

L'endometriosi in adolescenza: diagnosi e trattamento

V. BRUNI, M. DEI, L. MANNINI

L'endometriosi è una malattia infiammatoria estrogeno dipendente, caratterizzata dalla localizzazione di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina ed istologicamente definita dalla presenza di entrambe le componenti epiteliale e stromale.

Nonostante l'ampio interesse rivolto a questa malattia, quale sia la reale patogenesi del tessuto endometrioso e quando la malattia abbia realmente inizio non è ancora stato chiarito. In realtà molteplici fattori sembrano coinvolti nella genesi di questa patologia e si ipotizza che le varie sedi di malattia possano essere correlate a meccanismi diversi.

Varie teorie si sono susseguite nel tempo riguardo all'origine del tessuto endometrioso: dall'impianto di tessuto endometriale sulla superficie peritoneale (Sampson 1927), alla disseminazione di cellule endometriali attraverso il sistema circolatorio o linfatico (Sampson 1927), alla differenziazione di cellule di origine mesoteliale in tessuto simil-endometriale (Ferguson et al. 1969), alla differenziazione di cellule staminali di origine midollare in tessuto endometriale ectopico (Sasson & Taylor 2008).

Maggiori conoscenze sono state invece acquisite sui fattori coinvolti nello sviluppo della malattia. Un ruolo centrale è rivestito dalla presenza di vari difetti molecolari a carico delle cellule stromali: anomalie della risposta infiammatoria ed immunitaria, incremento nella produzione di estrogeni e prostaglandine, sviluppo di una resistenza tissutale al progesterone ed, infine, modificazioni dei processi dell'angiogenesi e dell'apoptosi che consentono una sopravvivenza prolungata del tessuto endometrioso (Bulun 2009).

Alla base della possibilità di innesco di queste modificazioni biologiche tissutali sono identificabili fattori di rischio sia di tipo genetico che ambientale.

Il coinvolgimento di una predisposizione genetica ha molte conferme cliniche in letteratura, anche se l'esatta definizione dei geni o dei polimorfismi coinvolti non è ancora possibile: esiste però l'evidenza di un linkage con i cromosomi 7 e 10 (Treloar et al. 2005, Montgomery et al. 2008). L'incidenza di malattia endometriosa nei parenti di donne affette è superiore di sette volte rispetto a quella nei soggetti non legati da parentela (Malinak et al. 1980), inoltre in donne con endometriosi viene riportata una storia familiare di neoplasie con frequenza maggiore rispetto a donne non affette (Matalliotakis et al. 2008): in particolare tumori dell'ovaio (OR:10.5) e del colon-retto (OR:7.5).

In relazione al possibile ruolo di un'esposizione ambientale, i dati più recenti concordano nel ritenere possibile, durante la vita fetale, un'esposizione ad agenti tossici a carico delle cellule progenitrici fetali destinate a formare gli organi pelvici: utero, ovaie e peritoneo (McLachlan et al. 2006).

Endometriosi in adolescenza

La necessità di riporre un'attenzione crescente all'endometriosi anche durante l'età adolescenziale è un tema ampiamente emergente dalla letteratura internazionale.

Se le prime segnalazioni erano prevalentemente riferite all'associazione con anomalie mulleriane ostruttive dell'apparato genitale femminile con percentuali che variano da un 40% (Schiffrin 1973) ad un 11% (Goldstein et al. 1979), successivamente l'attenzione si è spostata sul sintomo dolore: in un trial clinico su adolescenti sottoposte a laparoscopia per dolore pelvico cronico non responsivo a trattamento medico, la presenza di endometriosi pelvica era stimata intorno al 70% dei casi (Laufer et al. 1997). Inoltre l'analisi retrospettiva dell'insorgenza dei sintomi in soggetti con diagnosi di endometriosi pelvica posta in età adulta ci ha fornito ulteriori elementi di riflessione. Secondo i

primi dati dell'*American Endometriosis Association* nei 2/3 dei soggetti l'esordio della sintomatologia avviene prima dei 20 anni, mentre, nella sua revisione più recente (1998), il registro dell'*American Endometriosis Association* riporta che quasi il 40% delle donne con endometriosi riferiva una comparsa dei primi sintomi ad un'età inferiore a 15 anni e oltre il 25% ad un'età compresa tra 15 e 19 anni (Ballweg 2003).

Infine sono segnalati in letteratura 5 casi di endometriosi diagnosticata prima del menarca (March & Laufer 2005).

Per quanto riguarda le lesioni associate a malformazioni ostruttive del tratto genitale, Sanfilippo et al. (1986) ipotizzano una minor aggressività degli impianti endometrioidici, sulla base del fatto che la correzione chirurgica delle anomalie induce spesso la loro regressione, anche quando molto estese. Un'altra malformazione non ostruttiva correlata allo sviluppo dell'endometriosi è l'utero setto: uno studio retrospettivo su 120 donne portatrici confrontate con un gruppo di controllo di 486 donne infertili, ha evidenziato una più alta incidenza di endometriosi (25,8% vs 15,2% $p=0.006$) nelle donne con questa malformazione sia pure con una presenza di dismenorrea paragonabile tra i due gruppi (Nawroth et al. 2006).

Infine in letteratura è stato recentemente riportato un caso di endometriosi in una paziente con sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser con completa agenesia uterina (Mok-Lin et al. 2009) che, se da un lato rappresenta un'ulteriore esempio di associazione tra malattia e malformazioni, dall'altro risulta suggestivo della teoria eziologica della metaplasia celomatica.

Diagnosi

La diagnosi di endometriosi costituisce uno dei problemi più impegnativi: ad oggi l'esame istologico associato alla visualizzazione laparoscopica è considerato la metodica più dirimente. Se effettivamente la malattia endometrioidica ha un'alta prevalenza anche in soggetti molto giovani, con localizzazioni e storia naturale che può non sovrapporsi a quella più conosciuta del soggetto adulto, come giungere ad una diagnosi sufficientemente certa e come identificare i soggetti da sottoporre a trattamento medico o chirurgico?

Anamnesi ed esame clinico

L'indagine anamnestica e l'esame obiettivo rivestono un ruolo di primaria importanza proprio in relazione alla giovane età delle pazienti: in base alle evidenze di letteratura e alla rivalutazione della nostra casistica, definiamo gli aspetti che devono essere considerati at-

tentamente per la diagnosi di endometriosi in un'adolescente, in particolare valutando attentamente la sintomatologia clinica, la storia mestruale, l'esame clinico, la presenza di comorbilità.

- Punto di partenza è quale sintomatologia clinica possa essere suggestiva di endometriosi pelvica in giovane età. Lo studio caso controllo su una casistica inglese di 5.540 pazienti indica che i soggetti con endometriosi presentano un rischio relativo aumentato rispetto ai controlli per dismenorrea (OR: 8.1), algie addomino-pelviche (OR: 5.2), menorragia, dispareunia e/o sanguinamenti post-coitali (OR: 6.8), dischizia, rettorragia e disuria (Ballard et al. 2008).

Per quanto riguarda la popolazione adolescenziale tuttavia la prevalenza di dismenorrea è stimata intorno al 50-60% (Harel 2002) e l'età all'insorgenza dei sintomi, l'intensità del dolore e la risposta al trattamento non sembrano avere un valore discriminante. Precedenti studi avevano dimostrato che, in soggetti giovani, il dolore aciclico ha un significato maggiormente predittivo, essendo presente nel 90% dei soggetti con endometriosi pelvica confermata laparoscopicamente e si associa a localizzazioni diverse (Laufer 2003). Il dolore ovulatorio è più spesso espressivo di localizzazioni ovariche o para-ovariche, mentre la dispareunia è frequentemente espressione di coinvolgimento del pavimento pelvico. Nella nostra esperienza clinica abbiamo cercato di valutare l'importanza della sintomatologia dolorosa nella diagnosi di endometriosi: su un campione di 263 adolescenti, giunte alla nostra consulenza negli anni 2007-2008 per dismenorrea in assenza di altra sintomatologia, solo il 6% è risultato affetto da endometriosi pelvica. Abbiamo inoltre analizzato tramite cartelle cliniche orientate un gruppo di 64 soggetti in cui la diagnosi di endometriosi pelvica è stata posta prima dei 21 anni di età. La distribuzione di età al momento della diagnosi e dell'inizio della sintomatologia è mostrata nella Figura 1. Il sintomo d'esordio maggiormente rappresentato è risultato la dismenorrea seguita da dolori addominali aspecifici; con minor frequenza il sintomo iniziale è rappresentato da dolore ovulatorio, dispareunia, eccessivo sanguinamento mestruale (Fig. 2). Nell'evolversi della sintomatologia si sono aggiunti dolori pelvici aciclici, dispareunia, dischizia e altri sintomi gastro-intestinali.

Considerando la documentata correlazione tra localizzazione prevalente delle lesioni endometrioidiche e sintomatologia, la casistica in nostro possesso indica un'ampia variabilità dei possibi-

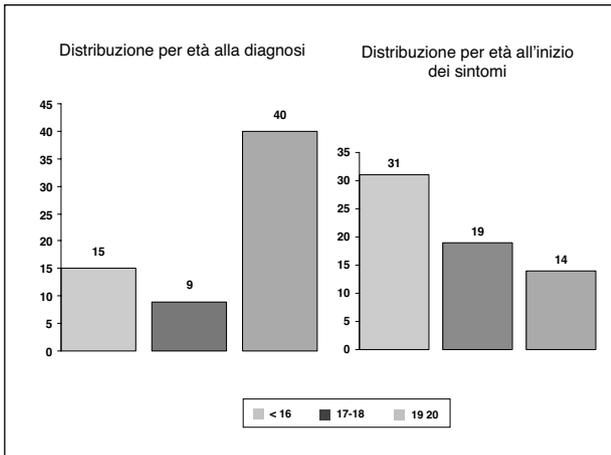


Fig. 1- Distribuzione di età al momento della diagnosi e dell'inizio della sintomatologia in 64 adolescenti con diagnosi di endometriosi posta prima dei 21 anni.

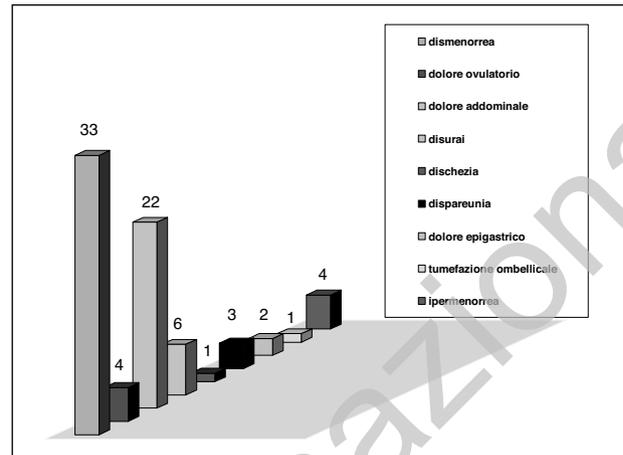


Fig. 2 - Sintomi di esordio in 64 adolescenti con endometriosi pelvica.

li siti di impianto. Nella Figura 3 sono rappresentate le sedi in cui sono stati evidenziati focolai endometriosici o laparoscopicamente o tramite tecniche di imaging: in oltre la metà dei casi era presente una localizzazione ovarica, ma prevalevano gli impianti a livello di pavimento pelvico (legamenti utero-sacrali, setto retto-vaginale, parametri, legamenti utero-vescicali), in 15 soggetti vi era adenomiosi. L'alta prevalenza di localizzazioni sul pavimento pelvico in età adolescenziale, diagnosticata laparoscopicamente, è riportata ampiamente in letteratura (Laufer 2008). Inoltre l'alta prevalenza di adenomiosi, definibile come ispessimento della zona giunzionale miometriale fino alla presenza di isole endometriali ectopiche all'interno del miometrio, frequente in pre-menopausa, è stata ben documentata tramite RM anche in soggetti giovani proprio come segnale di malattia endometriosica pelvica (Kunz 2007).

- Il secondo quesito che necessita di una risposta è se l'anamnesi mestruale possa essere di aiuto nella diagnosi di endometriosi. Tra i dati più recenti presenti in letteratura uno studio prospettico americano su 229 soggetti con endometriosi e 961 soggetti con adenomiosi ha indicato l'assenza di correlazione tra sviluppo di endometriosi ed età del menarca, durata dei cicli mestruali (uguale o inferiore a 24 giorni) e indice di massa corporea; al contrario, dallo stesso studio invece risulta che un menarca ad un'età di 10 anni o inferiore e un ciclo mestruale di 24 giorni o più breve si associano più frequentemente all'insorgenza di adenomiosi (Templeman et al. 2008). Un altro studio prospettico su 535 soggetti con diagnosi di endometriosi ha

messo in evidenza una prevalenza significativa rispetto ai controlli sani di menarca precoce, polimenorrea ed ipermenorrea (Metalliotakis et al. 2008).

Nella nostra casistica di adolescenti con endometriosi, relativamente all'anamnesi mestruale, il menarca era comparso in prevalenza tra gli 11 e i 12 anni e solo nel 16% dei casi l'età del menarca era inferiore agli 11 anni. Inoltre l'ipermenorrea aveva una frequenza del 17,8% e la polimenorrea del 9,6%.

- Terzo punto di discussione è l'utilità dell'esame clinico ai fini della diagnosi di endometriosi in questa fascia di età. I dati presenti in letteratura e la nostra esperienza clinica indicano una risposta positiva almeno per quanto riguarda le localizzazioni al pavimento pelvico; va inoltre specificato come la sensibilità dell'esame clinico sia maggiore se l'esecuzione avviene durante il periodo premenstruale.

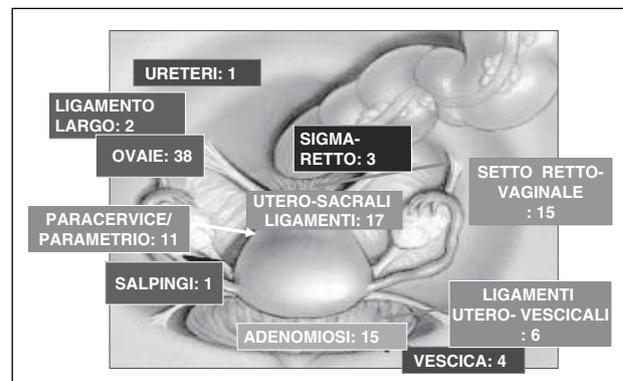


Fig. 3 - Localizzazioni di endometriosi pelvica in 64 adolescenti.

Sono da ritenere utili alla diagnosi di endometriosi l'insorgenza di dolore all'esplorazione dei fornici, del setto rettovaginale e alla mobilitazione della cervice, il rilievo di noduli palpabili nei fornici o nelle regioni paracervicali, la deviazione della cervice dalla linea mediana, la presenza di cisti bluastre sulla portio.

Una metanalisi degli studi presenti in letteratura sulla correlazione tra esame clinico e presenza di endometriosi, nonostante un'ampia variabilità nella sensibilità diagnostica, mette in evidenza che qualora l'esame clinico dia i rilievi sopra descritti, la possibilità di un falso positivo è molto bassa (Panel & Renouvel, 2007).

Non ultimo vi è il problema delle comorbidità. È stata ampiamente riportata nei soggetti con endometriosi una maggiore frequenza di atopia, allergie, asma, malattie autoimmuni (artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, sclerosi multipla, malattie infiammatorie intestinali), cefalea, fibromialgia, sindrome da fatica cronica, coagulopatie emorragiche (Sinaii et al. 2002, Tjetien et al. 2006, Seaman et al. 2008).

Nella nostra esperienza (Fig. 4) le patologie più frequentemente associate a endometriosi in adolescenti sono state allergie e atopie (38% dei casi), cefalea (21%), patologie autoimmuni (10%). La frequente compresenza di sindrome del colon irritabile (24% dei casi) si può spiegare sia con errata diagnosi di dolori addominali correlati ad endometriosi, sia con una vera e propria associazione tra patologie dolorose croniche.

L'analisi delle comorbidità può quindi essere di ausilio in fase diagnostica, ma risulta anche interessante sul piano patogenetico: infatti le patologie associate sono prevalentemente situazioni che comportano da un lato un'attivazione cronica della risposta infiammatoria e di ipersensibilità (con incremento dei neutrofili, della

proteina C reattiva e dei mastociti), dall'altro un'iperfunzione delle vie nocicettive con somministrazione di altri stimoli dolorosi a quelli indotti dagli impianti endometriali ectopici (Kempuraj et al. 2004, Sugamata et al. 2005, Berkley et al. 2005).

Diagnosi strumentale

Si avvale di ecografia, risonanza magnetica nucleare, laparoscopia esplorativa.

Ecotomografia

Numerose sono le evidenze sull'utilità della tecnica ecografica nella diagnosi di endometriosi (Kinkel et al. 2006, Menada et al. 2008, Guerriero et al. 2008, Verma et al. 2009, Acién 2009).

L'ecotomografia trans-addominale, permette solo una valutazione non specifica della pelvi e la sua capacità diagnostica rispetto alle lesioni endometriosiche è relativa prevalentemente agli endometriomi ovarici e alle lesioni vescicali.

L'ecotomografia con sonda vaginale, che rappresenta il principale esame di imaging, permette di valutare con discreta accuratezza volume, forma, localizzazione e contenuto di lesioni endometriosiche sia in sede ovarica che vescicale; può inoltre essere utile nella diagnosi di adenomiosi, ad eccezione delle forme minime. Anche se con minore sensibilità questa tecnica può, in mani esperte, evidenziare le lesioni presenti nel pavimento pelvico e nel setto retto-vaginale. È invece molto bassa la sensibilità per le localizzazioni vaginali. Inoltre l'esecuzione dell'ecotomografia con sonda transvaginale può venir associata alla valutazione di alcuni segni indiretti di malattia, i cosiddetti "soft markers" (presenza di punti di dolorabilità alla pressione della sonda vaginale, mobilitazione o meno delle ovaie, presenza di raccolte fluide nella pelvi) al fine di incrementare la sensibilità diagnostica dell'esame.

L'ecotomografia per via transrettale, associata o meno a contrasto con soluzione fisiologica transrettale, può risultare utile alla diagnosi nelle localizzazioni al pavimento pelvico e al setto retto-vaginale. L'impiego in adolescenza, se preceduto da adeguate spiegazioni e da un minimo di preparazione psicologica, non è vissuto come evento altamente traumatico.

Risonanza magnetica nucleare

La Risonanza magnetica nucleare viene utilizzata in modo complementare agli esami ecografici. Questa me-

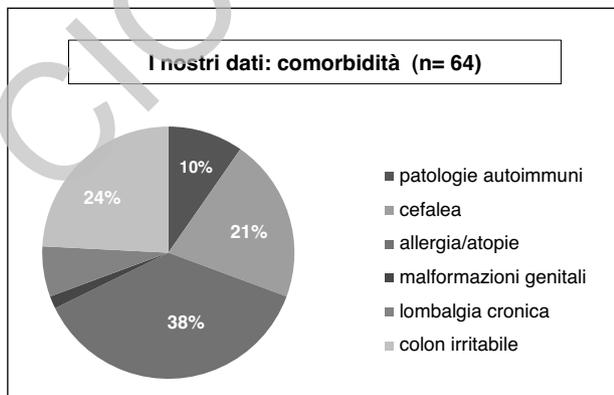


Fig. 4 - Comorbidità in 64 adolescenti con endometriosi pelvica.

rodica di indagine è in grado di individuare le lesioni endometriosiche con un alto grado di accuratezza, particolarmente nei casi in cui l'endometriosi sia localizzata ai legamenti utero-sacrali, alla vagina superiore, al retto e alla vescica (Kinkel et al. 2006, Gordt et al. 2008, Jarlot et al. 2008). Di primaria importanza è il suo ruolo nella diagnostica e nella tipizzazione dell'adenomiosi.

Laparoscopia

L'esame esplorativo della pelvi mediante laparoscopia viene oggi considerato il "gold standard" nella diagnostica dell'endometriosi sicuramente anche perché consente di associare nello stesso tempo alla fase diagnostica il trattamento chirurgico delle lesioni eventualmente evidenziate. È stata proposta inoltre l'associazione di un attento esame vaginale alla visualizzazione laparoscopica della superficie peritoneale e delle ovaie nel corso della narcosi; questo potrebbe permettere una migliore individuazione di lesioni endometriosiche profonde localizzate a livello del setto retto-vaginale e dei legamenti uterosacrali.

Nella nostra esperienza relativa a soggetti in adolescenza, nel 30% dei casi è stata posta diagnosi di endometriosi attraverso l'esame laparoscopico, nel 2% dei casi in corso di un intervento chirurgico per via laparotomica, programmato per altra patologia; negli altri casi la diagnosi di endometriosi è stata posta sulla base del dato anamnestico ed obiettivo validato da tecniche di imaging.

Le localizzazioni della malattia sono state pelviche in tutti i casi tranne uno di endometriosi ombelicale venuto alla nostra osservazione (anni 16; no pregressi interventi laparotomici o laparoscopici, presenza comunque di localizzazioni pelviche asintomatiche).

Markers biochimici

Vari marcatori biochimici sono stati proposti nel corso del tempo per la diagnosi di endometriosi pelvica, ma nessuno di quelli attualmente proposti, se non associato ad altra valutazione, è ritenuto realmente utile a causa di una bassa sensibilità, che nelle pazienti adolescenti sembra essere peraltro superiore a quella riscontrata in altre fasce di età. L'attuale orientamento è di costruire un panel di marker per aumentarne l'affidabilità diagnostica (Seeber et al. 2008).

I principali markers biochimici indagati sono rappresentati dal Ca125 e dai markers flogistici; allo studio l'utilizzo di biomarkers proteici, urocortina, attivina A e Inibina A con le relative proteine di trasporto.

Il marcatore più indagato è sicuramente il Ca125: le evidenze più recenti indicano che l'utilizzo diagno-

stico di tale marker, con un cut off di 35 UI/ml, si associa ad una specificità del 92% e ad una sensibilità del 55%. Va ricordato che i livelli di Ca125 aumentano fisiologicamente durante il periodo mestruale (Kefali et al. 2004) e in caso di processi flogistici pelvici, ma non vanno incontro a modificazioni rilevabili in un'alta percentuale di soggetti con malattia allo stadio I. È stato proposto l'uso di test integrati, come il Ca-125 unito al rapporto neutrofili/linfociti, rilevando un netto incremento della sensibilità negli stadi precoci di malattia (Cho et al. 2008).

Per quanto riguarda i marcatori della flogosi come ad esempio la proteina C reattiva ad alta sensibilità, sembra oggi corretto affermare che livelli molto bassi possono escludere la malattia; comunque la possibilità di impiego nella routine diagnostica è ancora deludente (Lermann et al. 2009).

Lo studio di tecnologie più innovative ha permesso invece di identificare, tramite spettrometria di massa, peptidi e proteine associate al riscontro della presenza di tessuto endometriosico, che tuttavia allo stato attuale della ricerca, non possono essere considerati marcatori promettenti per la diagnosi precoce di endometriosi.

Tra questi deve essere sicuramente citata l'urocortina, un neuropeptide membro della famiglia del CRH, presente in alte concentrazioni negli endometriomi ovarici e nell'endotelio dei capillari stromali (Florio et al. 2007). Anche l'attivina A e l'inibina A, proteine espresse nelle cellule endometriali e nel tessuto endometriosico, e le loro *binding proteins* sono allo studio per un possibile utilizzo come marcatori nell'endometriosi pelvica

Management dell'endometriosi in adolescenza: questioni aperte

Se la presenza di localizzazioni endometriosiche in soggetti adolescenti è da considerarsi oggi un dato di fatto, per delineare una linea condivisa di trattamento devono essere attentamente valutati alcuni elementi:

- i dati in nostro possesso relativi alla storia naturale della malattia,
- la necessità o meno di estendere su vasta scala l'approccio diagnostico laparoscopico o la conferma laparoscopica della diagnosi di endometriosi altrimenti ottenuta,
- gli effetti a lungo termine della chirurgia in età adolescenziale.

Riguardo alla storia naturale della malattia, in letteratura sono numerosi gli studi i cui risultati rafforzano l'ipotesi che l'endometriosi non sia sempre una malattia progressiva.

Uno studio relativo al rilievo di malattia in un *second look* laparoscopico su un gruppo di pazienti non trattate, ha evidenziato una riduzione spontanea della malattia nel 29% dei casi e una situazione clinica invariata nel 42% (Sutton et al. 1996).

In altri tre studi clinici, nei gruppi di controllo trattati con placebo, una seconda laparoscopia esplorativa ha individuato un miglioramento della malattia rispettivamente nel 21% (Thomas & Cook 1987), 27% (Mahmood & Templeton 1991) e 17% (Telimaa et al. 1987).

Infine in uno studio su 88 soggetti con endometriosi rettovaginale, valutati per un follow-up di sei anni, solo nel 9,7% dei casi è stata messa in evidenza una progressione della malattia mentre nel restante 90,3% dei soggetti il follow-up non ha mostrato alcun peggioramento (Fedele et al. 2004).

Non possiamo perciò considerare l'endometriosi una malattia con un'evoluzione univoca, ma non disponiamo nemmeno di dati di tipo predittivo che possano identificare i soggetti con un decorso di aggravamento o meno.

D'altro lato non disponiamo di linee condivise sull'approccio chirurgico o medico nell'endometriosi dell'adolescente. Le linee guida presenti in letteratura e la riflessione sulla nostra esperienza clinica considerano indicazioni alla chirurgia:

- il sospetto diagnostico (mediante esame clinico o tecniche di imaging) di endometriosi moderata o severa;
- la presenza di dolore addominale pelvico-resistente al trattamento medico;
- la necessità di diagnosi differenziale con un'altra patologia che potrebbe essere responsabile della sintomatologia.

Più discussa invece l'indicazione chirurgica di fronte ad una cisti endometriosa ovarica, poiché le linee guida più recenti raccomandano il trattamento chirurgico solo per endometriomi di diametro superiore ai 4 cm (RCOG Guidelines 2006). In tutti gli altri casi dovremmo riuscire a disporre di strumenti diagnostici sufficienti per chiarire il quadro clinico, senza ricorso alla laparoscopia che comunque dovrebbe essere eseguita se sono presenti le indicazioni di cui sopra.

Un altro tema da considerare consiste nella comprensione delle ripercussioni a lungo termine della chirurgia, che può essere ricorrente. Due studi retrospettivi ed uno prospettico infatti condotti su pazienti adulte con endometriosi sottoposte a chirurgia indicano chiaramente un rischio di un nuovo intervento, a 2-5 anni dal primo intervento, variabile tra il 27% e il 36% (Abbott 2003, Weir et al. 2005, Shakiba et al. 2008). Non disponiamo di sufficienti dati clinici relativi a pazienti giovani trattate chirurgicamente per endometriosi, in associazione o meno a tratta-

menti medici, per quanto concerne la progressione di malattia, la sintomatologia dolorosa e la fertilità futura. Un solo piccolo studio longitudinale protrattosi per 8.6 anni su 28 soggetti con diagnosi di endometriosi posta in adolescenza che aveva come end point la fertilità, ha dimostrato una correlazione inversa tra stadio di malattia alla diagnosi e successive gravidanze (Ventolini 2005)

Estensione della malattia

In relazione all'estensione dell'endometriosi nelle pazienti adolescenti, in letteratura i vari studi clinici riportano risultati sostanzialmente sovrapponibili collocando una maggiore percentuale di soggetti in stadio I in base alla classificazione dell'*American Fertility Society* (Tab. 1) in questo periodo della vita. In realtà visto che in questa fascia di età il maggiore problema è quello della sintomatologia algica pelvica andrebbero probabilmente utilizzati altri criteri classificativi, basati su sede ed estensione degli infiltrati sul pavimento pelvico rilevati laparoscopicamente (Chapron et al. 2006) o costruita sui riscontri tra dati di imaging e conferma laparoscopica. Non bisogna però trascurare la possibilità che, già in giovane età, siano presenti quadri di ampia diffusione di malattia con manifestazioni algiche importanti.

Trattamento medico dell'endometriosi

La terapia medica dell'endometriosi si propone vari obiettivi quali la riduzione o eliminazione della sintomatologia dolorosa, e l'arresto o almeno un freno all'evoluzione della malattia in relazione anche alla non compromissione della funzione riproduttiva.

Il trattamento medico dell'endometriosi è stato considerato sia come presidio post chirurgico che come unico presidio terapeutico.

I possibili target della terapia sono molteplici:

- le fibre nocicettive, al fine di ridurre la sintomatologia dolorosa;
- l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, con lo scopo di bloccare la produzione di estrogeni e i sanguinamenti conseguenti alle sue oscillazioni;
- il tessuto endometrioso stesso (sia mediante trattamenti locali che terapie sistemiche) per inibire sia le attività enzimatiche che il sanguinamento e conseguentemente la produzione di trombina e derivati anch'essi probabilmente coinvolti nei fenomeni di impianto (Osuga 2008);
- i recettori degli ormoni steroidei;
- i fattori umorali locali sia angiogenetici, che con attività immunomodulante.

TABELLA 1 - ENDOMETRIOSI: STADIO DI MALATTIA SECONDO LA CLASSIFICAZIONE AFS (1985) IN SOGGETTI DI ETÀ INFERIORE AI 21 ANNI.

Autori	Numero soggetti	Stadio I	Stadio II	Stadio III	Stadio IV
Goldstein 1980	66	57.6%	37.9%		4.5%
Chtaman-Ward 1982	28	25 %	25%	39%	11%
Audebert 1984	10	60%	10%	30%	
Strickland 1988	12	67%	33%		
Vercellini 1989	18	67%	33%		
Gidwani 1989	76	93%	6%		
Davis 1993	36	28%	22%	19%	31%
Reese 1996	49	79.6%	12.3%	6.1%	2%
	(4 anomalie ostruttive)				
Laufer 1997	31	77.4%	22.6%		
Bai 2002	20	10%		28%	18%
Kontorvadis 2003	37	78.4%	21.6%		
Stavroulis 2005	11				45%
Zhang 2006	43	19%	7%	53%	

I farmaci correntemente utilizzati comprendono analgesici, antidepressivi, estroprogestinici, progestinici, analoghi del GnRH, danazolo. Per tutti questi preparati esistono delle indicazioni anche in età adolescenziale. Non sono per ora utilizzati in questa fascia di età altri trattamenti, ormai basati su sufficienti evidenze sperimentali in altre fasce d'età, quali l'impiego del Levonorgestrel intracavitario e degli inibitori dell'aromatasi. Allo studio sono inoltre nuovi farmaci concepiti sulla base delle sempre maggiori conoscenze eziopatogenetiche della malattia; tra questi gli antagonisti del progesterone e i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERMs) vanno considerati come trattamenti sperimentali per cui non esistono ancora sufficienti evidenze per raccomandarne l'utilizzo. Infine terapie attualmente in via di sviluppo sono rappresentate da immunomodulatori, inibitori dell'angiogenesi e modulatori selettivi del recettore del progesterone (SPRMs) (Panay 2008, Fedele et al. 2008).

Estroprogestinici

I preparati estroprogestinici sono utilizzati nella terapia dell'endometriosi da molti anni. La loro efficacia terapeutica si basa sulla capacità di bloccare l'ovulazione (con conseguente minor esposizione degli impianti endometriosisi ai fattori di crescita presenti nel fluido follicolare), sulla progressiva decidualizzazione e atrofia del tessuto endometriale sia eutopico che ectopico, sulla riduzione dell'entità dei sanguinamenti mestruali con minor rilascio di trombina (effetto questo che si ottiene soprattutto con l'utilizzo degli estroprogestinici in regime esteso). A questi si aggiungono i ben noti effetti positivi su cancro dell'ovaio e dell'endometrio e la protezione contraccettiva. Dati sperimentali indica-

no che gli estroprogestinici sono in grado di ridurre la sintesi di molti fattori coinvolti nella crescita delle lesioni (COX2, citochine, chemochine e metallo-proteasi di matrice), di favorire l'apoptosi mediante minor produzione di proteine anti-apoptotiche e aumento di fattori pro-apoptotici e di ridurre l'espressione dell'aromatasi negli impianti endometriosisi (Meresman et al. 2002, Maia et al. 2008).

Colpisce, per quanto riguarda la valutazione della terapia medica con estroprogestinici che, nonostante il loro ampio utilizzo nella pratica clinica, nella letteratura medica gli studi clinici validati sulla loro efficacia nel trattamento dell'endometriosi sono molto scarsi (Davis et al. 2007). Ancora più problematica risulta una valutazione sul loro uso nelle adolescenti se si considera che su sette trial clinici selezionati soltanto uno (Zhang et al. 2004) si riferisce in modo specifico alla suddetta fascia d'età (Vercellini et al. 1993, Vercellini et al. 2002, Vercellini et al. 2004, Vercellini et al. 2008, Maia et al. 2008, Park et al. 2009).

Di fatto però anche la nostra esperienza indica come l'uso di estroprogestinici a regime esteso (seguito dal 71% delle ragazze) risulti importante sia sul piano del contenimento del dolore che, nel tempo, sulla riduzione della estensione delle lesioni.

Progestinici

Sia i derivati del progesterone (in particolare i 19 nor derivati) che i 19 nor derivati del testosterone sono composti capaci di indurre trasformazione secretiva, decidualizzazione e progressiva atrofia del tessuto endometriale e dell'endometrio ectopico. Alcuni progestinici possiedono anche un effetto anti-gonadotropo. I dati sperimentali evidenziano sotto trattamento

con progestinici una soppressione dei recettori estrogenici, una riduzione di COX2, citochine e metalloproteasi di matrice, una facilitazione al processo apoptotico, una riduzione dell'attività dell'aromatasi negli impianti endometriosisici, un effetto di soppressione sul VEGF e sulla neoangiogenesi (Osteen et al. 2002).

Vari trial clinici riportati in letteratura hanno valutato l'effetto del trattamento con progestinici, sia derivati del 17OH progesterone (Telimas et al. 1987, Luciano et al. 1988, Vercellini et al. 2002, Schlaff et al. 2006) che derivati del 19 nortestosterone (Vercellini et al. 2005, Razzi et al. 2005, Schindler et al. 2006, Harada et al. 2008), ma nessuno è rivolto a soggetti in età adolescenziale.

Nella nostra esperienza clinica seguiamo un piccolo sottogruppo di adolescenti sotto trattamento con noretisterone acetato a basso dosaggio (2.5 mg/die) con buoni risultati sul piano del contenimento del dolore e scarsi effetti collaterali, prevalentemente qualche sanguinamento aciclico. L'uso terapeutico del solo progestinico è particolarmente importante nei soggetti con patologie autoimmuni, con diatesi trobofiliche o con altre condizioni che controindicano l'assunzione di estrogeni.

Come prospettiva futura, la possibilità di avere a disposizione sistemi intrauterini medicati con progestinici, di dimensioni utilizzabili anche in soggetti molto giovani, potrebbe essere molto interessante soprattutto per i casi di adenomiosi e per le localizzazioni endometriosisiche a livello del setto retto-vaginale.

Analoghi del GnRH

Gli analoghi agonisti del GnRH sono prodotti di sintesi con più lunga emivita e maggiore potenza (maggiore resistenza al clivaggio da parte delle endopeptidasi e più elevata affinità per il recettore ipofisario) rispetto all'ormone endogeno. Dopo una transitoria stimolazione della secrezione di FSH e LH (effetto di *flare-up*), inducono desensibilizzazione dei recettori ipofisari con blocco della produzione di gonadotropine; sono stati documentati anche effetti soppressivi diretti della funzione ovarica. L'induzione di amenorrea determina la mancata esposizione del tessuto endometriale eutopico ed ectopico all'effetto di trombina e derivati e la minor produzione di mediatori infiammatori, oltre alla riduzione delle contrazioni uterine. Dati sperimentali indicano che il trattamento con analoghi del GnRH agisce anche direttamente su recettori del GnRH presenti negli endometriomi ovarici, sull'espressione di aromatasi e COX2, su altri segnali intracellulari correlati alla produzione di TGF β , VEGF e IL-1 β a livello di epitelio e stroma endometriale, con un aumento delle apoptosi (Borroni et al. 2000, Kim et al. 2009, Luo et al. 2003, Tesone et al. 2008).

La valutazione dell'efficacia degli analoghi del GnRH nel trattamento dell'endometriosi è stata confermata anche in trial clinici recenti (Jee et al. 2009, Tanaka et al. 2009) ed è ben documentata l'utilità dell'impiego post-operatorio per sei mesi di questo farmaco per potenziare l'eliminazione laparoscopica degli impianti e ridurre il rischio di recidive. Dosaggi personalizzati di GnRH analoghi sono proposti per le localizzazioni extragenitali di endometriosi; altri Autori (Akira et al. 2009) hanno proposto uno schema di trattamento a scalare in modo da mantenere livelli bassi, ma non minimi di estrogeni circolanti per almeno due anni, in soggetti con adenomiosi.

Un limite all'impiego prolungato è l'effetto osteopenizzante degli analoghi che richiede l'associazione con un'*add back therapy* steroidea ed il monitoraggio nel tempo dei valori densitometrici. Trattando farmacologicamente soggetti in giovane età, è particolarmente importante valutare gli effetti sulla densità minerale ossea dei farmaci mirati ad indurre un ipoestrogenismo relativo. I dati più recenti al riguardo presenti in letteratura, se da un lato dimostrano la sicurezza dell'*add back therapy* con contraccettivi orali (Sagsveen et al. 2003) dall'altra indicano che l'uso del NETA al dosaggio di 5 mg o meno non è completamente protettivo sulla massa ossea (Di Vasta et al. 2007).

Danazolo intravaginale

L'utilizzo del danazolo nel trattamento dell'endometriosi è riservato ormai solo all'uso per via vaginale; sono riportate anche esperienze limitate di un uso per via intrauterina (Cobellis et al. 2004). Con questo tipo di somministrazione, al dosaggio di 100 o 200 mg/die, il danazolo produce una riduzione della crescita degli impianti endometriosisici, senza interferire sull'ovulazione o sulla secrezione di gonadotropine.

Il meccanismo d'azione suggerito dai dati sperimentali in vitro è molteplice, e comprende la soppressione della proliferazione delle cellule endometriali mediata dai monociti, l'inibizione dell'attività aromatasica negli impianti endometriosisici, la stimolazione dell'apoptosi nelle cellule del tessuto endometriosisico (Murakami et al. 2006, Fechner et al. 2007, Tanaka et al. 2009).

Gli studi clinici presenti in letteratura indicano che sebbene il danazolo per via vaginale sia sicuramente in grado di migliorare la sintomatologia dolorosa, soprattutto in presenza di localizzazioni infiltranti del pavimento pelvico, non è certamente documentato l'effetto sulla regressione anatomica delle lesioni (Igarashi et al. 1998, Razzi et al. 2007).

Sintetizziamo nella Tabella 2 gli effetti positivi e negativi delle varie opzioni mediche di trattamento della endometriosi.

TABELLA 2 - EFFETTI POSITIVI E SVANTAGGI DEI FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO MEDICO.

Effetti	GnRH analoghi	Estroprogestinici	Progestinici	Danazolo vaginale
Riduzione del dolore	++++	+++	++	++
Riduzione delle lesioni	possibile	possibile	possibile	possibile
Controllo sanguinamenti	++++	+/-	+/-	
Protezione BMD	No	Si	+/-	non interferente
Contracezione	Si	Si	No	No
Sintomi vasomotori	Si	No	No	No
Ipotrofia genitale	Si	+/-	+/-	No
Ripercussioni metaboliche	correlate ad ipoestrogenismo	rischio CVS	-	-
Costo	elevato	basso	scarso	Scarso

Prospettive

L'analisi e la valutazione longitudinale dei dati clinici, delle possibilità diagnostiche e delle risposte ai trattamenti di soggetti adolescenti con endometriosi è a nostro avviso particolarmente interessante per comprendere meglio sia le condizioni "di terreno" che predispongono a tale patologia, sia per migliorare le nostre conoscenze sulla storia naturale della malattia. Visto che il riscontro di endometriosi del pavimento pelvico non è infrequente anche in giovane età, risulta necessaria la standardizzazione di metodiche diagnosti-

che non invasive, come altri Autori hanno posto in evidenza, impostando adeguati studi clinici di correlazione tra i reperti laparoscopici e quelli ultrasonografici in pazienti adolescenti con endometriosi.

Sul piano delle opzioni di trattamento, non siamo ancora in grado di capire il reale impatto delle terapie mediche o di un trattamento laparoscopico precoce sui vari end-points: sintomatologia dolorosa, progressione di malattie o ricadute e fertilità futura. Auspichiamo l'avvio di studi clinici longitudinali controllati, ben disegnati, mirati in modo specifico alla popolazione adolescenziale.

Bibliografia

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-469.
2. Ferguson BR, Bennington JL, Haber SL. Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed müllerian pelvic lymph node glandular inclusions. Evidence for histogenesis by müllerian metaplasia of coelomic epithelium. *Obstet Gynecol* 1969;33(5):617-25.
3. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127:106-15.
4. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009 Jan 15;360(3):268-79.
5. Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, et al. Genomewide linkage study in 1, 176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005 Sep;77(3):365-76.
6. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update*. 2008 Sep-Oct;14(5):447-57.
7. Malinak LR, Buttram VC Jr, Elias S, Simpson JL. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137(3):332-7.
8. Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N, et al. The familial risk of breast cancer in women with endometriosis from Yale series. *Surg Oncol* 2008;17(4):289-93.
9. McLachlan JA, Simpson E, Martin M. Endocrine disruptors and female reproductive health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(1): 63-75.
10. Schiffrin BS, Erez S, Moore JG. Teen-age endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116(7):973-80.
11. Goldstein DP, deCholnoky C, Leventhal JM, Emans SJ. New insights into the old problem of chronic pelvic pain. *J Pediatr Surg* 1979;14(6): 675-80.
12. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10(4):199-202.
13. Ballweg ML. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16(3 Suppl):S21-6.
14. March EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril* 2005;83(3):758-60.
15. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(1):39-43.
16. Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, et al. Is there an association between septate uterus and endometriosis? *Hum Reprod* 2006;21(2):542-4.
17. Mo-Lin EY, Wolfberg A, Hollinquist H, Laufer MR. Endometriosis in a Patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome and Complete Uterine Agenesis: Evidence to Support the Theory of Coelomic Metaplasia. *J Pediatr Adolesc* 2009 in press.
18. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symp-

- tomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG*. 2008;115(11):1382-91.
19. Harel Z. A contemporary approach to dysmenorrhea in adolescents. *Paediatr Drugs* 2002;4(12):797-805.
 20. Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2003;16(3 Suppl):S3-11.
 21. Laufer MR. Current approaches to optimizing the treatment of endometriosis in adolescents. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66 Suppl 1:19-27.
 22. Kunz G, Herbertz M, Beil D et al. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period. *Reprod Biomed Online* 2007;15(6):681-5.
 23. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril* 2008; 90(2):415-24.
 24. Panel P, Renouvel F Management of endometriosis: clinical and biological assessment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007; 36(2):119-28.
 25. Sinaï N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17(10):2715-24.
 26. Tietjen GE, Conway A, Utley C, et al. Migraine is associated with menorrhagia and endometriosis. *Headache* 2006;46(3):422-8.
 27. Seaman HE, Ballard KD, Wright JT, de Vries CS. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study-Part 2. *BJOG* 2008;115(11):1392-6.
 28. Kempuraj D, Papadopoulou N, Stanford EJ, et al. Increased numbers of activated mast cells in endometriosis lesions positive for corticotropin-releasing hormone and urocortin. *Am J Reprod Immunol* 2004;52(4):267-75.
 29. Sugamata M, Ihara T, Uchiide I. Increase of activated mast cells in human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2005;53(3):120-5.
 30. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science* 2005; 308(5728):1587-9.
 31. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol* 2006;16(2):285-98.
 32. Menada MV, Remorgida V, Abbamonte LH, et al. Transvaginal ultrasonography combined with water-contrast in the rectum in the diagnosis of rectovaginal endometriosis infiltrating the bowel. *Fertil Steril* 2008;89(3):699-700.
 33. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, et al. Diagnostic value of transvaginal 'tenderness-guided' ultrasonography for the prediction of location of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2008; 23(11): 2452-7.
 34. Verma SK, Lev-Toaff AS, Baltarowich OH, et al. Adenomyosis: sonohysterography with MRI correlation. *Am J Roentgenol* 2009;192(4):1112-6.
 35. Ación P. Deeply infiltrating endometriosis and transvaginal ultrasonography. *Hum Reprod*. 2009. in press.
 36. Gordt S Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reproductive BioMedicine Online* 2008; 17(2): 244-248
 37. Jarlot C, Anglade E, Paillocher N, et al. MR imaging features of deep infiltrating endometriosis. *J Radiol* 2008; 89(11 Pt1): 1745-54.
 38. Seeber B, Sammel MD, Fan X, et al. Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients. *Fertil Steril* 2008; 89(5): 1073-81.
 39. Kafali H, Artuc H, Demir N Use of Ca-125 fluctuation during the menstrual cycle as a tool in the clinical diagnosis of endometriosis; a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116(1): 85-8.
 40. Cho S, Cho H, Nam A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2008;90(6):2073-9.
 41. Lermann J, Mueller A, Körber F, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein in comparison with C-reactive protein as biochemical serum markers in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 in press.
 42. Florio P, Reis FM, Torres PB, et al. Plasma urocortin levels in the diagnosis of ovarian endometriosis. *Obstet Gynecol* 2007;110(3):594-600.
 43. Sutton CJ, Jones KD. Laparoscopic management of ovarian endometriomas: a critical review of current practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12(4):309-15.
 44. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68(6):1070-4.
 45. Thomas EJ, Cooke ID. Successful treatment of asymptomatic endometriosis: does it benefit infertile women? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6580):1117-9.
 46. Mahmood TA, Templeton A. The impact of treatment on the natural history of endometriosis. *Hum Reprod* 1990;5(8):965-70.
 47. Telimaa S, Puolakka J, Rönnerberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987;1(1):13-23.
 48. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(5):1539-42.
 49. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No.24 October 2006.
 50. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003;18(9):1922-7.
 51. Weir E, Mustard C, Cohen M, Kung R. Endometriosis: what is the risk of hospital admission, readmission, and major surgical intervention? *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12(6):486-93.
 52. Shakiba K, Bena JE, McGill KM, et al. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008;111(6):1285-92.
 53. Ventolini G, Horowitz GM, Long R. Endometriosis in adolescence: a long-term follow-up fecundability assessment. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3:14-18.
 54. Chapron C, Chopin N, Borghese B, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod* 2006; 21(7): 1839-45.
 55. Osuga Y. Novel therapeutic strategies for endometriosis: a pathophysiological perspective. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66 Suppl 1:3-9.
 56. Panay N. Advances in the medical management of endometriosis. *BGOJ* 2008; 115(7): 814-7.
 57. Fedele L, Somigliana E, Frontino G, et al. New drugs in development for the treatment of endometriosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17(8): 1187-202.
 58. Meresman GF, Augé L, Barañao RI, et al. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77(6):1141-7.
 59. Maia H Jr, Casoy J, Correia T, et al. The effect of oral contraceptives on aromatase expression in the eutopic endometrium

- of patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2008;24(3):123-8.
60. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD001019.
 61. Vercellini P, 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(1):75-9.
 62. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77(1):52-61.
 63. Zhang DK, Qin CR, Yang DZ. Diagnosis and treatment of endometriosis in adolescents. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2004;39(10):687-9.
 64. Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, et al. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11(2):153-61.
 65. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, et al. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(5):504.e1-5.
 66. Maia HJ, Casoy J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(1):17-24.
 67. Park HJ, Koo YA, Yoon BK, Choi D. Postoperative long-term maintenance therapy with oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone analog treatment in women with ovarian endometrioma. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16(1): 34-9.
 68. Osteen KG, Bruner-Tran KL, Ong D, Eisenberg E. Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: potential targets for progestin-based treatment of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;955:139-46.
 69. Telimaa S, Puolakka J, Rönnerg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987;1(1):13-23.
 70. Luciano AA, Turksoy RN, Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988;72(3 Pt 1):323-7.
 71. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77(1):52-61.
 72. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, et al. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006; 85(2): 314-25.
 73. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, et al. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril* 2005;84(5):1375-87.
 74. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, Calonaci F, et al. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135(2):188-90.
 75. Schindler AE, Christensen B, Henkel A, et al. High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(1):9-17.
 76. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis--a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009;91(3):675-81.
 77. Borroni R, Di Blasio AM, Gaffuri B, et al. Expression of GnRH receptor gene in human ectopic endometrial cells and inhibition of their proliferation by leuprolide acetate. *Mol Cell Endocrinol* 2000 25;159(1-2):37-43.
 78. Kim YA, Kim MR, Lee JH, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Reduces Aromatase Cytochrome P450 and Cyclooxygenase-2 in Ovarian Endometrioma and Eutopic Endometrium of Patients with Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68(2):73-81.
 79. Luo X, Xu J, Chegini N. Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:125.
 80. Tesone M, Bilotas M, Barañao RI, Meresman G. The role of GnRH analogues in endometriosis-associated apoptosis and angiogenesis. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66 Suppl 1:10-8.
 81. Jee BC, Lee JY, Suh CS, et al. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriomas after conservative laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 2009;91(1):40-5.
 82. Tanaka T, Umesaki N. Complete remission of OC-resistant catamenial shoulder joint pain and inguinal pain associated with extraperitoneal endometriosis following personalized GnRH agonist therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009;36(1):46-8.
 83. Akira S, Mine K, Kuwabara Y, Takeshita T. Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis. *Med Sci Monit* 2009;15(1):CR1-4.
 84. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001297.
 85. Cobellis L, Razzi S, Fava A, et al. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenhorrea, pelvic pain and dyspareunia associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82(1): 239-40.
 86. Di Vasta Ad, Laufer MR, Gordon CM 2007 Bone density in adolescents treated with a GnRH agonist and add-back therapy for endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20(5): 293-7.
 87. Murakami K, Nomura K, Shinohara K, et al. Danazol inhibits aromatase activity of endometriosis-derived stromal cells by a competitive mechanism. *Fertil Steril* 2006;86(2):291-7. Epub 2006 Jun 27.
 88. Fechner S, Husen B, Thole H, Expression and regulation of estrogen-converting enzymes in ectopic human endometrial tissue. *Fertil Steril* 2007;88(4 Suppl):1029-38.
 89. Tanaka T, Umesaki N. Danazol enhances Fas-mediated apoptosis in human endometrial epithelial cells within normal physiology. *Int J Mol Med*. 2009;23(2):237-43.
 90. Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, Ibuki Y. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 1998;13(7):1952-6.
 91. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, et al. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007;88(4):789-94.