

Management dell'endometriosi: diagnosi e terapia

S. BANDIERA, A. CAVALLARO, A. ALOISI, S.G. VITALE, R. MORELLO,
M.G. MATARAZZO, G. GIUNTA, G. RACITI, F. RAPISARDA, A. CIANCI

RIASSUNTO: Management dell'endometriosi: diagnosi e terapia.

S. BANDIERA, A. CAVALLARO, A. ALOISI, S.G. VITALE, R. MORELLO,
M.G. MATARAZZO, G. GIUNTA, G. RACITI, F. RAPISARDA, A. CIANCI

L'endometriosi è definita come la presenza di tessuto endometriale al di fuori della sua normale localizzazione uterina, che induce una reazione cronica infiammatoria. Tale condizione è più frequentemente riscontrata in età riproduttiva. L'endometrio ectopico si localizza di solito a livello degli organi pelvici e del peritoneo, anche se occasionalmente possono essere interessati altri distretti corporei come i polmoni. L'estensione delle lesioni varia dalla presenza di poche e piccole lesioni, alla presenza di grandi cisti endometrioidiche (endometriomi) e/o la formazione di tenaci aderenze che possono distorcere l'anatomia della pelvi.

La patologia è classificata in base alla descrizione delle lesioni riscontrate in chirurgia utilizzando il sistema di classificazione sviluppato dall' American Society for Reproductive Medicine. Lo stadio non è tuttavia correlato alla severità dei sintomi algici.

I più frequenti sintomi dell'endometriosi sono severa dismenorrea, dispareunia, dolore pelvico cronico con o senza sanguinamenti anormali, infertilità.

L'ispezione della pelvi in laparoscopia è considerata il gold standard per una diagnosi definitiva. Il trattamento empirico dei sintomi ascrivibili all'endometriosi include la terapia medica e/o chirurgica.

Poiché è noto che gli estrogeni stimolano lo sviluppo dell'endometriosi, la terapia ormonale è stata strutturata proprio per sopprimere la sintesi di tali ormoni, inducendo così l'atrofia degli impianti endometriali ectopici ed interrompendo la ciclica stimolazione e il sanguinamento. I farmaci più utilizzati sono: progestinici, contraccettivi orali, danazolo, gestrinone, GnRH agonisti.

L'obiettivo della chirurgia, invece, è quello di rimuovere o coagulare tutte le lesioni endometrioidiche macroscopicamente visibili.

È comunque importante sottolineare che l'endometriosi è una malattia cronica con un alto tasso di recidiva.

SUMMARY: Endometriosis management: diagnosis and therapy.

S. BANDIERA, A. CAVALLARO, A. ALOISI, S.G. VITALE, R. MORELLO,
M.G. MATARAZZO, G. GIUNTA, G. RACITI, F. RAPISARDA, A. CIANCI

Endometriosis, the presence of endometrial-like tissue outside the uterus, typical of women in reproductive age, induces a chronic, inflammatory reaction.

The most commonly affected sites are the pelvic organs and peritoneum, although other parts of the body such as the lungs are occasionally affected. The extent of the disease varies from a few, small lesions to large, ovarian endometriotic cysts (endometriomas) and/or extensive adhesion formation causing marked distortion of pelvic anatomy. Disease severity is assessed by describing the surgical findings, using a classification system such as the one developed by the American Society for Reproductive Medicine. However, there is no correlation between such classifications and the severity of pain symptoms.

The most frequent symptoms caused by endometriosis are severe dysmenorrhoea, dyspareunia, chronic pelvic pain, with or without abnormal bleeding, infertility.

For a definitive diagnosis of endometriosis visual inspection of the pelvis at laparoscopy is the gold standard investigation.

Treatment for symptoms presumed to be due to endometriosis includes hormonal and/or surgical therapy. Because oestrogen is known to stimulate the growth of endometriosis, hormonal therapy has been designed to suppress oestrogen synthesis, thereby inducing atrophy of ectopic endometrial implants and interrupting the cycle of stimulation and bleeding. The most used drugs are: progestagens, combined oral contraceptives, danazol, gestrinone, Gonadotropin-releasing hormone agonists.

The goal of surgery is to excise or coagulate all visible endometriotic lesions. However, it's important underline that endometriosis is a chronic disease and the recurrence rate is high.

KEY WORDS: Endometriosi - CA125 - Terapia ormonale - Terapia chirurgica.
Endometriosi - CA125 - Hormone therapy - Surgery.

Premessa

L'endometriosi è una patologia caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale (stroma e ghiandole) al di fuori della sua normale localizzazione uterina.

Circa il 7-15% delle donne in età riproduttiva sono affette da questa patologia tipica dell'età feconda, in quanto l'endometrio ectopico risente della stimolazione degli ormoni ovarici. Tende a regredire in menopausa o dopo castrazione. L'endometriosi si riscontra nel 30% dei casi di infertilità, e dal 10% al 70% dei casi di dolore pelvico cronico (1).

L'endometrio ectopico si localizza di solito a livello del peritoneo e degli organi pelvici (ovaie, legamenti uterini, setto retto-vaginale, tube, vescica, retto-sigma). In questi casi si parla di *endometriosi esterna pelvica*. L'endometriosi può anche insorgere in organi e tessuti al di fuori o lontani dalla pelvi: ombelico, vulva, cicatrici di interventi laparotomici, appendice, arti, polmoni. Si parla in tali casi di *endometriosi extrapelvica*. Questa condizione è più rara della precedente. Infine l'endometrio ectopico può essere localizzato nello spessore del miometrio, in questo caso si configura il quadro di *adenomiosi* o *endometriosi interna* (2).

Patogenesi

La patogenesi è ancora oggi oggetto di discussione. Si ritiene attualmente che l'endometriosi abbia un'origine multifattoriale: è stato ipotizzato infatti che fattori ormonali, immunologici, genetici e ambientali contribuiscono all'insorgenza della patologia.

Secondo Sampson l'endometriosi è causata da un refflusso tubarico di sangue mestruale (mestruazione retrograda) ed impianto dei frustoli endometriali nei vari tessuti. Questa teoria è oggi supportata da studi sulle interazioni molecolari tra l'endometrio ectopico e cellule peritoneali (3). La crescita delle lesioni endometriose viene supportata dalla presenza del VEGF-A (fattore di crescita vascolo-endoteliale), che viene secreto dallo stesso endometrio ectopico e agisce stimolando il processo di neoangiogenesi. È stato dimostrato, infatti, che la terapia con anticorpi contro il recettore del VEGF è efficace nel ridurre il numero di lesioni endometriose (4, 5).

Obiezione principale a tale teoria è che circa l'80% delle donne presenta mestruazioni retrograde, ma solo nel 15% dei casi si sviluppano lesioni endometriose. Ciò dipende dalla capacità dell'endometrio di esprimere molecole di adesione, di solito non presenti nell'endometrio di donne non affette da tale patologia (integrine $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$) (2). Una volta avvenuto l'impianto in sede ectopica, il danno tissutale che ne deriva innesca un processo infiammatorio, mediato dal fattore di trascrizione NF-kB. A riprova di questo il TNF-alfa e l'IL1-beta, che innescano la via infiammatoria mediata dal NF-kB, sono stati rilevati in elevate quantità nel liquido peritoneale di donne affette da endometriosi. Inoltre è stato dimostrato che NF-kB

attiva le lesioni endometriose, pertanto in futuro potrebbe divenire un target terapeutico (6-10).

Questa teoria spiega in modo soddisfacente la localizzazione pelvica della patologia.

Le localizzazioni extrapelviche potrebbero essere dovute invece a una disseminazione per via linfatica o per via ematica delle cellule endometriali, o ancora a una disseminazione chirurgica (questo spiegherebbe la localizzazione nelle cicatrici laparotomiche).

Un'altra teoria, infine, fa risalire la patogenesi della malattia ad una metaplasia dell'epitelio di origine celomica o mülleriana (2).

Classificazione

Sono state proposte nel tempo diverse classificazioni dell'endometriosi; oggi la più utilizzata è quella dell'*American Society of Reproductive Medicine* che suddivide la malattia in quattro stadi (11). Ai fini della classificazione è assegnato un punteggio in base alla presenza, all'apparenza, alle dimensioni, alla profondità delle lesioni peritoneali ed ovariche; all'estensione e al tipo di lesioni (rosse, bianche – inclusi i difetti peritoneali – e nere); alla presenza, all'estensione e al tipo di aderenze a livello degli annessi ed al grado di obliterazione del cavo del Douglas.

In base al punteggio complessivo si identificano i quattro stadi della malattia:

- stadio I o endometriosi minima (punti 1-5);
- stadio II o endometriosi lieve (punti 6-15);
- stadio III o endometriosi moderata (punti 16-40)
- stadio IV o endometriosi severa o grave (punti 40) (12).

Questo sistema riflette l'estensione dell'endometriosi, ma è un punto di osservazione parziale elaborato soprattutto per meglio definire i rapporti della patologia con l'infertilità. Lo stadio non è correlato infatti ai segni e ai sintomi della malattia, né ai risultati del trattamento e sottostima la gravità delle lesioni profonde (13).

Clinica

Fare diagnosi di endometriosi sulla base della sola sintomatologia può risultare difficile, in quanto le manifestazioni cliniche ed il corollario sintomatologico sono molteplici, con variabilità, spesso sviante, dal colon irritabile alla malattia infiammatoria pelvica. Ne deriva spesso un ritardo tra manifestazione clinica e diagnosi di malattia.

Il sintomo cardine dell'endometriosi è il dolore, nonostante questo non sembri essere strettamente correlato con la severità della patologia. Dismenorrea, dispareu-

nia e dolore pelvico non correlato a rapporti sessuali sono i più frequenti tipi di dolore riportati da donne con endometriosi (14, 15).

La combinazione di questi sintomi, associati o meno ad infertilità o massa pelvica, costituiscono quel sospetto diagnostico che richiede necessariamente una conferma specialistica. Circa il 10-40% delle donne con endometriosi sono completamente asintomatiche o la diagnosi è spesso posta in maniera accidentale (16). L'endometriosi è probabilmente associata ad infertilità anche in donne con stadi iniziali della patologia (stadi I-II), e comunque una relazione positiva causa-effetto esiste certamente per stadi più avanzati (stadi III-IV) (17). Sebbene riscontrato in diverse patologie ginecologiche benigne e maligne, il sanguinamento uterino con pattern atipico è un altro sintomo riportato da giovani donne affette da endometriosi. Spotting pre-mestruale e meno-metrorragia sono frequentemente riscontrati all'anamnesi clinica. Episodi di sanguinamento rettale ed ematuria collegati al ciclo mestruale, sebbene alquanto rari (1-2% dei casi circa), sono patognomonici della presenza di endometriosi a livello intestinale e vescicole (18).

I più comuni sintomi correlati alla presenza di foci endometriosici sono riportati nella tabella sottostante (Tab. 1).

Possono essere segni indicativi di endometriosi nel corso di una visita ginecologica: riscontro di una maggior sensibilità durante l'esame pelvico bimanuale, presenza di nodularità, soprattutto lungo i ligamenti uterosacrali

o nel cul-de-sac posteriore, retroversione uterina e ridotta mobilità uterina, dolore alla mobilitazione dell'utero e masse annessiali. Nonostante quanto appena detto, non sono infrequenti casi in cui la visita ginecologica non metta in luce alcun reperto degno di nota.

Diagnosi

Il primo passo per fare diagnosi di endometriosi è un colloquio dettagliato attraverso cui il medico deve ricercare una storia di dolore mestruale, dispareunia o di dolore pelvico cronico (19). La visita ginecologica può evidenziare la presenza di cisti o noduli a carico degli organi genitali che andranno valutati anche con un successivo esame ecografico e, se necessario, con una TAC o Risonanza Magnetica per escludere altre malattie (20). L'ecografia pelvica transvaginale potrà evidenziare nei casi tipici, le lesioni ovariche cistiche, a contenuto corpuscolato denso o con depositi simil-fibrinoidi di origine ematica, in numero e dimensioni variabili (21). La diagnosi può essere confermata solo dalla laparoscopia, che evidenzia i nodi endometriosici e ne permette l'esame istologico (22). Nell'iter diagnostico dell'endometriosi, un ruolo particolarmente discusso rivestono infine il CA 19-9 ed il CA125; quest'ultimo è una proteina antigenica presente sulla superficie degli epitelii di origine celomatica e mulleriana (peritoneo, pleura, pericardio, endocervice, endometrio, endosalpinge). Esso è verosimilmente prodotto anche dalle cellule endometriosiche ed in parte viene riversato nel torrente circolatorio dove le sue concentrazioni risultano elevate. A causa della sua bassa specificità (80%), il suo dosaggio ematico, più che nella diagnosi, risulta soprattutto utile nel monitoraggio delle recidive di malattia; il suo dosaggio nel liquido cistico può facilitare inoltre la diagnosi nei casi istologicamente dubbi e consentire la diagnosi differenziale nei confronti delle cisti emorragiche del corpo luteo. Anche il dosaggio del CA 19-9 nel sangue è gravato, analogamente a quello del CA125, da una bassa specificità e pertanto è utilizzato più nel follow-up piuttosto che nella diagnosi (23, 24).

Terapia

Il trattamento deve essere individualizzato in base allo stadio e alla gravità dei sintomi, sulla base dell'età della paziente e del desiderio di una gravidanza. Le opzioni includono la soppressione farmacologica della funzione ovarica per arrestare la crescita e l'attività degli impianti endometriali oppure la resezione chirurgica di quanto più tessuto endometriosico possibile.

L'obiettivo è quello non solo di ridurre il dolore, ma anche la sterilità spesso associata.

TABELLA 1 - COMUNI SINTOMI DELL'ENDOMETRIOSI CORRELATI A FOCI D'IMPIANTO IN DIVERSE SEDI ANATOMICHE.

| Sintomo | Sede |
|--|--|
| Dismenorrea Dolore pelvico Dispareunia Dolore sovrapubico Disordini mestruali Spotting premenstruale Infertilità | Sistema riproduttivo |
| Sanguinamento rettale ciclico Tenesmo Diarrea/costipazione ciclica | Sistema gastrointestinale |
| Ematuria ciclica Disuria ciclica Ostruzione ureterica | Sistema urinario |
| Emottisi Dolore ciclico e sanguinamento | Sistema polmonare Cicatrici chirurgiche |

Terapia medica

Soprattutto in caso di endometriosi minima o lieve, la terapia medica può essere effettuata con contraccettivi orali assunti in modo progressivo: dapprima, e per un certo tempo, si potrà impiegare un contraccettivo orale a basso dosaggio, somministrato in maniera ciclica mensile; poi si potrà aumentare il dosaggio e somministrare il preparato in maniera continua, da pochi mesi fino ad un anno. L'estrogeno ha la funzione di mantenere l'amenorrea attraverso un blocco dell'ipofisi, mentre il progestinico stimola la decidualizzazione dello stroma endometriale con conseguente lenta e temporanea atrofia (25). È consigliabile quindi una pillola a clima progestinico.

La dismenorrea e il dolore regrediscono dal 60 al 95% dei casi; le recidive sono del 17-18% circa e il tasso di gravidanza supera il 50%, anche se quest'ultimo successo non è molto diverso da quanto accade con un semplice trattamento di attesa per un anno (26).

Un altro tipo di trattamento medico è quello che prevede l'avvio di una pseudomenopausa, attraverso l'utilizzo di diversi farmaci quali: danazolo (400-800 mg/die per 6 mesi) (27), gestrinone (2,5 mg 2 volte la settimana per 6 mesi) (28), analoghi del GnRH in formulazione depot (da somministrare per via intramuscolare ogni 28 giorni da soli o in associazione ad estrogeni) oppure, infine, progestinici come medrossiprogesterone acetato.

Il danazolo è un derivato del 17α -etioniltestosterone; è un antiprogestinico che sopprime la secrezione del GnRH, delle gonadotropine e degli steroidi; aumenta la clearance dell'estradiolo e del progesterone, del quale, come per gli androgeni, occupa i siti recettoriali; esercita, quindi, una funzione ipoestrogenica (amenorrea) ed androgenica (29). Tra gli effetti collaterali dobbiamo ricordare la ritenzione idrica, la riduzione del volume mammario, la comparsa di vaginiti atrofici, dispareunia, vampate di calore e riduzione della libido dovuti proprio alla funzione ipoestrogenica del farmaco. L'aumento di peso, l'acne, la seborrea, la diminuzione del timbro della voce sono dovuti invece alla sua azione androgenica. È controindicato nelle epatopatie, nell'ipertensione, nell'insufficienza cardiaca e renale, in gravidanza (effetti androgenici fetali) (30). Le recidive dopo trattamento sono dell'ordine del 33%; le gravidanze del 46% (31).

Il gestrinone è un altro antiprogestinico, derivato dal 19-nortestosterone. Ha effetti collaterali minori, ma simili al farmaco precedente, di tipo dose-dipendenti; tuttavia è leggermente meno efficace del danazolo (32).

I progestinici possiedono un meccanismo d'azione in parte diretto e in parte mediato. A livello locale favoriscono una trasformazione secretiva endometriale e contemporaneamente diminuiscono la concentrazione di

recettori endometriali per estrogeni e progesterone (33); inoltre stimolano la produzione di 17beta-idrossisteroidodeidrogenasi (enzima che converte l'estradiolo in estrone, molecola meno attiva) e di sulfontriferasi (che convertono gli estrogeni in solfati, inattivi) (34). A livello centrale, invece, i progestinici determinano una marcata azione antigonadotropica, inibendo i neuroni ipotalamici che sintetizzano e rilasciano GnRH con conseguente blocco della sintesi gonadica di steroidi. Grazie all'associazione dei meccanismi centrali e periferici viene a mancare l'azione mitogenica e proliferativa indotta dagli estrogeni e l'endometrio va incontro prima alla trasformazione secretiva, poi alla decidualizzazione, e in ultimo, all'atrofia (35). Il più utilizzato è il medrossiprogesterone acetato che va iniziato alla dose di 30 mg/die aumentandole nel tempo in funzione della risposta clinica (dolore e sanguinamento) (36). Gli effetti collaterali più comuni sono: perdite ematiche, nausea, cambiamenti di umore, cefalea, tensione al seno, secchezza vaginale, acne, ritenzione idrica, aumento di peso (37).

Negli ultimi anni è stato introdotto in commercio un dispositivo intrauterino liberante levonorgestrel (IUD-LNG) alla dose di 20 mcg/die, dotato di un profondo effetto atrofizzante ed inattivante a livello dell'endometrio. Le potenzialità terapeutiche di questo dispositivo intrauterino nell'ambito del trattamento dell'endometriosi hanno suscitato un immediato interesse (38).

Fedele et al. hanno utilizzato lo IUD-LNG nella cura dell'endometriosi del setto retto-vaginale ottenendo una significativa riduzione della dismenorrea, del dolore pelvico, della dispareunia profonda nonché delle dimensioni degli impianti endometriocici (39).

La terapia locale con lo IUD-LNG appare promettente nelle donne che lamentano dolore pelvico associato ad endometriosi e che non desiderano una gravidanza, potendo vantare ridotti effetti collaterali, anche in relazione all'assenza del primo passaggio epatico successivo ad assunzione orale del farmaco. Gli effetti collaterali sono fondamentalmente legati al levonorgestrel e sono riassumibili in aumento ponderale, acne, seborrea, mastodinia e gonfiore addominale (40).

I farmaci più utilizzati nell'induzione di una pseudomenopausa sono comunque gli agonisti del GnRH (leuprolide, buserelin, triptorelin, ecc.) che, legandosi ai recettori ipofisari, per i quali possiedono un'elevata affinità, vengono metabolizzati molto lentamente. Come conseguenza della stimolazione continua, non fisiologica dei recettori del lobo anteriore dell'ipofisi, gli agonisti del GnRH determinano una transitoria liberazione di gonadotropine FSH-LH e, per persistenza dello stimolo, una desensibilizzazione dei recettori ipofisari (*down-regulation*) che conduce al blocco di produzione delle gonadotropine stesse (41). Si arresta così anche la produzione di ormoni sessuali (castrazione chimica fun-

zionale). Poiché il trattamento potrebbe essere più lungo (oltre i 6 mesi) che con altri farmaci, a causa degli effetti negativi sulla densità ossea (rischio di osteoporosi severa con livelli di estradiolo < 30-40 pg/ml) (42), è stato proposto di associare una terapia estro-progestinica a base di etinilestradiolo e gestodene o desogestrel o tibolone (*add-back therapy*) (43). In questo modo vengono controllati le perdite ossee, il dolore pelvico e le vampate di calore. Gli stessi risultati si avrebbero con la somministrazione bifasica di analogo, dapprima a dose piena e poi dimezzata (*draw-back therapy*) (44).

Il ricorso alle terapie ormonali nell'endometriosi soddisfa quindi la necessità di agire sull'ambiente endocrino nel tentativo di renderlo ostile alla manifestazione ed alla progressione della malattia. Il trattamento medico purtroppo è un intervento puramente sintomatico e non curativo e alla sua sospensione la malattia di regola riprende il suo decorso (45). Non esistono infatti ad oggi farmaci in grado di modificare la storia naturale della malattia intervenendo direttamente sull'eziologia dell'endometriosi. Contro il dolore pelvico, inoltre, possono essere utilmente impiegati anche i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Terapia chirurgica

Come trattamento chirurgico è indicata la laparoscopia operativa per endometriosi lieve o moderata, oppure la laparotomia in caso di endometriosi severa (46).

Negli ultimi anni la via laparoscopica ha avuto il sopravvento perché permette di essere molto più precisi nell'asportazione di tutti i focolai di endometriosi presenti nella cavità addominale e più rispettosi e conservativi riguardo la funzionalità degli organi riproduttivi (47).

È controverso l'impiego della laparoscopia nell'endometriosi minima o lieve; in questi casi, infatti, è probabile che l'intervento possa arrestare la progressione della malattia, che è maggiore in caso di trattamento medico, e che determini un grado di fertilità più elevato rispetto alla condotta di attesa, almeno nei 6-12 mesi successivi al trattamento (48).

I casi moderati e gravi sono trattati al meglio con l'asportazione o l'escissione di quanti più impianti possibile preservando il potenziale riproduttivo. Le indicazioni alla terapia chirurgica sono rappresentate dalla presenza di endometriomi, di aderenze pelviche significative, di un'ostruzione tubarica e di dolore pelvico invalidante e resistente alla terapia medica. La scelta della sorgente di energia per l'approccio laparoscopico dell'endometriosi pelvica dipende principalmente dall'esperienza e preferenza dell'operatore. È possibile utilizzare un'elettrocoagulazione bipolare delle lesioni ovariche o peritoneali o la loro vaporizzazione o aspor-

tazione con un laser a CO₂, KTP-532 (*potassium terium phosphate-532*), ad argon o al neodimio:ittrio-alluminio-garnet. Questi differiscono per profondità di penetrazione, sistema di emissione dell'energia, capacità di coagulazione e taglio.

Il trattamento sarà diretto contro gli impianti peritoneali, le aderenze, i piccoli (<3cm) e grandi (>3cm) endometriomi: in questi ultimi è opportuno rimuovere, e non coagulare come nei piccoli, la capsula di rivestimento, anche perché è sufficiente un decimo di ovaio per garantirne la funzionalità (49). La percentuale di miglioramento del dolore è del 75-80% e le percentuali di gravidanza circa del 69%, inversamente proporzionali alla gravità dell'endometriosi (50). Se l'asportazione delle lesioni è incompleta, una terapia soppressiva aggiuntiva con contraccettivi orali o con gli agonisti del GnRH può migliorare la percentuale di fertilità, ridurre il dolore, o comunque dilazionare la sua ricomparsa per più di 12 mesi, se i farmaci vengono somministrati per una finestra temporale di almeno 6 mesi (51).

L'intervento laparotomico è riservato ai casi severi o ai casi in cui non sia necessario conservare la fertilità (52).

Il trattamento, perciò, può essere conservativo o demolitivo: nel primo caso, se l'obiettivo è la correzione del dolore, risultati positivi vengono raggiunti in circa l'80% delle pazienti (53), se invece è il recupero della fertilità, si osserva un tasso di gravidanze dell'ordine del 39% (54).

In caso di trattamento demolitivo viene praticata l'annessectomia bilaterale con o senza isterectomia. Questa dovrebbe essere riservata alle pazienti con dolore pelvico intrattabile che non vogliono più avere gravidanze. Dopo l'asportazione dell'utero e delle ovaie, la terapia estrogenica sostitutiva può essere cominciata già nel post-operatorio (55).

Recidive

Non è chiaro se i tassi di fertilità siano migliorati dal trattamento dell'endometriosi lieve o minima. La terapia medica o quella chirurgica conservativa in realtà non curano l'endometriosi, in quanto questa recidiva nella maggior parte delle pazienti, una volta interrotto il trattamento.

Il motivo principale, per cui si considera la chirurgia il *gold standard* del trattamento, è che il trattamento chirurgico isolato è seguito da un minor tasso di recidiva di malattia, che è stimato a 5 anni di circa il 19% (56). Quest'incidenza è di gran lunga inferiore di quella ottenuta invece con l'impiego del solo trattamento farmacologico, che risulta essere, secondo uno studio di controllo a 5 anni del 53,4% (57). Il tasso cumulativo

di recidiva dopo trattamento combinato medico-chirurgico è del 15-20% (58, 59).

Solo la completa ablazione della funzione ovarica previene la recidiva dell'endometriosi.

La diagnosi di recidiva è basata sulla ripresa della sintomatologia algica, sull'evidenza ecografica, sull'innalzamento del CA125, il cui valore predittivo è tipico del

III e IV stadio (60) e, infine, sul ricorso alla laparoscopia diagnostica.

Le recidive possono essere trattate sia chirurgicamente che farmacologicamente. Nelle pazienti più giovani bisogna in ogni caso cercare di preservare la funzione ovarica, anche se sono state riscontrate recidive.

Bibliografia

1. VARMA R, ROLLASON T, GUPTA JK, MAHER ER. *Endometriosis and the neoplastic process*. Reproduction. 2004 Mar;127(3):293-304.
2. PESCIOTTO G, DE CECCO L, PECORARI D, RAGNI N. Ginecologia e Ostetricia: Endometriosi. Società editrice universo- Roma. 2001
3. M. LOUISE HULL, CLAUDIA RANGEL ESCARENO, JANE M. GODSLAND, JOHN R. DOIG, CLAIRE M. JOHNSON, STEPHEN C. PHILLIPS, STEPHEN K. SMITH, SIMON TAVARÉ, CRISTIN G. PRINT, AND D. STEPHEN CHARNOCK-JONES. *Endometrial-Peritoneal Interactions during Endometriotic Lesion Establishment*. Am J Pathol 2008 September; 173(3): 700-715.
4. HULL, ML; CHARNOCK-JONES, DS; CHAN, CL; BRUNER-TRAN, KL; OSTEEEN, KG; TOM, BD; FAN, TP; SMITH, SK. *Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2889-2899.
5. NAP AW, GRIFFIOEN AW, DUNSELMAN GA, BOUMATER STEEGE JC, THIJSSSEN VL, EVERS JL, GROOTHUIS PG. *Antiangiogenesis therapy for endometriosis*. J Clin Endocrinol Metab 2004, 1089-1095.
6. BALDWIN, AS., JR *The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights*. Annu Rev Immunol 1996;14:649-683.
7. OVERTON, C; FERNANDEZ-SHAW, S; HICKS, B; BARLOW, D; STARKEY, P. *Peritoneal fluid cytokines and the relationship with endometriosis and pain*. Hum Reprod. 1996;11:380-386.
8. MORI, H; SAWAIRI, M; NAKAGAWA, M; ITOH, N; WADA, K; TAMAYA, T. *Peritoneal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor in patients with benign gynecologic disease*. Am J Reprod Immunol. 1991;26:62-67.
9. LOUSSE, JC; VAN LANGENDONCKT, A; GONZALEZ-RAMOS, R; DEFREERE, S; RENKIN, E; DONNEZ, J. *Increased activation of nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) in isolated peritoneal macrophages of patients with endometriosis*. Fertil Steril. 2007;1:217-220.
10. GONZALEZ-RAMOS, R; DONNEZ, J; DEFREERE, S; LECLERCQ, I; SQUIFFLET, J; LOUSSE, JC; VAN LANGENDONCKT, A. *Nuclear factor-kappa B is constitutively activated in peritoneal endometriosis*. Mol Hum Reprod. 2007;13:503-509.
11. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997;67:817-21.
12. DAMEWOOD MD. *Pathophysiology and management of endometriosis*. J Fam Pract 1993;37:68-75.
13. SCHENKEN RS, GUZICK DS. Revised endometriosis classification: 1996. Fertil Steril 1997;67:815-6.
14. RICKERT VI AND KOZLOWSKI KJ. *Pelvic pain. A safe approach*. Obstet Gynecol Clin North Am 2000; 27, 181-93.
15. KENNEDY SH, HADFIELD RM, MARDON HJ, BARLOW DH. *Age of onset of pain symptoms in non-twin sisters concordant for endometriosis*. Hum Reprod 1996;11:403-5.
16. FARQUHAR, C. AND SUTTON, C. *The evidence for the management of endometriosis*. Curr Opin. Obstet. Gynecol., 1998;10, 321-332.
17. BANCROFT K, VAUGHAN WILLIAMS CA, ELSTEIN M. *Minimal/mild endometriosis and infertility. A review*. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:454-60.
18. KETTEL LM, HUMMEL WP. *Modern medical management of endometriosis*. Obstet Gynecol North Am 1997;24:361-373
19. RCOG Guidelines. *The investigation and management of endometriosis*. By Kennedy SH, Gazvani MR. London, RCOG, 2000.
20. KINKEL K, CHAPRON C, BALLEYGUIER C, et al. *Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis*. Human Reproduction 1999; 14: 1080-1086.
21. MOORE J, COPLEY S, MORRIS J, et al. *A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis*. Ultrasound in Obstetrics Gynecology 2003; 20: 630-634.
22. STRATTON P, WINKEL C, PREMUKUMAR A, et al. *Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis*. Fertility and Sterility 2003; 79:1078-1085.
23. HARADA T, KUBOTA T, ASO T. *Usefulness of CA 19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis*. Fertil Steril 2002; 78:733-739
24. BROSENS J, TIMMERMAN D, STARZINSKI-POWITZ A & BROSENS I. *Noninvasive diagnosis of endometriosis: the role of imaging and markers*. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2003; 30: 96-114.
25. LESSEY BA, METZGER DA, HANEY AF, et al. *Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in endometriosis: comparison with normal endometrium during the menstrual cycle and the effect of medical therapy*. Fertil Steril 1989; 51:409-15.
26. MOORE ET AL. *Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996*. Fertil Steril 1997;67, 817-821.
27. VERCELLINI P ET al. *Very low dose danazol for relief of endometriosis associated pelvic pain: a pilot study*. Fertil Steril 1994; 62:1136-42.
28. VENTURINI PL et al. *Endocrine, metabolic, and clinical effects of Gestrinone in women with endometriosis*. Fertil Steril 1989; 52: 589-95
29. BARBIERI RL, RYAN KJ. *Danazol: endocrine pharmacology and therapeutic applications*. Am J Obstet Gynecol 1981;141, 453-463.
30. SHAW RW. *An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of en-*

- dometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58:265-72.
31. BARBIERI RL, EVANS S, KISTNER RW. *Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with a 4-year follow-up.* *Fertil Steril* 1982 Jun;37(6):737-46.
 32. FEDELE L, BIANCHI S, VIEZZOLI T, ARCAINI L, CANDIANI GB. *Gestrinone versus danazol in the treatment of endometriosis.* *Fertil Steril* 1989;51, 781-785.
 33. KAUPPILA A, VIERIKKO P, ISOLALO H, et al. *Cytosol estrogen and progesterin receptor concentrations and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in endometrium and endometriotic tissue. Effects of hormone treatment.* *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1984; 123:45-9.
 34. VIERIKKO P, KAUPPILA A, RONNBERG L, et al. *Steroid regulation of endometriosis tissue: lack of induction of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity by progesterone, medroxyprogesterone acetate, or danazol.* *Fertil Steril* 1985; 43:218-24.
 35. KAUPPILA A. *Changing concepts of medical treatment of endometriosis.* *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72:324-6.
 36. BERGQUIST A et al. *Changes the quality of life after hormonal treatment of endometriosis.* *Acta Obstet Scand* 2001; 80:628-37).
 37. LUCIANO AA, TURKSOY RN, CARLEO J. *Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis.* *Obstet Gynecol* 1988;72, 323-327.
 38. VERCELLINI P, AIMI G, PANAZZA S, et al. *A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study.* *Fertil Steril* 1999; 72:505-8.
 39. FEDELE L, BIANCHI S, ZANCONATO G, et al. *Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis.* *Fertil Steril* 2001; 75:485-8.
 40. LOCKHAT FB, EMBOLU JO, AND KONJE JC. *The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up.* *Hum Reprod* 2005;20, 789-793.
 41. SHAW RW. *GnRH analogues in the treatment of endometriosis-rationale and efficacy.* In Thomas EJ, Rock JA, eds. *Modern approaches to endometriosis.* London, Kluwer Academic Publishers 1990; pp 257-74.
 42. BARBIERI RL. *Hormone treatment of endometriosis. The estrogen threshold hypothesis.* *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:740-5.
 43. MINJAREZ D, SCHLAFF W. *Update on the medical treatment of endometriosis.* *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2000; 27:641-51.
 44. TAHARA M et al. *Treatment of endometriosis with a decreasing dosage of a gonadotrophin-releasing hormone agonist (nafarelin): a pilot study with low-dose agonist therapy (daw-back therapy).* *Fertil Steril* 2000; 73:799-804.
 45. VERCELLINI PL, TRESPIDI L, COLOMBO A, et al. *A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis.* *Fertil Steril* 1993; 60:75-9.
 46. CHAPRON C, FAUCONNIER A, VIEIRA M, BARAKAT H, DOUSSET B, PANSINI V, VACHER-LAVENU MC AND DUBUISSON JB *Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification.* *Hum Reprod* 2003b; 18, 157-161.
 47. ABBOTT JA, HAWE J, CLAYTON RD AND GARRY R. *The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up.* *Hum Reprod* 2003; 18, 1922-1927.
 48. JACOBSON TZ, BARLOW DH, KONINCKX PR, OLIVE D AND FARQUHAR C (2002) *Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis* (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD001398. DOI: 10.1002/14651858.CD001398.
 49. CHAPRON C, VERCELLINI P, BARAKAT H, VIEIRA M AND DUBUISSON JB. *Management of ovarian endometriomas.* *Hum Reprod Update* 2002; 8, 591-597.
 50. SUTTON C, HILL D. *Laser laparoscopy in the treatment of endometriosis. A 5-year study.* *Br J Obstet Gynaecol* 1990 ;97, 181-185.
 51. VERCELLINI P, CROSIGNANI PG, FADINI R, RADICI E, BELLONI C AND SISMONDI P *A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis.* *Br J Obstet Gynaecol* 1999b; 106, 672-677.
 52. NAMNOUM AB, HICKMAN TN, GOODMAN SB, GEHLBACH DL, ROCK JA. *Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis.* *Fertil Steril* 1995;64:898-902.
 53. SUTTON C, HILL D *Laser laparoscopy in the treatment of endometriosis. A 5-year study.* *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97, 181-185.
 54. OLIVENNES F, FELDBERG D, LIU HC, COHEN J, MOY F, ROSENWAKS Z. *Endometriosis: a stage by stage analysis—the role of in vitro fertilisation.* *Fertil Steril* 1995 ; 64, 392-398.
 55. MATORRAS R, ELORRIAGE MA, PIJOAN JI, RAMON O AND RODRIGUEZ-ESCUADERO FJ *Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy.* *Fertil Steril* 2002;77, 303-308.
 56. WHEELER JM, MALINAK LR. *Recurrent endometriosis.* *Contrib Gynecol Obstet* 1987;16:13-21.
 57. WALLER KG, SHAW RW. *GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE ANALOGUES FOR THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS: LONG-TERM FOLLOW-UP.* *Fertil Steril* 1993;59:511-5.
 58. NAMNOUM AB, HICKMAN TN, GOODMAN SB, GEHLBACH DL, ROCK JA *Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis.* *Fertil Steril* 1995;64:898-902.
 59. REDWINE DB. *Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease.* *Fertil Steril* 1991;56:628-34.
 60. BARBIERI RL, NILOFF JM, BAST RC Jr et al. *Elevated serum concentration of CA125 in patients with advanced endometriosis.* *Fertil Steril.* 1986; 45: 630-4.