

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

**“ECOGRAFIA CON CONTRASTO RETTALE VERSUS SONOVAGINOGRAFIA
NELLA DIAGNOSI DELL’ENDOMETRIOSI PROFONDA POSTERIORE”**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Simone Ferrero

Correlatore:

Dott. Fabio Barra

Candidato:

Maria Carolina Fra

Anno accademico 2019-2020

Alla mia famiglia

Titolo:

Ecografia con contrasto rettale versus sonovaginografia nella diagnosi dell'endometriosi profonda posteriore.

Obiettivi:

La pianificazione di un appropriato approccio chirurgico per il trattamento dell'endometriosi profonda posteriore si basa su un'accurata valutazione preoperatoria tramite metodiche di imaging. Questo studio si propone di valutare l'accuratezza dell'ecografia con contrasto rettale (ECR) e della sonovaginografia (SVG) in donne con sospetto di endometriosi profonda posteriore.

Metodi:

Questo studio ha arruolato donne con sospetto di endometriosi profonda del compartimento pelvico posteriore. I criteri di esclusione sono stati: una pregressa diagnosi di endometriosi profonda posteriore tramite RM, TC o laparoscopia. A tutte le pazienti sono state eseguite ECR e SVG da due ecografisti esperti in doppio cieco. Entro i 6 mesi successivi, le pazienti sono state sottoposte a chirurgia laparoscopica. I risultati chirurgici ed istologici sono stati confrontati con le informazioni ottenute tramite le due tecniche di imaging.

Risultati:

In 215 su 254 (84.6%) pazienti arruolate, sono stati confermati noduli di endometriosi posteriore a livello del setto rettovaginale (n=83), a livello rettosigmoideo (n=49), a livello dei legamenti uterosacrali (n=137) e della vagina (n=13). ECR e SVG hanno evidenziato simili valori di sensibilità (SE; 93,0% vs 89,8%; p=0,17) e di specificità (SP; 87,2% vs 82,1%; p=0,69) nella diagnosi di endometriosi posteriore.

Entrambe le tecniche hanno

ottenuto simile accuratezza nel localizzare noduli dei legamenti uterosacrali (p=0,44), della

vagina (p=0,63) e del setto rettovaginale (p=0,51).

I noduli intestinali sono stati rinvenuti a

livello del sigma in 22,4%, sulla giunzione rettosigmoidea nel 16,3%, sul retto superiore nel 28,6%, e sul retto inferiore nel 32,7% delle pazienti.

ECR ha ottenuto una più elevata SE

(91,8% vs 77,6%; p=0,04) ed una simile SP (99,5% vs 98,5%; p=0,50) rispetto a SVG nella diagnosi di endometriosi rettosigmoidea, stimando inoltre in maniera più accurata il grado di infiltrazione della mucosa e sottomucosa intestinale (p=0,03) e la distanza tra il nodulo endometrioso e la rima anale (p=0,03). Soltanto ECR ha permesso di valutare il grado di stenosi del lume intestinale.

Conclusioni:

ECR e SVG hanno simile accuratezza nella diagnosi dell'endometriosi profonda. ECR ha tuttavia una performance migliore nella valutazione delle caratteristiche dell'endometriosi rettosigmoidea.

SOMMARIO

ENDOMETRIOSI	6
DEFINIZIONE	6
POPOLAZIONE ED INCIDENZA DELLA MALATTIA	6
FATTORI DI RISCHIO	6
EZIOPATOGENESI	7
ISTOLOGIA	8
FATTORI EZIOPATOGENETICI	8
CLASSIFICAZIONE	10
SEDI INTERESSATE	12
MANIFESTAZIONE CLINICHE	13
DIAGNOSI	16
TECNICHE DIAGNOSTICHE	16
CLINICA	16
ESAMI LABORATORISTICI	16
INDAGINI STRUMENTALI	17
TECNICHE ECOGRAFICHE	17
<i>Ecografia transvaginale tradizionale</i>	17
TECNICHE TVS MODIFICATE	18
<i>Sonovaginografia</i>	19
<i>TVU guidata dalla dolenzia</i>	19
<i>Ecografia endorettale</i>	20
<i>Ecografia con contrasto rettale</i>	20
<i>Rettosonografia tridimensionale</i>	23
RISONANZA MAGNETICA PELVICA	24
TOMOGRAFIA ASSIALE MULTISTRATO	25
COLONSCOPIA	25
LAPAROSCOPIA DIAGNOSTICA	25
ISTOLOGICO	26
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	27
STADIAZIONE	27
TERAPIA	28
FARMACOLOGICA	28
<i>Antinfiammatori non steroidei</i>	28
<i>Contraccettivi ormonali combinati</i>	28
<i>Progestinici</i>	29
<i>Danazolo</i>	29
<i>Analoghi del gnrh</i>	29
<i>Antagonisti del gnrh</i>	30
<i>Inibitori dell'aromatasi</i>	30
CHIRURGICA	31
<i>Rimozione della lesione e adesiolisi</i>	32
<i>Neurectomia presacrale</i>	33
<i>Isterectomia con salpingo-oophorectomia bilaterale</i>	33
TRATTAMENTO COMBINATO MEDICO-CHIRURGICO	34
TRATTAMENTO DELL'INFERTILITÀ CORRELATA ALL'ENDOMETRIOSI	35
RECIDIVA	35
PARTE SPERIMENTALE	36
INTRODUZIONE	36
MATERIALI E METODI	37
<i>Ecografia transvaginale con contrasto rettale</i>	39
<i>Sonovaginografia</i>	40
<i>Analisi statistica</i>	42
3. RISULTATI	43
<i>Caratteristiche dello studio di popolazione e dei noduli endometriosisi</i>	43

<i>Accuratezza degli esami per la diagnosi del compartimento posteriore.....</i>	<i>44</i>
<i>Sostenibilità degli esami.....</i>	<i>46</i>
DISCUSSIONE.....	47
CONCLUSIONI.....	49
BIBLIOGRAFIA.....	50

ECOGRAFIA CON CONTRASTO RETTALE VERSUS SONOVAGINOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DELL'ENDOMETRIOSI PROFONDA POSTERIORE.

ENDOMETRIOSI

DEFINIZIONE

L'endometriosi è una patologia ginecologica benigna di tipo progressivo caratterizzata dalla crescita atipica di tessuto endometriale con caratteristiche stromali, epiteliali e ghiandolari simili a quelle dell'epitelio normale in sedi anomale(Zanoio et al. 2017).

Questo tessuto risponde consensualmente alle modificazioni ormonali del ciclo mestruale e per questo motivo risulta essere una patologia più tipica della popolazione di età fertile.

Si stima infatti che l'endometriosi colpisca almeno il 5-10% delle donne in età fertile e che solo la sua forma profonda arrivi a riguardarne l'1%.

Topograficamente possiamo distinguere un'endometriosi genitale interna (che interessa il miometrio), una esterna (che si localizza a livello di ovaio, legamenti uterosacrali, cavo di Douglas, fornici, portio, vulva, perineo e legamenti rotondi) ed una forma extragenitale di cui a sua volta se ne riconoscono una forma pelvica (interessante la regione di sigma-retto, vescica, uretere, plica vescico-uterina ed anello inguinale) ed una forma extrapelvica (che interessa cieco, appendice, tenue, ombelico, cicatrici laparotomiche e diaframma).

POPOLAZIONE ED INCIDENZA DELLA MALATTIA

L'endometriosi è una patologia estremamente frequente, che colpisce il 12% della popolazione sana. Può manifestarsi in maniera sintomatica o non.

Quantificare l'incidenza di questa malattia risulta invece molto difficile proprio perché la sintomatologia è variabile e spesso nemmeno i metodi di imaging sono in grado di evidenziare e porre diagnosi definitiva, tuttavia viene stimata intorno a 1.6 casi ogni 1000 donne in età tra i 15 ed i 49 anni(Houston et al. 1987).

Circa il 30-40% delle donne sterili con sintomatologia dolorosa e il 45-80% delle pazienti affette da dolore pelvico cronico sono risultate essere affette da endometriosi(Balasz et al. 1996).

FATTORI DI RISCHIO

Il rischio di endometriosi, oltre ad avere una probabile trasmissione poligenica multifattoriale (si è infatti visto che l'incidenza nei parenti di primo grado è aumentata di ben sei volte)(Stefansson et

al. 2002), risulta essere correlata con alcuni fattori di rischio quali la nulliparità, l'iperpolimenorrea, la menorragia e tutte quelle condizioni in cui lo stimolo proliferativo sull'endometrio e la possibilità di contatto tra peritoneo e materiale endometriale desquamato è più elevata (Schattman, Grifo, e Birnbaum 1995).

Tra le mutazioni genetiche evidenziate quelle condizionanti sono EMX2 (gene coinvolto nello sviluppo del tratto genitale femminile) e PTEN (gene oncosoppressore implicato nelle trasformazioni maligne dell'endometriosi). Abbiamo poi altri fattori come IL-5, glicodelina, diccopf-1, semaforina E, aromatasi, fattori angiogenici e recettori per le Prostaglandine. Uno studio effettuato su più di 1000 donne con sorelle affette ha mostrato un linkage sul cromosoma 10q26 ed, in misura minore su 20p13 (Daftary e Taylor 2004).

Nessun fattore ambientale è risultato con certezza correlato alla genesi dell'endometriosi.

EZIOPATOGENESI

Le teorie che nel tempo sono state proposte e sviluppate per spiegare l'origine e lo sviluppo dell'endometriosi sono tre:

- La teoria dell'impianto peritoneale e diffusione metastatica: secondo questa teoria, formulata per la prima volta da Sampson nel 1920, una mestruazione retrograda transtubarica provocherebbe la migrazione delle cellule endometriali nella sede di impianto dove poi prolifererebbero grazie allo stimolo ormonale; si spiegano in questo modo sia le forme di endometriosi ovarica che quella extrapelvica e iatrogena (post cesareo) (Giudice e Kao 2004) (Sampson 1927).
- La metaplasia celomatica di Meyer: il mesotelio peritoneale sarebbe, secondo questa teoria responsabile della formazione di tessuto endometriale ectopico per via della propria caratteristica di multipotenzialità (Zanoio et al. 2017).
- La teoria della tolleranza immunitaria: secondo quest'ultima teoria sarebbe la ridotta clearance peritoneale delle cellule endometriali a determinare un'alterazione dell'immunità cellulomediata e di conseguenza a provocare verso queste ultime una risposta immune (Vinatier et al. 2001).

La tolleranza immunitaria si esplica attraverso tre vie:

- Diminuzione della citotossicità immunomediata contro le cellule endometriali
- Deficit funzionale della popolazione di linfociti NK normalmente deputata alla lisi di cellule tumorali e virali
- Attività svolta dal sistema di monociti e macrofagi peritoneali che ha il ruolo determinante nell'immunità cellulomediata.

La combinazione di questi fattori agisce in maniera importante determinando una riduzione della fertilità riducendo la motilità degli spermatozoi e provocandone la fagocitosi mediante la produzione di citochine quali TNF- α , interleuchine 1, 2, 6 e 8 e di fattori di crescita che si associano ad un aumento dell'attività macrofagica come PDGF, TGF- β ed EGF. Mentre questi ultimi stimolano la crescita delle cellule endometriali, le citochine sono coinvolte nella progressione dell'endometriosi.

Le cellule endometriali stesse sono inoltre in grado di produrre fattori angiogenetici come (IL-8, TNF- α e TNF- β) in grado di creare una microvascolarizzazione fondamentale per la progressione e persistenza della malattia.

ISTOLOGIA

L'endometriosi esordisce con una papula chiara (ghiandole e stroma endometriale), cui fa seguito dapprima la creazione di un reticolo vascolare (angiogenesi), infine si manifesta un microflusso mestruale che porta la papula a diventare rossa e vescicolosa e determina la reazione infiammatoria con infiltrazione istiocitaria. A sostenere questo quadro infiammatorio, insieme ai macrofagi, ci sono anche linfociti, eritrociti ed emosiderina, la cui concentrazione aumenta con l'età della lesione. Le placche possono esitare in cicatrici biancastre o aree brunastre (a seconda della presenza di pigmento), associate poi ad un grado più o meno marcato di fibrosi.

FATTORI EZIOPATOGENETICI

L'insorgenza dell'endometriosi viene favorita da malformazioni anatomiche come l'imene imperforato, il setto vaginale trasversale ed il corno uterino non comunicante ma anche da tossine ambientali quali TCDD ed altri composti diossino-simili che stimolano l'aumento dei livelli delle interleuchine che promuovono l'attivazione dell'aromatasi e stimolano la progressione dell'endometriosi bloccando l'attività del progesterone che non induce più la regressione.

IL RUOLO DEGLI ESTROGENI

Fisiologicamente l'endometrio normofunzionante non possiede l'aromatasi ma esprime livelli elevati di deidrogenasi 2 che garantiscono un effetto estrogenico attenuato in risposta al progesterone che antagonizza gli estrogeni nella seconda fase del ciclo (Satyaswaroop, Wartell, e Mortel 1982).

In alcuni studi si è visto che gli impianti endometriosici esprimono aromatasi e 17- β idrossisteroidodeidrogenasi di tipo 1 che non è in grado di inattivare gli estrogeni e quindi ciò che avviene nei focolai endometriosici è che l'endometrio gode della stimolazione degli estrogeni

ambientali mentre la produzione locale ne assicura l'effetto inibendo l'azione del progesterone (fenomeno di intracrinologia)(Zeitoun et al. 1998). Inoltre a livello dell'endometrio ectopico si è riscontrata anche la presenza di quantità elevate di PGE2 che è un potente induttore dell'aromatasi(Noble et al. 1997). Questo, viene stimolato dall'estradiolo che viene prodotto per via dell'aumento dell'aromatasi. PGE2 va poi ad aumentare la produzione di COX2 prodotta dalle cellule endoteliali uterine ed in quantità ancora maggiore dalle cellule ectopiche, che potenziano la proliferazione e la diffusione del tessuto nelle aree di endometriosi(Bulun et al. 2002)

CLASSIFICAZIONE

Attualmente le manifestazioni dell'endometriosi vengono classificate in: endometrioma ovarico, endometriosi peritoneale superficiale ed endometriosi profonda (DIE, deep infiltrative endometriosis).

La classificazione dell'American society for Reproductive Medicine (ASRM) ha rivisto la classificazione del 1979 e differenzia le lesioni tra superficiale ed invasive, tra bianche, rosse e nere. Questo sistema classifica l'endometriosi in stadio 1 (minima), stadio 2 (lieve), stadio 3 (moderata), stadio 4 (severa)(«Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis: 1996» 1997). Questa classificazione permette una miglior correlazione tra ritrovamenti chirurgici ed outcome clinici; sono escluse da questa classificazione alcune localizzazioni endometriosiche come quelle intestinali ed inoltre presenta alcune limitazioni, quali l'incapacità di predire il tasso di gravidanza dopo il trattamento ed inoltre non tiene in considerazione l'entità della sintomatologia dolorosa.

Le lesioni possono essere classificate poi in nere, bianche o rosse a livello del peritoneo pelvico e degli altri organi pelvici.(Jansen e Russell 1986) Le prime devono il loro colore ai depositi di emosiderina derivanti dal flusso mestruale, le lesioni bianche e rosse invece sono più correlate invece con i reperti istologici di endometriosi.

Le formazioni possono essere poi caratterizzate dal punto di vista morfologico, possono avere nodulazioni, possono alterare la superficie peritoneale o avere un aspetto stellato per via dell'ipertrofia del tessuto fibroso. I noduli possono inoltre essere superficiali o invadere più profondamente peritoneo ed organi pelvici.(Kennedy et al. 2005)

I focolai endometriosici si presentano sotto forma di punti neri e vescicole bluastre o inspessimenti dolenti (ad esempio a livello dei legamenti uterosacrali), lesioni atipiche come vescicole chiare, aderenze periovarotubariche e genitointestinali, aree rosa vascolarizzate, zone bianche cicatriziali, aree rosse, chiazze giallo-marrone o difetti peritoneali circolari (occhielli peritoneali).

Inoltre si è notato un certo grado di correlazione tra aspetti macro e microscopici delle lesioni: le lesioni rosse sono infatti molto vascolarizzate a differenza di quelle bianche che presentano invece un maggior grado di fibrosi. (Nisolle e Donnez 1997)



THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____ Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-5cm	> 5cm	
		Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
	L Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial	Complete		
		4	40		
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure	
	R Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	L Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	TUBE	R Filmy	1	2	4
		Dense	4*	8*	16
		L Filmy	1	2	4
Dense		4*	8*	16	

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

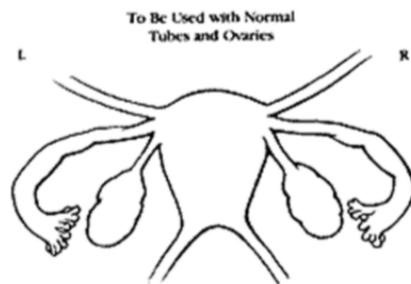


Figura 2 La classificazione rivista dell'endometriosi della American society of Obstetricians and Gynecologist

SEDI INTERESSATE

Generalmente l'endometriosi viene divisa in superficiale e profonda (con interessamento >5mm) che sembrerebbe originare da focolai coperti successivamente da più processi aderenziali. Le principali sedi interessate da questo tipo di manifestazioni sono il foglietto posteriore del legamento largo, la plica vescico-uterina, lo spazio retto-vaginale ed i legamenti uterosacrali.

Dal punto di vista topografico possiamo individuare sedi di endometriosi pelvica ed extrapelvica.

Le aree più frequentemente interessate sono: peritoneo ed ovaie.

Nell'endometriosi peritoneale il tessuto, che appare macroscopicamente normale va analizzato anche microscopicamente in quanto l'istogenesi è fondamentale per stabilire una diagnosi ed impostare un trattamento.

Altra sede molto frequentemente interessata è l'ovaio (più frequentemente il sinistro, ma in quasi la metà dei casi l'interessamento risulta essere bilaterale). Solitamente l'aspetto è quello di una cisti, contenente materiale piceo, con sangue ed istiociti ricchi di emosiderina; la parete della cisti è costituita da endometrio e parenchima ovarico più o meno rappresentato. Le cisti possono avere una localizzazione più superficiale o più profonda ed avere dimensioni variabili da pochi centimetri fino a 10-15 cm.

Caratteristiche dell'endometriosi ovarica sono le cosiddette "cisti cioccolato": si tratta di endometriomi aderenti al peritoneo che si formano a partire da un focolaio di endometriosi localizzato nella fossetta ovarica: qui il peritoneo aderisce all'ovaio generando un'invaginazione della corticale ovarica in cui le successive ovulazioni determinano una distensione del parenchima ed un riempimento della "tasca" con impossibilità di evacuare liquido follicolare e materiale ematico (Nisolle e Donnez 1997).

L'endometriosi può interessare poi anche localizzazioni extragenitali come il Cavo di Douglas e possono approfondirsi nel setto rettovaginale e nei legamenti uterosacrali, determinando così fenomeni aderenziali.

Altre localizzazioni addominali sono le pareti di retto, sigma e cieco a cui seguono in ordine di frequenza appendice, ombelico, inguine, uretere e cicatrici laparotomiche.

Sedi eccezionali possono essere fegato, diaframma, pleura, polmone e cervello (Markham, Carpenter, e Rock 1989).

MANIFESTAZIONE CLINICHE

Nel 30-40% dei casi, l'endometriosi può decorrere asintomaticamente ed essere riscontrata casualmente in sede chirurgica o in donne con un problema di sterilità.

Il sintomo principale riferito è il dolore, che dapprima può iniziare nel periodo perimenzstruale per poi presentarsi con sempre maggior frequenza(Mathias et al. 1996). Il dolore può variare da ciclico a cronico e sembrerebbe causato dal rilascio di citochine pro-infiammatorie e prostaglandine a livello peritoneale, le quali vanno a determinare un aumento del volume dei focolai e della loro lesione flogistica e fibroadesiva(Giudice e Kao 2004).

Si ipotizza inoltre che questo dolore possa essere il risultato dell'invasione neuronale degli impianti endometriosisici che causerebbe un aumento dell'innervazione sensoriale e simpatica portando ad una sensibilizzazione centrale con ipereccitabilità e dolore persistente(P. Vercellini, Trespidi, et al. 1996). Nella EP è stata infatti dimostrata una maggior rappresentazione di fibre nervose rispetto a quella presente nelle lesioni ovariche e questo sembrerebbe essere alla base della maggiore gravità dei sintomi.

Altra condizione tipica è la dismenorrea che si presenta 24-48 ore prima del flusso mestruale e risulta poco sensibile a FANS e contraccettivi orali combinati(Morotti, Vincent, e Becker 2017).

Altra sintomatologia importante connessa all'endometriosi è la dispareunia profonda associata ad un'ipomobilità uterina con interessamento del cavo del Douglas e stiramento dei tessuti circostanti con sintomatologia irradiata a retto e sacro(Cramer et al. 1986). In particolare durante il rapporto sessuale la tensione sui legamenti uterosacrali potrebbe scatenare dolore (Fauconnier et al. 2002); si sospetta endometriosi soprattutto in quei casi in cui i sintomi insorgono dopo anni di rapporti sessuali in assenza di dolore(Simone Ferrero et al. 2005).

In generale le manifestazioni algiche e la loro irradiazione sono suggestive della sede e della profondità dell'infiltrazione della malattia, ad esempio l'irradiazione verso il retto o il coccige possono indicare un interessamento di setto retto-vaginale e dei legamenti uterosacrali(Koninckx et al. 1991); il dolore irradiato alla coscia che causa sciatica ciclica può riflettere l'interessamento di peritoneo posteriore o addirittura del nervo sciatico diretto(Vilos, Vilos, e Haebe 2002)(Possover e Chiantera 2007).

Un'altra manifestazione meno frequente è quella a carico del tratto urinario: la sintomatologia in sede ureterale in particolare è dovuta alla presenza di noduli a livello del setto retto-vaginale che vanno a comprimere gli ureteri; il coinvolgimento periureterale può poi col progredire dell'infiammazione provocare inspessimento e stenosi con successivo danno renale condizionato dalla patologia(Douglas e Rotimi 2004). Manifestazioni suggestive sono: disuria, urgenza

minzionale e pollachiuria, spesso in concomitanza di urinocolture negative(P. Vercellini, Meschia, et al. 1996).

Se sospettato è buona norma eseguire un'ecografia delle vie urinarie e ricercare altre informazioni sulle manifestazioni in loco.

L'endometriosi, tra le sedi extrapelviche annovera anche il tratto intestinale dove, particolarmente interessati sono il tenue, il cieco, l'appendice ed il colon rettosigmoideo; in queste sedi, i fenomeni infiammatori e cicatriziali possono essere talmente gravi da provocare un quadro di ostruzione intestinale(Cameron et al. 1995; Varras et al. 2002; Wickramasekera, Hay, e Fayz 1999). La dischezia è un altro sintomo che, seppur più raramente si lega al coinvolgimento rettosigmoideo da parte della malattia e può associarsi a costipazione, diarrea o ematochezia in maniera ciclica(Azzena et al. 1998).

Un'altra sede di impianti endometriosisi abbastanza frequente è quella costituita dalle cicatrici addominali di precedenti chirurgie effettuate sull'utero o in seguito a parto cesareo(Steck e Helwig 1966).

Anche se solitamente in questa sede l'interessamento risulta essere confinato alla sottosierosa ed alla muscolare propria, le cellule atipiche possono talvolta estendersi e proliferare fino a coinvolgere tutto lo spessore intestinale e ad assumere un aspetto radiologico e clinico simile a quello di una neoplasia(Decker et al. 2004).

Il 20-30% delle pazienti con endometriosi ha manifestato sterilità, la quale può essere ricondotta sia ad aderenze tubariche che impediscono il trasporto dell'ovocita alla tuba, sia da alterazioni dell'immunologia della funzione ovarica e dell'impianto: sono infatti presenti alterazioni a livello della follicologenesi e della steroidogenesi(Waller et al. 1993). Le pazienti affette da endometriosi risulteranno essere sterili o perché si ha un coinvolgimento aderenziale o per l'interferenza delle prostaglandine sulla motilità tubarica, sull'ovulazione e sulla rottura del follicolo che non può in questo modo permettere l'ovulazione(D'Hooghe et al. 1996; Schenken e Asch 1980).

Si è poi dimostrata un'insufficiente espressione di integrine α -v e β -3 nell'endometrio del preimpianto delle pazienti con endometriosi rispetto ai controlli. Si sono ipotizzati anche processi patogenici dell'apoptosi endometriale del preimpianto e dell'aumento dell'attività fagocitaria sugli spermatozoi da parte dei macrofagi(Zanoio et al. 2017).

Nei casi minimi e lievi, il trattamento chirurgico migliora il grado di sterilità, mentre nella forma moderata e grave, dove l'architettura delle tube e delle ovaie risulta essere distorta per la presenza di aderenze, la fertilità risulta grandemente compromessa, in questi soggetti, nonostante l'intervento chirurgico, spesso l'infertilità persiste(Adamson et al. 1993; Osuga et al. 2002).

Non da ultimo è importante rilevare che anche l'inflammazione e la produzione di citochine infiammatorie hanno sicuramente un ruolo importante nell'ostacolare il concepimento: l'aumento dell'attività macrofagica determina una riduzione degli spermatozoi che arrivano a competere per la fecondazione dell'ovulo ed in più, anche l'aggancio degli spermatozoi alla zona pellucida dell'ovulo potrebbe essere inefficace(Haney, Muscato, e Weinberg 1981; Muscato, Haney, e Weinberg 1982; Qiao et al. 1998).

DIAGNOSI

TECNICHE DIAGNOSTICHE

CLINICA

Come già accennato nel precedente capitolo, il sospetto di endometriosi sorge davanti ad una donna in età fertile con una storia di dolore pelvico cronico ed di infertilità.

L'esame obiettivo della cervice e della vagina può permettere di valutare l'esistenza di retrofissazione uterina e può inoltre permettere di evidenziare la presenza di tensione o inspessimento dei legamenti uterosacrali, di masse annessiali, noduli di Douglas o del setto rettovaginale; spesso purtroppo i reperti risultano poco significativi e solo occasionalmente si possono rilevare dei noduli blu o rossi a livello del fornice vaginale posteriore o sulla cervice(Zanoio et al. 2017).

La palpazione bimanuale permette di valutare la presenza di dolenzia o dolorabilità alla palpazione ed ai movimenti di mobilizzazione dell'utero che possono indicare la presenza di endometriosi attiva in sede.

La sensibilità e specificità nel diagnosticare tramite la dolorabilità focale pelvica l'endometriosi varia dal 36 al 90%, si tratta comunque di strumenti diagnostici imprecisi e non accurati nella valutazione dell'estensione della malattia (forme extragenitali o forme particolarmente estese)(Chapron et al. 2002; Eskenazi et al. 2001; Koninckx et al. 1996; Ripps e Martin 1992).

ESAMI LABORATORISTICI

Gli esami laboratoristici possono essere usati per escludere in maniera non invasiva altre cause di dolore pelvico.

Esami che possono essere utili nel processo diagnostico sono: emocromo, esame della gonadotropina corionica (β -HCG) su sangue o urina, un'analisi delle urine e delle colture urinarie e vaginali, spatolati cervicali per escludere infezioni o complicanze di un'eventuale gravidanza.

Abbiamo inoltre marcatori come la glicoproteina CA125 e la glicoproteina CA1.9.9.

CA125 è stata identificata in molti tessuti dell'adulto come l'epitelio delle tube di Falloppio, l'endometrio, l'endocervice, la pleura ed il peritoneo; elevati valori di questa glicoproteina correlano con una severità aumentata del quadro di endometriosi(Hornstein et al. 1995). Il suo dosaggio risulta adeguatamente specifico ma poco sensibile nella valutazione di un'endometriosi di grado lieve. Mentre la specificità si attesta intorno al 90%, la sensibilità risulta essere solamente del

28%. Per questo motivo questo marker è preferito per monitorare la risposta e le comparse di eventuali recidive dopo terapia. Per quanto riguarda la fase diagnostica, data la bassa sensibilità, viene usato solo per quadri di endometriosi severa, di stadio III-IV (Mol et al. 1998). Si è visto infatti che i livelli di questa gonadotropina risultano elevati anche in presenza di flogosi pelviche (PID), miomi uterini, necrosi e tumori ovarici.

Il marcatore CA 1.9.9 è un'altra glicoproteina che è stata riconosciuta come marcatore sierico correlato con endometriosi. La proteina placentare e-14 sembrerebbe avere una specificità adeguata, stimata al 53% ma il suo utilizzo è ancora in fase di studio. Altri marcatori suggeriti sono la glicodelina A, IL-6 e TNF- α . (Zanoio, Barcellona, e Zacchè 2019)

INDAGINI STRUMENTALI

La diagnosi di lesioni endometriosiche della parete intestinale è un processo insidioso che può, per gli operatori più inesperti, risultare difficoltoso anche con la tecnica laparoscopica diagnostica.

I fattori da valutare sostanzialmente sono:

- Il grado di infiltrazione della parete rettale da parte della malattia (presente nel 40-68% dei casi)
- L'identificazione degli strati interessati dalla lesione

Questi fattori risultano fondamentali nell'inquadramento generale, nel counseling del paziente e nella conseguente scelta terapeutica e chirurgica da intraprendere per trattare la lesione in maniera più radicale possibile. (Zanoio, Barcellona, e Zacchè 2019)

TECNICHE ECOGRAFICHE

ECOGRAFIA TRANSVAGINALE TRADIZIONALE

I metodi ultrasonografici che attualmente possediamo risultano essere per lo più inadeguati per la valutazione dell'endometriosi superficiale o delle adesioni endometriosiche; possono infatti essere viste occasionalmente ma non sempre risultano essere reperti concordi (Carbognin et al. 2004).

I noduli endometriosici appaiono come delle masse irregolari ipoecogene con una rima iperecogena.

Gli endometriomi possono essere diagnosticati alla TVS con un'adeguata SE se sono più di 20 mm di diametro. La TVS ha una SE con variabilità del 64-90% e la SP risulta essere del 22-100%.

L'aspetto degli endometriomi all'ecografia è quello di strutture cistiche con un basso livello di echi interni. I pattern che possono essere distinti sono: cistico, solido o misto, a seconda della componente solida o liquida che informa sull'evoluzione dei processi organizzativi all'interno dell'endometrioma. Il color doppler mostra molte volte un segnale pericistico ma mai intracistico.

La TVS viene utilizzata per la diagnosi soprattutto a livello del setto rettovaginale. Può essere poi utile anche nel follow-up delle lesioni.

La vera utilità della TVS risulta chiara nella diagnosi della EP: in mani esperte si è visto che questa metodica ha una sensibilità pari ad esami come la RM. In uno studio riguardo la diagnosi di EP nel cavo di Douglas, la SE è stata stimata di 83.3%, LA SP del 97.1, il PPV del 92.6% e il NPV 93.2% e l'accuratezza del 93%.

Per quanto riguarda le lesioni in sede rettale, la limitazione più importante è data dall'impossibilità di determinare la distanza esatta tra lesioni e margine anale e del valutare la profondità del coinvolgimento della parete rettale. Le localizzazioni a monte della giunzione retto-sigma inoltre non riescono ad essere evidenziate perché si trovano oltre il campo di visualizzazione che si ottiene con un approccio transvaginale. Il segno di uterine sliding viene eseguito esercitando una pressione con la sonda sul fornice vaginale posteriore, per determinare il movimento della parete del retto contro il fornice e la parete posteriore dell'utero. Se negativo, questo segno è suggestivo della presenza di adesioni.

La TVS è ben tollerata dai pazienti, economica rispetto ad altre metodiche di imaging e non richiede preparazione pre-esame. Non può tuttavia valutare la presenza di noduli intestinali vicini al sigma (noduli ileali o cecali) perché queste lesioni sono lontane dalla finestra visualizzata dalla TVS.

TECNICHE TVS MODIFICATE

Le tecniche modificate di ultrasonografia transvaginale che distendono vagina e/o retto tramite l'introduzione di soluzione salina o gel in vagina o nel retto permettono di facilitare la diagnosi di endometriosi anche in quei casi in cui l'operatore non risulti avere abbastanza esperienza. (Stefano Guerriero, Condous, e Alcázar 2018)

In generale è stato visto che le tecniche TVS modificate non risultano essere più precise della tecnica TVS tradizionale e che quindi è opportuno usarle solo quando i risultati della TVS tradizionale sono inconcludenti. Altro caso in cui queste tecniche possono risultare utili è quando l'operatore non ha particolare esperienza con la TVS o se vogliamo visualizzare con maggior precisione aree interessate da EP: in particolare la SVG migliora la visualizzazione del fornice anteriore e posteriore mentre RWC-TVMS permette di migliorare la visualizzazione di noduli rettosigmoidei. (Brosens et al. 2003; Menada et al. 2008)

Un vantaggio che le tecniche modificate hanno rispetto ad altre tecniche di imaging è che risultano creare meno fastidi alla paziente ed inoltre questi esami, essendo dinamici, permettono all'operatore di comprendere il grado di infiltrazione del nodulo negli organi circostanti. (Rolla, Morganelli, e Ferrero, s.d.)

Sembrerebbe anche che queste nuove tecniche permettano di individuare anche le lesioni più superficiali che altrimenti risulterebbero difficili da individuare.

SONOVAGINOGRAFIA

La sonovaginografia prevede l'introduzione di soluzione Salina o gel nel fornice vaginale posteriore per visualizzare focolai di endometriosi profonda a livello del setto vaginale e rettovaginale posteriore. Il posizionamento del gel permette il distacco e la distensione della parete vaginale garantendo maggiore visibilità di noduli che potrebbero sfuggire con la tecnica TVS tradizionale. (Stefano Guerriero, Condous, e Alcázar 2018)

Questa tecnica che necessita di due operatori prevede che la paziente svuoti la vescica lasciando solo una piccola quantità di urina per aumentare la visibilità della parete anteriore della vagina ed il setto vescico vaginale. La paziente viene poi posizionata in posizione Anti-Trendelenburg ed un operatore inserisce la sonda con il gel in vagina mentre mantiene chiuse le piccole labbra per evitare la fuoriuscita della soluzione salina che viene iniettata tramite un catetere di Foley dal secondo operatore. Alcuni autori hanno descritto l'uso di un anello idraulico che serve ad evitare la fuoriuscita della soluzione salina iniettata per distendere e a migliorare la visione delle pareti vaginali, del fornice, del legamento uterosacrale, del setto rettovaginale, del cavo di Douglas e del setto vescicovaginale.

La sonda, che viene mossa con movimenti verticali ed orizzontali permette di visualizzare le lesioni come strutture ipoecogene ed irregolari.

La SVG può essere svolta anche utilizzando un preservativo che viene posizionato contro la parete posteriore della vagina e poi riempito con della soluzione salina permettendo così di visualizzare le aree interessate.

Un'alternativa è quella di utilizzare una siringa ripiena di gel; in questo caso prima si va ad iniettare il gel a livello della regione posteriore ed inferiore per evitare che lo spostamento del gel comprometta la corretta visualizzazione di eventuali noduli in questa regione. L'utilizzo di gel anziché di soluzione salina permette di realizzare l'esame con un solo operatore.

TVU GUIDATA DALLA DOLENZIA

Le pazienti devono comunicare i siti in cui sentono dolorabilità ad una pressione lieve. particolare attenzione viene rivolta a queste zone per cercare di visualizzare eventuali noduli endometriosisici nell'area.

Comparando l'RM e la TG-TVS si è visto che le due tecniche sono paragonabili.

ECOGRAFIA ENDORETTALE

L'ecografia endorettale risultata essere utile per valutare l'infiltrazione della parete rettale; dipende comunque dall'abilità dell'operatore. (Stefano Guerriero, Condous, e Alcázar 2018)

L'ultrasonografia endoscopica rettale è utile nel rilevare l'infiltrazione della parete rettale nei casi di endometriosi del setto retto-vaginale, con questo esame non è comunque possibile ottenere nessuna informazione sulla parte superiore del colon e può essere difficile visualizzare i noduli endometriosisici più grandi.

Di recente definizione è la rettosonografia, che consiste in una SVG in cui viene introdotta della soluzione salina tramite un catetere di Foley nel retto. Questa tecnica è risultata molto valida per la valutazione dell'endometriosi del setto rettovaginale.

ECOGRAFIA CON CONTRASTO RETTALE

Anche detta rettosonografia ad infusione di soluzione salina, questa metodica presenta una sensibilità del 97%, una specificità del 100%, un VPP del 100% ed un VPN del 91.3%. Risulta quindi essere più accurata dell'ecografia transvaginale nel rilevare le lesioni endometriosisiche del retto-sigma.

I campi di applicazione di questa metodica sono molteplici:

- lesioni con aspetto atipico (che al contrario di quelle tipiche, le quali presentano una componente fibrotica preponderante rispetto alla componente ghiandolare e stromale, possono avere delle aree interne iperecogene o componenti di decidualizzazione).
- sindromi aderenziali severe con sovversione dell'anatomia e dei rapporti tra organi pelvici ed addominali.
- follow up post chirurgico per fare diagnosi differenziale tra esito cicatriziale di interventi di shaving del nodulo, presenza di malattia residua o recidiva di malattia.
- esplorabilità ecografica non ottimale nel caso di uteri particolarmente voluminosi, adenomiotici o fibromatosi, pannicoli adiposi importanti, forte meteorismo intestinale o coprostasi che possono compromettere lo studio del compartimento posteriore.

La paziente viene disposta in posizione litotomica e successivamente si procede con una infusione transanale di circa 200-300ml di soluzione fisiologica sterile mediante schizzettone o deflussore da fleboclisi, il quale risulta prevenire la sintomatologia algica che spesso si verifica quando l'ampolla rettale risulti sottoposta ad un eccessivo grado di pressioni.

L'operatore va quindi ad eseguire l'esame ecografico classico con la sonda vaginale in fornice posteriore, così da visualizzare le pareti anteriore e posteriore del retto.

L'infusione di soluzione fisiologica per via rettale crea una forte risoluzione di contrasto tra lo strato più interno della parete intestinale (la mucosa) che risulta iperecogena ed il lume intestinale che è ipoecogeno per il contenuto idrico.

Con questa metodica gli strati intestinali sono visualizzati con precisione: la muscolaris propria e la muscolaris mucosa sono viste come linee iperecogene. Quando lo strato endometrioso ghiandolare stromale si localizza a livello dello strato muscolare liscio della parete intestinale, causa proliferazione cellulare e reazione fibrotica che producono l'ispessimento della tonaca stessa che appare con lo specifico pattern ipoecogeno.

Questo ispessimento della parete potrebbe essere legato ad un'infiltrazione degli strati dalla lesione o a distorsione e retrazione data dalla reazione infiammatoria a livello della tonaca muscolare.

La rettasonografia permette di valutare la percentuale di circonferenza di parete intestinale affetta da malattia, la stima può essere effettuata tramite l'acquisizione di scansioni trasversali del tratto interessato nel punto di massima estensione, avendo in questo modo la possibilità di valutare un'eventuale evoluzione stenotica e conseguente rischio di blocco del transito intestinale ed impossibilità dell'esecuzione della resezione discoidale. (Fabio Barra et al. 2020)

Valutazione imprescindibile è quella della distanza della lesione dal margine anale: questa valutazione si può eseguire utilizzando la riflessione peritoneale come punto di riferimento, in quanto localizzata a 7-8cm dal margine anale. Altro metodo di valutazione è quello della misurazione tramite esame trans-rettale: si inserisce la sonda fino a toccare la lesione, con un dito si va poi a segnare la rima anale e si va a misurare la distanza che intercorre tra questo e l'apice della sonda.

La misurazione risulterebbe in ogni caso più accurata tramite RMN per l'elevata risoluzione sulle sequenze sagittali T2 pesate.

La descrizione delle lesioni individuate durante la rettasonografia segue le linee guida del gruppo IDEA, formulate nel 2016. Questo è il primo consenso internazionale in merito alla definizione ecografica delle lesioni endometriose, con attenzione anche alla terminologia ed alle misurazioni corrispettive ai vari tipi di localizzazione di malattia.

Le lesioni intestinali rilevate agli ultrasuoni vanno sistematicamente misurate sui tre piani ortogonali la lunghezza, lo spessore e la larghezza. (Stefano Guerriero, Condous, e Alcázar 2018)

Un ulteriore dato importante è la lunghezza del tratto intestinale interessato, che risulta particolarmente utile nel caso di malattia multifocale.

Definiamo come lesioni del comparto posteriore quelle lesioni a carico della parete rettale anteriore, della giunzione retto-sigmoidea anteriore e del colon-sigma. (Rolla, Morganelli, e Ferrero, s.d.)

Il consensus IDEA propone di descrivere tali localizzazioni a seconda del segmento intestinale interessato tramite reperi anatomici facilmente identificabili agli ultrasuoni:

- Lesioni di EP del retto anteriore basse (retroperitoneali): Lesioni al di sotto del livello di inserzione dei legamenti utero-sacrali
- Lesioni EP del retto anteriore alte (visibili in laparoscopia): lesioni al disopra del livello di inserzione dei legamenti uterosacrali
- Lesioni EP della giunzione retto-sigma: lesioni all'altezza del fondo dell'utero
- Lesioni EP del sigma anteriore: lesioni che superano il livello del fondo uterino

Il gruppo IDEA ha descritto stilato differenti pattern ecografici per descrivere i noduli della parete intestinale: questi noduli solitamente presentano bordi regolari senza spike ipoecogeni che caratterizzano l'infiltrazione degli strati più interni della parete intestinale; si tratta di reperti che possono raggiungere spessori notevoli, pur rimanendo confinate agli strati muscolari, senza invadere mucosa e sottomucosa.(1997)

Queste lesioni possono presentare diversi segni ecografici:

- Segno della cometa: progressivo assottigliamento a livello degli estremi craniali o caudali della lesione.
- Segno del cappello indiano o delle corna d'alce: sono spikes ipoecogeni infiltranti ed aggettanti verso gli strati più interni nel lume intestinale. Questi noduli arrivano ad infiltrare lo strato sottomucoso e la mucosa intestinale provocando una riduzione notevole del lume.
- Segno della manica arrotolata: segno causato dalla retrazione estrinseca che il nodulo esercita sulla parete: in questo contesto si formano delle pieghe a livello della mucosa che sono poi indice della sindrome aderenziale del comparto posteriore e che sono accompagnate da sliding sign negativo.
- Lo sliding sign risulta negativo anche in quelle lesioni che si estendono nella parete posteriore coinvolgendo anche gli annessi, in particolare le ovaie. Le lesioni appaiono come formazioni ipoecogene interposte tra gli annessi e la parete intestinale che non coinvolgono però la muscolaris mucosae.
- Altro segno importante che dev'essere preso in considerazione è il mushroom sign che è presente laddove, in seguito allo stato infiammatorio della lesione, si trovi un importante grado di retrazione della parete intestinale con conseguente pseudo-aumento dello spessore della lesione ed apparente riduzione del tratto intestinale interessato.

Per ovviare a questo errore è stata proposta la misurazione con metodo “length-trace” che va a tracciare la lesione a mano libera per tutta la sua estensione in modo da seguire il profilo della mucosa intestinale sottostante.

Questi segni possono essere tutti presenti in uno stesso nodulo intestinale; nei casi in cui a questa manifestazione si associassero delle sintomatologie, soprattutto di tipo ostruttivo, è importante valutarne il potenziale evolutivo e monitorarli.

Altre lesioni che vanno considerate sono quelle interessanti il fornice vaginale posteriore che si estendono nella parete rettale anteriore e generano noduli retto-vaginali con un aspetto a “clessidra” detto diablo-like sign costituito da due formazioni grossomodo di dimensioni coincidenti, unite da un sottile setto. (Rolla, Morganelli, e Ferrero, s.d.)

Le lesioni del fornice si localizzano al di sotto della regione di peritoneo che coinvolge il cavo del Douglas e possono raggiungere dimensioni fino a 3 cm. Nell’esame ecografico è importante valutare estensione e posizione a livello pelvico della lesione.

La stima del grado di stenosi valuta due misurazioni: la prima nel punto in cui la lesione si aggetta per il grado massimo del suo spessore nel lume intestinale, la seconda a valle della lesione stessa nel tratto intestinale caudale più vicino alla lesione, libero da malattia.

La percentuale di stenosi viene calcolata automaticamente dall’ecografo o mediante la formula $(D2/D1) \times 100$. L’utilità della misurazione si vede nel counseling preoperatorio alla paziente in quanto per lesioni sintomatiche stenosanti più del 50% del lume intestinale si rende necessaria la resezione segmentaria.

La misurazione del grado di stenosi intestinale effettuata con la rettosonografia risulta molto più precisa di quella fatta con la sonovaginografia grazie alla lieve distensione del tratto intestinale data dalla soluzione fisiologica.

Per quanto riguarda la preparazione intestinale, non esistono attualmente evidenze che affermino che la preparazione intestinale migliori la performance diagnostica della rettosonografia: infatti, lo studio prospettico di Ferrero evidenzia come l’esame, in quelle pazienti che erano andate incontro a preparazione intestinale standardizzata e rettoclisma non sia stato correlato ad una maggior sensibilità ed accuratezza diagnostica nella misurazione dei noduli; pertanto in quelle pazienti che all’esame transvaginale presentino un sospetto di endometriosi, è possibile fare una rettosonografia senza necessità di posporre l’esame. (Rolla, Morganelli, e Ferrero, s.d.).

RETTOSONOGRAFIA TRIDIMENSIONALE

La Rettosonografia tridimensionale è una variante della ECR che risulta utile nel caso sia individuato un nodulo rettosigmoideo alla SVG tradizionale.

In questa tecnica i pazienti si iniettano circa 120 mL di acqua tiepida nel retto con una siringa a punta conica. Questa tecnica permette di visualizzare i legamenti uterosacrali, l'apice vaginale, il setto rettovaginale, il colon rettosigmoideo ed il retto. Questa tecnica consente di caratterizzare meglio i noduli, di misurarli nei tre piani, valutarne l'infiltrazione, l'estensione e se determinano stenosi. La tecnica può essere supportata da VOCAL, (virtual organ computer-aided analysis), strumento che viene usato per valutare il volume dell'endometriosi profonda e da TUI (tomographic ultrasound imaging) che fornisce altre informazioni riguardo allo strato di mucosa che ci interessa e ci permette di farci una migliore idea del grado di infiltrazione e di capire il grado di stenosi provocato dal nodulo.

Questa procedura richiede un'adeguata preparazione con clistere che viene somministrato due volte (a 2h ed 1h) prima dell'esame.

Nonostante questa sia una tecnica ancora in fase di sperimentazione, si è visto che, a confronto con la RM la 3D-ECR ha una sensibilità del 95% ed una specificità del 97%.

Uno studio ha poi valutato l'accuratezza diagnostica del 3D-ECR rispetto alla TC: si è visto che non vi era differenza significativa tra le due capacità diagnostiche di individuare noduli endometriocici, tuttavia la TC era più accurata nella stima della distanza delle lesioni dal margine anali. Non c'era differenza tra le due metodiche per quanto riguarda la diagnosi di patologia multifocale.

RISONANZA MAGNETICA PELVICA

La risonanza, grazie anche alla sua scarsa invasività sta prendendo sempre più piede nella valutazione globale della pelvi: nelle sequenze T1 pesate i noduli vengono riconosciuti come lesioni ad alta intensità, mentre nelle sequenze T2 pesate le placche hanno un segnale variabile. (Carbognin et al. 2004) In generale l'endometrioma ha un altro segnale nelle sequenze T1 pesate mentre nelle sequenze T2 l'intensità risulta bassa. (Choudhary et al. 2009) Le adesioni sono visibili come strutture a bassa intensità, alteranti l'interfaccia degli organi circostanti. Efficace nella diagnostica degli impianti transperitoneali, nell'endometriosi del sigma-retto e negli impianti urinari, è la metodica *fat saturation*, soprattutto nei casi in cui il sospetto clinico non risulta essere supportato da altre metodiche strumentali.

L'RM risulta essere efficace nella diagnosi di endometriosi del setto retto-vaginale, per la quale è stata stimata una sensibilità del 44-66% ed una specificità compresa tra il 50% ed il 99%.

Nelle donne con endometriosi profonda infiltrante l'RM ha una sensibilità del 76.5% ed una specificità del 97,9%.

La bobina endorettale ottimizza il rendering ma i movimenti possono essere limitati dal dolore provocato dalla pressione delle lesioni.

Nonostante la RM risulti essere estremamente utile, non è tuttavia in grado di definire chiaramente la profondità dell'infiltrazione nella parete rettale, inoltre il contenuto emorragico della parete rettale, che costituisce il pattern fondamentale per la diagnosi di endometriosi risulta talvolta essere alterato dalla componente fibrotica che è anch'essa ben rappresentata nel quadro endometrioso. La RM ha un'efficacia simile alla SVG nel diagnosticare l'endometriosi rettosigmoidea, dovrebbe comunque essere raccomandata come esame di seconda linea in pazienti con riscontri dubbi alla TVS.

TOMOGRAFIA ASSIALE MULTISTRATO

La tomografia assiale multistrato (MTSC) è considerata una metodica di riferimento per la visualizzazione di focolai endometriosi in sede intestinale, ureterale, di visualizzare cisti ovariche ed endometriose; spesso però i reperti non sono specifici e per questo non è considerata un'indagine di prima scelta per la diagnosi di endometriosi.

MSTC può essere associata all'uso di enteroclistma che permette di distendere maggiormente il colon e vedere presenza ed estensione dell'endometriosi intestinale con una sensibilità del 98.7% ed una specificità del 100% per la visualizzazione dei noduli localizzati a livello del sigma, cieco e dell'ileo. (Biscaldi et al. 2007)

Ad un paragone con la 3D-ECR la TC risulta più efficace nella diagnosi di noduli a livello sigmoideo; le due tecniche possono essere combinate per garantire una migliore diagnosi anche di eventuali focolai endometriosi al di sopra del sigma.

COLONSCOPIA

L'endometriosi intestinale solitamente coinvolge la sierosa, la tonaca muscolare e la sotto mucosa; solo raramente la mucosa risulta interessata: per questo motivo la colonscopia è una metodica poco accurata per eseguire diagnosi. (Zanoio, Barcellona, e Zacchè 2019)

LAPAROSCOPIA DIAGNOSTICA

La laparoscopia è una tecnica invasiva che può avere, oltre che una finalità diagnostica, uno scopo terapeutico nel caso in cui venissero individuate lesioni patologiche. (Kennedy et al. 2005)

I reperti che possono essere riscontrati con questo esame sono variabili da noduli ad aderenze ad endometriomi. La visualizzazione laparoscopica di un endometrioma ovarico ha una sensibilità del 95% ed una specificità del 97%, nonostante ciò, i ritrovamenti laparoscopici correlano molto poco con la sintomatologia ed con l'endometriosi. (P. Vercellini et al. 1991)

ISTOLOGICO

Pur non essendo richieste per la diagnosi, la biopsia e la valutazione istologica di un reperto risultano dare spesso una sovradiagnosi di endometriosi per quanto riguarda i ritrovamenti laparoscopici. («Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis: 1996» 1997)

La diagnosi istologica viene definita dalla presenza di ghiandole endometriali e di stroma al di fuori della cavità uterina oltre ai quali si possono ritrovare depositi di emosiderina e metaplasia fibromuscolare. (Marchino et al. 2005; Walter et al. 2001)

Istologicamente, gli impianti endometriosi sono composti da ghiandole endometriali e stroma, con o senza macrofagi ripieni di emosiderina. Lesioni differenti possono presentare gradi diversi di attività ghiandolare secretiva o proliferativa.

Gli elementi da considerare sono:

- la presenza di lesioni di dimensioni variabili e a forma di placche, rappresentate da aspetti tipici (raccolte nerastre) o atipici (cicatrici biancastre, tasche peritoneali, lesioni rosse, lesioni rilevate e polipoidi giallo-marrone)
- la reazione flogistica (acuta e cronica, cellulare e umorale), che determina la gravità, l'estensione, i sintomi e le caratteristiche stesse della lesione endometriosa. La reazione flogistica comporta anche la presenza di $\text{PGF-2}\alpha$ in cavità peritoneale, importante nella genesi dell'algomenorrea, della dispareunia profonda e del dolore pelvico cronico.

Le lesioni atipiche, più delle altre, producono $\text{PGF-2}\alpha$ e sono causa di dismenorrea, mentre quelle cicatriziali, aderenziali e nodulari provocano dolore pelvico cronico e dispareunia da sollecitazione di tessuti inestensibili.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

I quadri endometriosisici possono entrare in diagnosi differenziale con patologie distinte a seconda della sede di interessamento:

la sintomatologia a livello genitale, può suggerire quadri come: PID (da Chlamydia soprattutto), gravidanza ectopica, cisti ovarica in torsione.

Per quanto riguarda le patologie dell'apparato digerente, entrano in diagnosi differenziale l'appendicite, la gastroenterocolite, la colelitiasi, le emorroidi, le proctiti ed i quadri di perforazione intestinale.

In ultimo annoveriamo quadri come le cistopieliti e le stenosi ureterali di cui l'endometriosisi può mimare la sintomatologia.(Zanoio, Barcellona, e Zacchè 2019)

STADIAZIONE

La stadiazione dell'endometriosisi si serve di uno schema rivisto nel 1985 dall'American Society for Reproductive Medicine tutt'ora in uso, che permette di stadiare i diversi gradi della malattia, grazie alla valutazione di fattori laparoscopici e laparotomici quali:

- La valutazione tridimensionale delle lesioni
- l'attribuzione di un punteggio differenziato da 1 a 4 in relazione alla sede peritoneale e/o gonadica dei focolai
- l'attribuzione di un punteggio maggiore ai noduli infiltranti ed agli endometriomi, rispetto alle lesioni superficiali
- Una valutazione più severa delle cisti ovariche in quanto esse correlano con una prognosi più negativa sia in campo riproduttivo che per quanto riguarda la risposta alla terapia medica
- Inclusione delle categorie "patologie associate" ed "endometriosisi addizionali", senza attribuzione di punteggio.

Tale stadiazione è tuttavia limitata perché non tiene conto né del dolore né della sterilità-infertilità e può risentire di valutazioni soggettive(Busacca et al., s.d.).

TERAPIA

FARMACOLOGICA

ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

I FANS sono spesso usati come prima linea nella dismenorrea e nel dolore pelvico minimo o lieve, associato ad endometriosi.(Nasir e Bope 2004)

Il meccanismo d'azione di questi farmaci si basa sull'inibizione non selettiva di COX-1 e COX-2 o selettiva di COX-2, responsabili della produzione di prostaglandine coinvolte nella genesi del dolore e dell'infiammazione; la loro espressione è più elevata nei tessuti endometriocici.(Ota et al. 2001; Cho et al. 2010)

I COX-2 inibitori si associano ad un aumentato rischio trombotico e cardiovascolare, per questo motivo devono essere usati alla più bassa dose possibile e per la minore durata possibile.(S. C. Jones 2005)

CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI

I COC sono farmaci ampiamente usati nella terapia dell'endometriosi per via dei numerosi vantaggi che presentano, tra cui la contraccezione, la sicurezza a lungo termine ed il controllo del ciclo mestruale; risultano essere efficaci sul dolore, sulla dispareunia, di cui riducono l'intensità e sulla dismenorrea. Non risultano però efficaci nel dolore pelvico ciclico.

Sono presenti in varie formulazioni come l'anello vaginale, la pillola orale ed il cerotto contraccettivo.

I COC garantiscono una concentrazione ormonale stabile e permettono di evitare il primo passaggio di metabolismo epatico.(Dunselman et al. 2014)

Vlahos et al. hanno dimostrato inoltre che la somministrazione continua di COC si associa ad un tasso di recidiva più basso di endometrioma mentre altri autori hanno dimostrato che entrambi i regimi di somministrazione di COC possono ridurre efficacemente la ricorrenza di endometrioma.(Vlahos et al. 2013)(Seracchioli et al. 2010)

Secondo la società europea di riproduzione umana ed dell'embrione (ESHRE) l'uso continuo di COC è suggerito in donne che soffrono soprattutto di dismenorrea associata ad endometriosi.

Recentemente è stato visto anche DRSP, un analogo dell'antagonista dell'aldosterone, lo spironolattone, che ha attività anti-mineralcorticoide ed antiandrogena. La FDA ha riferito che DRSP ha un rischio associato di trombosi più elevata rispetto ad altri progestinici e per questo motivo la loro somministrazione deve avvenire con particolare attenzione.(Jensen et

al. 2012; Klipping et al. 2012) Questo farmaco è somministrato con un protocollo di dosaggio esteso flessibile detto “Flexyess” in cui il farmaco viene assunto dalle donne le quali sono poi libere di scegliere l’intervallo in cui sospendere la somministrazione del farmaco per avere il flusso mestruale tra i 24 ed i 120 giorni di utilizzo.(Simone Ferrero et al. 2006; Han e Jensen 2014) Questo tipo di dosaggio è risultato essere associato ad una buona efficacia contraccettiva e meno giorni di sanguinamento.(Mabrouk et al. 2012)(Strowitzki, Kirsch, e Elliesen 2012)

PROGESTINICI

I progestinici possono essere usati in terapia per il trattamento dell’endometriosi sia in monoterapia che in combinazione con gli estrogeni. (Simone Ferrero, Camerini, et al. 2010)(Brown, Kives, e Akhtar 2012)Il progestinico stimola la decidualizzazione dello stroma endometriale con lenta e temporanea atrofia mentre l’ estrogeno ha la funzione di mantenere l’amenorrea attraverso il blocco dell’ipofisi.

Questi farmaci possono essere somministrati in maniera ciclica mensile o con terapia continuativa.(Paolo Vercellini et al. 2005; S. Ferrero et al. 2009; Quaas, Weedon, e Hansen 2015)

La dismenorrea e il dolore regrediscono dal 60% al 95% dei casi, le recidive del 20% circa ed il tasso di gravidanza alla sospensione supera il 50%.

DANAZOLO

E’ un derivato del 17-a-etiniltestosterone, in grado di indurre anovulazione e soppressione del ciclo mestruale con l’inibizione del rilascio di gonadotropina; ha attività antiestrogena ed è un agonista androgeno.(Paolo Vercellini et al. 2009; Quaas, Weedon, e Hansen 2015)

Il Danazolo è un trattamento efficace rispetto al placebo, sul miglioramento del dolore, secondo la scala rAFSC.(Selak et al. 2007) Il suo utilizzo attualmente non è più così frequente per gli effetti che gli androgeni hanno sul profilo lipidico, sull’aumento di peso, l’acne, l’irsutismo e l’alopecia.

ANALOGHI DEL GnRH

Gli agonisti del GnRH, stimolando in maniera continua non fisiologica i recettori del lobo anteriore dell’ipofisi, determinano una transitoria liberazione di gonadotropine FSH-LH ed una desensibilizzazione dei recettori ipofisari che conduce al blocco di produzione dell’FSH-LH con conseguente down-regulation della produzione degli ormoni sessuali.

(Paolo Vercellini et al. 2010; Johnson, Hummelshoj, e World Endometriosis Society Montpellier Consortium 2013; Dunselman et al. 2014)

Avendo un'alta affinità per i recettori, questi farmaci sono metabolizzati molto lentamente: per questo motivo sono somministrati mensilmente per via intramuscolare: la durata massima del trattamento è di sei mesi, oltre i quali la terapia viene sospesa per un aumentato rischio di osteoporosi. In questi casi è bene aggiungere un contraccettivo orale.

ANTAGONISTI DEL GnRH

Gli antagonisti del GnRH inducono un'inibizione recettoriale competitiva dei recettori del GnRH sulla membrana cellulare della cellula gonadotropa. Gli antagonisti di GnRH non hanno alcuna attività agonista intrinseca; sopprimono FSH, LH e la produzione degli estrogeni senza indurre l'effetto flare. (Küpker et al. 2002) La soppressione della secrezione di LH si verifica entro poche ore dalla prima dose dell'antagonista GnRH.

Le formulazioni orali attualmente proposte hanno un'emivita breve (circa 6 ore), per questo le somministrazioni attuali prevedono frequenti iniezioni o l'impianto di depot a lunga durata a causa della loro struttura peptidica. (Carr et al. 2014)

Gli effetti collaterali più comuni evidenziati sono stati nausea, mal di testa e vampate di calore, ognuna delle quali si è manifestata nel 9.9% delle pazienti ma nessuno di questi sintomi è risultato correlato al farmaco.(Carr et al. 2013)

INIBITORI DELL'AROMATASI

Usati da soli o in associazione con CO a basso dosaggio, gli inibitori dell'aromatasi vengono proposti nelle forme di endometriosi post menopausale o di refrattarietà della malattia ai trattamenti convenzionali.(Soysal et al. 2004; Simone Ferrero et al. 2011)

CHIRURGICA

In letteratura non esiste ancora un consensus sul tipo di chirurgia da eseguire nel caso di endometriosi del retto-sigma. Le principali procedure chirurgiche che sono state proposte da Abrao et al. Sono 3:

- Shaving del nodulo
- Resezione discoide
- Resezione segmentale del tratto intestinale coinvolto

Queste procedure vanno scelte e valutate a seconda dei sintomi di parete, localizzazione, dimensione delle lesioni ed entità della stenosi provocata.

A seconda dello strato interessato andremo a valutare i differenti approcci chirurgici scegliendo quello più opportuno.

Quando le lesioni interessano la sierosa intestinale non vanno considerate profonde ed infiltranti a tutti gli effetti: il nodulo può essere facilmente eradicato tramite shaving: questa tecnica non richiede poi punti di sutura a livello della parete intestinale ed è caratterizzata da minori complicanze post-operatorie.

Se le lesioni infiltrano lo strato muscolare possono essere trattate chirurgicamente con approccio conservativo o radicale a seconda delle dimensioni della lesione stessa e del grado di esperienza dell'operatore: i chirurghi più esperti sono in grado di trattare questo tipo di lesioni senza la necessità di ricorrere a resezione segmentale. Le lesioni che riguardano lo strato circolare esterno possono infatti essere trattate con shaving con o senza sutura della parete intestinale:

- Lesioni singole fino a 25-30mm possono essere trattate sia con shaving che con resezione discoide (detta nodulectomia)
- In caso di singola lesione molto voluminosa, è opportuno fare una resezione discoide con stapler circolare o resezione segmentale.
- Se ho lesioni multiple, l'intervento di riferimento è la resezione segmentale d'embleé

Se le lesioni interessano invece la sottomucosa e la mucosa, sono solitamente trattate con resezione discoide o resezione segmentale: in questi casi, la difficoltà nell'eseguire una resezione discoide dipende dalla percentuale di lume coinvolto e dalle complicazioni concomitanti, come la riduzione del lume, che possono impedire l'inserimento della stapler nel lume.

Le lesioni endometrioidiche possono essere rimosse con laparoscopia, coagulazione bipolare, laser ad argon o a CO2. Negli impianti particolarmente estesi è opportuno rimuovere la capsula di rivestimento.

La scelta del trattamento chirurgico dipende dal grado di endometriosi: mentre per le forme di endometriosi lieve o moderata è indicata la laparoscopia operativa, per le forme gravi è indicata la laparotomia. (Zanoio, Barcellona, e Zacchè 2019)

L'impiego della laparoscopia nell'endometriosi di grado minimo/lieve è controverso poiché è probabile che l'intervento possa arrestare la progressione della malattia rispetto alla condotta di attesa, almeno nei 6-12 mesi successivi al trattamento. (Wright et al. 2005)

La percentuale di miglioramento del dolore è del 75-80% ed il tasso di gravidanze è del 60%. Per quanto riguarda le forme minime o lievi, il 60% riesce a concepire entro un anno senza trattamento, se interviene un trattamento laparoscopico, tale tasso è destinato ad aumentare

L'intervento laparotomico è inusuale e spesso riservato agli stadi III e IV. Se l'obiettivo è la correzione del dolore, circa l'80% delle pazienti hanno ottenuto risultati positivi; diverso è il discorso se l'obiettivo è di ottenere un recupero della fertilità: il tasso di gravidanze è infatti nell'ordine del 35%.

In pazienti con un III o IV stadio, la gestione medica della malattia è ampiamente diffusa ma non migliora la fertilità mentre la terapia chirurgica migliora la fertilità al 50%, del 39% nella forma grave rispetto al 25% e al 5% dell'attesa senza trattamento. (Chapron et al. 2004; Zanoio, Barcellona, e Zacchè 2019)

RIMOZIONE DELLA LESIONE E ADESIOLISI

Il trattamento laparoscopico è la procedura di prima scelta sia in campo diagnostico che terapeutico a causa della sua efficacia e dei bassi tassi di morbilità postoperatoria; gli interventi di ablazione, escissione, neurectomia presacrale ed adesiolisi laparoscopica sono risultate essere efficaci quanto quelle eseguite in laparotomia e la loro efficacia ed i bassi tassi di morbilità postoperatoria, fanno sì che questa tecnica sia di prima scelta.

Il tasso di conversione del trattamento laparoscopico è del solo 5%.

Per quanto riguarda l'ablazione, abbiamo diversi metodi: la tecnica classica si serve dell'elettrobisturi ma la più efficace sembrerebbe l'ablazione laser.

Pochi studi hanno valutato questo approccio terapeutico e di questi uno solo ha valutato l'ablazione laparoscopica delle lesioni endometriose con ablazione del nervo uterino per via laparoscopica diagnostica non seguita da trattamento. Nel 63% delle donne i sintomi sono regrediti (rispetto al 23% nel gruppo gestito in attesa). Tuttavia la recidiva è risultata comune dopo l'escissione chirurgica; nel 74% delle pazienti si ha una ricorrenza del dolore dopo 73 mesi. (K. D. Jones, Haines, e Sutton 2001)

Solitamente però, gli endometriomi sono trattati con cistectomia ovarica totale o aspirazione ed ablazione della capsula della cisti. In una RTC si è visto che la cistectomia con drenaggio

chirurgico e coagulazione bipolare dell'interno del rivestimento dell'endometrioma ha portato il dolore pelvico a diminuire maggiormente rispetto al drenaggio ed alla coagulazione ed i tassi di gravidanza sono comunque risultati aumentati.

In un studio si è vista una recidiva del 15% a 2 anni, mentre in altri studi si è vista una riduzione della riserva ovarica che può peggiorare la futura fertilità. Di conseguenza, in donne che presentano piccole cisti suggestive di endometrioma è consigliata un'attesa per evitare la compromissione della fertilità.

Dopo la diagnosi si consiglia di eseguire una TVS a 6-12 settimane per escludere la presenza di cisti emorragiche. («ACOG Practice Bulletin No. 83: Management of Adnexal Masses»: 2007)

La resezione dovrebbe in ogni caso cercare di preservare i tessuti ovarici normali. Per lo stesso motivo è consigliato di limitare l'uso della coagulazione elettrochirurgica. (Somigliana 2003; Ragni et al. 2005; Almog et al. 2010)

NEURECTOMIA PRESACRALE

La neurectomia presacrale dei nervi che si trovano dentro il triangolo interiliaco, determina una diminuzione della sintomatologia dolorosa, soprattutto se associata all'exeresi dei focolai. La neurectomia tuttavia non si deve considerare un trattamento di routine nel management del dolore endometrioso. (Zullo et al. 2003)

Effetto collaterale evidenziato è l'insorgenza di dolore pelvico a metà del ciclo mestruale. (Wilson et al. 2000)

La neurectomia può essere eseguita laparoscopicamente (LUNA o ablazione del nervo uterino laparoscopica), ma non è raccomandata in quanto troppo impegnativa e poco efficace nel trattamento del dolore legato all'endometriosi; non ha osservato miglioramenti nel dolore, nella dismenorrea né nella dispareunia o nella qualità della vita. (Paolo Vercellini et al. 2003; Daniels et al. 2009).

ISTERECTOMIA CON SALPINGO-OOPHORECTOMIA BILATERALE

L'isterectomia con salpingoopherectomia bilaterale risulta essere la procedura più efficace per il trattamento dell'endometriosi. Nonostante la sua efficacia, questa terapia presenta notevoli rischi chirurgici, di recidiva del dolore, effetti di ipoestrogenismo, osteoporosi, diminuzione della libido ma soprattutto determina infertilità permanente: per questo motivo questo tipo di intervento viene proposto solo in quelle donne che non hanno più desiderio di maternità. (Namnoum et al. 1995; Gambone et al. 2002)

L'approccio a questo intervento può essere laparoscopico per via vaginale o per via

addominale; tuttavia spesso l'anatomia in queste donne risulta distorta e quindi l'approccio vaginale può risultare meno fattibile.

Le donne che non vengono sottoposte ad oophorectomia in concomitanza dell'intervento di salpingo-isterectomia risultano avere un rischio di dolore pelvico cronico di sei volte superiore ed un rischio di incorrere in un nuovo intervento di otto volte superiore.

Complicanze postoperatorie che vanno considerate sono, la deiscenza dell'anastomosi (si verifica nel 3-7% dei casi e fino al 20% in caso di anastomosi a livello del basso retto).

TRATTAMENTO COMBINATO MEDICO-CHIRURGICO

Sono stati proposti diversi schemi farmacologici da usare sia in fase preoperatoria, per ridurre il diametro delle lesioni, sia in fase postoperatoria, per il recupero della fertilità ed il controllo della dismenorrea. Attualmente l'unico trattamento che abbia effettivamente mostrato un qualche miglioramento è il trattamento estroprogestinico a scopo contraccettivo che permette un buon controllo del dolore e riduce le recidive endometriosiche.(Rossouw et al. 2002)(Anderson et al. 2004).

Le donne che sono state sottoposte ad intervento chirurgico per endometriosi sono mediamente più giovani rispetto alla popolazione in menopausa e per questo motivo potrebbero beneficiare maggiormente dell'ormonoterapia: questa comporterebbe infatti una riduzione delle vampate di calore, dell'osteoporosi e della diminuzione della libido. Questo trattamento andrebbe mantenuto sino al momento della menopausa naturale.

Tra la terapia con soli estrogeni o con una combinazione di estrogeni e progestinici, si è visto che solo la terapia combinata non si correla con una recidiva.(Taylor, Bowen-Simpkins, e Barrington 1999)(Reimnitz et al. 1988; Soliman e Evans 2004).

La tempistica di trattamento non è chiara, alcuni ritengono che si debba iniziare dopo 6 settimane per consentire l'ablazione ormonale della malattia residua; altri studi non hanno mostrato differenze tra iniziare subito dopo la chirurgia o dopo tempo.(ACOG Committee on Practice Bulletins-- Gynecology 2000)(Hickman et al. 1998).

TRATTAMENTO DELL'INFERTILITÀ CORRELATA ALL'ENDOMETRIOSI

Se tutte le tecniche di recupero della fertilità mediante terapia medica o chirurgica falliscono, è consigliabile ricorrere ad un trattamento di riproduzione assistita con lo scopo di migliorare la fecondità o, nei casi più avanzati di malattia di ottenere una gravidanza mediante fertilizzazione in vitro ed embryo-transfer. (Hughes et al. 2003; Zanoio, Barcellona, e Zacchè 2019)

RECIDIVA

Le diagnosi di recidiva di endometriosi è basata sulla ricomparsa dei sintomi che avevano caratterizzato l'episodio precedente. Ulteriori fattori a supporto della diagnosi sono forniti da quadri ecografici suggestivi o dall'innalzamento del CA125 che ha valore predittivo per gli stadi III e IV.

In generale il tasso cumulativo di recidiva dopo il solo trattamento chirurgico è del 40-50% entro i primi 5 anni e del 15-20% dopo il trattamento combinato medico-chirurgico (Zanoio, Barcellona, e Zacchè 2019).

PARTE SPERIMENTALE

INTRODUZIONE

L'endometriosi colpisce almeno il 4% delle donne in età riproduttiva (Simone Ferrero, Arena, et al. 2010). Dal momento che la diagnosi non può essere effettuata solo sulla base dei sintomi e dell'esame obiettivo (Chapron et al. 2002), le tecniche di imaging hanno un ruolo fondamentale nella diagnosi non invasiva dell'endometriosi.

Pur essendo una procedura strettamente operatore-dipendente, attualmente l'ecografia transvaginale risulta essere la prima metodica di imaging nelle pazienti con sospetto di endometriosi pelvica profonda.(S. Guerriero, Condous, et al. 2016) Infatti, al paragone con altre metodiche quali ad esempio la Risonanza Magnetica, se eseguita da ginecologi esperti, attualmente l'ecografia transvaginale permette una valutazione dinamica delle strutture pelviche e l'identificazione dei focolai di malattia guidati dal dolore restando comunque ben tollerata dai pazienti, economica e con una buona performance diagnostica. In ogni caso la corretta diagnosi di endometriosi profonda (EP) del comparto posteriore con SVG è strettamente legata alle capacità ed all'esperienza dell'operatore.(S. Guerriero et al. 2019)

Negli ultimi 10 anni l'ultrasonografia si è evoluta con quelle che vengono definite tecniche "enhanced" o "modified":(Stefano Guerriero, Condous, e Alcázar 2018) si tratta di esami che prevedono la distensione di vagina o di rettosigma con soluzione salina o gel ultrasonografico così da creare una finestra acustica a livello di vagina, retto o entrambi per definire i margini pelvici e degli organi e migliorare la visibilità di eventuali focolai endometriosici. Le principali metodiche sono l'ecografia a contrasto rettale (ECR) e la sonovaginografia (SVG).

La SVG consiste in un esame transvaginale combinato con l'introduzione di soluzione salina in vagina.(Simone Ferrero et al., s.d.)

L'ECR invece è un esame transvaginale ultrasonografico che viene eseguito dopo la distensione del rettosigma con soluzione salina ed ha come scopo principale l'individuazione di focolai di EP nel rettosigma e più in generale in tutto il comparto posteriore.

Ad oggi nessuno studio ha paragonato le performance di ECR e SVG nella diagnosi dell'EP.

Questo studio si propone di valutare l'accuratezza diagnostica di ECR e SVG in donne con sospetto di endometriosi.



Figura 1. Ecografia con contrasto rettale. Nodulo endometrioso ipoecogeno infiltrante la muscolaris mucosa (MM) del retto (asterisco). Alcuni focolai iperecogeni possono essere osservati (freccette). Il nodulo non provoca una stenosi del lume intestinale significativa (stenosi stimata: 15%). Il diametro principale del nodulo è 3,2 cm. WC: contrasto rettale a base di soluzione salina.

MATERIALI E METODI

Questo è stato uno studio prospettico monocentrico. Il comitato etico locale ha approvato il protocollo dello studio (CE2388PRNO260919 - 22/2020). I pazienti che hanno partecipato allo studio sono stati arruolati previo consenso informato. Lo studio è stato registrato su Clinicaltrial.gov (NCT04296760). Lo studio eseguito è uno studio prospettico di ECR ed SVG nella diagnosi di focolai di endometriosi del compartimento posteriore, localizzate in particolare a livello di setto rettovaginale, rettosigmoideo, legamenti uterosacrali e vagina.

In caso di endometriosi rettosigmoidea gli obiettivi secondari erano: la comparazione delle due tecniche nello stimare la lunghezza (diametro mediosagittale) dei noduli intestinali, l'infiltrazione della muscolaris mucosa, la distanza tra margine inferiore dei noduli e la rima anale e la presenza di malattia multifocale (presenza di uno o più lesioni interessanti il colon sigmoideo ed associati ad una lesione primaria colo rettale).

La popolazione selezionata è composta da 254 donne giunte al nostro ospedale universitario tra novembre 2017 e gennaio 2020, selezionate tra le pazienti che riferivano dolori intestinali e sintomi suggestivi di endometriosi del compartimento posteriore.

I criteri di esclusione per questo studio sono: una precedente diagnosi chirurgica di endometriosi intestinale o di endometriosi intestinale (basata sulla diagnosi con risonanza magnetica o sul clisma a doppio contrasto), antecedente intervento di chirurgia coloretale (esclusa appendicectomia),

controindicazioni alla preparazione intestinale o a CTC (per esempio in pazienti non complianti e malformazioni rettali), ovariectomia bilaterale precedente o disordini psichiatrici.

Le pazienti sono state sottoposte a ECR e SVG eseguite da due ginecologi esperti nella diagnosi di EP (criteri di valutazione: aver eseguito almeno 500 sonografie transvaginali); entrambi gli esami sono stati eseguiti con una sonda Voluson E6 ed E10, equipaggiata con un trasduttore transvaginale (GE Medical Systems, Zipf, Austria).

Le pazienti sono state preparate tramite l'esecuzione di un clistere rettale di 133mL di sodio fosfato anidro monobasico (clisma Lax; Sofar, Milan, Italia) qualche ora prima degli esami ultrasonografici, allo scopo di ripulire il colon rettosigmoideo dai residui fecali.

Le scansioni sono state eseguite dai due operatori in doppio cieco; ECR e SVG sono state eseguite in un intervallo compreso tra una settimana e due mesi. Entro sei mesi dal secondo esame ultrasonografico le pazienti dello studio sono state poi sottoposte alla procedura laparoscopica.

I noduli patologici sono stati descritti in accordo con i criteri IDEA (S. Guerriero, Condous, et al. 2016), valutando le seguenti localizzazioni del compartimento posteriore: legamenti uterosacrali, setto rettovaginale, vagina, retto anteriore, giunzione rettosigmoidea anteriore e rettosigma. Le tecniche ultrasonografiche modificate puntano ad identificare numero, dimensione e sito anatomico dei noduli che interessano queste strutture questi vengono completati da ricostruzioni tridimensionali che aiutano nella valutazione della EP permettendo di ricostruire il nodulo endometrioso in un modo pseudoendoscopico.

Le lesioni del compartimento posteriore all'esame ecografico si vedono come inspessimenti della parete intestinale o vaginale o come nodulazioni solide ed ipoecogene che variano per dimensione e per le caratteristiche dei contorni che possono essere lisci o irregolari.(S. Guerriero, Condous, et al. 2016) I noduli in sede rettosigmoidea appaiono su SVG come ispessimenti ipoecogeni della muscolare propria o come noduli ipoecogeni caratterizzati da focolai iperecogeni con margini mal definiti. Il nodulo endometrioso può rimpiazzare l'aspetto normale della muscolare propria, provocando talvolta retrazioni ed adesioni, possiamo inoltre riscontrare il cosiddetto segno del cappello indiano o delle corna d'alce cioè la presenza di spikes ipoecogeni infiltranti ed aggettanti verso gli strati più interni nel lume intestinale. Questi noduli arrivano ad infiltrare lo strato sottomucoso e la mucosa intestinale provocando una riduzione notevole del lume ed il segno della cometa in cui la lesione principale assume un aspetto tondeggiate con una piccola coda all'estremità, che la fa somigliare ad una cometa. Questi due segni sono i più comunemente riscontrati ed usati per descrivere queste lesioni.(S. Guerriero, Condous, et al. 2016; Benacerraf et al. 2015)



Figura 2. Ecografia a contrasto rettale tridimensionale in modalità superficie. Il retto non presenta lesioni endometriosiche evidenti.

2.1 Ecografia transvaginale con contrasto rettale

Questa tecnica prevede l'utilizzo di un catetere, lubrificato con gel e connesso ad una siringa sterile da 100 ml, che viene introdotto nel retto, ad una distanza di circa 15cm dalla rima anale. Una volta in posizione, tramite il catetere vengono iniettati 300-400 ml di soluzione salina che vanno a distendere il retto sigma ed a creare una miglior finestra acustica in cui svolgere un miglior controllo ultrasonografico. (Valenzano Menada et al. 2008; S. Ferrero et al. 2011)

La percentuale di stenosi viene valutata con la sonografia a contrasto rettale trasversalmente, sottraendo l'area media del nodulo endometriotico dall'area media del lume intestinale sano, calcolata 3 cm sopra e sotto al nodulo.

Può inoltre essere eseguita una ricostruzione tridimensionale frontale, che permette di valutare l'entità della stenosi intestinale provocata dal nodulo.



Figura 3. Ecografia a contrasto rettale tridimensionale in modalità superficie. Visibile un nodulo rettale di natura endometriosa.

2.2 Sonovaginografia

Per eseguire questo esame si introducono 20 ml di gel sterile nel fornice posteriore con una siringa sterile e successivamente si introduce la sonda transvaginale. Il gel iniettato crea una finestra acustica, anche detto effetto standoff tra la sonda transvaginale e le strutture circostanti della vagina, permettendo così di visualizzare meglio le strutture dei compartimenti anteriori e posteriori. La siringa va riempita con attenzione per evitare la presenza di bolle che rischiano di inficiare l'esame ecografico; inoltre è importante riempire completamente la siringa così che il pistone sia in contatto con il gel e si eviti la presenza di bolle di aria che vengano spinte in vagina.

Mantenendo come riferimento al centro del campo la cervice, il trasduttore viene introdotto 2-3 cm in vagina e la zona focale è sistemata in modo tale che il quadro includa parte della vescica, l'intero setto rettovaginale, il retto e la cervice sul piano sagittale.

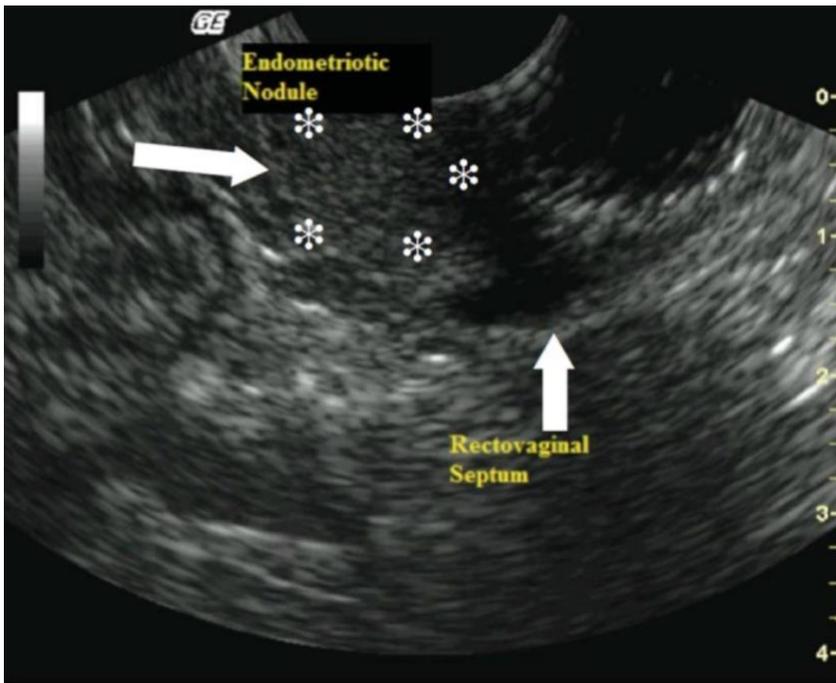


Figura 4. Nodulo endometrioso a livello del setto rettovaginale visualizzato con SVG (evidenziato dall'asterisco).

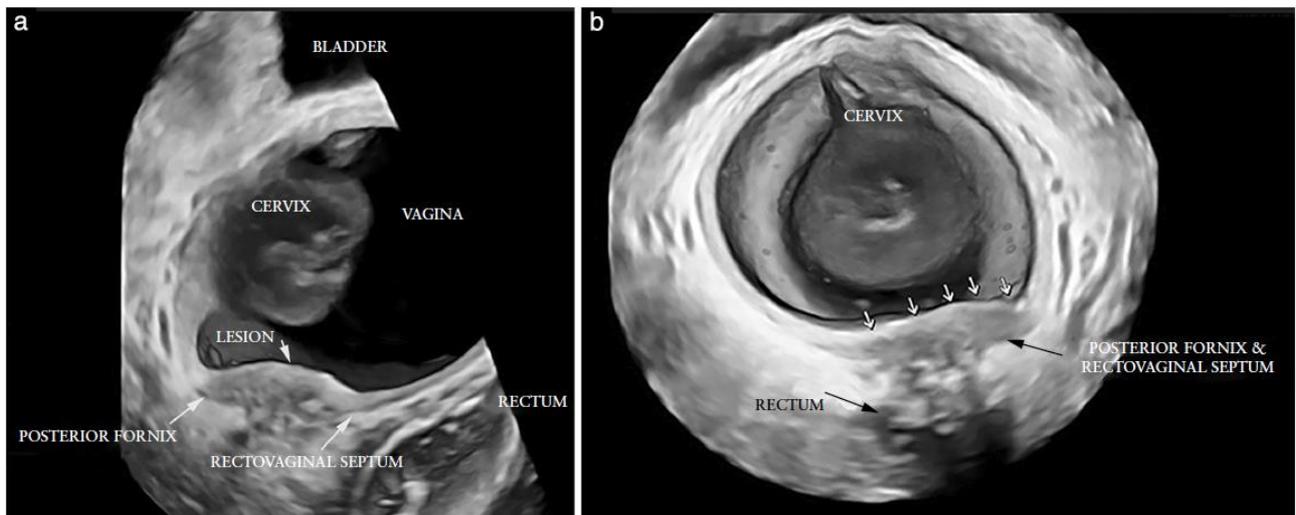


Figura 5. Immagini sonovaginografiche tridimensionali in proiezione sagittale (a) e frontale (b) della vagina, che mostrano un nodulo endometrioso infiltrante il fornice posteriore, il setto rettovaginale e la parete rettale. La lesione è indicata da una fila di frecce nell'immagine (b).

2.3 Analisi statistica

Le due tecniche sono state confrontate per accuratezza, sensibilità (SE), specificità (SP), valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN). Il valore diagnostico di ciascun test è stato valutato anche calcolando rapporto di verosimiglianza positivo e negativo. I parametri di efficacia sono stati calcolati con intervalli di confidenza (IC) del 95%. L'accuratezza di entrambi gli esami nella diagnosi dell'endometriosi è stata paragonata con il test di McNemar e con il test chi quadro di Yates. La precisione per quanto riguardava le misure del nodulo e, in caso di endometriosi rettosigmoidea, la distanza tra la linea anale, viene calcolata facendo la differenza tra le misure ottenute con le tecniche di imaging e quelle ottenute dall'esame istologico.

I limiti di concordanza sono stati calcolati come la differenza media ± 2 deviazioni standard della differenza. Le correlazioni tra le categorie nominali sono state stimate dal coefficiente Phi. La normalità della distribuzione delle variabili è stata valutata con il test di Kolmogorov-Smirnov, l'intensità del dolore provato dalle pazienti durante gli esami è stato valutato con il test non parametrico di Mann-Whitney. I dati sono poi stati analizzati con il software SPSS nella versione 24.0 (SPSS Science, Chicago, IL, USA). I P values < 0.05 sono stati considerati statisticamente significativi.

RISULTATI

3.1 Caratteristiche dello studio di popolazione e dei noduli endometriosisi

La tabella 1 illustra le caratteristiche demografiche della popolazione in esame. L'età media delle pazienti \pm SD è stata di 35.3 ± 4.7 anni. Durante lo studio, 196 pazienti su 254 (77.2%, 95 CI, 71.5%-82.1%) erano in terapia ormonale.

In 215 pazienti (84.6%, 95 CI, 79.7%-88.7%) EP del comparto posteriore è stata confermata a livello del setto rettovaginale (n=83), a livello del retto sigma (n=49), a livello dei legamenti uterosacrali (n=137), ed in vagina (n=13).

I noduli intestinali sono stati ritrovati nel sigma nel 22.4% delle pazienti, nella giunzione sigmoidea nel 16.3%, a livello della porzione superiore del retto nel 28.6%, e sulla porzione inferiore del retto nel 32.7%. Dodici pazienti (32.4%) sono state sottoposte allo shaving dei noduli coloretali; 13 (35.1%) hanno subito resezione discale; 11 pazienti (29.7%) hanno eseguito resezione colosigmoidea segmentale; in questo ultimo gruppo di pazienti la lunghezza media del tratto di intestino resecato (\pm SD) era 11.5 ± 1.9 cm. Per quanto riguarda l'entità dell'infiltrazione nella parete intestinale, era interessata solo la muscularis mucosae in 33 pazienti (75.0%), la sottomucosa in 8 pazienti (18.2%), la mucosa in 3 pazienti (6.8%). Complessivamente sette pazienti (15.9%) sono risultati avere malattia multifocale.

Tabella 1. Caratteristiche Demografiche della popolazione presa in considerazione

	N = 254
Età (anni; media \pm SD)	33.4 \pm 5.8
Body mass index (kg/m ² ; media \pm SD)	24.3 \pm 3.2
Etnia (n, %)	
• Caucasica	234 (92.1%)
• Africana	12 (4.7%)
• Asiatica	8 (3.1%)
Precedenti parti (nati vivi) (n, %)	74 (29.1%)
Precedenti interventi per endometriosisi (n, %)	89 (35.0%)
Endometriomi concomitanti (n, %)	101 (39.8%)
Uso di terapie ormonali al momento dell'inclusione nello studio ed approccio chirurgico (n, %)	205 (80.7%)
- pillola estroprogestinica orale	98
- anello vaginale contraccettivo	8
- desogestrel	12
- norethindrone acetato	46
- dienogest	23
- impianto etonogestrel-secernente	6
- device intrauterino levonorgestrel-rilasciante	5
- analogo dell'ormone gonadotropino-secernente	7

3.2 Accuratezza degli esami per la diagnosi del compartimento posteriore

ECR e SVG sono risultate avere simile sensibilità (SE; 93.0% vs 89.8%; p=0.17) e specificità (SP; 87.2% vs 82.1%; p=0.69) nella diagnosi dell'endometriosi del compartimento posteriore (Tabella 2).

Tabella 2. Performance diagnostica di ECR e SVG nella diagnosi di endometriosi profonda del compartimento posteriore

	SE (%)	SP (%)	VPP (%)	VPN (%)	RV+	RV-	ACC (%)
Globale							
RWC-TVS	92.56 (88.20-95.69)	89.58 (77.34-96.53)	81.75 (94.55-98.92)	97.55 (62.42-81.30)	8.89 (3.87-20.39)	0.08 (0.05-0.13)	92.02 (88.05-94.99)
SVG	89.77 (84.92-93.48)	85.42 (72.24-93.93)	96.50 (93.28-98.21)	65.08 (55.22-73.80)	6.16 (3.10-12.23)	0.12 (0.08-0.18)	88.97 (84.55-92.49)
Legamenti uterosacrali							
RWC-TVS	91.85 (85.89-95.86)	97.48 (92.81-99.48)	97.64 (93.11-99.22)	91.34 (85.68-94.90)	36.43 (11.91-111.49)	0.08 (0.05-0.15)	94.49 (90.92-96.95)
SVG	87.41% (80.61-92.49)	96.64 (91.62-99.08)	96.72 (91.83% to 98.73)	87.12 (81.25-91.35)	26.00 (9.90-68-29)	0.13 (0.08-0.20)	91.73 (87.64-94.81)
Setto rettovaginale							
RWC-TVS	87.41% (80.61-92.49)	96.64 (91.62-99.08)	96.72 (91.83% to 98.73)	87.12 (81.25-91.35)	26.00 (9.90-68-29)	0.13 (0.08-0.20)	91.73 (87.64-94.81)
SVG	83.13 (73.32-90.46)	97.08 (93.31-99.04)	93.24 (85.27-97.05)	92.22 (88.02-95.03)	28.43 (11.92-67.80)	0.17 (0.11-0.28)	92.52 (88.56-95.44)
Vagina							
RWC-TVS	80.00 (51.91-95.67)	98.74 (96.38-99.74)	80.00 (55.82-92.68)	98.74 (96.62-99.54)	63.73 (20.13-201.81)	0.20 (0.07-0.56)	97.64 (94.93-99.13)
SVG	93.33 (68.05-99.83)	100.00 (98.47-100.00)	100.00	99.58 (97.30-99.94)	-	0.07 (0.01-0.44)	99.61 (97.83-99.99)

Sigmaretto							
RWC-TVS	89.16 (80.41- 94.92)	98.25 (94.96- 99.54)	96.10 (88.91- 98.70)	94.92 (90.97- 97.19)	50.82 (16.51- 156.40)	0.11 (0.06- 0.20)	95.28 (91.89- 97.54)
SVG	77.55 (63.38- 88.23)	98.54 (95.78- 99.70)	92.68 (80.31- 97.52)	94.84 (91.60- 96.87)	52.99 (17.06- 164.60)	0.23 (0.14- 0.38)	94.49 (90.92- 96.95)

SE: sensibilità; SP: specificità; VPP: valore predittivo positivo; VPN: valore predittivo negativo; RV+: rapporto di verosimiglianza positivo; RV-: rapporto di verosimiglianza negativo

Nella popolazione in esame, il diametro medio maggiore (\pm SD) del nodulo endometrioso principale all'esame istologico era di 22,3 (\pm 8,7). ECR e SVG sono risultate in grado di misurare il nodulo maggiore in maniera simile ($p = 0.159$), indipendentemente dalla loro posizione. La differenza media è stata di -3.2 (\pm 7.4) mm (95% IC, -6.0 – -0.3 mm; limiti di concordanza, -17.3 to 11.1 mm) per ECR e di -1.3 (\pm 2.7) mm (95% IC, -2.1 – 0.1 mm; limiti di concordanza, -6.4 a 4.5 mm) per SVG al paragone istologico (Tabella 3).

Prendendo in considerazione le singole localizzazioni, ECR e SVG avevano una simile accuratezza nell'individuare i noduli a livello del legamento uterosacrale ($p=0.44$), di vagina ($p=0.63$) e di setto rettovaginale ($p=0.51$).

ECR ha una maggior SE (91.8% vs 77.6%; $p=0.04$) ed una simile SP (99.5% vs 98.5%; $p=0.50$) nella diagnosi dell'endometriosi a livello rettosigmoideo ed è in grado di stimare meglio il grado di infiltrazione della mucosa/sottomucosa intestinale ($p=0.03$). ECR è più preciso di SVG nel valutare la distanza tra il margine inferiore del nodulo intestinale e la rima anale ($p = 0.030$). La differenza con le misurazioni in sede chirurgica è stata di -16.5 ± 30.1 mm (95% IC, -28.7 – -4.2 mm; limiti di concordanza, -75.7 a 43.4) per SVG e 3.3 ± 2.0 mm (95% IC, -10.1 – 16.7 mm; limiti di concordanza, -57.3 a 62.1) per ECR (Figure 2). Entrambi gli esami sono in grado di individuare in maniera simile la presenza di malattia multifocale ($n=4/5$ pazienti; $p = 1.000$).

All'esame patologico delle pazienti sottoposte a resezione segmentale, il grado di stenosi del lume era di 55.8 ± 24.4 %. Soltanto ECR ha permesso di valutare il grado di stenosi del lume con un differenziale medio nella valutazione di 13.8 ± 13.2 % (95% I, 18.9% – 3.5%; limiti di concordanza, 19.3 a 4.2%) paragonata alla chirurgia.

Tabella 3. Differenza tra la dimensione del nodulo stimata dalle tecniche di imaging e quelle misurate sui prelievi istopatologici in pazienti con endometriosi profonda del comparto posteriore.

Posizione	Lunghezza sul campione istologico (mm, medi \pm SD)	RWC-TVS		SVG		#P
		MD (95% CI) (mm)*	Limiti di concordanza †	MD (95% CI) (mm)*	Limiti di concordanza †	
tutti (n=37)	22.3 \pm 8.7	-3.2 (-6.0 a -0.3)	-17.3 a 11.1	-1.3 (-2.1 a 0.1)	-6.4 a 4.5	0.159
Setto rettovaginale (n=83)	22.1 \pm 12.4	-1.0 (-3.3 a 1.4)	-5.5 a 3.3	-1.0 (-3.7 a 1.7)	-6.0 a 4.0	0.270
Sigmaretto (n=49)	26.9 \pm 11.3	-1.0 (-3.2 a 1.2)	-6.2 a 4.2	4.3 (-1.1 a 8.2)	-4.4 a 6.7	0.060
Legamenti uterosacrali (n=137)	10.3 \pm 3.1	-1.6 (-3.5 a 6.8)	-2.4 a 5.7	1.1 (-1.5 a 3.8)	-3.1 a 3.6	0.728
Vagina (n=13)	15.0 \pm 6.4	-3.2 (-13.4 a -3.2)	-16.4 a 9.1	-1.4 (-3.8 a 1.1)	-8.2 a 6.3	0.182

* La differenza media è stata calcolata sottraendo la dimensione del nodulo misurato con la tecnica di imaging dalla dimensione del nodulo Misurata all'esame istologico.

† I limiti di concordanza sono stati calcolati come la differenza media \pm 2 SDs della differenza. #MD di 3D-RWC-TVS confrontato con MD di CTC.

3D-RWC-TVS: Sonografia tridimensionale a contrasto acquoso rettale

CTC: Colonografia computerizzata

3.3 Sostenibilità degli esami

Un numero pressoché sovrapponibile di pazienti ha lamentato dolore durante ECR e SVG (% di pazienti che hanno lamentato dolore forte/molto forte durante l'esame 9.2% vs 7.5%; $p < 0.001$). Il grado medio di dolore lamentato (\pm SD) era simile in entrambe le procedure (VAS, 2.4 \pm 0.7 vs 2.0 \pm 0.8 mm; $p = 0.021$).

DISCUSSIONE

Una recente meta-analisi riporta che le tecniche ecografiche ed ecografiche modificate hanno una simile accuratezza nella diagnosi di endometriosi rettosigmoidea; tra le tecniche modificate, l'ecografia con contrasto rettale può essere utile nell'accertamento di EP nella parete intestinale o per valutare la presenza di stenosi rettale. (S. Guerriero, Ajossa, et al. 2016)

Ad oggi nessuno studio ha paragonato le prestazioni delle tecniche modificate nella diagnosi della EP. (Simone Ferrero et al., s.d.) Lo studio prospettico conferma che ECR e SVG hanno una buona accuratezza diagnostica nel riscontrare l'EP posteriore, dal momento che entrambi gli esami hanno una simile capacità di individuare focolai a livello dei legamenti uterosacrali, vagina e setto rettovaginale. Tuttavia, ECR ha dimostrato una maggiore capacità di individuare nuovi focolai e descrivere le caratteristiche dell'endometriosi rettosigmoidea.

In maniera analoga alla TVS tradizionale una evidente limitazione delle tecniche TVS modificate è l'impossibilità di individuare i noduli endometriosici collocati al di sopra del rettosigma, dal momento che si trovano al di fuori del campo visivo della sonda ecografica. Pertanto, quando si sospetta malattia multifocale (vale a dire la presenza di noduli endometriosici in diversi tratti intestinali), è bene sottoporre la paziente ad altri esami radiologici come la tomografia assiale computerizzata o il clisma a doppio contrasto, per poter indagare tutto il colon. (S. Ferrero et al. 2017)

Le ricostruzioni 3D sono sempre più frequentemente utilizzate per valutare le patologie ginecologiche, sono caratterizzate da un'ampia estensione spaziale e forniscono all'operatore un ampio range di differenti angolature delle immagini nei tre piani ortogonali; le immagini inoltre possono facilmente essere acquisite off-line tramite un software che permette di processare le immagini online, di ruotarle e cambiarvi angolatura. Nelle acquisizioni 2D convenzionali, il setto rettovaginale ed il fornice possono essere visualizzati con vista parasagittale; la ricostruzione virtuale tridimensionale del piano frontale può permettere una migliore visualizzazione delle strutture pelviche come i paracolpi, la fascia cervicovaginale, il fornice posteriore ed il setto rettovaginale. Nel nostro studio, la ricostruzione 3D del piano frontale durante la ECR è stata utilizzata per valutare il grado di stenosi del lume intestinale in pazienti con noduli retto sigmoidei, destinati ad intervento di resezione segmentale; questo processo non è possibile tramite SVG che non prevede la distensione del lume intestinale. La valutazione preoperatoria del grado di stenosi del lume può risultare utile non solo durante il planning chirurgico preoperatorio, ma anche nelle pazienti infertili che possono potenzialmente essere a rischio di occlusione intestinale durante la stimolazione ovarica e la gravidanza, con lo scopo di considerare un eventuale approccio chirurgico. (Remorgida et al. 2007)

Distendendo la parete vaginale, la SVG ha lo scopo di creare una finestra acustica che consente di visualizzare in maniera migliore il compartimento posteriore. L'uso della SVG per la diagnosi di EP è stato studiato da studi precedenti.(Saccardi et al. 2012; Brătilă et al. 2016; Shannon Reid et al. 2011; León et al. 2014)(S. Reid et al. 2014) Uno studio prospettico monocentrico, che include 102 donne (6 pazienti con endometriosi rettosigmoidea) ha paragonato la performance di sonovaginografia tradizionale, SVG con soluzione salina ed MRI nella diagnosi di EP posteriore.(Saccardi et al. 2012) La specificità di SVG e MRI era rispettivamente di 97.1 e 94.3% per il fornice vaginale, di 95.6 e 95.6% per i legamenti uterosacrali, 100 e 77.8% nelle forme interessanti il setto rettovaginale. Nella diagnosi dell'endometriosi rettale, si è rilevata una sensibilità del 66.7% per entrambe le tecniche ed una specificità del 93.8% per SVG e 95.8% per MRI. Uno studio prospettico multicentrico ha studiato la performance della SVG con gel applicata nella diagnosi di EP posteriore.(S. Reid et al. 2014) Sono state reclutate per lo studio 220 donne consecutive con sospetto clinico di EP; i ritrovamenti laparoscopici sono stati valutati come gold standard. 189 donne totali sono state sottoposte a SVG preoperatoria e laparoscopia per endometriosi. In sede laparoscopica, 57 (30%) donne avevano EP posteriore e 43 (23%) avevano EP rettosigmoidea/anteriore rettale. Per la predizione di EP rettosigmoidea/anteriore rettale (ad esempio intestinale), SVG ha un'accuratezza del 92%, SE del 88%, SP del 93%, VPP di 79%, VPN del 97%, il RV+ del 12.9 ed il RV- del 0.12; per EP della parete vaginale posteriore e per il setto rettovaginale, rispettivamente l'accuratezza era del 95% e 95%, la SE era del 18% e 18%, la SP era del 99% e 100%, VPP era 67% e 100%, VPN era 95% e 95%, RV+ era 32.4 e infinito e RV- era 0.82 e 0.82 (P = 0.009 e P = 0.003).

Si è inoltre ipotizzato che SVG potesse avere una migliore capacità diagnostica per gli impianti endometriosisici.(S. Reid et al. 2014) Il riscontro di simili valori tra i due metodi per questa localizzazione possono essere attribuiti in parte alla bassa prevalenza (6.0%) di lesioni vaginali nel nostro gruppo di studio. Inoltre, è stato suggerito che la conferma diagnostica di EP nel setto rettovaginale tramite SVG risulta essere più difficoltosa se presente una lesione adiacente alla parete anteriore del retto. Questo non è stato confermato dal nostro gruppo di studio, secondo il quale, la presenza di endometriosi rettovaginale veniva riscontrata con un'accuratezza diagnostica simile.

Durante la SVG, il riempimento parziale della vescica e la presenza di gel anecogeno creano due finestre acustiche che facilitano la visualizzazione del cavo vescicouterino mediante 3D-TVS. Questo permette di visualizzare le lesioni del fornice o che alterano il cavo vescicouterino soprattutto adottando il rendering e le modalità multiplanari (piani settoriali). Si è visto che la distensione di rettosigma e di vagina rispettivamente durante l'esecuzione di ECR e SVG possono provocare una certa dolorabilità dell'area; pur avendo i nostri studi dimostrato valori simili di dolorabilità per entrambi le sedi, è stato riscontrato un VAS score statisticamente più alto durante l'ecografia con

contrasto rettale. In ogni caso si tratta comunque di esami ben tollerati che vengono di routine eseguiti senza anestesia.

Il nostro studio presenta delle limitazioni: la vasta esperienza che gli operatori hanno nell'ambito dell'endometriosi può aver facilitato i procedimenti diagnostici di EP posteriore; inoltre, siccome questo studio è stato eseguito su pazienti sintomatiche con una maggioranza di sintomi intestinali, una grande percentuale di pazienti sono risultate avere EP rettosigmoidea e questo può aver influenzato la performance diagnostica di ECR e della SVG. Ad ora, l'uso di questi esami diagnostici è giustificato solo per pazienti sintomatici con aumentato rischio di endometriosi rettosigmoidea; è tuttavia fondamentale eseguire ulteriori studi che presentino una popolazione più ampia, che confrontino operatori di differente esperienza ed abilità, così come studi sulla curva di apprendimento per poter confermare l'accuratezza diagnostica e la applicabilità clinica della SVG con gel per la diagnosi di EP del compartimento posteriore.

Nonostante nel nostro studio la SVG sia stata in grado di escludere accuratamente l'infiltrazione di parete vaginale e rettale, la diagnosi definitiva di parete libera di malattia si basa sul fatto che non sia stata operata nessuna resezione vaginale né rettale. Questo fa sì che la scelta sia totalmente a discrezione del sospetto diagnostico del chirurgo e pertanto può comportare degli errori diagnostici per via della difficoltà nel riconoscere forme superficiali di infiltrazioni rettali o vaginali.

CONCLUSIONI

ECR e SVG hanno simile accuratezza nella diagnosi dell'EP. L'ECR tuttavia una performance migliore nella valutazione delle caratteristiche dell'endometriosi rettosigmoidea.

BIBLIOGRAFIA

- ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. 2000. «ACOG Practice Bulletin. Medical Management of Endometriosis. Number 11, December 1999 (Replaces Technical Bulletin Number 184, September 1993). Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists». *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 71 (2): 183–96. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(00\)80034-x](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(00)80034-x).
- «ACOG Practice Bulletin No. 83: Management of Adnexal Masses»: 2007. *Obstetrics & Gynecology* 110 (1): 201–14. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000263913.92942.40>.
- Adamson, G. D., S. J. Hurd, D. J. Pasta, e B. D. Rodriguez. 1993. «Laparoscopic Endometriosis Treatment: Is It Better?» *Fertility and Sterility* 59 (1): 35–44.
- Almog, Benny, Boaz Sheizaf, Einat Shalom-Paz, Fady Shehata, Ayman Al-Talib, e Togas Tulandi. 2010. «Effects of Excision of Ovarian Endometrioma on the Antral Follicle Count and Collected Oocytes for in Vitro Fertilization». *Fertility and Sterility* 94 (6): 2340–42. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.055>.
- Anderson, Garnet L., Marian Limacher, Annlouise R. Assaf, Tamsen Bassford, Shirley A. A. Beresford, Henry Black, Denise Bonds, et al. 2004. «Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women with Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial». *JAMA* 291 (14): 1701–12. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701>.
- Azzena, A., P. Litta, A. Ferrara, D. Perin, M. Brotto, S. Chiarelli, e F. Sandei. 1998. «Rectosigmoid Endometriosis: Diagnosis and Surgical Management». *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 25 (3): 94–96.
- Balash, J., M. Creus, F. Fábregues, F. Carmona, J. Ordi, S. Martinez-Román, e J. A. Vanrell. 1996. «Visible and Non-Visible Endometriosis at Laparoscopy in Fertile and Infertile Women and in Patients with Chronic Pelvic Pain: A Prospective Study». *Human Reproduction (Oxford, England)* 11 (2): 387–91. <https://doi.org/10.1093/humrep/11.2.387>.
- Benacerraf, Beryl R., Yvette Groszmann, Mark D. Hornstein, e Bryann Bromley. 2015. «Deep Infiltrating Endometriosis of the Bowel Wall: The Comet Sign». *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 34 (3): 537–42. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.3.537>.
- Biscaldi, Ennio, Simone Ferrero, Ezio Fulcheri, Nicola Ragni, Valentino Remorgida, e Gian Andrea Rollandi. 2007. «Multislice CT Enteroclysis in the Diagnosis of Bowel Endometriosis». *European Radiology* 17 (1): 211–19. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0364-5>.
- Brătilă, Elvira, Diana Elena Comandașu, Ciprian Coroleucă, Monica Mihaela Cîrstoiu, Costin Berceanu, Claudia Mehedintu, Petre Bratila, e Simona Vladareanu. 2016. «Diagnosis of Endometriotic Lesions by Sonovaginography with Ultrasound Gel». *Medical Ultrasonography* 18 (4): 469–74. <https://doi.org/10.11152/mu-875>.
- Brosens, Ivo, Patrick Puttemans, Rudi Campo, Stephan Gordts, e Jan Brosens. 2003. «Non-Invasive Methods of Diagnosis of Endometriosis». *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 15 (6): 519–22. <https://doi.org/10.1097/00001703-200312000-00011>.
- Brown, Julie, Sari Kives, e Muhammad Akhtar. 2012. «Progestagens and Anti-Progestagens for Pain Associated with Endometriosis». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3 (marzo): CD002122. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002122.pub2>.
- Bulun, Serdar E., Sijun Yang, Zhojuan Fang, Bilgin Gurates, Mitsutoshi Tamura, e Siby Sebastian. 2002. «Estrogen Production and Metabolism in Endometriosis». *Annals of the New York Academy of Sciences* 955 (marzo): 75–85; discussion 86-88, 396–406. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02767.x>.
- Busacca, Mauro, Massimo Candiani, Vito Chiàntera, Cristofaro De Stefano, Alessandra Di Giovanni, Caterina Exacoustos, Lucia Lazzeri, et al. s.d. «LINEE GUIDA SULLA DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI ESTENSORI».

-
- Cameron, I. C., S. Rogers, M. C. Collins, e M. W. Reed. 1995. «Intestinal Endometriosis: Presentation, Investigation, and Surgical Management». *International Journal of Colorectal Disease* 10 (2): 83–86. <https://doi.org/10.1007/BF00341202>.
- Carbognin, G., A. Guarise, L. Minelli, I. Vitale, R. Malagó, G. Zamboni, e C. Procacci. 2004. «Pelvic Endometriosis: US and MRI Features». *Abdominal Imaging* 29 (5): 609–18. <https://doi.org/10.1007/s00261-003-0152-5>.
- Carr, Bruce, W. Paul Dmowski, Chris O'Brien, Ping Jiang, Joshua Burke, Roland Jimenez, Elizabeth Garner, e Kristof Chwalisz. 2014. «Elagolix, an Oral GnRH Antagonist, versus Subcutaneous Depot Medroxyprogesterone Acetate for the Treatment of Endometriosis: Effects on Bone Mineral Density». *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)* 21 (11): 1341–51. <https://doi.org/10.1177/1933719114549848>.
- Carr, Bruce, Linda Giudice, W. Paul Dmowski, Chris O'Brien, Ping Jiang, Joshua Burke, Roland Jimenez, Steven Hass, Mahesh Fuldeore, e Kristof Chwalisz. 2013. «Elagolix, an Oral GnRH Antagonist for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Study». *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders* 5 (3): 105–15. <https://doi.org/10.5301/je.5000157>.
- Chapron, Charles, Nicolas Chopin, Bruno Borghese, Cecile Malartic, Fouzia Decuypere, e Herve Foulot. 2004. «Surgical Management of Deeply Infiltrating Endometriosis: An Update». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1034 (dicembre): 326–37. <https://doi.org/10.1196/annals.1335.035>.
- Chapron, Charles, Jean-Bernard Dubuisson, Valeiria Pansini, Marco Vieira, Arnaud Fauconnier, Habib Barakat, e Bertrand Dousset. 2002. «Routine Clinical Examination Is Not Sufficient for Diagnosing and Locating Deeply Infiltrating Endometriosis». *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 9 (2): 115–19. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60117-x](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60117-x).
- Cho, SiHyun, Soo Hyeon Park, Young Sik Choi, Seok Kyo Seo, Hye Yeon Kim, Ki Hyun Park, Dong Jae Cho, e Byung Seok Lee. 2010. «Expression of Cyclooxygenase-2 in Eutopic Endometrium and Ovarian Endometriotic Tissue in Women with Severe Endometriosis». *Gynecologic and Obstetric Investigation* 69 (2): 93–100. <https://doi.org/10.1159/000261017>.
- Choudhary, Shaile, Najla Fasih, Demetri Papadatos, e Venkateswar R. Surabhi. 2009. «Unusual Imaging Appearances of Endometriosis». *AJR. American Journal of Roentgenology* 192 (6): 1632–44. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1560>.
- Cramer, D. W., E. Wilson, R. J. Stillman, M. J. Berger, S. Belisle, I. Schiff, B. Albrecht, M. Gibson, B. V. Stadel, e S. C. Schoenbaum. 1986. «The Relation of Endometriosis to Menstrual Characteristics, Smoking, and Exercise». *JAMA* 255 (14): 1904–8.
- Daftary, Gaurang S., e Hugh S. Taylor. 2004. «EMX2 Gene Expression in the Female Reproductive Tract and Aberrant Expression in the Endometrium of Patients with Endometriosis». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89 (5): 2390–96. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031389>.
- Daniels, Jane, Richard Gray, Robert K. Hills, Pallavi Latthe, Laura Buckley, Janesh Gupta, Tara Selman, et al. 2009. «Laparoscopic Uterosacral Nerve Ablation for Alleviating Chronic Pelvic Pain: A Randomized Controlled Trial». *JAMA* 302 (9): 955–61. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1268>.
- Decker, D., J. König, E. Wardelmann, O. Richter, S. Popat, M. Wolff, A. Hirner, e U. Ulrich. 2004. «Terminal Ileitis with Sealed Perforation--a Rare Complication of Intestinal Endometriosis: Case Report and Short Review of the Literature». *Archives of Gynecology and Obstetrics* 269 (4): 294–98. <https://doi.org/10.1007/s00404-003-0478-9>.
- D'Hooghe, T. M., C. S. Bamba, B. M. Raeymaekers, A. M. Riday, M. A. Suleman, e P. R. Koninckx. 1996. «The Cycle Pregnancy Rate Is Normal in Baboons with Stage I Endometriosis but Decreased in Primates with Stage II and Stage III-IV Disease». *Fertility and Sterility* 66 (5): 809–13.
- Douglas, C., e O. Rotimi. 2004. «Extragenital Endometriosis--a Clinicopathological Review of a Glasgow Hospital Experience with Case Illustrations». *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 24 (7): 804–8.

<https://doi.org/10.1080/01443610400009568>.

Dunselman, G. a. J., N. Vermeulen, C. Becker, C. Calhaz-Jorge, T. D'Hooghe, B. De Bie, O. Heikinheimo, et al. 2014. «ESHRE Guideline: Management of Women with Endometriosis».

Human Reproduction (Oxford, England) 29 (3): 400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>.

Eskenazi, B., M. Warner, L. Bonsignore, D. Olive, S. Samuels, e P. Vercellini. 2001. «Validation Study of Nonsurgical Diagnosis of Endometriosis». *Fertility and Sterility* 76 (5): 929–35.

[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02736-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02736-4).

Fabio Barra, C. Scala, F. Venturini, C. Stabilini, E. Biscaldi, Valerio Vellone, e Simone Ferrero. 2020. «Estimation of bowel stenosis degree in women with colorectal endometriosis: a prospective comparative study», 2020.

Fauconnier, Arnaud, Charles Chapron, Jean-Bernard Dubuisson, Marco Vieira, Bertrand Dousset, e Gérard Bréart. 2002. «Relation between Pain Symptoms and the Anatomic Location of Deep Infiltrating Endometriosis». *Fertility and Sterility* 78 (4): 719–26. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03331-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03331-9).

Ferrero, S., E. Biscaldi, M. Morotti, P. L. Venturini, V. Remorgida, G. A. Rollandi, e M. Valenzano Menada. 2011. «Multidetector Computerized Tomography Enteroclysis vs. Rectal Water Contrast Transvaginal Ultrasonography in Determining the Presence and Extent of Bowel Endometriosis».

Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 37 (5): 603–13. <https://doi.org/10.1002/uog.8971>.

Ferrero, S., E. Biscaldi, V. G. Vellone, P. L. Venturini, e U. Leone Roberti Maggiore. 2017.

«Computed Tomographic Colonography vs Rectal Water- Contrast Transvaginal Sonography in Diagnosis of Rectosigmoid Endometriosis: A Pilot Study». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 49 (4): 515–23. <https://doi.org/10.1002/uog.15905>.

Ferrero, S., G. Camerini, R. Seracchioli, N. Ragni, P. L. Venturini, e V. Remorgida. 2009.

«Letrozole Combined with Norethisterone Acetate Compared with Norethisterone Acetate Alone in the Treatment of Pain Symptoms Caused by Endometriosis». *Human Reproduction (Oxford, England)* 24 (12): 3033–41. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep302>.

Ferrero, Simone, Luiza Helena Abbamonte, Margherita Giordano, Franco Alessandri, Paola Anserini, Valentino Remorgida, e Nicola Ragni. 2006. «What Is the Desired Menstrual Frequency of Women without Menstruation-Related Symptoms?» *Contraception* 73 (5): 537–41.

<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.01.004>.

Ferrero, Simone, Elisa Arena, Amatore Morando, e Valentino Remorgida. 2010. «Prevalence of Newly Diagnosed Endometriosis in Women Attending the General Practitioner». *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 110 (3): 203–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.03.039>.

Ferrero, Simone, Fabio Barra, Carolina Scala, e George Condus. s.d. «Ultrasonography for bowel endometriosis».

Ferrero, Simone, Giovanni Camerini, Nicola Ragni, Pier L. Venturini, Ennio Biscaldi, Renato Seracchioli, e Valentino Remorgida. 2010. «Letrozole and Norethisterone Acetate in Colorectal Endometriosis». *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 150 (2): 199–202. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.023>.

Ferrero, Simone, Francesca Esposito, Luiza Helena Abbamonte, Paola Anserini, Valentino Remorgida, e Nicola Ragni. 2005. «Quality of Sex Life in Women with Endometriosis and Deep Dyspareunia». *Fertility and Sterility* 83 (3): 573–79.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.973>.

Ferrero, Simone, David J Gillott, Pier L Venturini, e Valentino Remorgida. 2011. «Use of Aromatase Inhibitors to Treat Endometriosis-Related Pain Symptoms: A Systematic Review».

Reproductive Biology and Endocrinology 9 (1): 89. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-89>.

Gambone, Joseph C., Brian S. Mittman, Malcolm G. Munro, Anthony R. Scialli, Craig A. Winkel, e Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. 2002. «Consensus Statement for the

-
- Management of Chronic Pelvic Pain and Endometriosis: Proceedings of an Expert-Panel Consensus Process». *Fertility and Sterility* 78 (5): 961–72. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04216-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04216-4).
- Giudice, Linda C., e Lee C. Kao. 2004. «Endometriosis». *Lancet (London, England)* 364 (9447): 1789–99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17403-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17403-5).
- Guerrero, S., S. Ajossa, R. Orozco, M. Perniciano, M. Jurado, G. B. Melis, e J. L. Alcazar. 2016. «Accuracy of Transvaginal Ultrasound for Diagnosis of Deep Endometriosis in the Rectosigmoid: Systematic Review and Meta-Analysis». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 47 (3): 281–89. <https://doi.org/10.1002/uog.15662>.
- Guerrero, S., G. Condous, T. van den Bosch, L. Valentin, F. P. G. Leone, D. Van Schoubroeck, C. Exacoustos, et al. 2016. «Systematic Approach to Sonographic Evaluation of the Pelvis in Women with Suspected Endometriosis, Including Terms, Definitions and Measurements: A Consensus Opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) Group». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 48 (3): 318–32. <https://doi.org/10.1002/uog.15955>.
- Guerrero, S., M. A. Pascual, S. Ajossa, I. Rodriguez, M. Zajicek, M. Rolla, N. Rams Llop, et al. 2019. «Learning Curve for Ultrasonographic Diagnosis of Deep Infiltrating Endometriosis Using Structured Offline Training Program». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 54 (2): 262–69. <https://doi.org/10.1002/uog.20176>.
- Guerrero, Stefano, George Condous, e Juan Luis Alcázar. 2018. *How to Perform Ultrasonography in Endometriosis*. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1914892>.
- Han, Leo, e Jeffrey T. Jensen. 2014. «Expert Opinion on a Flexible Extended Regimen of Drospirenone/Ethinyl Estradiol Contraceptive». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 15 (14): 2071–79. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.949237>.
- Haney, A. F., J. J. Muscato, e J. B. Weinberg. 1981. «Peritoneal Fluid Cell Populations in Infertility Patients». *Fertility and Sterility* 35 (6): 696–98. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)45567-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)45567-6).
- Hickman, T. N., A. B. Namnoum, E. L. Hinton, H. A. Zacur, e J. A. Rock. 1998. «Timing of Estrogen Replacement Therapy Following Hysterectomy with Oophorectomy for Endometriosis». *Obstetrics and Gynecology* 91 (5 Pt 1): 673–77. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00071-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00071-4).
- Hornstein, M. D., B. L. Harlow, P. P. Thomas, e J. H. Check. 1995. «Use of a New CA 125 Assay in the Diagnosis of Endometriosis». *Human Reproduction (Oxford, England)* 10 (4): 932–34. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136064>.
- Houston, D. E., K. L. Noller, L. J. Melton, B. J. Selwyn, e R. J. Hardy. 1987. «Incidence of Pelvic Endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979». *American Journal of Epidemiology* 125 (6): 959–69. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114634>.
- Hughes, E., D. Fedorkow, J. Collins, e P. Vandekerckhove. 2003. «Ovulation Suppression for Endometriosis». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3: CD000155. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000155>.
- Jansen, R. P., e P. Russell. 1986. «Nonpigmented Endometriosis: Clinical, Laparoscopic, and Pathologic Definition». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 155 (6): 1154–59. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90136-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90136-5).
- Jensen, Jeffrey T., Sona Grossova Garie, Dietmar Trummer, e Jörg Elliesen. 2012. «Bleeding Profile of a Flexible Extended Regimen of Ethinylestradiol/Drospirenone in US Women: An Open-Label, Three-Arm, Active-Controlled, Multicenter Study». *Contraception* 86 (2): 110–18. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.12.009>.
- Johnson, Neil P., Lone Hummelshoj, e World Endometriosis Society Montpellier Consortium. 2013. «Consensus on Current Management of Endometriosis». *Human Reproduction (Oxford, England)* 28 (6): 1552–68. <https://doi.org/10.1093/humrep/det050>.

-
- Jones, K. D., P. Haines, e C. J. Sutton. 2001. «Long-Term Follow-up of a Controlled Trial of Laser Laparoscopy for Pelvic Pain». *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 5 (2): 111–15.
- Jones, S. Christopher. 2005. «Relative Thromboembolic Risks Associated with COX-2 Inhibitors». *The Annals of Pharmacotherapy* 39 (7–8): 1249–59. <https://doi.org/10.1345/aph.1E654>.
- Kennedy, Stephen, Agneta Bergqvist, Charles Chapron, Thomas D’Hooghe, Gerard Dunselman, Robert Greb, Lone Hummelshoj, Andrew Prentice, Ertan Saridogan, e ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. 2005. «ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis». *Human Reproduction (Oxford, England)* 20 (10): 2698–2704. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei135>.
- Klipping, Christine, Ingrid Duijkers, Michel P. Fortier, Joachim Marr, Dietmar Trummer, e Jörg Elliesen. 2012. «Contraceptive Efficacy and Tolerability of Ethinylestradiol 20 Mg/Drospirenone 3 Mg in a Flexible Extended Regimen: An Open-Label, Multicentre, Randomised, Controlled Study». *The Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 38 (2): 73–83. <https://doi.org/10.1136/jfprhc-2011-100213>.
- Koninckx, P. R., C. Meuleman, S. Demeyere, E. Lesaffre, e F. J. Cornillie. 1991. «Suggestive Evidence That Pelvic Endometriosis Is a Progressive Disease, Whereas Deeply Infiltrating Endometriosis Is Associated with Pelvic Pain». *Fertility and Sterility* 55 (4): 759–65. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54244-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54244-7).
- Koninckx, P. R., C. Meuleman, D. Oosterlynck, e F. J. Cornillie. 1996. «Diagnosis of Deep Endometriosis by Clinical Examination during Menstruation and Plasma CA-125 Concentration». *Fertility and Sterility* 65 (2): 280–87.
- Küpker, W, Re Felberbaum, M Krapp, T Schill, E Malik, e K Diedrich. 2002. «Use of GnRH Antagonists in the Treatment of Endometriosis». *Reproductive BioMedicine Online* 5 (1): 12–16. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61590-8](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61590-8).
- León, Mauricio, Humberto Vaccaro, Juan Luis Alcázar, Jaime Martinez, Jorge Gutierrez, Fernando Amor, Alberto Iturra, e Hugo Sovino. 2014. «Extended Transvaginal Sonography in Deep Infiltrating Endometriosis: Use of Bowel Preparation and an Acoustic Window with Intravaginal Gel: Preliminary Results». *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 33 (2): 315–21. <https://doi.org/10.7863/ultra.33.2.315>.
- Mabrouk, Mohamed, Serena Solfrini, Clarissa Frascà, Simona Del Forno, Giulia Montanari, Giulia Ferrini, Roberto Paradisi, e Renato Seracchioli. 2012. «A New Oral Contraceptive Regimen for Endometriosis Management: Preliminary Experience with 24/4-Day Drospirenone/Ethinylestradiol 3 Mg/20 Mcg». *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 28 (6): 451–54. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.634936>.
- Marchino, Gian Luigi, Gianluca Gennarelli, Raffaella Enria, Francesca Bongioanni, Giovanni Lipari, e Marco Massobrio. 2005. «Diagnosis of Pelvic Endometriosis with Use of Macroscopic versus Histologic Findings». *Fertility and Sterility* 84 (1): 12–15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.09.042>.
- Markham, S. M., S. E. Carpenter, e J. A. Rock. 1989. «Extrapelvic Endometriosis». *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 16 (1): 193–219.
- Mathias, S. D., M. Kuppermann, R. F. Liberman, R. C. Lipschutz, e J. F. Steege. 1996. «Chronic Pelvic Pain: Prevalence, Health-Related Quality of Life, and Economic Correlates». *Obstetrics and Gynecology* 87 (3): 321–27. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00458-0](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00458-0).
- Menada, Mario Valenzano, Valentino Remorgida, Luiza Helena Abbamonte, Ezio Fulcheri, Nicola Ragni, e Simone Ferrero. 2008. «Transvaginal Ultrasonography Combined with Water-Contrast in the Rectum in the Diagnosis of Rectovaginal Endometriosis Infiltrating the Bowel». *Fertility and Sterility* 89 (3): 699–700. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1336>.
- Mol, B. W., N. Bayram, J. G. Lijmer, M. A. Wiegerinck, M. Y. Bongers, F. van der Veen, e P. M. Bossuyt. 1998. «The Performance of CA-125 Measurement in the Detection of Endometriosis: A Meta-Analysis». *Fertility and Sterility* 70 (6): 1101–8. <https://doi.org/10.1016/s0015->

0282(98)00355-0.

- Morotti, Matteo, Katy Vincent, e Christian M. Becker. 2017. «Mechanisms of Pain in Endometriosis». *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 209 (febbraio): 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.497>.
- Muscato, J. J., A. F. Haney, e J. B. Weinberg. 1982. «Sperm Phagocytosis by Human Peritoneal Macrophages: A Possible Cause of Infertility in Endometriosis». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 144 (5): 503–10. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90217-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90217-4).
- Namnoum, A. B., T. N. Hickman, S. B. Goodman, D. L. Gehlbach, e J. A. Rock. 1995. «Incidence of Symptom Recurrence after Hysterectomy for Endometriosis». *Fertility and Sterility* 64 (5): 898–902. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57899-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57899-6).
- Nasir, Laeth, e Edward T. Bope. 2004. «Management of Pelvic Pain from Dysmenorrhea or Endometriosis». *The Journal of the American Board of Family Practice* 17 Suppl (dicembre): S43–47. https://doi.org/10.3122/jabfm.17.suppl_1.s43.
- Nisolle, M., e J. Donnez. 1997. «Peritoneal Endometriosis, Ovarian Endometriosis, and Adenomyotic Nodules of the Rectovaginal Septum Are Three Different Entities». *Fertility and Sterility* 68 (4): 585–96. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00191-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00191-x).
- Noble, L. S., K. Takayama, K. M. Zeitoun, J. M. Putman, D. A. Johns, M. M. Hinshelwood, V. R. Agarwal, Y. Zhao, B. R. Carr, e S. E. Bulun. 1997. «Prostaglandin E2 Stimulates Aromatase Expression in Endometriosis-Derived Stromal Cells». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82 (2): 600–606. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.2.3783>.
- Osuga, Yutaka, Kaori Koga, Osamu Tsutsumi, Tetsu Yano, Masonori Maruyama, Koji Kugu, Mikio Momoeda, e Yuji Taketani. 2002. «Role of Laparoscopy in the Treatment of Endometriosis-Associated Infertility». *Gynecologic and Obstetric Investigation* 53 Suppl 1: 33–39. <https://doi.org/10.1159/000049422>.
- Ota, H., S. Igarashi, M. Sasaki, e T. Tanaka. 2001. «Distribution of Cyclooxygenase-2 in Eutopic and Ectopic Endometrium in Endometriosis and Adenomyosis». *Human Reproduction (Oxford, England)* 16 (3): 561–66. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.3.561>.
- Possover, Marc, e V. Chiantera. 2007. «Isolated Infiltrative Endometriosis of the Sciatic Nerve: A Report of Three Patients». *Fertility and Sterility* 87 (2): 417.e17–19. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.084>.
- Qiao, J., W. S. Yeung, Y. Q. Yao, e P. C. Ho. 1998. «The Effects of Follicular Fluid from Patients with Different Indications for IVF Treatment on the Binding of Human Spermatozoa to the Zona Pellucida». *Human Reproduction (Oxford, England)* 13 (1): 128–31. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.1.128>.
- Quaas, Alexander M., Elizabeth A. Weedon, e Karl R. Hansen. 2015. «On-Label and off-Label Drug Use in the Treatment of Endometriosis». *Fertility and Sterility* 103 (3): 612–25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.006>.
- Ragni, Guido, Edgardo Somigliana, Francesca Benedetti, Alessio Paffoni, Walter Vegetti, Liliana Restelli, e Pier Giorgio Crosignani. 2005. «Damage to Ovarian Reserve Associated with Laparoscopic Excision of Endometriomas: A Quantitative Rather than a Qualitative Injury». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193 (6): 1908–14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.05.056>.
- Reid, S., C. Lu, N. Hardy, I. Casikar, G. Reid, G. Cario, D. Chou, D. Almashat, e G. Condous. 2014. «Office Gel Sonovaginography for the Prediction of Posterior Deep Infiltrating Endometriosis: A Multicenter Prospective Observational Study». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 44 (6): 710–18. <https://doi.org/10.1002/uog.13422>.
- Reid, Shannon, Tommaso Bignardi, Chuan Lu, Alan Lam, e George Condous. 2011. «The Use of Intra-Operative Saline Sonovaginography to Define the Rectovaginal Septum in Women with Suspected Rectovaginal Endometriosis: A Pilot Study». *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine* 14 (3): 4–9. <https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2011.tb00116.x>.

-
- Reimnitz, C., E. Brand, R. K. Nieberg, e N. F. Hacker. 1988. «Malignancy Arising in Endometriosis Associated with Unopposed Estrogen Replacement». *Obstetrics and Gynecology* 71 (3 Pt 2): 444–47.
- Remorgida, Valentino, Simone Ferrero, Ezio Fulcheri, Nicola Ragni, e Dan C. Martin. 2007. «Bowel Endometriosis: Presentation, Diagnosis, and Treatment». *Obstetrical & Gynecological Survey* 62 (7): 461–70. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000268688.55653.5c>.
- «Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis: 1996». 1997. *Fertility and Sterility* 67 (5): 817–21. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81391-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81391-x).
- Ripps, B. A., e D. C. Martin. 1992. «Correlation of Focal Pelvic Tenderness with Implant Dimension and Stage of Endometriosis». *The Journal of Reproductive Medicine* 37 (7): 620–24.
- Rolla, Martino, Giovanni Morganelli, e Simone Ferrero. s.d. «Ruolo dell'ecografia con contrasto nella diagnosi dell'endometriosi del retto sigma».
- Rossouw, Jacques E., Garnet L. Anderson, Ross L. Prentice, Andrea Z. LaCroix, Charles Kooperberg, Marcia L. Stefanick, Rebecca D. Jackson, et al. 2002. «Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial». *JAMA* 288 (3): 321–33. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>.
- Saccardi, C., E. Cosmi, A. Borghero, A. Tregnaghi, S. Dessole, e P. Litta. 2012. «Comparison between Transvaginal Sonography, Saline Contrast Sonovaginography and Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Posterior Deep Infiltrating Endometriosis». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 40 (4): 464–69. <https://doi.org/10.1002/uog.11102>.
- Sampson, J. A. 1927. «Metastatic or Embolic Endometriosis, Due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation». *The American Journal of Pathology* 3 (2): 93–110.43.
- Satyaswaroop, P. G., D. J. Wartell, e R. Mortel. 1982. «Distribution of Progesterone Receptor, Estradiol Dehydrogenase, and 20 Alpha-Dihydroprogesterone Dehydrogenase Activities in Human Endometrial Glands and Stroma: Progestin Induction of Steroid Dehydrogenase Activities in Vitro Is Restricted to the Glandular Epithelium». *Endocrinology* 111 (3): 743–49. <https://doi.org/10.1210/endo-111-3-743>.
- Schattman, G. L., J. A. Grifo, e S. Birnbaum. 1995. «Laparoscopic Resection of a Noncommunicating Rudimentary Uterine Horn. A Case Report». *The Journal of Reproductive Medicine* 40 (3): 219–20.
- Schenken, R. S., e R. H. Asch. 1980. «Surgical Induction of Endometriosis in the Rabbit: Effects on Fertility and Concentrations of Peritoneal Fluid Prostaglandins». *Fertility and Sterility* 34 (6): 581–87. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)45199-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)45199-x).
- Selak, V., C. Farquhar, A. Prentice, e A. Singla. 2007. «Danazol for Pelvic Pain Associated with Endometriosis». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4 (ottobre): CD000068. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000068.pub2>.
- Seracchioli, Renato, Mohamed Mabrouk, Clarissa Frascà, Linda Manuzzi, Giulia Montanari, Arianna Keramyda, e Stefano Venturoli. 2010. «Long-Term Cyclic and Continuous Oral Contraceptive Therapy and Endometrioma Recurrence: A Randomized Controlled Trial». *Fertility and Sterility* 93 (1): 52–56. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.052>.
- Soliman, Nadia F., e A. Jeremy Evans. 2004. «Malignancy Arising in Residual Endometriosis Following Hysterectomy and Hormone Replacement Therapy». *The Journal of the British Menopause Society* 10 (3): 123–24. <https://doi.org/10.1258/1362180043654601>.
- Somigliana, E. 2003. «Does Laparoscopic Excision of Endometriotic Ovarian Cysts Significantly Affect Ovarian Reserve? Insights from IVF Cycles». *Human Reproduction* 18 (11): 2450–53. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg432>.
- Soysal, Seyide, Mehmet Emin Soysal, Suzan Ozer, Nýhat Gul, e Tugba Gezgin. 2004. «The Effects of Post-Surgical Administration of Goserelin plus Anastrozole Compared to Goserelin Alone in

-
- Patients with Severe Endometriosis: A Prospective Randomized Trial». *Human Reproduction (Oxford, England)* 19 (1): 160–67. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh035>.
- Steck, W. D., e E. B. Helwig. 1966. «Cutaneous Endometriosis». *Clinical Obstetrics and Gynecology* 9 (2): 373–83. <https://doi.org/10.1097/00003081-196606000-00007>.
- Stefansson, H., R. T. Geirsson, V. Steinhorsdottir, H. Jonsson, A. Manolescu, A. Kong, G. Ingadottir, J. Gulcher, e K. Stefansson. 2002. «Genetic Factors Contribute to the Risk of Developing Endometriosis». *Human Reproduction (Oxford, England)* 17 (3): 555–59. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.3.555>.
- Strowitzki, Thomas, Bodo Kirsch, e Jörg Elliesen. 2012. «Efficacy of Ethinylestradiol 20 Mg/Drospirenone 3 Mg in a Flexible Extended Regimen in Women with Moderate-to-Severe Primary Dysmenorrhoea: An Open-Label, Multicentre, Randomised, Controlled Study». *The Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 38 (2): 94–101. <https://doi.org/10.1136/jfprhc-2011-100225>.
- Taylor, M., P. Bowen-Simpkins, e J. Barrington. 1999. «Complications of Unopposed Oestrogen Following Radical Surgery for Endometriosis». *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 19 (6): 647–48. <https://doi.org/10.1080/01443619963950>.
- Valenzano Menada, M., V. Remorgida, L. H. Abbamonte, A. Nicoletti, N. Ragni, e S. Ferrero. 2008. «Does Transvaginal Ultrasonography Combined with Water-Contrast in the Rectum Aid in the Diagnosis of Rectovaginal Endometriosis Infiltrating the Bowel?» *Human Reproduction (Oxford, England)* 23 (5): 1069–75. <https://doi.org/10.1093/humrep/den057>.
- Varras, M., E. Kostopanagiotou, K. Katis, Ch Farantos, Z. Angelidou-Manika, e S. Antoniou. 2002. «Endometriosis Causing Extensive Intestinal Obstruction Simulating Carcinoma of the Sigmoid Colon: A Case Report and Review of the Literature». *European Journal of Gynaecological Oncology* 23 (4): 353–57.
- Vercellini, P., M. Meschia, O. De Giorgi, S. Panazza, I. Cortesi, e P. G. Crosignani. 1996. «Bladder Detrusor Endometriosis: Clinical and Pathogenetic Implications». *The Journal of Urology* 155 (1): 84–86. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)66550-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)66550-9).
- Vercellini, P., L. Trespidi, O. De Giorgi, I. Cortesi, F. Parazzini, e P. G. Crosignani. 1996. «Endometriosis and Pelvic Pain: Relation to Disease Stage and Localization». *Fertility and Sterility* 65 (2): 299–304.
- Vercellini, P., N. Vendola, L. Bocciolone, M. T. Rognoni, S. G. Carinelli, e G. B. Candiani. 1991. «Reliability of the Visual Diagnosis of Ovarian Endometriosis». *Fertility and Sterility* 56 (6): 1198–1200. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54744-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54744-x).
- Vercellini, Paolo, Giorgio Aimi, Mauro Busacca, Giovanni Apolone, Anna Uglietti, e Pier Giorgio Crosignani. 2003. «Laparoscopic Uterosacral Ligament Resection for Dysmenorrhea Associated with Endometriosis: Results of a Randomized, Controlled Trial». *Fertility and Sterility* 80 (2): 310–19. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00613-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00613-7).
- Vercellini, Paolo, Gussy Barbara, Edgardo Somigliana, Stefano Bianchi, Annalisa Abbiati, e Luigi Fedele. 2010. «Comparison of Contraceptive Ring and Patch for the Treatment of Symptomatic Endometriosis». *Fertility and Sterility* 93 (7): 2150–61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.071>.
- Vercellini, Paolo, Giuliana Pietropaolo, Olga De Giorgi, Roberta Pasin, Annalisa Chiodini, e Pier Giorgio Crosignani. 2005. «Treatment of Symptomatic Rectovaginal Endometriosis with an Estrogen-Progestogen Combination versus Low-Dose Norethindrone Acetate». *Fertility and Sterility* 84 (5): 1375–87. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.083>.
- Vercellini, Paolo, Edgardo Somigliana, Paola Viganò, Annalisa Abbiati, Gussy Barbara, e Pier Giorgio Crosignani. 2009. «Endometriosis: Current Therapies and New Pharmacological Developments». *Drugs* 69 (6): 649–75. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969060-00002>.
- Vilos, George A., Andrew W. Vilos, e Jeffrey J. Haebe. 2002. «Laparoscopic Findings, Management, Histopathology, and Outcome of 25 Women with Cyclic Leg Pain». *The Journal of*

-
- the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 9 (2): 145–51.
[https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60122-3](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60122-3).
- Vinatier, D., G. Orazi, M. Cosson, e P. Dufour. 2001. «Theories of Endometriosis». *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 96 (1): 21–34.
[https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(00\)00405-x](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00405-x).
- Vlahos, Nikos, Athanasios Vlachos, Olga Triantafyllidou, Nikolaos Vitoratos, e George Creatsas. 2013. «Continuous versus Cyclic Use of Oral Contraceptives after Surgery for Symptomatic Endometriosis: A Prospective Cohort Study». *Fertility and Sterility* 100 (5): 1337–42.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.008>.
- Waller, K. G., P. Lindsay, P. Curtis, e R. W. Shaw. 1993. «The Prevalence of Endometriosis in Women with Infertile Partners». *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 48 (2): 135–39. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(93\)90254-a](https://doi.org/10.1016/0028-2243(93)90254-a).
- Walter, A. J., J. G. Hentz, P. M. Magtibay, J. L. Cornella, e J. F. Magrina. 2001. «Endometriosis: Correlation between Histologic and Visual Findings at Laparoscopy». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 184 (7): 1407–11; discussion 1411-1413.
<https://doi.org/10.1067/mob.2001.115747>.
- Wickramasekera, D., D. J. Hay, e M. Fayz. 1999. «Acute Small Bowel Obstruction Due to Ileal Endometriosis: A Case Report and Literature Review». *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh* 44 (1): 59–60.
- Wilson, M. L., C. M. Farquhar, O. J. Sinclair, e N. P. Johnson. 2000. «Surgical Interruption of Pelvic Nerve Pathways for Primary and Secondary Dysmenorrhoea». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 2: CD001896. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001896>.
- Wright, Jeremy, Hany Lotfallah, Kevin Jones, e David Lovell. 2005. «A Randomized Trial of Excision versus Ablation for Mild Endometriosis». *Fertility and Sterility* 83 (6): 1830–36.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.066>.
- Zanoio, Livio, Eliana Barcellona, e Gabrio Zacchè. 2019. *Ginecologia e ostetricia*. Seconda. Via G. Spadolini 7, 20141 Milano: Edra S.p.A.
- Zanoio, Livio, Eliana Barcellona, Gabrio Zacché, Frank H Netter, Antonio Ambrosini, Gianluca Benassi, e Sergio Bernasconi. 2017. *Ginecologia e ostetricia*.
- Zeitoun, K., K. Takayama, H. Sasano, T. Suzuki, N. Moghrabi, S. Andersson, A. Johns, et al. 1998. «Deficient 17beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Expression in Endometriosis: Failure to Metabolize 17beta-Estradiol». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83 (12): 4474–80. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.12.5301>.
- Zullo, Fulvio, Stefano Palomba, Errico Zupi, Tiziana Russo, Michele Morelli, Fulvio Cappiello, e Pasquale Mastrantonio. 2003. «Effectiveness of Presacral Neurectomy in Women with Severe Dysmenorrhea Caused by Endometriosis Who Were Treated with Laparoscopic Conservative Surgery: A 1-Year Prospective Randomized Double-Blind Controlled Trial». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189 (1): 5–10. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.358>.

RINGRAZIAMENTI:

I miei più sentiti ringraziamenti vanno al dottor Simone Ferrero che mi ha permesso di partecipare a questo studio, guidandomi in maniera professionale e stimolante durante questo percorso, iniziato ancora prima della tesi. Grazie a lei ho potuto avvicinarmi al mondo della Ginecologia vivendolo in prima persona.

Un altro ringraziamento doveroso è quello che voglio rivolgere al dottor Fabio Barra, che mi ha seguito nel progetto di tesi: senza il suo aiuto e la sua pazienza nel correggermi il traguardo di oggi sarebbe ancora lontano. Grazie per la tua disponibilità e per la tua simpatia, per avermi contagiato con il tuo entusiasmo e per avermi coinvolto sempre in tutto quello che potevi.