematura, specialmente nelle pazienti con endometriomi bilaterali, sono attualmente disponibili diverse tecniche di criopreservazione: la criopreservazione degli embrioni, la criopreservazione ovocitaria e la criopreservazione di tessuto ovarico⁵⁵.

Raccomandazione

- Non vi sono evidenze di un differente effetto delle varie tecniche chirurgiche sulla riserva ovarica (V A).



5.4 Approccio alla paziente infertile

5.4.1 Ruolo dell'endometrioma come causa di infertilità

L'endometriosi si associa con elevata frequenza all'infertilità e può frequentemente esserne la causa principale. Nell'ambito dei diversi gruppi di lavoro che nel mondo si occupano di endometriosi da un punto di vista chirurgico, clinico, biologico e della fertilità, non vi è ancora un pieno accordo su sistemi di classificazione e su come valutare il ruolo dell'endometriosi sulla fertilità e la considerazione che occorre avere nel programmare il trattamento chirurgico o medico o di procreazione medicalmente assistita (PMA). L'endometriosi può causare infertilità sia in modo diretto, attraverso il danno anatomico degli organi del sistema riproduttivo, sia attraverso effetti indiretti quali alterazioni immunologiche, o del micro-ambiente peritoneale, o endometriale. Vi è anche la possibilità di sviluppo di forme di insufficienza ovarica prematura iatrogena a seguito del trattamento chirurgico della malattia. L'endometrioma può essere causa di infertilità e richiedere pertanto, nella donna che desidera una gravidanza, un trattamento specifico con tecniche di riproduzione assistita (FIVET/ICSI)⁵⁶. L'impatto dell'endometrioma e del suo eventuale trattamento chirurgico, sono stati oggetto di un recente studio di metanalisi, che ha valutato 33 studi, di cui 30 retrospettivi e 3 randomizzati⁵⁶. Le donne con endometrioma sottoposte a IVF/ICSI hanno presentato un esito sovrapponibile alle donne non affette da tale patologia, pur mostrando livelli inferiori di *conta follicolare antrale* e di *"mean number of oocyte retrieved"*, dati indicativi di una riserva ovarica ridotta⁵⁴.

Raccomandazione

- L'endometriosi va sempre considerata in presenza di infertilità (III A).

5.4.2 Trattamento chirurgico prima di ART

Secondo le Linee Guida attualmente accettate dell'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE)³⁴, il trattamento chirurgico di endometriomi >3 cm di diametro migliora la fertilità meglio del semplice drenaggio o della sola coagulazione della cisti. Il trattamento conservativo della pseudo-capsula (fenestrazione e coagulazione/ablazione della parete cistica) non solo è meno efficace nel migliorare le possibilità di gravidanza, ma espone anche la paziente ad un rischio sostanziale di recidiva³⁴. La qualità del trattamento chirurgico è fondamentale, una procedura chirurgica corretta riduce i danni al tessuto ovarico residuo e aumenta le possibilità di gravidanza. La gestione della paziente infertile dovrebbe tener conto delle gravidanze future in quanto l'endometriosi è una malattia ricorrente. È quindi necessaria la personalizzazione di ogni trattamento, unitamente ad altri parametri che notoriamente contribuiscono a diminuire il successo di questi trattamenti, come ad esempio l'età. Del resto, la permanenza dell'endometrioma durante il trattamento FIVET/ICSI, può presentare altri rischi, quali la difficoltà nel recupero degli ovociti, la contaminazione del fluido follicolare, la potenziale progressione di malattia, le complicanze nell'eventuale gravidanza, e il rischio di cancellazione del ciclo. Nonostante ciò, la presenza di endometrioma non rappresenta una controindicazione al trattamento FIVET/ICSI.

Raccomandazione

- Nella valutazione del trattamento chirurgico dell'endometrioma ovarico, nell'ottica di un trattamento IVF/ICSI, ogni caso deve essere valutato individualmente, in quanto l'intervento chirurgico potenzialmente riduce la riserva ovarica, influenzando, indirettamente, il successo della IVF/ICSI (VI C).

Bibliografia

1. Zanoio L, Barcellona E, Zacchè G. Ginecologia e Ostetricia. Cap 11. Endometriosi e dolore pelvico. p 253. Ed Elsevier. 2011.
2. Timmerman D, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors. A consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA). Group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16: 500–505.
3. Van Holsbeke C, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35:730–740.
4. Ghezzi F, et al. “Kissing ovaries”: a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril.* 2005; 83: 143–147.
5. Guerriero S, et al. Age-related differences in the sonographic characteristics of endometriomas. *Hum Reprod.* 2016; 31:1723-31.
6. Mascilini F, et al., Imaging in gynecological disease. Clinical and ultrasound characteristics of decidualized endometriomas surgically removed during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44: 354–60.
7. Testa AC, et al. Ovarian cancer arising in endometrioid cysts: ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38: 99–106.
8. Nezhat FR, et al. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(3):262-7.
9. Exacoustos C, et al. Isolated ovarian endometrioma: a history between myth and reality. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018. doi: 10.1016/j.jmig.2017.12.026. [Epub ahead of print].
10. Yap C, et al. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD003678.
11. Muzii L, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):203-11.
12. Andres M, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015. 292:523-529.
13. Kohler G, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 108(1):21–25.
14. Momoeda M, Taketani Y. A randomized, double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Jpn Pharmacol Ther.* 2007;35:769-83.
15. Vercellini P, et al. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs;* 2009;69:649–75.
16. Crosignani PG, et al. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Human Reprod.* 2006;21: 248–56.
17. Surrey ES. Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: what do the data show? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22:283–8.
18. Somigliana E, et al. Treatment of endometriosis related pain: options and outcomes. *Front Biosci.* 2009;1: 455–65.
19. Vercellini P, et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014;10(5):261-75.
20. Johnson, NP, Hummelshoj L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013; 28, 1552-1568.
21. Guo SW Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 2009; 15: 441–461.
22. Busacca M, et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynaecol.* 2006; 195: 421–425.
23. Vercellini P, et al. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88: 1074–1082.
24. Seracchioli R, et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;93(1):52-6.

25. Cucinella G, et al. Oral contraceptives in the prevention of endometrioma recurrence: does the different progestins used make a difference?. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 288: 821–827.
26. Ota Y, et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *J Endomet Pelv Pain Disord*. 2015; 7: 63–67.
27. Vercellini P, et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016; 106 (7):1552-1571.
28. Regidor PA, et al. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuprorelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2001;15:202-9.
29. Strowitzki T, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis; a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010; 25:633-41.
30. Guzick DS, et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptive in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril*. 2011; 95:1568-73.
31. Jeng CJ, et al. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014; 15: 767-73.
32. Janssen EB, et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):570-82.
33. Lee DY, et al. Clinical characteristics of adolescent endometrioma. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(2):117-9.
34. Dunselman GA, et al. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29(3): 400-12.
35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) . Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014 ;101(4):927-35. Erratum in: *Fertil Steril*. 2015; 104(2): 498.
36. Vercellini P, et al. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online*. 2010; 21: 259–265.
37. Muzii L, et al. Histologic analysis of specimens from laparoscopic endometrioma excision performed by different surgeons: does the surgeon matter? *Fertil Steril*. 2011; 95: 2116–2119.
38. Carmona F, et al. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *Fertil Steril*. 2011; 96: 251–254.
39. Chapron C, et al. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update*. 2002 ; 8(6): 591-7.
40. Hart R, et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2; 2008: Art. No.: CD004992.
41. Tsolakidis D, et al. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2010; 94: 71–77.
42. Pados G, et al. Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2010; 25: 672–677.
43. Donnez J, et al. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril*. 2001; 76: 662–665.
44. Adamson DG. Laparoscopy, in vitro fertilization, and endometriosis: an enigma. *Fertil Steril*. 2005; 84: 1582–1584.
45. De Ziegler D, et al. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010; 376: 730–738.
46. Leone Roberti Maggiore U, 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(4):969-976.e5.

47. Candiani M, et al. Ovarian recovery after laparoscopic enucleation of ovarian cysts: insights from echographic short-term postsurgical follow-up. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005; 12: 409–414.
48. Horikawa T, et al. The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. *J Assist Reprod Genet.* 2008; 25: 239–244.
49. Somigliana E, et al. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Hum Reprod Update.* 2015; 21(4): 486–99.
50. Somigliana E, et al. Adhesion prevention in endometriosis: a neglected critical challenge. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19: 415–421.
51. Raffi F, et al. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 3146–54.
52. Saito N, et al. Compared with cystectomy, is ovarian vaporization of endometriotic cysts truly more effective in maintaining ovarian reserve? *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21(5): 804–10.
53. Demirel A, et al. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online.* 2006; 12: 639–643.
54. Tsoumpou I, et al. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2009; 92: 75–87.
55. Donnez J, Dolmans MM. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue. *Clin Obstet Gynecol.* 2010; 53(4): 787–96.
56. Hamdan M, et al. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update.* 2015; 21,6: 809–825.



6. ENDOMETRIOSI SUPERFICIALE E PROFONDA

L'endometriosi superficiale è caratterizzata da piccole lesioni che possono apparire come piccole vescicole, o aree rosse, bianche, brunastre o nere, definite solitamente "powder burn" o "gun shot", con dimensioni variabili da 1 a 3 cm.

L'endometriosi profonda è presente nell'1% delle donne in età riproduttiva¹. Generalmente provoca dolore molto intenso, a causa della ricca innervazione delle strutture interessate (fibre sensitive A-delta, C, colinergiche e adrenergiche). Spesso si manifesta con sintomi invalidanti a carico dell'intestino e delle vie urinarie, con notevole compromissione della qualità di vita. I sintomi riferiti sono generalmente: dismenorrea, dischezia, dispareunia, dolore pelvico cronico, sanguinamento rettale, gonfiore, diarrea. Dal punto di vista istologico, le lesioni sono costituite da tessuto fibroso e cellule muscolari lisce, piuttosto che da mucosa endometriale. Questo perché le lesioni infiltrano le tonache muscolari lisce dell'intestino, della vescica e della vagina, dando origine ad una reazione desmoplastica². Le lesioni appaiono come nodulari o a placche. Queste isole di tessuto sono ricche di recettori per estrogeni e progesterone, non solo nella componente stromale e ghiandolare, ma anche nel tessuto muscolare liscio³; sulla base di questa evidenza possiamo prevedere una risposta terapeutica alla terapia medica ormonale con estro-progestinici e progestinici⁴.

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

6.1 Diagnosi

6.1.1 Ruolo della ecografia e delle altre tecniche di imaging

L'attuale evoluzione della tecnica ha portato la

tecnica ecografica a rappresentare l'approccio più comune alla diagnostica della endometriosi peritoneale. La RMN è una tecnica valida se eseguita da un operatore esperto e dedicato e può essere considerata (anche per i costi) integrativa rispetto ad una valutazione ecografica in casi dubbi che necessitino di ulteriori approfondimenti diagnostici. In alcune nazioni è l'esame di riferimento per la diagnosi di endometriosi profonda infiltrante (DIE).

L'endometriosi superficiale può essere sospettata nei casi in cui l'ecografia, o altre tecniche di *imaging*, siano negative in pazienti con sintomi tipici.

Raccomandazione

- **L'ecografia rappresenta il primo approccio alla diagnostica della endometriosi peritoneale (V A).**

6.1.2 Criteri diagnostici ecografici

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

La manovra di "sliding sign" posteriore, che consiste nel provocare un movimento di scivolamento anteriore dell'utero rispetto alla parete intestinale esercitando una moderata pressione con l'apice della sonda vaginale nel fornice posteriore sulla cervice uterina, consente di identificare con elevata accuratezza la presenza di una condizione di obliterazione del cavo del Douglas e sindrome aderenziale (*sliding sign* negativo = fissità del viscere uterino e/o movimento consensuale dell'utero e delle anse intestinali e/o annessi posteriormente), a sua volta associata ad elevato valore predittivo rispetto alla possibile presenza di endometriosi profonda infiltrante del compartimento posteriore⁵. Trattasi di una manovra di semplice esecuzione, riproducibile

anche da parte di operatori non esperti, e che pertanto dovrebbe essere effettuata di routine anche da operatori non esperti nello studio ecografico di pazienti affette da dolore pelvico, al fine di porre il sospetto di una condizione endometriosa tale da richiedere eventualmente una valutazione approfondita da parte di operatori esperti. La dinamicità dell'esame ecografico, unitamente alla possibilità di interazione con la paziente, consente inoltre di verificare la dolorabilità evocata dalle manovre di palpazione con la sonda in specifiche sedi anatomiche (*'tenderness-guided' ultrasonography*) e tale reperto agevola l'identificazione di eventuali lesioni endometriosiche infiltranti.

Caratteristiche ecografiche della patologia tubarica endometriosa

La salpinge può essere coinvolta dalla malattia endometriosa prevalentemente in termini di aderenze, determinate da foci endometriosici, che localizzandosi sulle pareti tubariche ne deformano la normale morfologia fino alla possibile obliterazione, con conseguente possibile ectasia. Ecograficamente si possono osservare segni tipici della sactosalpinge: una formazione tubulare con pareti spesse, setti incompleti, contenuto fluido o fluido-denso simile a quello dell'endometrioma (ematosalpinge). In caso di occlusione tubarica dovuta ad aderenze o ad endometriosi del tratto distale della tuba o delle fimbrie, si possono visualizzare i segni ecografici tipici dell'idrosalpinge con pareti sottili e piccoli ispessimenti iperecogeni a *'grani di rosario'*.

Approccio ecografico in presenza di endometriosi pelvica infiltrante

Definizioni e criteri ecografici per la diagnosi e mappatura delle lesioni endometriosiche a carico degli organi pelvici sono stati recentemente pubblicati ad opera di una Consensus di ecografisti

esperti sul tema⁶. Una diagnosi corretta è cruciale per l'adeguatezza del successivo management terapeutico. L'accuratezza diagnostica da parte di operatori esperti varia dal 70 al 90% nelle specifiche sedi di malattia⁷. La valutazione accurata dell'estensione dell'endometriosi pelvica prevede l'identificazione, descrizione e misurazione di eventuali noduli endometriosici infiltranti a carico del *compartimento anteriore* (vescica, parametrio anteriore), laterale (paracervice laterale, paracolpo/pararetto, uretere) e *posteriore* [torus uterino e legamenti utero sacrali (LUS), setto retto-vaginale (SRV), fornice vaginale posteriore, retto-sigma].

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

Nella valutazione di lesioni endometriosiche infiltranti il parametrio anteriore/laterale/posteriore è opportuna la verifica dei rapporti della lesione con il tratto intrapelvico dell'uretere omolaterale, al fine di identificarne un eventuale coinvolgimento; in caso di dubbio, è altamente consigliabile la verifica di eventuali condizioni di pielectasia mediante controllo transaddominale per l'identificazione di pazienti con compromissione funzionale delle vie urinarie e dunque con necessità di urgente approfondimento diagnostico/approccio terapeutico.

E' certamente auspicabile che ogni operatore sviluppi delle capacità diagnostiche adeguate allo studio dettagliato dell'endometriosi pelvica, tuttavia il raggiungimento di un'elevata competenza diagnostica e relativa accuratezza generalmente



richiede percorsi dedicati, elevato *expertise* ed una curva di apprendimento specifica che può essere di difficile acquisizione in centri non dedicati. Pertanto, al fine di ridurre il ritardo diagnostico attualmente gravante sulla patologia, con le ovvie conseguenze sul piano della salute delle pazienti e sulla spesa sanitaria complessiva, è bene che ogni operatore possa essere quanto meno in grado di porre il sospetto ecografico della presenza di una condizione endometriosa infiltrante, eventualmente rinviando alla valutazione di un operatore esperto/dedicato per una diagnosi più completa.

Sono infatti descritte in letteratura alcune semplici manovre (*sliding sign* posteriore, già descritto nella sezione dedicata alla valutazione della malattia peritoneale, peraltro applicabile anche al compartimento anteriore ed annessiale)⁸, con elevato valore predittivo rispetto alla possibilità di presenza condizioni aderenziali severe/malattia infiltrante, la cui attuazione consente ad operatori anche meno esperti di poter identificare pazienti a rischio di endometriosi profonda meritevoli di approfondimento diagnostico dedicato. La valutazione dei reni per eventuale presenza di pielectasia può altresì essere effettuata anche da operatori meno esperti al fine di identificare pazienti meritevoli di un più urgente approccio diagnostico/terapeutico.

Raccomandazioni

- La valutazione accurata dell'endometriosi pelvica profonda prevede l'identificazione e descrizione di eventuali noduli endometriosi infiltranti a carico del compartimento pelvico anteriore (vescica, parametrio anteriore), laterale (paracervice laterale, paracolpo/pararetto, uretere) e posteriore (torus uterino LUS, SRV, fornice vaginale posteriore, retto- sigma) (V B).
- L'attuazione di alcune semplici manovre (*sliding sign*) consente di identificare pazienti

a rischio di endometriosi profonda da indirizzare ad eventuale approfondimento diagnostico dedicato (V B).

6.2 Terapia Medica

6.2.1 Terapia medica nella prevenzione e terapia della sindrome algica

Il trattamento medico ha un ruolo nel controllo del dolore e nell'evitare la progressione delle lesioni.

Gli studi hanno sostanzialmente dimostrato che le terapie mediche sono efficaci solo per la durata del loro uso ed i sintomi spesso ricompaiono alla sospensione del trattamento⁹. Infatti, all'interruzione della terapia medica, la ripresa del normale ciclo ovarico ed endometriale è associata ad un annullamento dei benefici in termini di controllo del dolore e una progressione della malattia⁹. Nello specifico dell'endometriosi profonda, una *review* della letteratura ha dimostrato che l'effetto del trattamento medico, in termini di riduzione del dolore nelle donne con endometriosi retto-vaginale appare sostanziale¹⁰. In presenza di sintomatologia algica, nonostante il trattamento ormonale, può essere associato l'uso di antidolorifici/antiinfiammatori (paracetamolo, FANS)^{11,12}.

Raccomandazioni

- Le terapie mediche sono efficaci solo per la durata del loro uso ed i sintomi spesso si ripetono sulla cessazione del trattamento (I A).
- I trattamenti più efficaci nella riduzione di dismenorrea, dispareunia, dischezia e dolore pelvico cronico sono i progestinici da soli (I A)
- IL trattamento con estroprogestinici è efficace nella dismenorrea ma non del dolore pelvico cronico (I A)
- In presenza di sintomatologia algica nono-

stante trattamento ormonale può essere associato l'uso di antidolorifici/antiinfiammatori (paracetamolo, FANS) (VI B).

6.3 Terapia chirurgica

6.3.1 Obiettivo della chirurgia

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

Data l'elevata accuratezza diagnostica dell'*imaging*, il ruolo della laparoscopia a scopo esclusivamente diagnostico è ad oggi estremamente limitato¹³ e l'evidenza istologica non si ritiene ad oggi indispensabile per la pianificazione del trattamento farmacologico ormonale della paziente, anche a lungo termine, previo adeguato *counselling*. La chirurgia andrebbe infatti riservata a scopi esclusivamente terapeutici, *in primis* per la risoluzione/riduzione della sintomatologia algica associata e/o in caso di condizioni di compromissione funzionale di organi o apparati non responsiva o non risolvibile con trattamento medico (vedi indicazioni a seguire).

In generale l'approccio chirurgico è comunque di tipo conservativo e va modulato in base all'età della paziente e all'eventuale desiderio di prole. Il trattamento chirurgico non conservativo (istero/annessiectomia) è riservato ai casi in cui il dolore sia refrattario a qualsiasi trattamento medico e chirurgico in pazienti in peri-menopausa non più desiderose di prole.

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

- forme di endometriosi superficiale o infiltrante non responsive al trattamento farmacologico

(dal punto di vista sintomatologico e di progressione di malattia);

- forme di endometriosi superficiale, annessiale e/o infiltrante, sintomatiche con controindicazioni all'assunzione di terapia medica ormonale.

Non vi sono dati certi che dimostrino una superiorità dell'escissione rispetto all'ablazione dei focolai nel trattamento chirurgico dell'endometriosi peritoneale¹⁴; tuttavia, la tecnica escissionale consente la diagnosi istologica e la rimozione di lesioni profonde che, ad una semplice ispezione, potrebbero erroneamente apparire come superficiali. Per tali ragioni si ritiene che, laddove perseguibile, debba essere scelta l'escissione chirurgica dei focolai endometriosisi¹⁵. Un approccio "*patient-centered*" ed orientato ad obiettivi condivisi deve rappresentare il cardine nella valutazione delle opzioni di trattamento nel percorso di gestione della paziente affetta da endometriosi.

Raccomandazioni

- **La laparoscopia è il gold standard nel trattamento chirurgico dell'endometriosi peritoneale (V B).**
- **Ripetute chirurgie andrebbero evitate, in considerazione della possibile formazione di aderenze addomino-pelviche (III D).**
- **Laddove perseguibile, deve essere scelta l'escissione chirurgica dei focolai endometriosisi (III B).**
- **La rimozione chirurgica laparoscopica di endometriosi (attraverso sia l'asportazione o ablazione di endometriosi o entrambi) è un efficace approccio di prima linea per il trattamento del dolore associato a endometriosi (III B).**
- **La asportazione chirurgica dovrebbe procedere solo sulla base di processi decisionali condivisi con la paziente (VI B).**

- **Va evitata ove possibile una seconda o terza chirurgia (III B).**

6.3.2. Tecnica chirurgica

Laddove la chirurgia si renda necessaria, numerose evidenze¹⁶ hanno dimostrato la superiorità dell'approccio laparoscopico rispetto a quello laparotomico nel trattamento dell'endometriosi pelvica, purché la procedura chirurgica venga effettuata in centri altamente specializzati in chirurgia pelvica endoscopica, da chirurghi con elevato livello di esperienza nel trattamento della patologia stessa ("high volume surgeons"). È preferibile che il chirurgo abbia una comprovata esperienza nel trattamento laparoscopico anche di problematiche extragenitali, come procedure chirurgiche urologiche o coloretali ("chirurgo pelvico"). In alcuni casi il trattamento dovrebbe essere effettuato da una *équipe* multidisciplinare (ginecologo, chirurgo generale, urologo), con analogha comprovata esperienza nel trattamento dell'endometriosi pelvica severa.

Raccomandazione

- **In corso di laparoscopia/laparotomia in presenza di endometriosi sintomatica è indicato la rimozione della lesione (VI B).**

6.4 Approccio alla paziente infertile

6.4.1 Ruolo dell'endometriosi superficiale e profonda come causa di infertilità

Diversamente dall'endometriosi ovarica, l'endometriosi profonda influisce in modo determinante sull'esito dei trattamenti di riproduzione assistita¹⁷. Il "*clinical pregnancy rate*" (CPR) risulta ridotto, variando soprattutto in relazione all'età della paziente, al valore sierico di AMH e alla presenza di adenomiosi¹⁸. Deve essere sempre offerta una

completa valutazione di coppia, tenendo conto non solo dell'endometriosi come causa di infertilità, ma anche di eventuali patologie concomitanti (es. infertilità maschile).

Raccomandazione

- **Deve essere sempre offerta una completa valutazione di coppia, tenendo conto non solo dell'endometriosi come causa di infertilità, ma anche di eventuali patologie concomitanti (es. infertilità maschile) (III A).**

6.4.2 Trattamento chirurgico prima della riproduzione assistita (ART)

L'impatto della chirurgia per endometriosi profonda sulla fertilità è ancora oggi controverso. Lo scopo è di "normalizzare" l'anatomia pelvica e quindi di aumentare le probabilità di concepire spontaneamente. Non vi sono evidenze di livello I per quanto riguarda l'effetto della chirurgia dell'endometriosi profonda sulla fertilità. Non vi è indicazione al trattamento chirurgico con l'obiettivo di migliorare la fertilità¹⁹. In caso di intervento chirurgico, se il concepimento spontaneo non avviene dopo 6 mesi, dovrebbe essere consigliata una FIVET/ICSI. Non vi sono ancora chiare evidenze scientifiche sulla associazione tra *miscarriage rate* ed endometriosi profonda¹⁶.

Raccomandazioni

- **Non vi sono dati sufficienti per poter definire l'indicazione alla chirurgia prima di ART nelle donne con endometriosi profonda (VI B).**
- **Dopo l'intervento chirurgico, se la paziente non giunge al concepimento dopo 6 mesi di tentativi, è consigliato passare a IVF (VI B).**

Bibliografia

1. Koninckx PR, et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril*. 2012;98(3):564-71.

2. Exacoustos C, et al. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2014;102(1):143-150.e2.
3. Noël JC, et al. Estrogen and progesterone receptors in smooth muscle component of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1774-7.
4. Abrão MS, et al. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update*. 2015 ;21(3):329-39.
5. Hudelist G, et al. Uterine sliding sign: a simple sonographic predictor for presence of deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(6):692-5.
6. Guerriero S, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:318-32.
7. Guerriero S, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46(5):534-45.
8. Reid S, et al. Prediction of pouch of Douglas obliteration in women with suspected endometriosis using a new real-time dynamic transvaginal ultrasound technique: the sliding sign. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(6):685-91.
9. Vercellini P, et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2016; 106(7):0015-0282.
10. Vercellini P, et al. Medical Treatment for Rectovaginal Endometriosis: What is the Evidence? *Hum Reprod*. 2009; 24(10):2504-14.
11. Johnson NP, et al. Consensus on current management of endometriosis. *Human Reproduction*. 2013; 28,6: 1552–1568.
12. Brown J, et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5: CD001019.
13. Singh SS, Suen MW. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil Steril*. 2017;107(3):549-554.
14. Duffy JM, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD011031.
15. Yeung P Jr. The laparoscopic management of endometriosis in patients with pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014 Sep;41(3):371-83. doi: 10.1016/j.ogc.2014.05.002. Epub 2014 Jul 9. Review.
16. Jacobson TZ, et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20;(1):CD001398.
17. Hamdan M, et al. Influence of Endometriosis on Assisted Reproductive Technology Outcomes. A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015; 125:79–88.
18. Ballester M, et al. Deep infiltrating endometriosis is a determinant factor of cumulative pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection/in vitro fertilization cycles in patients with endometriomas. *Fertil Steril*. 2012 Feb;97(2):367-72.
19. Barbosa MAP, et al. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 261–278.

7. ENDOMETRIOSI IN SEDI ATIPICHE

7.1 Diagnosi

7.1.1 Ruolo della ecografia e delle altre tecniche di imaging

Endometriosi infiltrante la parete intestinale

Il nodulo endometriosico infiltrante intestinale appare come un ispessimento ipoecogeno, in genere oblungo, della tonaca muscolare intestinale. Le pareti intestinali sono generalmente esplorabili con approccio transvaginale (TSV), in condizioni di adeguata finestra acustica, fino al sigma prossimale/colon discendente distale, dunque ad un livello approssimativamente corrispondente al segmento intestinale che circonda cranialmente il fondo uterino e l'annessio sinistro. Come per le altre lesioni infiltranti, i noduli intestinali vanno misurati nei tre diametri ortogonali, inclusa dunque la profondità di infiltrazione (diametro anteroposteriore). Possono essere altresì valutate, come informazioni aggiuntive, la percentuale di circonferenza coinvolta, il grado di stenosi, la distanza del limite caudale del nodulo dal margine anale^{1,2}. Sono state descritte tecniche ecografiche associate all'impiego di soluzione fisiologica o mezzi di contrasto dedicati cavitari, definite in letteratura come "contrast enhanced" TVS, da considerare eventualmente complementari alla valutazione ecografica di base³.

Endometriosi della vescica, dell'uretere e dell'uretra

Per quanto riguarda l'endometriosi ureterale, questa può essere conseguenza di una localizzazione intrinseca della malattia (tessuto endometriosico che infiltra la muscolare) o essere causata da un nodulo periureterale che comprime l'uretere. Entrambe possono teoricamente causare idrourete-

ronefrosi. Nella valutazione di lesioni endometriosiche infiltranti il parametrio anteriore/laterale/posteriore, è opportuna la verifica dei rapporti della lesione con il tratto intrapelvico dell'uretere omolaterale al fine di identificarne un eventuale coinvolgimento; in caso di dubbio, è altamente consigliabile la verifica di eventuali condizioni di pielectasia mediante controllo ecografico transaddominale per l'identificazione di pazienti con compromissione funzionale delle vie urinarie e dunque con necessità di urgente approfondimento diagnostico/approccio terapeutico.

Endometriosi della parete addominale, del canale inguinale, ombelicale

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

Endometriosi in altre sedi

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

Raccomandazione

- **Tecniche ecografiche associate all'impiego di soluzione fisiologica o mezzi di contrasto specifici cavitari, sono da considerare eventualmente complementari alla valutazione ecografica di base (V B).**

7.2 Terapia medica

7.2.1 Terapia medica nelle differenti sedi

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

Per quanto riguarda l'endometriosi urinaria e in particolare i sintomi legati a endometriosi vescicale, vi sono evidenze sull'efficacia di terapie ormonali a base di progestinici (dienogest)⁴, oppure GnRH analoghi⁵.

Uno studio prospettico condotto su 500 donne sottoposte a *shaving* di nodulo endometrioso a livello intestinale, ha dimostrato una bassa percentuale di ricorrenza (7,8% in 2-6 anni). La percentuale di ricorrenza di malattia si riduceva ulteriormente nelle donne sottoposte a terapia continuativa con progestinico dopo l'intervento (1%), oppure che lo avevano sospeso solo per ricerca di una gravidanza ottenuta rapidamente (2%). Nelle donne che avevano sospeso il trattamento senza ottenere gravidanze le ricorrenze si sono manifestate nel 20% dei casi⁶.

Nel post-operatorio la terapia ormonale ha lo scopo di prevenire la ricorrenza della malattia e di prevenire e trattare la sintomatologia dolorosa⁷. Sebbene la maggior parte delle evidenze riguardanti il ruolo della terapia medica nel prevenire ricorrenze dopo la chirurgia si concentri sull'endometriosi dell'ovaio, essa è consigliabile anche in caso di endometriosi profonda infiltrante.

Non ci sono evidenze definitive sulla superiorità di efficacia di un farmaco nella prevenzione delle ricorrenze, ma la prescrizione va effettuata sulla

base della possibilità di aderenza a lungo termine e sulla tollerabilità (minimi effetti indesiderati), tenendo conto anche delle preferenze della donna.

Raccomandazioni

- **La terapia ormonale medica a lungo termine ha un ruolo nel controllo della sintomatologia dolorosa e della progressione delle lesioni nelle donne con endometriosi profonda (I A).**
- **I Progestinici sono considerati farmaci di prima scelta (I A).**

7.3 Terapia chirurgica

7.3.1 Obiettivo ed efficacia della chirurgia e tecniche chirurgiche nelle differenti sedi

Le indicazioni assolute all'intervento chirurgico sono: fallimento della terapia medica, ostruzione intestinale e idroureteronefrosi. Le tecniche chirurgiche per la terapia dell'endometriosi intestinale comprendono l'escissione del nodulo endometrioso, la sua rimozione insieme alla parete retale circostante (resezione discoide), oppure la resezione intestinale. Non esiste una Linea Guida universalmente accettata per stabilire in quali casi sia opportuno eseguire o meno la resezione intestinale. La maggior parte degli operatori sceglie sulla base della localizzazione anatomica della malattia e della sintomatologia clinica.

Alcuni autori indicano lo *shaving* in caso di lesioni di diametro \leq di 3 cm, che causano un'occlusione di meno del 50% del lume intestinale e comunque in presenza di un numero di lesioni infiltranti anche la muscolare della parete intestinale inferiore a tre⁸.

In un'altra serie chirurgica basata su 500 casi di pazienti operate da un singolo centro con *shaving*, la chirurgia conservativa si associava a percentuali di gravidanza maggiori, meno com-



plicanze dell'intervento e ricorrenza della malattia (0 vs. 12,5%)⁶.

Una *review* sistematica⁹ sul ruolo della resezione intestinale nelle pazienti affette da endometriosi profonda, ha evidenziato come al *follow-up* dopo un anno, l'82% delle pazienti riportasse risoluzione della sintomatologia dolorosa. Dopo un *follow-up* di 2-5 anni la ricorrenza dei sintomi variava tra il 4 e il 54%.

In caso di noduli multipli (endometriosi multifocale e/o multicentrica), nodulo singolo con diametro longitudinale >3 cm o nodulo singolo con infiltrazione profonda della tonaca muscolare, la procedura di scelta dovrebbe essere la resezione segmentaria del tratto intestinale affetto con re-anastomosi. In tali casi infatti l'esecuzione di tecniche di nodulectomia potrebbe essere insoddisfacente in termini di eccessivo residuo di malattia ed esporre ad un tasso di complicanze maggiore. Il rischio di complicanze peri e post-operatorie è maggiore in caso di anastomosi bassa o ultra-bassa rispetto al margine anale ed in caso di contestuale apertura della parete vaginale. L'utilizzo di una ileo- o colostomia transitoria di protezione è discrezionale:

Per quanto riguarda l'endometriosi ureterale, è generalmente accettato che una localizzazione intrinseca della malattia richieda la resezione ureterale, mentre in caso di patologia estrinseca possa essere sufficiente l'ureterolisi. Questa indicazione viene confermata da una recente *review* della letteratura che ha analizzato 12 studi retrospettivi e 6 prospettici di pazienti con endometriosi ureterale trattata con chirurgia laparoscopica. Per quanto riguarda le pazienti con idroureteronefrosi/idronefrosi e l'indicazione a *stenting* ureterale, la necessità di ureteroneocistostomia era stata stabilita prima dell'intervento. Nei casi in cui la resezione ureterale non era stata considerata necessaria pre-operativamente, nell'86,7% dei casi l'ureterolisi (a volte combinata con lo *shaving* dell'uretere) è

stata sufficiente. Per quanto riguarda le complicanze intraoperatorie, si sono verificate solo in sei studi, con un tasso variabile tra l'1 e il 24% dei casi. Sono state sollevate preoccupazioni riguardo alla persistenza della malattia con approccio conservativo, in quanto non è possibile escludere un coinvolgimento ureterale intrinseco, ma solo il 3,9% di questi pazienti ha necessitato un re-intervento per persistenza o ricorrenza dell'endometriosi¹⁰. Si sottolinea che l'endometriosi ureterale è spesso silente e può portare alla perdita della funzionalità renale¹¹, quindi se riconosciuta con le metodiche strumentali va trattata chirurgicamente.

In caso di **endometriosi vescicale** la principale indicazione all'intervento chirurgico sono dolore e sintomi urinari non controllabili con la terapia medica. Il trattamento chirurgico standard per l'endometriosi vescicale è la resezione vescicale segmentaria, tuttavia anche approcci chirurgici più conservativi si sono dimostrati efficaci nel trattare le lesioni e i sintomi urinari, in casi correttamente selezionati¹². In una serie di 69 casi (21 con cistectomia parziale, 24 con resezione del solo nodulo endometriosico, 24 con coagulazione e ablazione del nodulo) 92,7% delle donne hanno riportato assenza o miglioramento della sintomatologia a 60 mesi di *follow-up*¹².

Raccomandazioni

- **Indicazioni assolute all'intervento chirurgico sono: fallimento della terapia medica, ostruzione intestinale, idroureteronefrosi (V B).**
- **La scelta della metodica operatoria va effettuata sulla base dell'estensione anatomica della malattia e della sintomatologia clinica (V B).**
- **Approcci chirurgici conservativi (ad es. resezione del solo nodulo, sua coagulazione e ablazione) vanno considerati in casi selezionati (IV C).**

- Dopo l'intervento chirurgico è consigliata la terapia ormonale in continua (II AB).

Bibliografia

1. Exacoustos C, et al. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2014;102 :143-150.
2. Guerriero S, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 48:318-321.
3. Ferrero S, et al. Multidetector computerized tomography enteroclysis vs rectal water contrast transvaginal ultrasonography in determining the presence and extent of bowel endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37: 603 – 613.
4. Angioni S, et al. Dienogest. A possible conservative approach in bladder endometriosis. Results of a pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 31:406–8.
5. Fedele L, et al. A gonadotropin releasing hormone agonist versus a continuous oral contraceptive pill in the treatment of bladder endometriosis. *Fertil Steril*. 2008; 90:183–4.
6. 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*. 2010; 25:1949–58.
7. Somigliana E, et al. Postoperative medical therapy after surgical treatment of endometriosis: from adjuvant therapy to tertiary prevention. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:328–334.
8. Koninckx PR, et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2012;98: 564–71.
9. De Cicco C, et al. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG*. 2011;118: 285–91.
10. Cavaco-Gomes J, et al. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 210:94-101.
11. Langebrekke A, Qvigstad E. Ureteral endometriosis and loss of renal function: mechanisms and interpretations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(10):1164-6.
12. Schonman R, et al. Deep endometriosis inflicting the bladder: long-term outcomes of surgical management. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288:1323–8.



ALLEGATO 1 - TEMI CLINICI

Capitolo 1. Trattamento della endometriosi ovarica

1.1 Diagnosi

- ruolo della ecografia e delle altre tecniche di imaging
- criteri diagnostici

1.2 Terapia medica

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

1.3 Terapia chirurgica

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

1.4 Approccio alla paziente infertile

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

Capitolo 2. Endometriosi superficiale e profonda

2.1 Diagnosi

- ruolo della ecografia e delle altre tecniche di imaging
- criteri diagnostici

2.2 Terapia medica

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

2.3 Terapia chirurgica

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

2.4 Approccio alla paziente infertile

- ruolo dell'endometriosi superficiale e profonda come causa di infertilità
- trattamento chirurgico prima di ART

Capitolo 3. Endometriosi in sedi atipiche

3.1 Diagnosi

- ruolo della ecografia e delle altre tecniche di imaging

3.2 Terapia medica

- terapia medica nella differenti sedi

3.3 Terapia chirurgica

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