

## Endometriosi: impatto sulla fertilità

C. NAPPI, G. BIFULCO, P. CIRILLO, M. GUIDA, G. CERROTA, M. BONIFACIO,  
D. CIRILLO, M. PELLICANO

L'endometriosi è una patologia ginecologica caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale all'esterno della cavità uterina. Sebbene l'esatta prevalenza dell'endometriosi nella popolazione generale non sia conosciuta, essa rappresenta una patologia frequente tra le donne in età riproduttiva (1), venendo infatti riscontrata in una percentuale variabile dal 20 al 90% delle donne con dolore pelvico e/o infertilità (2, 3). È una delle patologie ginecologiche più controverse: infatti, nonostante il particolare interesse riservatole negli ultimi decenni dall'intera comunità scientifica e la notevole esperienza clinica acquisita in materia, resta un enigma da risolvere per le peculiari implicazioni fisiopatologiche. In particolare, complessa e fortemente dibattuta risulta la pur inequivocabile relazione esistente fra endometriosi ed infertilità (4).

Se infatti è plausibile che nelle forme moderate/severe di endometriosi (stadio III e IV) la sterilità sia primariamente dovuta ad un fattore meccanico, ovvero alla sovversione della normale anatomia pelvica (es. alterazioni del rapporto tubo-ovarico, distorsione/ostruzione tubarica), non è ancora ben chiarita la ragione dell'incidenza di infertilità/subinfertilità nelle donne affette da endometriosi minima/lieve (stadio I e II), ovvero in assenza di aderenze e di lesioni endometriosiche gravi. Ad oggi, sembra che nessuno dei meccanismi ipotizzati, possa, da solo, spiegare in maniera esaustiva la sterilità nell'endometriosi e che, invece, essa riconosca un'etiologia multifattoriale.

Ci siamo proposti pertanto, attraverso un'attenta rivisitazione della letteratura internazionale, di analizzare i principali fattori eziologici che sembrerebbero maggiormente implicati nel determinismo dell'infertilità nella patologia endometriosica.

### Alterazione della maturazione e/o dello sviluppo dell'ovocita?

Università degli Studi "Federico II" - Napoli  
Dipartimento di Ginecologia Ostetrica e Fisiopatologia  
della Riproduzione Umana

© Copyright 2005, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Diversi studi hanno dimostrato che, indipendentemente dall'età della donna, stadi progressivamente ingravescenti di endometriosi si associano ad una ridotta riserva ovarica e ad un'aumentata richiesta di gonadotropine (5-10).

È ormai chiaro che la presenza di endometriomi ovarici riduce la responsività ovarica alle gonadotropine (9-11), ma ancora non è deducibile dai dati disponibili in letteratura se la riduzione della riserva ovarica sia una diretta conseguenza dell'endometriosi avanzata o rappresenti, almeno in parte, una sequela iatrogena di un precedente intervento chirurgico (12).

In secondo luogo, è stato suggerito che, in donne con endometriosi, alterazioni anche minime della follicologenesi e steroidogenesi ovarica, possono giocare un ruolo chiave nel determinare uno stato di subinfertilità/infertilità, causando una degenerazione qualitativa dell'ovocita.

Alcuni studi (13-15) hanno infatti evidenziato una relazione fra endometriosi e una fase follicolare significativamente prolungata, associata ad una riduzione del tasso di crescita follicolare e ad una ridotta dimensione dei follicoli pre-ovulatori; sono documentate, anche, una riduzione della secrezione di estrogeni e di LH, alterazione delle concentrazioni sieriche pre-ovulatorie di estradiolo e picco dell'LH (16) e alterazione dei patterns di estradiolo e progesterone in fase luteale precoce.

In donne infertili con e senza endometriosi (13, 16-20), lo stato ormonale del follicolo pre-ovulatorio è stato oggetto di numerosi studi che hanno valutato la capacità steroidogenetica delle cellule della granulosa dosando gli ormoni nel fluido follicolare di ovociti prelevati in cicli di FIVET con e senza stimolazione gonadotropica. Complessivamente, tali studi non sembrano evidenziare significative variazioni nelle concentrazioni degli steroidi in fase pre-ovulatoria: tuttavia è stato posto l'accento sul ruolo giocato nello sviluppo follicolare dall'activina e dalle glicoproteine inibina A e B, marker non steroidei della funzione cellulare della granulosa. Alcuni autori (7) hanno infatti dimostrato che, in cicli stimolati, la secrezione di inibina B è significativamente ridotta nelle donne con endometriosi rispetto ai controlli con sterilità tubarica e ciò comporterebbe

TABELLA 1 - SECREZIONE DI INIBINA DURANTE STIMOLAZIONE OVARICA IN DONNE CON ENDOMETRIOSI E CON STERILITÀ DA FATTORE TUBARICO.

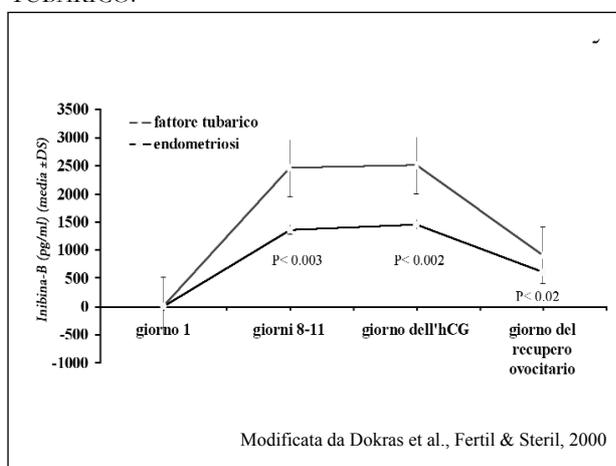


TABELLA 2 - INCIDENZA DI APOPTOSI NELLE CELLULE DELLA GRANULOSA IN PAZIENTI STERILI PER FATTORE TUBARICO (T), FATTORE MASCHILE (M), FATTORE IDIOPATICO (I), ED ENDOMETRIOSI (E).

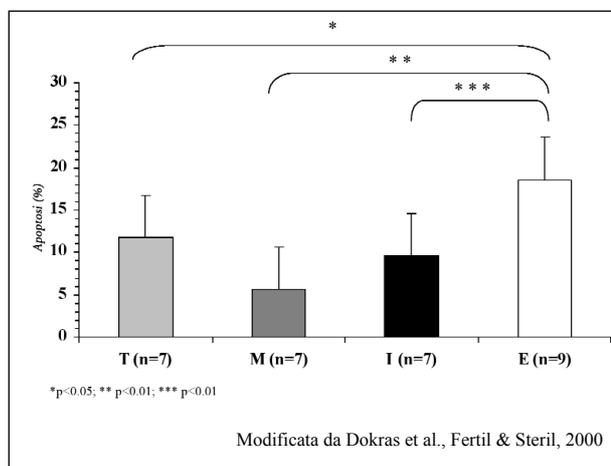
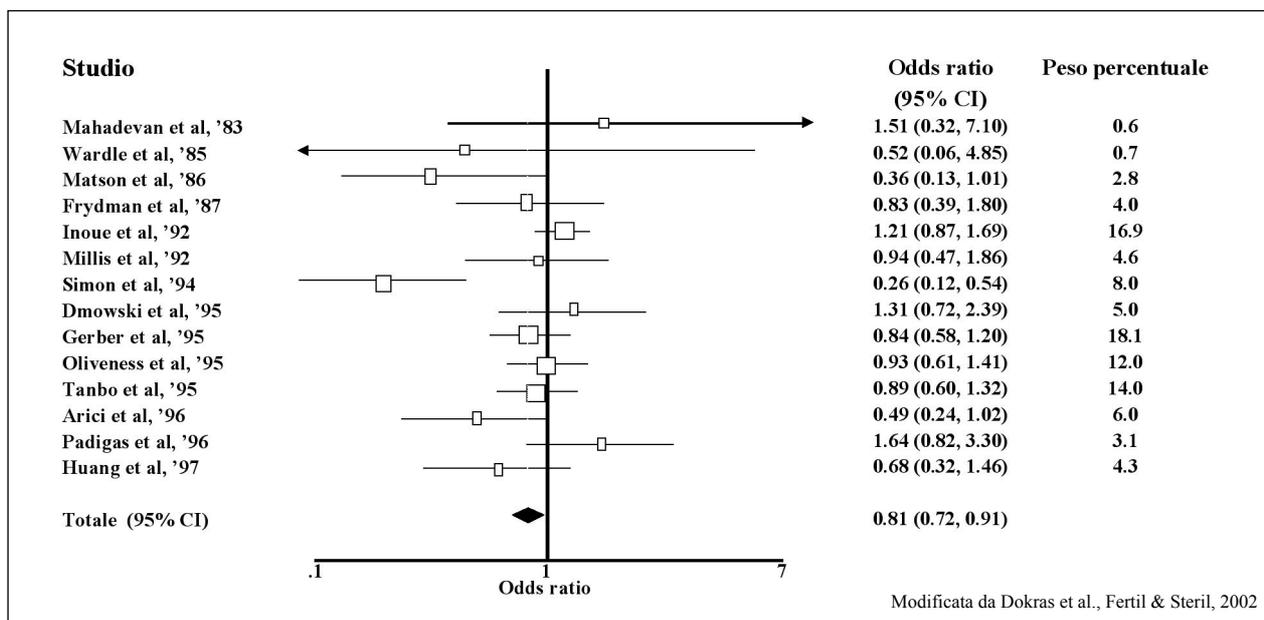


TABELLA 3 - METANALISI SULLA PROBABILITÀ DI GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON ENDOMETRIOSI (TUTTI GLI STADI) VS. CONTROLLI STERILI PER FATTORE TUBARICO SOTTOPOSTE A FIVET.



un reclutamento di un numero minore di follicoli e/o un'alterata maturazione follicolare (Tab. 1). In cicli non stimolati altri autori (13) hanno riscontrato concentrazioni più elevate di attivina nel fluido follicolare in donne con endometriosi rispetto ai controlli, ma nessuna differenza tra i gruppi per l'inibina.

È stato inoltre ampiamente documentato che, oltre alle gonadotropine e agli ormoni steroidei, molte altre molecole ad azione autocrina e paracrina presenti nel liquido follicolare, quali fattori di crescita e citochine infiammatorie, influenzano la funzione ovarica. Il liqui-

do follicolare rappresenta, infatti, un microambiente specifico indispensabile per una corretta maturazione ovocitaria durante la follicologenesi.

Dunque, è verosimile che alterazioni del liquido follicolare possano influenzare il processo di maturazione e la qualità dell'ovocita, e conseguentemente, la fecondazione, lo sviluppo embrionale precoce e i tassi di gravidanza. Studi recenti hanno infatti rilevato un aumento dei livelli di citochine infiammatorie come IL-1 $\beta$ , IL-8 (21) ed IL-6, nonché una riduzione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) nel liquido follicola-

TABELLA 4 - OUTCOME COMPLESSIVO DEI PARAMETRI DI GRAVIDANZA E FERTILIZZAZIONE IN PAZIENTI CON O SENZA ENDOMETRIOSI (TUTTI GLI STADI) SOTTOPOSTE A FIVET.

	<i>Endometriosi</i>	<i>Controlli</i>	OR
Tasso di gravidanza	25.42	29.52	0.63 (0.51-0.77)
Tasso di fertilizzazione	59.69	65.94	0.87 (0.85-0.88)
Tasso di impianto	12.72	18.08	0.86 (0.85-0.88)
N. medio di ovociti	7.81	7.30	0.92 (0.85-0.99)
Picco di E <sub>2</sub>	3545.04	4399.93	N/A

*N/A non valutabile*

Modificata da Barhart et al., Fertil & Steril, 2002

re di pazienti affette da endometriosi (22). Questi dati sembrerebbero quindi confermare l'ipotesi secondo la quale le citochine potrebbero rappresentare l'elemento di comunicazione fra il sistema immunitario e quello riproduttivo (23), influenzando processi essenziali della follicologenesi come l'angiogenesi, essenziale per la selezione del follicolo e la successiva crescita dello stesso in presenza di bassi livelli di FSH. Similmente, altri autori hanno evidenziato un incremento dei livelli del TNF- $\alpha$  nel liquido follicolare di pazienti endometriosiche (21, 24), rafforzando l'ipotesi che l'attività oncogena di tale citochina possa interferire con la maturazione e la qualità dell'ovocita/embrione (25-27). Inoltre, Abae et al. (28) hanno suggerito che livelli significativamente più elevati di endotelina-1, evidenziati nel liquido follicolare di donne con endometriosi di grado lieve/moderata, potrebbero esercitare un impatto negativo sulla follicologenesi, mediante una potente inibizione della steroidogenesi delle cellule della granulosa.

Una ridotta qualità ovocitaria nelle donne con endometriosi sembrerebbe essere confermata dal numero più elevato di corpi apoptotici delle cellule della granulosa. Nakahara et al. (29) hanno dimostrato che una più alta incidenza di corpi apoptotici delle cellule della granulosa rappresenta un fattore predittivo di scarsa qualità degli ovociti e che le donne con endometriosi presentano, per l'appunto, una più alta incidenza di tali corpi apoptotici in confronto a donne con altre cause di infertilità. Sembra inoltre che l'incidenza di corpi apoptotici aumenti con lo stadio AFS dell'endometriosi (9). Dal momento che alti livelli di corpi apop-

TABELLA 5 - FIVET: CONFRONTO TRA DIFFERENTI STADI DI ENDOMETRIOSI.

<i>Risultati</i>	<i>Stadio III-IV</i>	<i>Stadio I-II</i>	<i>P</i>	<i>OR (95% CI)</i>
Tasso di gravidanza	13.84	21.12	<0.001	0.60 (42-87)
Tasso di fertilizzazione	74.47	58.38	<0.001	1.11 (1.09-1.13)
Tasso di impianto	10.23	11.31	0.003	0.93 (89-98)
N. medio ovociti	6.70	8.19	<0.001	0.83 (78-87)
Picco di E <sub>2</sub>	1447.74	5813.38	<0.001	N/A

Modificata da Barnhart et al., Fertil & Steril, 2002

totici correlano con una scarsa qualità degli ovociti, si potrebbe quindi concludere che la qualità degli ovociti decresce con l'aumentare dello stadio dell'endometriosi.

Toya et al. (30) hanno confermato tali osservazioni, precisandole ulteriormente con il rilievo, mediante citometria a flusso, di un rallentamento del ciclo cellulare documentato da un maggiore numero di cellule della granulosa in fase S rispetto a quelle in fase G2/M (Tab. 2).

Altri eventi nucleari e citoplasmatici aberranti osservati, come un'alterata morfogenesi embrionale (31), una riduzione nel numero dei blastomeri ed un aumento dell'arresto embrionale in vitro (32), sembrano rafforzare l'ipotesi che la riduzione dei tassi di fecondazione e di impianto rilevati con la FIVET in donne con endometriosi (16, 18, 32-34) possa dipendere primariamente da difetti dell'ovocita/embrione.

### Alterazioni nel liquido peritoneale

La possibilità che sia lo sviluppo e la progressione della patologia endometriosica, che lo stato di subinfertilità/infertilità ad essa associato, possano dipendere da meccanismi immunologici aberranti, rappresenta la più recente ipotesi fisiopatogenetica per l'endometriosi.

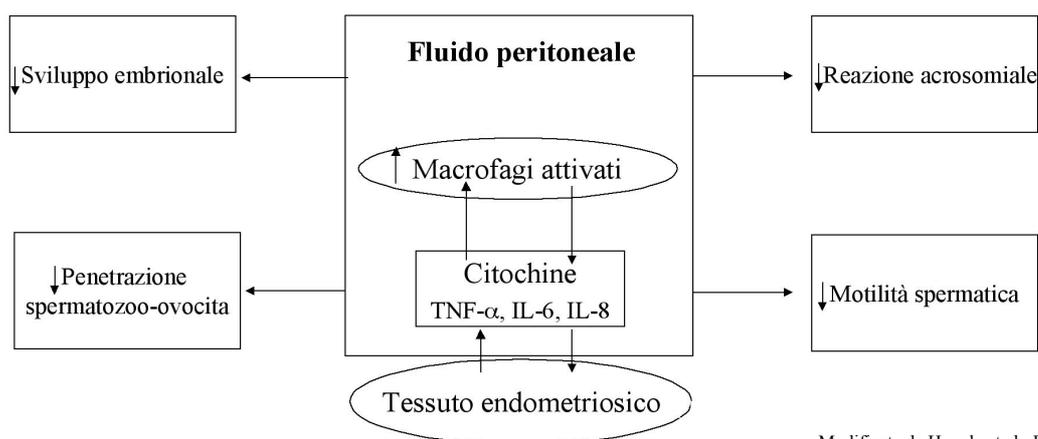
L'endometriosi si accompagna, infatti, ad una risposta infiammatoria locale capace di alterare la funzione delle cellule immunitarie presenti nell'ambiente peritoneale, potendo così interferire con i meccanismi riproduttivi.

A sostegno di questa ipotesi, si pongono i numerosi studi effettuati nell'ultima decade, che hanno rilevato incrementi significativi nel numero e nel grado di attivazione delle popolazioni macrofagiche presenti nel liquido peritoneale (35). Muscato et al. (36) hanno dimostrato, infatti, che i macrofagi peritoneali fagocitano lo sperma in vitro e che, in particolare, macrofagi provenienti

TABELLA 6 - CICLI ICSI IN PAZIENTI CON E SENZA ENDOMETRIOSI.

	<i>Endometriosi</i>	<i>No endometriosi</i>
Numero di embrioni clivati	520	5324
Tasso medio di clivaggio per paziente (%)	87.5±21.8	89.8 ±17.5
Numero medio di blastocisti per embrione	3.3±2.9	3.5±2.4
Grado medio di frammentazione embrionale	1.5±1.8	1.4±0.5
Numero di cicli con transfer	92	879
Numero medio di embrioni per transfer	3.3±1.5	3.5±1.1
Numero di gravidanze evidenziate clinicamente	26	251
Tasso di gravidanza per transfer (%)	28.3	28.6
Tasso di gravidanza per ciclo (%)	25.7	28.6
Tasso di impianto (%)	15.0	13.3
Numero di aborti	2 (7.6)	33 (13.1)
Numero medio di ovociti ottenuti per paziente	11.3 ± 6.4	14.2 ± 8.3
Tasso medio di fertilizzazione per paziente (%)	77.9 ± 22.6	76.9 ± 19.7

Modificata da Minguez et al., Hum Reprod, 1997



Modificata da Harada et al., Fertil &amp; Steril, 2001

Fig. 1 - Il ruolo del fluido peritoneale e delle citochine nella fisiopatologia dell'infertilità associata all'endometriosi.

da donne affette da endometriosi sono più attivi di quelli presenti in controlli sani. In tal senso i macrofagi, seguendo il flusso del liquido peritoneale attraverso le tube sino a bagnare l'endometrio uterino, potrebbero esercitare direttamente effetti deleteri sugli spermatozoi e sulla loro interazione con l'ovocita. I macrofagi sono inoltre responsabili della secrezione di un'enorme varietà di sostanze ad azione autocrina e paracrina – come citochine proinfiammatorie e fattori di crescita – che potrebbero essere coinvolte sia nello sviluppo e nella progressione della malattia endometriosica che nel determinismo di uno stato di subinfertilità/infertilità. Documentati in letteratura sono, infatti, incrementi di numerose citochine nel liquido peritoneale (IL-1; IL-6; IL-8; RANTES; IFN- $\gamma$ ; TNF- $\alpha$ ; VEGF; MCP-1 e

MIF) (31, 37-44) di pazienti endometriosiche infertili rispetto ai controlli.

Ad oggi si ritiene che siano proprio queste piccole molecole ad azione pleiotropica a rappresentare il *trait d'union* fra il sistema immunitario e quello riproduttivo, automantenendo il processo infiammatorio intraperitoneale e stimolando contemporaneamente la proliferazione e la neoangiogenesi del tessuto endometriale ectopico (45). I macrofagi costituiscono la sorgente principale di citochine presenti nel liquido peritoneale, tuttavia è noto che queste vengano prodotte anche da linfociti, cellule mesoteliali peritoneali (46) e cellule endometriali di impianti ectopici (39, 41).

Evidenze altrettanto convincenti circa l'etiologia immunologica della sterilità nell'endometriosi derivano,

inoltre, dai numerosi studi che hanno rilevato un'incidenza abnormemente incrementata di autoanticorpi, organo-specifici (anti-endometrio, anti-ovaio e anti-embrione) e/o diretti contro componenti cellulari (fosfolipidi, istoni, polinucleotidi) in pazienti infertili affette da endometriosi rispetto ai controlli (47-48).

Macrofagi attivati, citochine, fattori di crescita ed autoanticorpi in elevate concentrazioni rappresenterebbero dunque le componenti abnormi che, veicolate dal liquido peritoneale di pazienti endometriosiche, interferirebbero con le diverse fasi del meccanismo riproduttivo. Il liquido peritoneale bagna infatti le ovaie e le tube interferendo con l'ovulazione, con la captazione dell'ovocita e con la stessa motilità tubarica. In uno studio recentissimo effettuato su campioni di epitelio tubarico umano provenienti da pazienti fertili, incubati per 24 h con liquido peritoneale di pazienti endometriosiche (49) è stata infatti osservata una riduzione significativa della frequenza del battito ciliare tubarico rispetto ai controlli. Inoltre, uno studio altrettanto recente condotto da Matsushima et al. (50) ha confermato l'azione infiammatoria esercitata dal liquido peritoneale nell'ambiente tubarico, rilevando un aumento notevole del numero di macrofagi, alcuni dei quali ricchi di emosiderina fagocitata, in campioni di epitelio tubarico provenienti da pazienti endometriosiche.

Il liquido peritoneale diffonde attraverso le tube sin nella cavità uterina potendo in tal modo influenzare sia i gameti maschili liberi nel liquido stesso dopo il rapporto sessuale che la loro interazione con l'ovocita. Molti studi hanno confermato tali ipotesi, dimostrando che il liquido peritoneale di donne affette da endometriosi interferisce con la motilità spermatica (51-52), con la reazione acromiale (53) e con l'interazione gametica (54). Il ruolo del fluido peritoneale e delle citochine nella fisiopatologia dell'infertilità associata ad endometriosi è stato schematizzato nella Figura 1.

Molto interessante, a questo proposito, è il saggio di penetrazione su criceti condotto da Aeby et al. (55), nel quale gli autori hanno dimostrato che il numero medio di ovociti penetrati dagli spermatozoi incubati con liquido peritoneale di donne endometriosiche risulta significativamente ridotto rispetto ai controlli.

A risultati totalmente o parzialmente contrastanti giungono invece gli studi di altri autori, che sembrano mettere in discussione la possibilità che il liquido peritoneale di pazienti endometriosiche possa interferire in qualsivoglia maniera con la funzione riproduttiva: Sharma et al. (56) non hanno evidenziato alcuna differenza significativa nella motilità spermatica o in altre caratteristiche funzionali del liquido seminale incubato con liquido peritoneale di pazienti endometriosiche; Oral et al. (57) negano che alterazioni della motilità spermatica, peraltro rilevate in campioni incubati con liquido peritoneale proveniente da donne affette da endometriosi moderata/severa, possano essere presen-

ti anche in caso di quadri minimi/lievi di malattia; infine, Szczepanska et al. (58) non hanno osservato alcuna differenza significativa nei livelli di anticorpi anti-zona legante o anti-sperma presenti nel liquido peritoneale di pazienti endometriosiche infertili rispetto a quelle fertili o a controlli sani. Studi molto recenti hanno poi dimostrato che il liquido peritoneale di pazienti endometriosiche può esercitare effetti deleteri anche sulla maturazione, (59, 60) sull'impianto dell'embrione (61, 62) e sulla recettività uterina (63), giustificando in tal modo la riduzione nei tassi di gravidanza e l'aumentata incidenza di aborti precoci rilevati in queste pazienti.

Lo studio di Taketani et al. (37) sembra confermare questa ipotesi dimostrando che un trattamento medico dell'endometriosi a base di danazolo o analoghi del GnRH è efficace nel minimizzare l'embriotossicità del liquido peritoneale attraverso una riduzione significativa dei livelli di IL-1 e TNF- $\alpha$ .

Similmente, lo studio di Harada et al. (39), ha dimostrato che l'aggiunta di IL-6 ricombinante al mezzo di coltura sopprime la formazione della blastocisti di embrioni di topo, suggerendo, in tal modo, che alti livelli di IL-6 nel liquido peritoneale di pazienti con endometriosi possano contribuire all'infertilità influenzando negativamente lo sviluppo embrionale.

Fra le sostanze prodotte dai macrofagi peritoneali di donne affette da endometriosi e potenzialmente responsabili di un'alterazione della capacità riproduttiva di queste donne, un ruolo di primo piano spetta inoltre all'ossido nitrico (NO) (64). L'NO è un radicale libero allo stato gassoso, liposolubile, prodotto dalla reazione enzimatica di conversione della L-arginina in L-citrullina ad opera dell'enzima Ossido Nitrico Sintasi (NOS). L'isoforma inducibile della NOS (NOS2) è la forma predominante nei fagociti mononucleati (monociti e macrofagi), ed è quella che produce le più elevate quantità di NO; le isoforme costitutive (NOS1, neurale e NOS3, endoteliale) producono invece più ridotte quantità di NO. L'NO, a basse concentrazioni, è implicato in numerosi processi fisiologici quali il mantenimento del tono della muscolatura liscia, la neurotrasmissione, la modulazione dell'apoptosi. Elevati livelli di NO sono invece importanti mediatori dell'attività antitumorale ed antimicrobica ed esercitano un'azione proinfiammatoria in numerosi stati patologici. È stato inoltre dimostrato recentemente che l'NO può influenzare in numerosi modi anche il sistema riproduttivo. Sembra infatti che, a basse concentrazioni esso eserciti una funzione sostanzialmente positiva sulla funzionalità spermatica (potenziamento della motilità, della capacitazione, nonché della capacità legante la zona pellucida degli spermatozoi), sulla funzionalità ovarica, sul trasporto (rilassamento della muscolatura tubarica) e sull'impianto.

Al contrario, elevate concentrazioni di NO sarebbero responsabili dell'inibizione della motilità, della respirazione e del trasporto degli spermatozoi ed inol-

tre eserciterebbero effetti tossici sia sull'ovocita che sull'embrione.

### Alterazione della fecondazione

Come già osservato, le alterazioni dello sviluppo e/o della maturazione dell'ovocita e le alterazioni del fluido peritoneale osservate in pazienti endometriosiche potrebbero influenzare negativamente la capacità di fecondazione e di impianto dello stesso. L'interazione ovocita-spermatozoo in donne con endometriosi è stata oggetto di numerosi studi: Yao et al. (65) hanno dimostrato che alterazioni quali-quantitative di natura non steroidea del liquido follicolare presenti in diverse condizioni richiedenti poi una FIVET, possono esercitare un effetto inibitorio sulla capacità degli spermatozoi di legare la zona pellucida, interferendo così criticamente con il processo di fecondazione. Tale effetto non sarebbe mediato da alterazioni della reazione acrosomiale, della motilità o della vitalità degli spermatozoi, ma dall'azione, attraverso un meccanismo ancora ignoto, di due glicoproteine presenti nel liquido follicolare che interferirebbero con l'interazione fra gameti. Partendo dallo studio di Yao, Qiao et al. (66) hanno dimostrato che gli spermatozoi incubati con liquido follicolare di pazienti con endometriosi presentano una capacità legante la zona pellucida inferiore rispetto agli spermatozoi incubati con liquido follicolare di donne affette da infertilità tubarica. Suggestioni analoghe sono deducibili dallo studio condotto da Aeby et al. (55), nel quale spermatozoi incubati col liquido peritoneale di donne con endometriosi mostravano minore capacità fecondante nei saggi di penetrazione in uova di criceto prive di zona legante. Per valutare la capacità fecondante di ovociti di donne con endometriosi si sono confrontate tali donne con pazienti affetti da sterilità tubarica o di altra natura, in cicli di fecondazione in vitro.

I risultati sono stati piuttosto controversi, in quanto alcuni autori (16, 18, 67-69) hanno mostrato ridotti tassi di fecondazione nelle donne con endometriosi, mentre altri (33-34, 70) non hanno rilevato tale associazione negativa. Per definire l'impatto dell'endometriosi sui parametri riproduttivi, chiarendone anche le basi fisiopatologiche, viene suggerita da Simòn et al. (33) l'adozione di programmi di ovodonazione seguiti da FIVET. Tale metodica ha, infatti, il vantaggio di evidenziare l'impatto dei singoli fattori nel determinare uno stato di subinfertilità associato alle forme lievi di endometriosi. L'autore nel suo studio osserva gli esiti della FIVET in due gruppi di pazienti (ciascuno valutato rispetto a controlli sani) dei quali il primo, costituito da donne endometriosiche riceventi ovociti da donatori sani, l'altro composto da donne sane riceventi ovociti da pazienti endometriosiche. I risultati dello studio non evidenziavano, comunque, alcuna differenza significativa fra i due gruppi, suggerendo perciò che una potenziale, ignota anomalia dell'interazione embrione-endometrio-

sia alla base dello stato di subinfertilità associato all'endometriosi.

### Alterazione dell'impianto

Numerose evidenze suggeriscono che lo stato di infertilità associato alla patologia endometriosica possa dipendere, almeno in parte, da alterazioni nell'impianto dell'embrione (16, 22, 33-34).

Tuttavia, resta ancora da chiarire quale sia l'impatto relativo dei molti fattori potenzialmente implicati nel determinismo di tale disfunzione: ovvero se sia predominante il ruolo dei difetti uterini intrinseci e/o dei cofattori estrinseci (es. liquido peritoneale) o se, invece, un difetto di impianto non rappresenti altro che un ulteriore esito di un ovocita di scarsa qualità.

Alcuni autori, fautori della prima ipotesi, hanno sottolineato che, alla base del deficit d'impianto nelle pazienti endometriosiche, vi sia uno stato di sub-recettività endometriale evidenziabile dall'analisi di markers molecolari specifici.

Taylor et al. (71) hanno infatti associato l'infertilità nell'endometriosi, alla ridotta espressione di due geni, HOXA 10 ed HOXA 11, codificanti per fattori di trascrizione endometriali, essenziali per lo sviluppo e l'impianto dell'embrione, la cui espressione è regolata dagli steroidi ovarici e dalla relaxina.

Lessey et al. (72-73) hanno invece ipotizzato che la disfunzione uterina nell'endometriosi sia dovuta principalmente alla ridotta espressione, fino alla totale assenza, di una ( $\alpha_v \beta_3$ ) delle tre integrine specifiche della fase di massima recettività uterina o "finestra di impianto".

Altri autori (74) tuttavia non hanno evidenziato alcuna differenza nel pattern di espressione dell'integrina  $\alpha_v \beta_3$  in pazienti con e senza endometriosi.

Sulla stessa linea di ricerca sono orientati anche alcuni studiosi cinesi (75), che hanno osservato un'espressione significativamente ridotta della trofinina endometriale in fase medio-luteale sia di donne infertili per endometriosi che per causa inspiegata. Essi hanno perciò suggerito che una simile alterazione molecolare a livello uterino possa determinare uno stato di infertilità attraverso un'interferenza ai meccanismi di impianto.

Particolarmente interessante appare il recente studio effettuato su linee cellulari trasformate di epitelio uterino da Fiscus et al. (76); essi hanno postulato che la morte apoptotica delle cellule epiteliali uterine rivesta un ruolo di importanza cruciale nella fisiologia del ciclo mestruale e nell'impianto dell'embrione durante le fasi precoci della gravidanza. I tassi apoptotici abnormi osservati in cellule endometriali di pazienti endometriosiche potrebbero dunque fornire la premessa fisiopatologica della dismenorrea e dell'infertilità associate a tale patologia. Come premesso, la ridotta capacità di impianto dell'embrione potrebbe tuttavia dipendere semplicemente da una degenerazione qualitativa dell'ovocita/embrione.

A questo proposito, abbiamo già accennato agli studi effettuati su cicli di ovodonazione da Simòn et al. (33) e confermati da Diaz et al. (77) che non hanno evidenziato nessuna differenza nei tassi di gravidanza e di impianto fra pazienti con e senza endometriosi che ricevevano ovociti provenienti da donne sane, mentre ridotti tassi di impianto venivano riscontrati quando gli ovociti provenivano da donne con endometriosi.

Conclusioni analoghe sono deducibili anche dal lavoro di Sung et al. (78) che ha ulteriormente minimizzato l'impatto del fattore uterino nel determinismo dello stato di subinfertilità/infertilità, non rilevando alcuna differenza nei tassi di impianto anche quando le pazienti endometriosiche ricevevano ovociti da donatrici sane venivano suddivise per stadio di malattia.

Particolarmente interessante risulta infine lo studio di Martinucci et al. (79). In cui si è impiegata la blastocisti per valutare il tasso di impianto nelle pazienti endometriosiche, dal momento che la qualità della blastocisti trasferita non varia quanto quella dell'embrione in III giornata.

Tale studio non ha rilevato differenze significative nel tasso di impianto e nel tasso di gravidanza tra le pazienti con e senza endometriosi.

In conclusione si può affermare che nelle donne con endometriosi è presente una lieve alterazione dell'impianto. Resta tuttavia ancora da chiarire con precisione se tale disfunzione sia legata ad una ridotta qualità dell'ovocita/embrione e/o ad alterazioni della recettività endometriale.

## Terapia medica

Il trattamento medico si basa sul concetto che è indispensabile determinare uno stato di ipoeostrogenismo che comporta l'atrofia dell'endometrio sia eutopico che ectopico e l'insorgenza di amenorrea.

I farmaci utilizzati a tale scopo sono gli agonisti e gli antagonisti del GnRH, il danazolo, i progestenici, gli antiprogesterinici (RU486), gli inibitori della aromatasi, e gli estroprogestinici. Non vi sono prove che la terapia medica ormonale sia efficace nel correggere l'infertilità associata ad endometriosi.

Tutte le terapie mediche ormonali oggi disponibili possiedono anche una potente attività contraccettiva, per cui non sono utilizzabili quando vi sia contemporaneamente la necessità di trattare la condizione di infertilità.

Comunque, dal momento che nessuna di queste terapie può eradicare i foci endometriosici, si riscontra un'elevata frequenza di recidive dopo terapia medica.

Da una metanalisi degli studi sulla terapia medica della sterilità associata ad endometriosi (80), emerge da un lato una ridotta efficacia, in termini di gravidanze, della terapia rispetto ai controlli non trattati, dall'altro

anche un significativo prolungamento dei tempi necessari all'ottenimento di una gravidanza.

## Terapia chirurgica

La chirurgia conservativa è indicata non solo per la risoluzione della sintomatologia algica ma anche per incrementare la fertilità. Il trattamento chirurgico si è dimostrato utile soprattutto negli stadi avanzati (III e IV), allorché consente di ripristinare la normale anatomia tuboovarica, e rappresenta il trattamento di scelta iniziale sia per le pazienti desiderose di prole sia per le pazienti con algie pelviche croniche. Risultati comparabili sono stati ottenuti sia con laparoscopia e sia con laparotomia. Il trattamento chirurgico degli stadi iniziali dell'endometriosi per migliorare la fertilità è invece ancora controverso, sebbene diversi studi suggeriscano l'efficacia dell'approccio laparoscopico nell'incrementare i tassi di gravidanza. Molto interessanti sono i dati di 2 studi prospettici randomizzati, quello del Gruppo Canadese (81) e quello del Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi (82). Gli studi si differenziano per numerosità di pazienti (maggiore nello studio canadese) e nelle conclusioni. Le probabilità di gravidanza in donne con endometriosi minima/lieve sono risultate maggiori dopo laparoscopia operativa nello studio canadese, mentre non vi sono differenze nello studio italiano.

## Endometriosi e tecniche di riproduzione assistita

L'induzione della ovulazione multipla, associata o meno alla inseminazione intrauterina, è frequentemente adoperata nel trattamento dell'infertilità. Numerosi studi hanno confrontato diverse tecniche di inseminazione e differenti protocolli o farmaci di induzione dell'ovulazione in soggetti con endometriosi stadio I e II. L'uso del clomifene e ancor di più quello delle gonadotropine, specialmente se associato ad inseminazione intrauterina, ha consentito di ottenere un tasso complessivo di fecondità maggiore rispetto ai controlli non trattati (83).

Allo scopo di chiarire se l'endometriosi influenzi o meno i risultati della FIVET, Barnhart et al. (84) hanno condotto una meta-analisi in cui sono stati inclusi 22 studi per un totale di 2.377 cicli FIVET in donne con endometriosi e 4.383 cicli FIVET in controlli senza endometriosi. I risultati hanno evidenziato che complessivamente le donne con endometriosi che si sottopongono a FIVET hanno un 19% in meno di probabilità di concepimento rispetto ai controlli (Tab. 3).

In particolare, gli autori di tale studio hanno riportato tassi di fertilizzazione, di impianto e di gravidanza significativamente più bassi nelle pazienti affette da endometriosi rispetto ai controlli (84). Sembra, inoltre,

che gli effetti negativi dell'endometriosi sui parametri di gravidanza valutati, siano tanto più elevati quanto più avanzato è lo stadio della malattia, mentre un trend opposto viene evidenziato per il tasso di fertilizzazione (Tabb. 4-5). Tale inaspettata associazione fra un quadro patologico più severo ed un più elevato tasso di fecondazione, viene ricondotta dall'autore alla presenza, nelle forme più gravi di endometriosi, di lesioni "spente" ovvero prive di ghiandole endometriali attive. Dunque, sarebbe la componente secernente degli impianti "attivi", tipica dei quadri lieve/moderati di endometriosi, ad interferire negativamente con la qualità dell'ovocita e, conseguentemente, con la sua fertilizzazione.

Altrettanto interessante è stata l'ampia analisi retrospettiva condotta da Minguez et al. (6) su cicli ICSI (eseguiti per severo fattore maschile) effettuati in donne con endometriosi e in controlli sani; tale procedura di fertilizzazione in vitro permette di eliminare uno dei bias potenzialmente in grado di condizionare gli esiti della tecnica FIVET e cioè la compresenza, in donne con sterilità da endometriosi, di un fattore maschile di sterilità/infertilità. Tale studio non ha rilevato alcuna differenza nei parametri riproduttivi (tasso di fertilità, tasso di gravidanza, tasso di impianto) fra i due gruppi, configurando così l'ICSI come tecnica in grado di risolvere i problemi di fertilizzazione in donne selezionate affette da endometriosi (Tab. 6).

## Bibliografia

- ORAL E., OLIVE D.L., ARICI A.: *The peritoneal environment in endometriosis*. Hum Reprod Update 2:385-98, 1996.
- FARQUHAR C.M.: *Extracts from the "clinical evidence"*. Endometriosis. Br Med J, 320:1149-52, 2000.
- KONINCKX P.R., MEULEMAN C., DEMEYERE S., LESAFFRE E., CORNILLIE F.J.: *Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain*. Fertil Steril, 55:759-65, 1991.
- WHEELER J.M.: *Epidemiology of endometriosis associated infertility*. J Reprod Med, 34:41-6, 1989.
- CHANG M.Y., CHIANG C.H., HSIEH T.T., SOONG Y.K., HSU K.H.: *The influence of endometriosis on the success of gamete intrafallopian transfer (GIFT)*. J Assist Reprod Genet, 14: 76-82, 1997.
- MINGUEZ Y., RUBIO C., BERNAL A., GAITAN P., REMOHI, SIMON J. et al.: *The impact of endometriosis in couplet undergoing intracytoplasmic sperm injection because of male infertility*. Hum Reprod, 12: 2282-5, 1997.
- DOKRAS A., HABANA A., GERARDO J., JONES E.: *Secretion of inhibin B during ovarian stimulation is decreased in infertile women with endometriosis*. Fertil Steril, 74: 35-40, 2000.
- HOCK D.L., SHARAFI K., DAGOSTINO L., KENUNANN E., SEIFER D.B.: *Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis*. J Reprod Med, 46: 7-10, 2001.
- NAKAHARA K., SAITO H., SAITO T., ITO M., OHTA N., TAKAHASHI T., et al.: *Ovarian fecundity in patients with endometriosis can be estimated by the incidence of apoptotic bodies*. Fertil Steril, 69: 931-5, 1998.
- YANUSHPOLSKY E., BEST C.L., JACKSON K.V., CLARKE R.N., BARBIERI R.L., HORNSTEIN M.D.: *Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective, case-controlled study*. J Assist Reprod Genet, 15: 193-7, 1998.
- AL-AZEMI M., BEMAL A.L., STEELE J., GRAMSBERGEN I., BARLOW D., KENNEDY S.: *Ovarian response to repeated controlled stimulation in in vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis*. Hum Reprod, 15: 72-5, 2000.
- MAHUTTE N.G., ARICI A.: *New advances in the understanding of endometriosis related infertility*. J Reprod Immunol, 55: 73-83, 2002.
- CAHILL D.J., WARDLE P.G., MAILE L.A. et al.: *Pituitary-ovarian dysfunction as a cause for endometriosis-associated and unexplained infertility*. Hum Reprod 10: 3142-6, 1995.
- CAHILL D.J., WARDLE P.G., HARLOW C.R.: *Effect of progesterone therapy on follicular development, related hormone levels, and fertilization in vitro in unstimulated cycles in unexplained and endometriosis-associated infertility*. Hum Reprod, 11: 647-650, 1996.
- CAHILL D.J., WARDLE P.G., MAILE L.A. et al. *Ovarian dysfunction in endometriosis-associated and unexplained infertility*. J Assist Reprod Genet, 14: 554-7, 1997.
- CAHILL D.J., HULL M.G.: *Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis*. Hum Reprod Update, 1: 56-66, 2000.
- AKANDE A.V., ASSELIN J., KEAY S.D., CAHILL D.J., MUTTUKRISHNA S., GRÖME N.P. et al.: *Inhibin A, inhibin B and activin A in follicular fluid of infertile women with tubal damage, unexplained infertility and endometriosis*. Am J Reprod Immunol, 43: 61-9, 2000.
- HARLOW C.R., CAHILL D.J., MAILE L.A., TALBOT W.M., MEARS J., WARDLE P.G. et al.: *Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis*. J Clin Endocrinol Metab, 81: 426-9, 1996.
- PELLICER A., ALBERT C., MERCADER A. et al.: *The follicular endocrine environment in stimulated cycles of women with endometriosis: steroid levels and embryo quality*. Fertil Steril, 69: 1135-41, 1998.
- BURNS W.N., SCHENKEN R.S.: *Pathophysiology of endometriosis-associated infertility*. Clin Obstet Gynecol, 42: 586-610, 1999.
- CARLBERG M., NEJATY J., FROYSA B., GUAN Y., SODER O., BERGQVIST A.: *Elevated expression of tumor necrosis factor alpha in cultured granulosa cells from women with endometriosis*. Hum Reprod, 15: 1250-5, 2000.
- PELLICER A., ALBERT C., MERCADER A., BONILLAMUSOLES F., REMOHI J., SIMON C.: *The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production*. Fertil Steril, 70: 425-31, 1998.
- BEN-RAFAEL Z., ORVIETO R.: *Cytokines-involvement in reproduction*. Fertil Steril, 58:1093-9, 1992.
- LEE K.S., JOO B.S., NA Y.J., YOON M.S., CHOI O.H., KIM W.W.: *Relationships between concentrations of tumor necrosis*

- factor alpha and nitric oxide in follicular fluid and oocyte quality.* J Assist Reprod Genet, 17: 222-8, 2000.
25. ADASHI E.Y., RESNICK C.E., PACKMAN J.N., HURWITZ A., PAYNE D.W.: *Cytokine-mediated regulation of ovarian function: Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibits gonadotropin-supported progesterone accumulation by differentiating and luteinized murine granulosa cells.* Am J Obstet Gynecol, 162: 889-94, 1990.
  26. ROBY K.F., TERRANOVA P.F.: *Tumor necrosis factor alpha alters follicular steroidogenesis in vitro.* Endocrinology, 123: 2952-4, 1988.
  27. ZOLTI M., MEIROM R., SHEMESH M., WALLACH D., MASHIACH S., SHORE L.: *Granulosa cells as source and target organ for tumor necrosis factor- $\alpha$ .* FEBS Lett 261: 253-5, 1990.
  28. ABAE M., GLASSBERG M., MAJERCIK M.H., YOSHIDA H., VESTAL R., PUETT D.: *Immunoreactive endothelin-1 concentrations in follicular fluid of women with and without endometriosis undergoing in vitro fertilization- embryo transfer.* Fertil Steril, 61: 1083-7, 1994.
  29. NAKAHARA K., SAITO H., SAITO T., ITO M., OHTA N., TAKAHASHI T. et al.: *The incidence of apoptotic bodies in membrane granulosa can predict prognosis of ova from patients participating in vitro fertilization programs.* Fertil Steril, 68: 312-7, 1997.
  30. TOYA M., SAITO H., OHTA N., SAITO T., KANEKO T., HIROI M.: *Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer.* Fertil Steril, 73: 344-50, 2000.
  31. BRIZEK C.L., SCHLAFF S., PELLEGRINI V.A., FRANK J.B., WORRILOW K.C.: *Increased incidence of aberrant morphological phenotypes in human embryogenesis- an association with endometriosis.* J Assist Reprod Genet, 12: 106-12, 1995.
  32. PELLICER A., OLIVEIRA N., RUIZ A., REMOHI J., SIMON C.: *Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction.* Hum Reprod, 10 (Suppl. 2) 91-7, 1995.
  33. SIMON C., GUTIERREZ A., VIDAL A., DE LOS SANTOS M.J., TARIN J.J., REMOHI J. et al.: *Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation.* Hum Reprod, 9: 725-9, 1994.
  34. ARICI A., ORAL E., BUKULMEZ O., DULEBA A., OLIVE D.L., JONES E.E.: *The effect of endometriosis in implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program.* Fertil Steril, 65: 603-7, 1996.
  35. JHA P., FAROOQ A., AGARWAL N., BUCKSHEE K.: *In vitro sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility.* Am J Reprod Immunol, 36: 235-7, 1996.
  36. MUSCATO J.J., HANEY A.F., WEINBERG J.B.: *Sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages: a possible cause of infertility in endometriosis.* Am J Obstet Gynecol, 144: 503-10, 1982.
  37. TAKETANI Y., KUO T.M., MIZUNO M.: *Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis.* Am J Obstet Gynecol, 167: 265-70, 1992.
  38. KEENAN J.A., CHEN T.T., CHADWELL N.L., TORRY D.S., CAUDLE M.R.: *Interferon-gamma and interleukin-6 in peritoneal fluid and macrophage conditioned media of women with endometriosis.* Am J Reprod Immunol, 32: 180-3, 1994.
  39. HARADA T., YOSHIOKA H., YOSHIDA S., IWABE T., ONOHARA Y., TANIKAWA M. et al.: *Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis.* Am J Obstet Gynecol, 176: 593-7, 1997.
  40. RYAN I.P., TSENG J.F., SCHRIOCK E.D., KHORRAM O., LANDERS D.V., TAYLOR R.N.: *Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis.* Fertil Steril, 63: 929-32, 1995.
  41. IWABE T., HARADA T., TSUDO T., TANIKAWA M., ONOHARA Y., TERAKAWA N.: *Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in peritoneal fluid of patients with endometriosis.* Fertil Steril, 69: 924-30, 1998.
  42. KHORRAM O., TAYLOR R.N., RYAN I.P., SCHALL T.J., LANDERS D.V.: *Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis.* Am J Obstet Gynecol, 169: 1545-49, 1993.
  43. RONG R., RAMACHANDRAN S., SANTANAM N., MURPHY A., PARTHASARATHY S.: *Induction of monocyte chemotactic protein-1 in peritoneal mesothelial and endometrial cells by oxidized low-density lipoprotein and peritoneal fluid from women with endometriosis.* Fertil Steril, 78: 843-8, 2002.
  44. KATS R., COLLETTE T., METZ C.N., AKOUM A.: *Marked elevation of macrophage migration inhibitory factor in the peritoneal fluid of women with endometriosis.* Fertil Steril, 78: 69-76, 2002.
  45. HARADA T., IWABE T., TERAKAWA N.: *Role of cytokines in endometriosis.* Fertil Steril, 76: 1-10, 2001.
  46. TABIBZADEH S., SANTHANAM V., SEHGEL P.B., MAY L.T.: *Cytokine-induced production of IFN- $\beta$ , by freshly explanted human endometrial stromal cells. Modulation by estradiol-17 $\beta$ .* J Immunol, 142: 3134-9, 1989.
  47. PILLAI S., RUST P.F., HOWARD L.: *Effects of antibodies to transferring and alpha 2HS glycoprotein on in vitro sperm motion: implications in infertility associated with endometriosis.* Am J Reprod Immunol, 39: 235-42, 1998.
  48. MATHUR S.P.: *Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility.* Am J Reprod Immunol, 44: 89-95, 2000.
  49. LYONS R.A., DJAHANBAKHCH O., SARIDOGAN E., NAFTALIN A., MAHMOOD T., WEEKES A. et al.: *Peritoneal fluid, endometriosis, and ciliary beat frequency in the human fallopian tube.* Lancet, 360: 1221-2, 2000.
  50. MATSUSHIMA T., KASEKI H., ISHIHARA K., ARAKI T.: *Assessment of fallopian tube cytology for the diagnosis of endometriosis and hydrosalpinx.* J Nippon Med Sch; 69: 445-50, 2002.
  51. CURTIS P., JACKSON A.E.: *Adverse effect on sperm movement characteristics in women with minimal and mild endometriosis.* Br J Obstet Gynecol, 100: 165-9, 1993.
  52. DRUDY L., LEWIS S.E.M., KINSELLA C.B., HARRISON R.F., THOMPSON W.: *The influence of peritoneal fluid from patients with minimal stage or treated endometriosis on sperm motility parameters using computer assisted semen analysis.* Hum Reprod, 9: 2418-23, 1994.
  53. ARUMUGAM K.: *Endometriosis and infertility: raised iron concentration in peritoneal fluid and its effect on the acrosome reaction.* Hum Reprod, 9: 1153-7, 1994.
  54. CODDINGTON C.S., OEHNINGER S., CUNNINGHAM D.S., HANSEN K., SUELDO C.E., HODGEN G.D.: *Peritoneal fluid from patients with endometriosis decreases sperm binding to the zona pellucida in the hemizona assay: a preliminary report.* Fertil Steril, 57: 783-6, 1992.
  55. AEBY T.C., HUANG T., NAKAYAMA R.T.: *The effect of peritoneal fluid from patients with endometriosis on human sperm function in vitro.* Am J Obstet Gynecol, 174: 1779-83, 1996.
  56. SHARMA R.K., WANG Y., FALCONE T., GOLDBERG J., AGARWAL A.: *Effect of peritoneal fluid from endometriosis patients on sperm motion characteristics and acrosome reaction.* Int J Fertil Womens Med, 44: 31-7, 1999.

57. ORAL E., ARICI A., OLIVE D.L., HUSZAR G.: *Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: the role of seminal fluid components*. Fertil Steril, 66: 787-92, 1996a.
58. SZCZEPANSKA M., SKRZYPCZAK J., KAMIENICZNA M., KURPISZ M.: *Antizona and antisperm antibodies in women with endometriosis and/or infertility*. Fertil Steril, 75: 97-105, 2001.
59. DAMEWOOD M.D., HESLA J.S., SCHLAFF W.D. et al.: *Effect of serum from patients with minimal to mild endometriosis on mouse embryo development in vitro*. Fertil Steril, 54: 917-20, 2001.
60. CAMEO M., FONTANA V., CAMEO A.P., BARATA M. et al.: *Similar embryotoxic effects of sera from infertile patients and exogenous interferon-gamma on long-term in-vitro development of mouse embryos*. Hum Reprod, 14: 959-63, 1998.
61. CALHAZ-JORGE C., COSTA A.P., BARATA M. et al.: *Tumor necrosis factor alpha concentrations in the peritoneal fluid of infertile women with minimal or mild endometriosis are lower in patients with red lesions only than in patients without red lesions*. Hum Reprod, 15: 1256-60, 2000.
62. GOMEZ-TORRES M.J., ACIEN P., CAMPOS A., VELASCO I.: *Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis, Its relation with cytokines and lymphocyte populations*. Hum Reprod, 17: 777-81, 2002.
63. ILLERA M.J., LINGUEN J., STEWART C.L., CULLINAN E., RUMAN J., LESSEY B.A.: *Effect of peritoneal fluid from women with endometriosis on implantation in mouse model*. Fertil Steril, 74:41-8, 2000.
64. OSBORN B.H., HANEY A.F., MISUKONIS M.A., WEINBERG J.R.: *Inducible nitric oxide synthase expression by peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility*. Fertil Steril, 77:46-51, 2002.
65. YAO Y.Q., YEUNG W.S.B., Ho P.C.: *Human follicular fluids inhibits the binding of human spermatozoa to zona pellucida in vitro*. Hum Reprod, 11: 2674-80, 1996.
66. QIAO J., YEUNG W.S., YAO Y.Q., Ho P.C.: *The effects of follicular fluid from patients with different indications for IVF treatment on the binding of human spermatozoa to the zona pellucida*. Hum Reprod, 13: 128-31, 1998.
67. HULL M.G.R., WILLIAMS J.A.C., RAY B., McLAUGHLIN E.A., AKANDE V.A., FORD W.C.L.: *The contribution of subtle oocyte or sperm dysfunction affecting fertilization in endometriosis-associated or unexplained infertility: a controlled comparison with tubal infertility and use of donor spermatozoa*. Hum Reprod, 13: 1825-30, 1998.
68. BERGENDAL A., NAFFAH S., NAGY C., BERGQVIST A., SJOBLOM P., HILLENSJO T.: *Outcome of IVF in patients with endometriosis in comparison with tubal factor infertility*. J Assist Reprod Genet, 15: 530-4, 1998.
69. AZEM F., LESSING J.B., GEVA E., SHAKAR A., LERNER-GEVA L., YOVEL I. et al.: *Patients with stage III and IV endometriosis have a poorer outcome of in-vitro fertilization-embryo transfer than patients with tubal infertility*. Fertil Steril, 72: 1107-9, 1999.
70. GERBER S., PARASCHOS T., ATKINSON G., MARGARA R., WINSTON R.M.L.: *Results of IVF in patients with endometriosis: the severity of the disease does not affect outcome, or the incidence of miscarriage*. Hum Reprod, 10: 1507-11, 1995.
71. TAYLOR H.S., BAGOT C., KARDANA A., OLIVE D., ARICI A.: *HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis*. Hum Reprod, 14: 1328-31, 1999.
72. LESSEY B.A., CASTELBAUM A.J., SAWIN S.W., BUCK C.A., SCHINNAR R., BILKER W., STROM B.L.: *Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis*. J Clin Endocrinol Metab, 79: 643-9, 1994.
73. LESSEY B.A.: *Implantation defects in infertile women with endometriosis*. Ann N Y Acad Sci, 955: 265-80, 2002.
74. HII L.L., ROGERS P.A.: *Endometrial vascular and glandular expression of integrin  $\alpha\beta_3$  in women with and without endometriosis*. Hum Reprod, 13: 1030-5, 1998.
75. WANG H.Y., XING F.Q., CHEN S.L.: *Expression of trophinin in the cycling endometrium and its association with infertility*. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 22: 539-41, 2002.
76. FISCUS R.R., LEUNG C.P., YUEN J.P., CHAN H.C.: *Quantification of apoptotic DNA fragmentation in a transformed uterine epithelial cell line, HRE-H9, using capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detector (CE-LIF)*. Cell Biol Int, 25: 1007-11, 2001.
77. DIAZ L., NAVARRO J., BLASCO L., SIMON C., PELLICER A., REMOHI J.: *Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study*. Fertil Steril, 74: 31-4, 2000.
78. SUNG L., MUKHERJEE T., TAKESHIGE T., BUSTILLO M., COPPERMAN A.B.: *Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients*. J Assist Reprod Genet, 14: 152-6, 1997.
79. MARTINUCCI S.M., HARRIS D., SCOTT T., WEISS R.M.: *The effect of endometriosis on implantation rates in blastocyst ART cycles*. Fertil Steril, S12 (suppl. 1) 77, 2002.
80. HARRISON R.F., BARRY-KINSELLA C.: *Efficacy of metroxypogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled-study*. Fertil Steril, 74: 24-30, 2000.
81. MARCOUX S., MAEUX R., BERUBE S.: *Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis*. N Engl J Med., 337: 217-22, 1997.
82. GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELL'ENDOMETRIOSI: *Relationship between stage, site and morfological characteristics of pell endometriosis and pain*. Hum Reprod, 16: 2668-71, 2001
83. THE PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE: *Endometriosis and Infertility*. Fertil Steril, 81: 1441-6, 2004.
84. BARNHART K., DUNSMOOR-SU R., COUTIFARIS C.: *Effects of endometriosis on in vitro fertilization*. Fertil Steril, 77: 1148-55, 2002.