

Università di Genova
Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche



Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Anno Accademico 2019/2020

**Conta ecografica 3D (SONOAVC) verso 2D dei
follicoli ovarici in pazienti con endometriomi di
elevate dimensioni sottoposte a fertilizzazione in
vitro.**

Relatore: **Prof. Simone Ferrero**

Correlatore: **Dottor Fabio Barra**

Candidato: **Francesco Santi Laurini**

Sommario

1. Abstract	2
2. Endometriosi	3
2.1 aspetti generali	3
2.2 Epidemiologia dell'endometriosi	3
2.3 Eziopatogenesi	4
2.3.1 Il ruolo degli estrogeni	6
2.3.2 Altri fattori coinvolti	7
2.4 Classificazione	9
2.5 Presentazione clinica	11
2.6 Diagnosi	14
2.7 Trattamento endometriosi	21
3. Trattamento dell'infertilità associata all'endometriosi e tecniche di procreazione medicalmente assistita	28
3.1 Tecniche di riproduzione medicalmente assistita	29
4. Scopo dello studio	33
5. Materiali e metodi	34
6. Risultati	36
7. Conclusioni	38
8. Bibliografia	39

1. Abstract

L'endometriosi è definita come la presenza di tessuto ghiandolare endometriale e stromale al di fuori della cavità uterina, prevalentemente ma non esclusivamente nel compartimento pelvico.

L'endometrioma è una delle più comuni forme di endometriosi e generalmente ne rappresenta uno stadio avanzato. Il riscontro di endometriomi avviene fino nel 44% dei casi di endometriosi.

La conta follicolare o dei follicoli antrali (AFC) è un esame ecografico che viene eseguito per via transvaginale e attualmente è una tra le tecniche di misurazione della riserva ovarica più utilizzate.

Il test può essere eseguito utilizzando immagini ecografiche bidimensionali (2D) o tridimensionali automatizzate (3D). SonoAVC (Automatic Volume Calculation; GE Medical Systems, Zipf Austria) è un programma software progettato per fornire calcoli di volume automatici di aree piene di liquido. SonoAVC è incorporato nella macchina ad ultrasuoni (Voluson E8, GE Medical Systems) e può risultare efficace nello studio delle ovaie, soprattutto in presenza di masse cistiche come gli endometriomi, rappresentando un esame essenziale soprattutto nel campo della medicina della riproduzione e delle donne infertili.

Questo studio, condotto su pazienti con endometrioma ovarico di grandi dimensioni, sottoposte a cicli di fertilizzazione in vitro, si è posto come obiettivo di comparare l'efficacia dell'ecografia bidimensionale (2D-TVS) e del conteggio tridimensionale automatizzato dei volumi (SonoAVC) nella conta dei follicoli ovarici. Lo studio ha incluso pazienti con endometrioma ovarico con diametro maggiore ≥ 5 cm, sottoposte a fertilizzazione in vitro. I criteri di esclusione per lo studio sono stati: precedente ovariectomia unilaterale, insufficienza ovarica prematura e ciste ovarica non-endometriosa. Gli esami sono stati effettuati utilizzando una macchina Voluson E10 equipaggiata con trasduttori transvaginali (GE Medical Systems, Zipf, Austria). I risultati ottenuti dimostrano che la misurazione della conta follicolare media per ovaio mediante SonoAVC è significativamente superiore rispetto a quella manuale (2D-TVS) e migliore nella rilevazione di follicoli con diametro inferiore a 17mm.

2.Endometriosi

2.1 Aspetti generali

L'endometriosi è una malattia debilitante con caratteristiche di infiammazione cronica, dipendente da estrogeni, a patogenesi multifattoriale ed è definita come la presenza di tessuto endometriale (ghiandole e stroma) al di fuori della cavità uterina. Le posizioni più comuni per gli impianti endometriali ectopici sono le ovaie, la fossa ovarica, i legamenti uterosacrali e il cul-de-sac posteriore (¹).

Questa patologia colpisce prevalentemente le donne in età riproduttiva, senza distinzioni di carattere etnico o sociale. Le deposizioni di tessuto cicatriziale e le aderenze causate dal processo di infiammazione cronica possono distorcere l'anatomia pelvica della donna.

I sintomi associati possono avere un impatto sul benessere fisico, mentale e sociale generale, pertanto, è fondamentale prendere attentamente nota delle lamentele della paziente e darle il tempo di esprimere le sue preoccupazioni e ansie, come nelle altre malattie croniche. ²

I pazienti con endometriosi lamentano principalmente dolore pelvico, dismenorrea e dispareunia³

2.2 Epidemiologia dell'endometriosi

Non è facile determinare dati epidemiologici precisi riguardo all'endometriosi, perché questi si basano essenzialmente sui riscontri chirurgici e istologici.

Si stima che l'endometriosi colpisca il 10-15% di tutte le donne in età riproduttiva ⁴ e il 70% delle donne con dolore pelvico cronico ⁵. Sfortunatamente c'è spesso un ritardo nella diagnosi di endometriosi con conseguente sofferenza e riduzione della qualità della vita.

Il processo della malattia può iniziare già al momento delle prime mestruazioni e può persistere fino a dopo la menopausa⁶. Questa storia naturale espande il pool di pazienti affetti da endometriosi in un dato momento.

Il disturbo rappresenta una delle principali cause di isterectomia e ospedalizzazione negli Stati Uniti, con costi sociali annuali totali stimati in 69,4 miliardi di dollari nel 2009 ⁶.

Nelle donne asintomatiche la prevalenza di endometriosi si aggira tra il 2 e il 22% ed è influenzata dalla popolazione studiata⁷ e se si considerano le donne infertili, la prevalenza

aumenta al 20-50%⁸. L'endometriosi è quindi una delle più comuni patologie ginecologiche proliferative benigne nelle donne in premenopausa.⁹

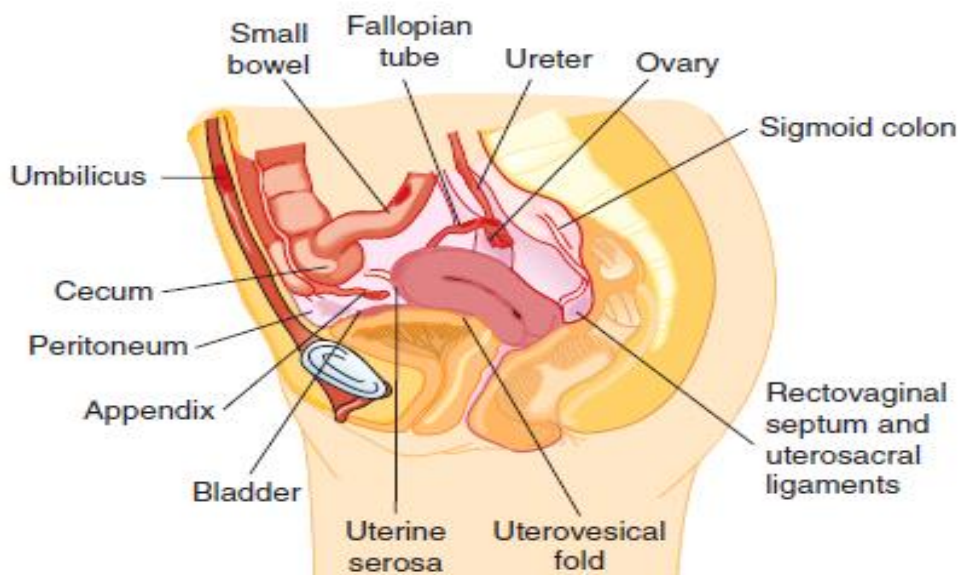


Figura 1. Localizzazioni più frequenti di endometriosi.

2.3 Eziopatogenesi

Non esiste ancora una teoria unificante relativa all'eziologia dell'endometriosi; nel corso del tempo sono state formulate diverse teorie, non necessariamente in contrasto tra loro, ma di cui nessuna in grado di spiegarla esaustivamente. Di conseguenza si ritiene che la causa sia multifattoriale e che implichi un'interazione tra diversi fattori.

Le diverse teorie possono essere categorizzate in due gruppi: teorie che sostengono la provenienza uterina degli impianti e quelle che ritengono che gli impianti derivino da tessuti diversi dall'utero. Intrinsecamente a queste teorie concorrono i fattori stimolanti e la suscettibilità genetica, i cui ruoli iniziano ad essere delineati, anche se non sufficientemente stabiliti per confermare causa, effetto e successivo sviluppo dell'endometriosi.¹⁰

Per esempio, i rapporti che legano sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino (EDCs) con l'endometriosi, suggeriscono questi, ed estrogeni endogeni/esogeni, come potenziali trasformatori/induttivi/stimolanti candidati nelle teorie della patogenesi dell'endometriosi¹¹.

Le principali ipotesi eziopatogenetiche sono:

-Teoria della mestruazione retrograda secondo Sampson: una delle teorie più antiche e accreditate, secondo la quale durante il flusso mestruale piccole parti di tessuto endometriale si muoverebbero in senso inverso nelle tube per poi impiantarsi nell'addome o comunque al di fuori della cavità uterina, aderendo al peritoneo da dove possono invadere il tessuto dando

origine a una condizione di endometriosi.(Contemporary genetic technologies and female reproductionThe Evian Annual Reproduction (EVA¹²R). Questa teoria è supportata dal ritrovamento di sangue mestruale nel fluido peritoneale fino nel 90% di donne sane con tube di Falloppio pervie sottoposte a laparoscopia durante il periodo peri-mestruale del ciclo.¹²

Un ulteriore sostegno a questa eziologia deriva da studi su tratti di deflusso ostruito o compromesso. Nelle ragazze adolescenti con ostruzione del deflusso congenito, la prevalenza dell'endometriosi è elevata¹³

-Teoria delle cellule staminali: cellule staminali/progenitrici derivate dall'endometrio, che risiedono nello strato basale, vengono rilasciate nel peritoneo durante la mestruazione attraverso le tube di Falloppio, impiantandosi e andando a costituire lesioni probabilmente più gravi; Inoltre, le cellule staminali derivate dal midollo osseo possono colpire l'utero e differenziarsi in un endometrio funzionale e, sperimentalmente, le cellule staminali extrauterine possono colpire gli impianti endometriosi.¹⁴

-Metaplasia dell'epitelio celomatico: secondo tale teoria, il peritoneo sarebbe un tessuto pluripotente in grado di andare incontro a metaplasia per divenire un tessuto istologicamente indistinguibile da quello endometriale. Questa teoria spiegherebbe la presenza di endometriosi in donne senza mestruazioni, ad esempio nelle donne prima del menarca e in quelle in post-menopausa. ¹⁵

-Diffusione sanguigna e linfatica: cellule endometriali vitali viaggiano a distanza attraverso il circolo sanguigno e linfatico, in modo simile alle metastasi delle cellule tumorali;¹⁶

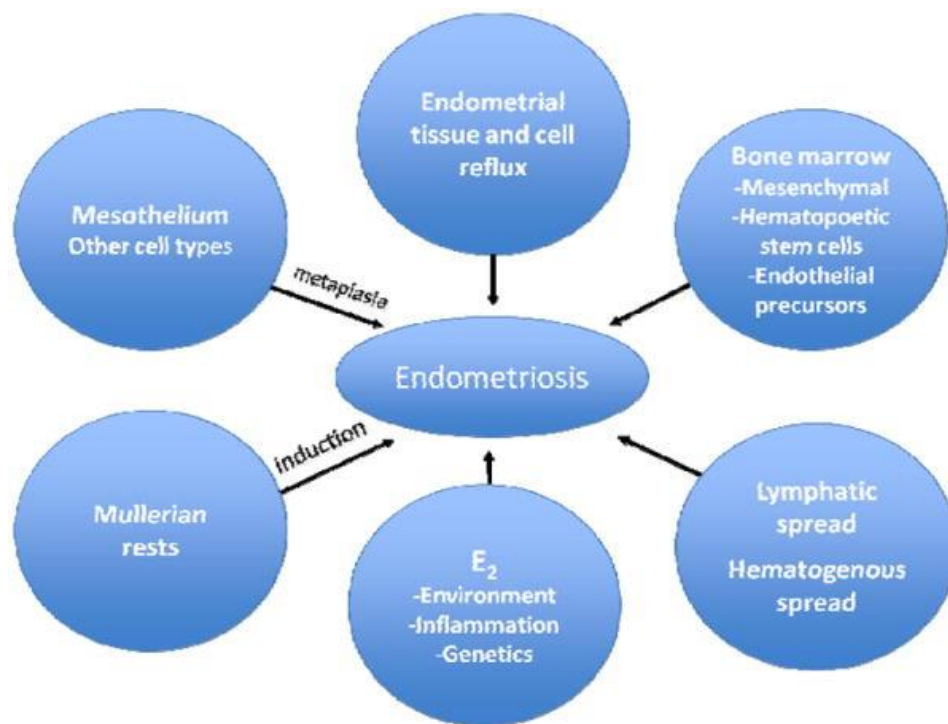


Figura 2. Teorie riguardanti la patogenesi dell'endometriosi.

2.3.1 Il ruolo degli estrogeni

Come accennato in precedenza gli estrogeni e i progestinici giocano un ruolo importante nella patogenesi dell'endometriosi.¹⁷ Sebbene la maggior parte degli estrogeni nella donna venga prodotta direttamente dall'ovaio, numerosi tessuti periferici sono in grado di sintetizzare estrogeni tramite l'aromatizzazione degli androgeni ovarici e della ghiandola surrenale. È stato dimostrato che gli impianti endometriosisici sono in grado di esprimere l'enzima aromatasi e l'enzima 17β-idrossisteroide deidrogenasi di tipi 1, responsabile della conversione dell'androstenedione in estrone, e dell'estrone in estradiolo. Gli stessi sono invece deficitari di 17β-idrossisteroide deidrogenasi di tipo 2, che inattiva gli estrogeni¹⁸, al contrario di quanto invece accade nel normale endometrio, dove non vi è espressione dell'enzima aromatasi, ma vengono espressi alti livelli di 17β-idrossisteroide deidrogenasi di tipo 2 in risposta al progesterone. Infatti, il progesterone antagonizza l'effetto degli estrogeni nel normale endometrio durante la fase luteinica del ciclo mestruale.¹⁹ Il tessuto endometriosisico presenta un'alta espressione di recettori per estrogeni e progesterone, che in associazione ad uno stato di progesterone resistenza, è responsabile di una eccessiva stimolazione estrogenica, scarsamente attenuata, del tessuto ectopico.²⁰ Il più importante induttore dell'attività aromatasica nelle cellule dello stroma endometriale è la prostaglandina E₂, tramite l'azione sul recettore EP2²¹. L'estradiolo prodotto in risposta all'aumento dell'attività aromatasica determina inoltre un aumento dei livelli di prostaglandina E₂, tramite la stimolazione della ciclossigenasi di tipo 2

nelle cellule endoteliali dell'utero. Questo crea un feedback positivo continuo che potenzia l'attività estrogenica sull'attività proliferativa delle cellule dell'endometrio ectopico.¹⁷

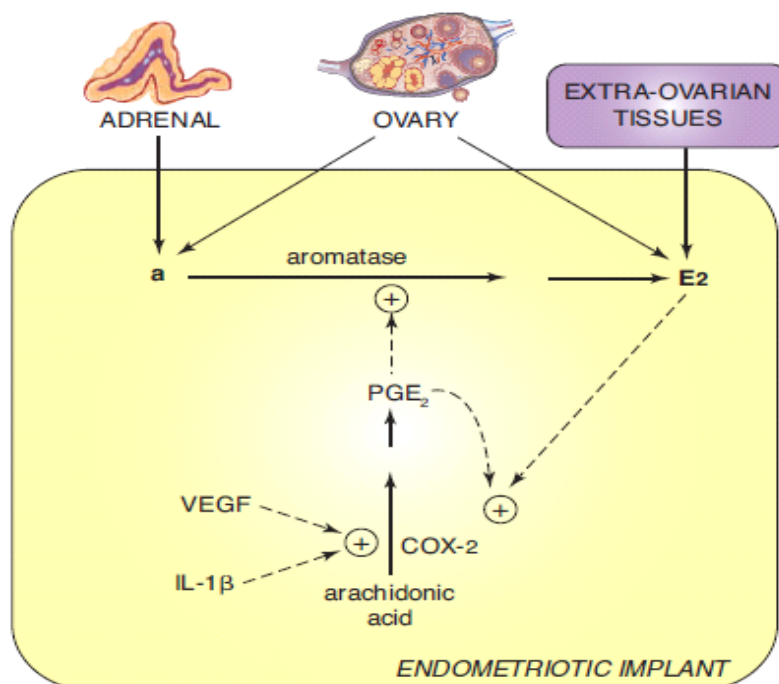


Figura 3. L'attivazione della COX-2 nelle cellule stromali endometriali provoca una sovra-espressione della PGE₂, potente stimolatore dell'aromatasi nelle cellule stromali endometriali.

2.3.2 Altri fattori coinvolti

-Sorveglianza immunitaria e infiammazione

La presenza di stroma endometriale e cellule epiteliali in sede ectopica, come il retto o la vagina, implica la sopravvivenza e la proliferazione in un microambiente ostile con un prerequisito di immunotolleranza.²² Il tessuto mestruale e l'endometrio che viene reflusso nella cavità peritoneale vengono solitamente eliminati da cellule immunitarie come macrofagi, cellule natural killer (NK) e linfociti. Per questo motivo, la disfunzione del sistema immunitario è un probabile meccanismo per la genesi dell'endometriosi in presenza di mestruazioni retrograde²³. Nei tessuti endometriosisici sono stati identificati difetti dell'immunità cellulare e innata, con associate alterazioni della sintesi di fattori di crescita e citochine. I macrofagi agiscono come cellule scavenger in vari tessuti e un numero aumentato è stato trovato nella cavità peritoneale delle donne con endometriosi²⁴. Sebbene questa popolazione aumentata possa logicamente agire per sopprimere la proliferazione endometriale, i macrofagi in queste donne, tuttavia, hanno un effetto stimolante sul tessuto endometriosisico. In uno studio, i monociti circolanti

ottenuti da donne con endometriosi hanno migliorato la proliferazione in vitro di cellule endometriali in coltura, mentre i monociti di donne senza endometriosi hanno avuto l'effetto opposto²⁵. Frammenti di tessuto endometriale più grandi possono fornire protezione dall'attività enzimatica e fagocitica alle cellule che risiedono all'interno, che continuano a produrre fattori angiogenici a causa della continua ipossia. Inoltre, la capacità sovraccaricata di pulire il peritoneo a causa dell'eccessivo endometrio refluito può spiegare la maggiore prevalenza di alcuni difetti anatomici segnalati nelle donne con endometriosi, come malformazioni uterine che prevengono o disturbano le normali mestruazioni anterograde o che determinano contrazioni retrograde disfunzionali.²⁶

-Ferro, stress ossidativo e proliferazione cellulare

Il sangue reflusso trasporta ferro ai macrofagi inducendo lesioni ossidative e proliferazione cellulare, poiché il ferro potenzia la tossicità dell'ossigeno e dell'azoto, generando radicali liberi.²⁷ Charlotte Ngo et al. hanno dimostrato attraverso biopsie dell'endometrio eutopico e dei noduli di DIE, che la formazione di anioni superossido, perossido di idrogeno e ossido nitrico ha un ruolo importante nel controllo della proliferazione delle cellule endometriosiche. Lo stress ossidativo è alla base dello stato infiammatorio e della proliferazione cellulare nelle varie forme di endometriosi.²⁸ È stata inoltre dimostrata una maggiore concentrazione di prodotti proteici di ossidazione avanzata della proteina peritoneale e di nitrati/nitriti in pazienti con DIE rispetto alle donne con altre forme di endometriosi.²⁹

-Apoptosi

Nelle donne con endometriosi, le cellule endometriali rigurgitate nella cavità peritoneale presentano alterazioni dei meccanismi di morte cellulare programmata, sfuggendo quindi alla clearance e sopravvivendo per invadere il peritoneo, probabilmente attraverso la concomitante sovraespressione di fattori antiapoptotici e la ridotta espressione di fattori proapoptotici.³⁰

Il turnover cellulare nell'endometrio umano è regolato dall'apoptosi, che elimina le cellule senescenti dallo strato funzionale durante le mestruazioni. Sebbene l'apoptosi sia regolata da diversi geni con espressione variabile durante il ciclo mestruale (bax, c-myc, e P53 lo inducono, mentre sentrina, linfoma a cellule B / leucemia-xL, e Bcl-2 lo inibiscono), la variazione dell'apoptosi endometriale nel ciclo mestruale sembra essere principalmente modulata da steroidi ovarici attraverso l'up- e downregulation dell'espressione Bcl-2 e bax, dal livello di espressione del bax dipende dall'azione Bcl-2. L'espressione massima Bcl-2 è stata riportata durante la fase proliferativa quando la produzione di estrogeni e l'espressione dei recettori nelle cellule ghiandolari è maggiore³¹. Nelle donne con endometriosi l'endometrio eutopico mostra

un'apoptosi significativamente ridotta rispetto alle donne senza endometriosi, in particolare nelle fasi del ciclo proliferativo tardivo, mestruale e precoce. Ciò può spiegare una ridotta percentuale di cellule apoptotiche e un maggior numero di cellule sopravvissute che entrano nella cavità peritoneale, che è un prerequisito per lo sviluppo dell'endometriosi.³²

-Angiogenesi e neuroangiogenesi

Alcuni studi hanno dimostrato che l'endometrio umano è altamente angiogenico e in grado di attirare vasi sanguigni dal tessuto circostante.³³ L'angiogenesi è indotta quando i fattori di crescita vascolare superano i fattori inibitori e, sebbene sia riportata alterata in condizioni patologiche come il cancro, l'infiammazione cronica e l'endometriosi, è essenziale in un processo fisiologico come la guarigione delle ferite, la crescita, la gravidanza e il ciclo mestruale.³⁴ Pertanto, le cellule endometriali hanno un potenziale fisiologicamente angiogenico. Nell'endometrio eutopico durante il ciclo mestruale, l'angiogenesi è modulata da molti fattori, di cui il VEGF sembra essere il più importante per la sua capacità di indurre la proliferazione e la migrazione della cellula endoteliale, la vasodilatazione e l'aumento della permeabilità vascolare.³⁴ Nella fase proliferativa, l'estradiolo induce la produzione di VEGF-A in endometrio con conseguente aumento della fase secretoria e ulteriore aumento prima delle mestruazioni quando l'endometrio diventa ipossico a causa della vasocostrizione.³⁵ I meccanismi infiammatori locali e ormonali che supportano la crescita neuronale, sono spesso accompagnati da processi angiogenetici che contribuiscono alla genesi del dolore associato a questo disturbo.³⁶ Le fibre nervose degli impianti endometriocici influenzano i neuroni della radice dorsale all'interno del sistema nervoso centrale, aumentando la percezione del dolore, soprattutto nelle forme di endometriosi profonda.³⁷

2.4 Classificazione

La mancanza di un sistema di staging gold standard è una questione importante che riguarda il trattamento dell'endometriosi. Un sistema di classificazione riproducibile e ben organizzato è necessario non solo per chiarire la comunicazione tra i medici, ma anche per standardizzare la strategia di trattamento ottimale.

Sono stati proposti diversi sistemi di classificazione per classificare l'endometriosi. Sampson, nel 1921, propose un sistema per la classificazione delle cisti ovariche. Wicks e Larson, nel 1949, svilupparono un sistema per la classificazione dell'endometriosi secondo i reperti istologici, e successivamente, nel 1973, Acosta sviluppò un sistema per la classificazione dell'endometriosi secondo i reperti chirurgici.³⁸

Tuttavia, fino ad ora, nessuno dei sistemi di classificazione precedentemente menzionati è stato ampiamente accettato o implementato.

Nel 1979, l'American Fertility Society ha proposto un nuovo sistema di classificazione per correlare i risultati chirurgici dell'endometriosi con la fertilità, e questo sistema è stato rivisto nel 1996³⁹.

Il sistema originale era basato su punteggi arbitrari e divideva le donne in diversi stadi: I - malattia minima(1-5 punti), II -malattia lieve(6-15 punti), III -malattia moderata(16-40 punti) e IV -malattia grave (> 40 punti). I punti più alti in questo sistema sono dati per un OMA (endometrioma ovarico) maggiore di 3 cm (20 punti per lato), blocco completo cul-de-sac (40 punti), presenza di aderenze ovariche (16 punti) o presenza di aderenze tubariche (16 punti). I principali vantaggi del sistema di classificazione rASRM includono il fatto che è ampiamente utilizzato e accettato in tutto il mondo, facile da classificare e di facile comprensione da parte dei pazienti.⁴⁰ Il sistema di classificazione rASRM ha dei limiti. Questo sistema infatti non considera la presenza della malattia profonda in siti diversi come i legamenti uterosacrale, la vescica, la vagina e l'intestino. Poiché la maggior parte dei pazienti con DIE (endometriosi profonda infiltrante) che compromette il compartimento posteriore presenta oblitterazione cul-de-sac, a questa restrizione devono essere assegnati 40 punti, e i 40 punti rappresentano indirettamente la malattia avanzata.

Il sistema Enzian.⁴¹ tenta di affrontare alcuni dei problemi nelle malattie più avanzate, ma non è riuscito ad ottenere un ampio consenso, forse a causa della sua complessità. L'indice di fertilità dell'endometriosi (EFI) ha mostrato promesse nella previsione degli esiti della gravidanza⁴² ed è l'unico sistema convalidato per prevedere un risultato clinico nell'endometriosi ma non è progettato per confrontare la complessità chirurgica o per correlare con i sintomi.

Più comprendiamo l'endometriosi, più diventa chiaro che la natura altamente complessa della malattia rende difficile la creazione di un unico sistema di classificazione. Forse un sistema che descriva accuratamente i risultati chirurgici, mentre la correlazione con i sintomi e la previsione degli esiti della fertilità non possono esistere poiché la fisiopatologia della malattia e i modi in cui causa la sua moltitudine di sintomi sono contorti. Il successo di EFI è dovuto alla sua portata ristretta e al fatto che non mira a risolvere tutti i problemi allo stesso tempo. Pertanto, è necessario un approccio simile per escogitare un sistema che si limiti a descrivere i risultati chirurgici, senza tentare di correlare con sintomi o esiti di fertilità⁴³.



**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
	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 5	Complete 40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
		R. Filmy	1	2
	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: _____

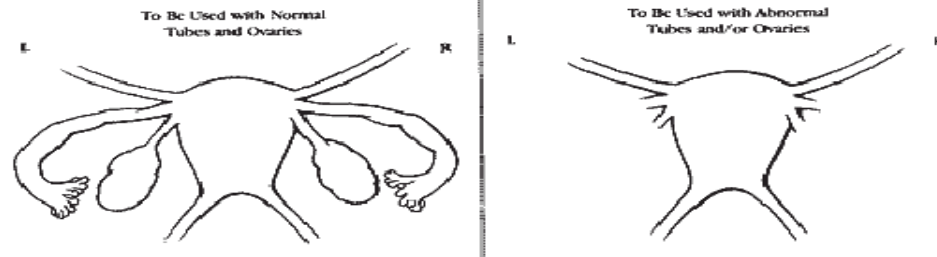


Figura 4. La classificazione rivista dell'endometriosi della American society of Obstetricians and Gynecologist

2.5 Presentazione clinica

Nonostante la sua prevalenza, questa malattia rimane poco compresa e gli studi attuali hanno dimostrato che non esiste alcuna relazione tra l'estensione della malattia e la sua sintomatologia. Mentre una percentuale importante di donne con questa condizione può essere asintomatica, i pazienti con endometriosi spesso manifestano dolore pelvico cronico, dismenorrea grave, sanguinamento uterino disfunzionale, infertilità, dispareunia, defecazione dolorosa durante le mestruazioni, sintomi del tratto urinario e sintomi gastrointestinali.²

-Dolore

La costellazione dei sintomi del dolore associati all'endometriosi varia da persona a persona. I sintomi comprendono una combinazione non specificata di dismenorrea, dispareunia e dolore muscolare pelvico-addominale cronico non mestruale con dismenorrea come sintomo sentinella. Il dolore pelvico cronico non mestruale può persistere per gran parte del mese o solo

in momenti specifici, come all'ovulazione. Alcune donne hanno ulteriori sintomi dolorosi come disuria, dischezia e altre condizioni muscoloscheletriche croniche, che possono o meno essere correlate all'endometriosi. Questi sintomi del dolore e la loro cronicità, i modelli in relazione al ciclo mestruale e l'associazione con altri tipi di dolore viscerale, riflettono in ultima analisi le azioni mutevoli del sistema nervoso.⁴³

La causa di fondo di questo dolore non è chiara, ma sembrerebbero giocare un ruolo importante le citochine pro-infiammatorie e le prostaglandine rilasciate dagli impianti endometriosisi nel fluido peritoneale⁴. Inoltre, alcune evidenze suggeriscono che il dolore dell'endometriosi correla con la profondità di invasione e che il sito del dolore può indicarne la localizzazione⁴⁴. Il dolore legato all'endometriosi, si ipotizza inoltre, possa essere il risultato dell'invasione neuronale degli impianti endometriosisi, che produrrebbe un supplemento di innervazione sensoriale e simpatica, andando incontro a sensibilizzazione centrale con ipereccitabilità e conseguentemente dolore persistente. La iperinnervazione delle lesioni intestinali nella DIE può spiegare perché è associata ad un dolore così grave. È stata dimostrata una maggiore presenza di fibre nervose nelle lesioni di DIE rispetto a quelle ovariche, che potrebbe causare così una maggiore sintomatologia dolorosa.⁶

La dismenorrea è comunemente riscontrata in donne con endometriosi. Solitamente precede le mestruazioni di 24/48 ore ed è poco responsiva ai farmaci antinfiammatori o ai contraccettivi orali combinati (COC).⁴⁵ Questa forma di dolore è più severa rispetto a quella associata a dismenorrea primaria, e Cramer e associati hanno dimostrato una correlazione positiva tra la gravità della dismenorrea e il rischio di endometriosi.

La dispareunia tende a presentarsi, generalmente, in seguito al coinvolgimento del setto retto-vaginale o dei legamenti utero-sacrali, mentre il suo riscontro è meno comune quando vi è interessamento ovarico.⁴⁶ Durante il rapporto sessuale, la tensione sui legamenti uterosacrali affetti potrebbe scatenare il dolore. Nonostante alcune donne abbiano una storia di dolore sin dal primo rapporto sessuale, la dispareunia⁴⁷ associata ad endometriosi è sospettata quando si sviluppa anni dopo assenza di dolore ai rapporti sessuali. Il grado di disagio, tuttavia, sembra essere indipendente dalla gravità di malattia.⁴⁸

Tra i fenomeni meno frequenti, ma talora riscontrati in donne con endometriosi, vi sono: la disuria, l'urgenza minzionale e la pollachiuria. In particolare, possiamo sospettare l'endometriosi in presenza di questi sintomi in concomitanza di urinocolture negative.⁴⁹

La dischezia si manifesta meno comunemente rispetto alle altre forme di dolore pelvico e riflette tipicamente il coinvolgimento rettosigmoideo della patologia.⁵⁰ I sintomi possono essere cronici o ciclici e possono essere associati a costipazione, diarrea, o ematochezia ciclica.⁵¹

Il dolore pelvico cronico è il sintomo più comune associato ad endometriosi. Circa il 40-60% delle donne con dolore pelvico cronico presentano endometriosi all'indagine laparoscopica.⁵² Alcuni studi hanno evidenziato una correlazione tra la gravità del dolore e lo stadio di malattia.⁴⁸

Variabili possono essere sede e irradiazione del dolore. In caso di coinvolgimento del setto retto-vaginale o dei legamenti uterosacrali, il dolore può essere irradiato verso il retto o il coccige. In alternativa, il dolore che si irradia alla coscia e causa sciatalgia può riflettere l'interessamento peritoneale posteriore o l'interessamento diretto del nervo sciatico.⁵³ Talora, il dolore addominale può derivare da un interessamento della parete addominale. Infatti, gli impianti endometriosici possono svilupparsi su una cicatrice addominale di una precedente chirurgia dell'utero o a seguito di un parto cesareo, mentre in alcuni casi si sviluppano spontaneamente.⁵⁴

-Infertilità

Si stima che l'endometriosi colpisca fino al 10-15% delle donne in età riproduttiva.⁵⁵ La prevalenza dell'endometriosi aumenta drammaticamente fino al 25-50% nelle donne con infertilità e il 30-50% delle donne con endometriosi ha infertilità. L'associazione tra endometriosi e infertilità è ben supportata in tutta la letteratura, ma una relazione causa-effetto definita è ancora controversa.⁵⁶

Sono stati condotti diversi studi per chiarire questa domanda. Oltre alle modifiche anatomiche che possono compromettere il trasporto dei gameti e degli embrioni lungo le tube, e un asse ipotalamo-ipofisario ovarico disregolato, ci sono prove che suggeriscono che i focolai endometriali ectopici peritoneali possono indurre una risposta infiammatoria locale con il reclutamento di macrofagi, il rilascio di citochine e la generazione di specie reattive dell'ossigeno, che porta alla creazione di un microambiente peritoneale pro-ossidante.

Queste alterazioni possono essere riflesse sistematicamente e influenzare anche il microambiente follicolare. Un fluido follicolare dannoso può interrompere le funzioni delle cellule del cumulo e, di conseguenza, compromettere la competenza degli ovociti. E' stato dimostrato che lo sviluppo e la qualità degli embrioni in donne con endometriosi sottoposte a fecondazione in vitro con embryo transfert (FIVET) comparata con quella di donne con un fattore tubarico di infertilità, erano alterati. Inoltre nelle donne affette, il numero di blastomeri era significativamente inferiore per ogni embrione, ed era presente un maggior grado di arresto

embrionale. Tale evidenza suggerisce la possibile alterazione dell'oogenesi nelle donne con endometriosi.⁵⁷ Un altro studio evidenziò che il numero complessivo degli oociti era diminuito fra le donne affette.⁵⁸ Ci sono anche prove che suggeriscono che il liquido peritoneale delle donne con endometriosi può alterare la funzione dello sperma. La ridotta ricettività endometriale è anche indicata come un possibile meccanismo coinvolto nell'infertilità correlata all'endometriosi. Nonostante sia dubbia l'ipotesi che le forme lievi siano associate ad infertilità^{59 60}, alcuni studiosi riportarono che le donne affette avevano una rate di fecondazione mensile del 6% e una rate di gravidanza dopo 12 mesi del 47%. Il trattamento chirurgico di queste pazienti rimane controverso, e se alcuni studi dimostrano un aumento della fertilità dopo trattamento, altri non la confermano.⁶¹ In caso di endometriosi moderata o severa (stadio 4) l'architettura delle tube e delle ovaie è spesso distorta per la presenza di aderenze. Questo comporta spesso un'alterazione della fertilità.

2.6 Diagnosi

-Anamnesi ed esame obiettivo

L'anamnesi e l'esame obiettivo sono fondamentali nella formulazione della diagnosi di endometriosi.

Il primo passo è stabilire la storia clinica del paziente con particolare enfasi sui sintomi (dismenorrea, dispareunia, disuria, dischezia e dolore pelvico cronico) nonché su età, altezza, peso, origine etnica, gravità, parità, precedente chirurgia per endometriosi, storia familiare di endometriosi, precedente trattamento chirurgico per endometriosi ed infertilità. Tuttavia, diversi autori hanno sottolineato la scarsa relazione tra i sintomi accusati dai pazienti e la gravità delle lesioni, rendendo difficile la diagnosi clinica. Inoltre, si ritiene che dal 2% al 50% delle donne possa avere un'endometriosi asintomatica.⁶²

Quando si considera il dolore pelvico associato all'endometriosi, il medico deve tenere presente l'ampia diagnosi differenziale e i potenziali contributori alla genesi della sindrome dolorosa. Questi includono la malattia infiammatoria pelvica, le aderenze, il dolore della parete addominale, la sindrome dell'intestino irritabile, la cistite interstiziale, il dolore mio-fasciale, i disturbi del pavimento pelvico, la depressione e una storia di abuso sessuale.⁶³

La seconda fase si basa sull'esame fisico che include un'analisi sistematica del fornice vaginale posteriore con uno speculum per cercare retrazioni e noduli scuri. Devono essere eseguiti esami

digitali della vagina per valutare le caratteristiche dell'utero e degli annessi, della sacca vescico-uterina per rilevare l'invasione vescicale e dell'area retrocervicale per rilevare l'infiltrazione del toro uterino, legamenti uterosacrali, scavo di Douglas, vagina e setto rettovaginale. L'esame digitale può aiutare a valutare il coinvolgimento del retto, del parametrio e della fascia pelvica viscerale.⁶⁴Tuttavia, l'esame obiettivo non è certamente la metodica più adatta nella valutazione dell'estensione di malattia, soprattutto in caso di lesioni extra-genitali. Inoltre, pur essendo uno strumento molto utile ai fini diagnostici, pecca di un ampio range di sensibilità e specificità nel diagnosticare tramite la dolorabilità focale pelvica l'endometriosi, che pare aggirarsi intorno al 36%-90%.⁶² E esso è ulteriormente complicato dall'elevata prevalenza di trigger points miofasciali nel pavimento pelvico delle donne con DIE, fonti di forte dolore, che limita la valutazione delle sedi di DIE.⁶⁵

-Biomarcatori

Ad oggi, dei numerosi biomarcatori per l'endometriosi proposti nel sangue periferico e nell'endometrio, nessuno è stato convalidato per l'endometriosi. Ciò potrebbe essere dovuto alla selezione del paziente, alla raccolta dei campioni o alle procedure analitiche. Vi è l'attuale necessità di sviluppare un test non invasivo per i pazienti con endometriosi sintomatica.

Ca 125, considerato un marcatore per l'endometriosi, è utile solo nel follow-up postoperatorio. Di solito diminuisce dopo l'intervento chirurgico e aumenta quando la malattia ricorre o progredisce.

Sono stati analizzati i marcatori sanguigni, urinari ed endometriali, da soli o combinati con l'imaging. Gli autori di diversi studi concludono che nessuno potrebbe essere valutato in modo significativo a causa di prove insufficienti o di scarsa qualità.⁶⁶

-Imaging e diagnostica strumentale

I vantaggi dell'utilizzo di test di imaging per la diagnosi di endometriosi includono che sono minimamente invasivi, prontamente disponibili e più accettabili per le donne; fornire un risultato rapido; e sono più convenienti rispetto alla chirurgia. Tuttavia, i test di imaging dipendono dalle capacità dell'operatore e dalla capacità delle donne di accedere a servizi di radiologia appropriati.⁶⁷ L'imaging è spesso utilizzato tra le indagini sul dolore pelvico cronico e può anche essere informativo nella valutazione preoperatoria dei pazienti che si preparano per l'intervento chirurgico. La sensibilità delle diverse tecniche varia a seconda del particolare fenotipo della lesione (endometrioma, malattia peritoneale o DIE).⁶⁸

-Ecografia

Lo scopo di eseguire un esame ecografico in una donna con sospetta endometriosi è cercare di spiegare i sintomi sottostanti, mappare la posizione della malattia e valutare la gravità della malattia prima della terapia medica o dell'intervento chirurgico.

L'ecografia transvaginale (TVS) dovrebbe essere considerata la tecnica di imaging di prima linea, non solo per la sua disponibilità, basso costo e accettabilità del paziente, ma soprattutto perché è la modalità diagnostica più accurata nella maggior parte dei casi di endometriosi ovarica ed extraovarica.⁶⁹ Infatti, diversi importanti studi condotti nell'ultimo decennio hanno accumulato un'enorme quantità di dati sul valore della TVS nella diagnosi di endometriosi ovarica e pelvica, mentre, allo stesso tempo, la rapida evoluzione tecnica di macchine ad ultrasuoni e sonde ci ha permesso di migliorare la qualità e la risoluzione delle immagini ottenute.⁷⁰

Per quanto riguarda l'endometriosi ovarica gli ultrasuoni sono la modalità di imaging preferita nella valutazione di una massa annessiale, data la sua elevata precisione nel valutare la probabilità di malignità. Inoltre, per alcuni tipi istologici di cisti ovarica, come gli endometriomi, è possibile non solo prevedere se la cisti è benigna o maligna per mezzo della TVS, ma anche prevedere la probabile natura istologica della massa (la cosiddetta 'sonoistologia'). Diversi studi hanno descritto le caratteristiche ecografiche degli endometriomi e definito le loro caratteristiche tipiche.⁷¹ Un endometrioma "tipico" è una cisti unilocolare con una parete regolare e un'ecogenicità omogeneamente di basso livello (il cosiddetto aspetto "vetro smerigliato") del contenuto della cisti (figura 5), tuttavia quasi la metà degli endometriomi manifesta caratteristiche ecografiche diverse da quelle tipiche; inoltre gli endometriomi possono apparire diversi nei pazienti pre- e postmenopausa. Spesso gli endometriomi possono essere settati, dando alla cisti un aspetto multilocolare. La parete di un endometrioma è solitamente liscia e chiaramente visibile, ma l'irregolarità del profilo o anche le proiezioni papillari franche possono essere presenti come risultato di diversi processi istologici che coinvolgono la parete della cisti, tra cui infiammazione, necrosi, emorragia e deciduazione (figura 6)⁷⁰

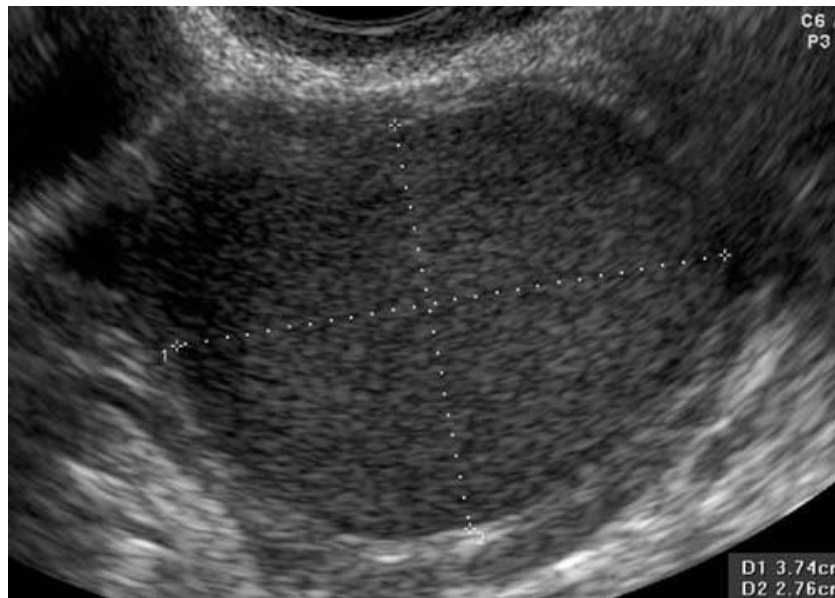


Figura 5. immagine ecografica transvaginale di un tipico endometrioma: il contenuto è omogeneo e composto da echi di basso livello e la parete della cisti è regolare e liscia.



Figura 6. Immagine ecografica transvaginale di una cisti endometriotica atipica. Si noti la presenza di nodulità della parete focale con assenza di flusso sanguigno. Power Doppler raffigura una vascolarizzazione sparsa, i pochi vasi sanguigni sono confinati alla parete della cisti.

Una delle posizioni più frequenti dell'endometriosi extraovarica sono i legamenti uterosacrali (USL) e il toro uterino, definiti anatomicamente come un piccolo ispessimento trasversale che unisce l'inserimento degli USL alla parete posteriore dell'utero.⁶² Il coinvolgimento di queste strutture da parte di impianti endometriocici produce un nodulo ipoecogeno con margini esterni irregolari, di solito situato in prossimità della cervice uterina. Per facilitare la diagnosi è utile

valutare entrambi gli USL attraverso la tecnica dello split-screen: il confronto simultaneo dell'USL sinistro e destro descriverà facilmente un nodulo se è unilaterale; l'asimmetria tra i due legamenti e l'irregolarità dei loro profili sono più specifiche per la presenza di endometriosi rispetto a una semplice misurazione dello spessore.⁷²

La localizzazione intestinale è frequentemente appannaggio del retto e della giunzione rettosigmoidea.⁷³ La sensibilità e la specificità dell'ecografia transvaginale per l'endometriosi rettosigmoidea si aggirano rispettivamente intorno al 90% e 96%.⁶⁷ E' di fondamentale importanza riconoscere la struttura normale della parete intestinale: la tunica muscolare ha un aspetto ipoecogeno mentre sottomucosa e mucosa hanno aspetto iperecogeno. L'interessamento intestinale è caratterizzato dalla presenza di un nodulo ipoecogeno posteriormente all'utero e adeso alla parete anteriore dell'intestino; in genere è interessata la porzione muscolare della parete intestinale; se il nodulo interessa anche la sottomucosa e la mucosa, si ha una interruzione della rima iperecogena che le contraddistingue ecograficamente, anche se l'interessamento della mucosa è spesso impossibile da diagnosticare.⁷² Il decorso del retto e del sigma possono essere distorti e la retrazione fibrosa delle anse intestinali verso il nodulo posto in zona retrocervicale crea multiple pliche che danno origine ad un segno ecografico caratteristico denominato "cappello da indiano" "indian headdress sign". Al power Doppler vi è una scarsa vascolarizzazione sia interna che periferica del nodulo. La maggior parte di questi noduli obliterano il cavo del Douglas per cui è possibile valutare, mediante la pressione con la sonda endovaginale, lo scivolamento tra retto e parete posteriore dell'utero ("sliding sign"). Un altro segno è quello di evocare dolore mediante la pressione con la sonda endovaginale sulle strutture da studiare "tenderness-guided ultrasonography".⁷⁴ I noduli interessanti la parete vaginale e il setto retto-vaginale si presentano come noduli ipoecogeni, irregolari, accompagnati ad ispessimento della parete vaginale. I noduli endometriosisi della vescica si presentano come formazioni ipo o isoecogene localizzate più frequentemente nello spazio vescico-uterino a livello della base vescicale e meno frequentemente interessano la cupola; a volte si manifestano come noduli ad ecostruttura disomogenea con piccole aree anecogene ("bubble-like") di forma sferica o a virgola che improntano il profilo della plica vescico-uterina.⁷⁵ E' importante valutare la presenza di impianti a livello del trigono vescicale e l'eventuale interessamento dei meati ureterali che può essere studiato osservando con il color Doppler il getto di urina in vescica. Spesso i noduli vescicali obliterano lo spazio vescico-uterino per cui è utile ricercare lo scorrimento tra parete uterina anteriore e superficie vescicale.⁷⁶

L'eventuale interessamento degli ureteri deve essere sempre ricercato, sia nell'endometriosi del compartimento anteriore (trigono vescicale, meati ureterali), che nei casi conseguenti ad

impianti profondi del comparto posteriore, che estendendosi lateralmente, possono coinvolgere gli ureteri; meno frequentemente l'endometriosi può interessare primitivamente l'uretere estendendosi nel parametrio. La stenosi ureterale che ne deriva può portare ad una dilatazione dell'uretere a monte della stenosi ed a dilatazione della pelvi renale (idroureteronefrosi): è quindi importante quando ci si appresta a studiare una paziente con sospetto di endometriosi andare a studiare, con approccio addominale, la morfologia dei reni e delle pelvi renali.⁷⁷

-Risonanza Magnetica

La risonanza magnetica è sempre più utilizzata come indagine non invasiva per la diagnosi di endometriosi.⁷⁸ Studi recenti hanno dimostrato che questa tecnica consente una mappatura precisa delle lesioni prima dell'intervento.⁷² Le caratteristiche della risonanza magnetica dei noduli di endometriosi variano a seconda della composizione istologica. Piccoli noduli possono essere riconosciuti come lesioni ad alta intensità sulle sequenze T1 pesate, mentre le placche hanno un segnale variabile nelle sequenze T2 pesate.⁷⁹ La presenza di emorragia in un nodulo può essere visibile come un focus iperintenso su sequenze T1-pesate (con o senza soppressione del grasso) mentre possono essere visibili lesioni solide senza emorragia come ipo/iso-intensità del segnale su sequenza T1 e T2 pesate. Dopo la somministrazione del contrasto, può essere osservato un aumento del segnale, e questo correla alla quantità di tessuto fibroso.⁸⁰ In alcuni casi la componente ghiandolare può essere predominante rispetto al tessuto fibroso e in questo caso l'aspetto RMI mostrerà un'elevata intensità del segnale delle immagini T2 pesate; in questo caso l'uso del mezzo di contrasto può essere utile perché questo mostrerà un miglioramento, distinguendolo così dall'emorragia intramurale o dalla necrosi.⁸¹ Le sequenze T2 pesate sono utilizzate per la valutazione delle lesioni fibrotiche, in particolare quelle che coinvolgono i legamenti pelvici, lo spazio retro-cervicale o il recesso retro-vescicale.⁸¹ Alcuni studi hanno valutato l'RM nella diagnosi di endometriosi del setto rettovaginale, riscontrando una SE del 44-66% e una SP del 50-99%. La RM ha una buona SE (fra il 77 ed il 93%) nella diagnosi di endometriosi intestinale. Tuttavia, la RM non è in grado di definire chiaramente la profondità di infiltrazione dell'endometriosi a livello della parete rettale.⁸⁰

-Tomografia Computerizzata

La TC non costituisce un approccio di imaging adeguato per la diagnosi di endometriosi a causa della bassa specificità dei suoi risultati, quindi gioca un ruolo limitato nella valutazione diagnostica di questa condizione.⁷⁶ Anche se è possibile visualizzare l'iperattenuazione, che suggerirebbe la presenza di sangue, possiede una scarsa risoluzione del contrasto, per cui

verrebbe preferita la RMI.⁷⁶ Inoltre, la scansione TC ha delle limitazioni intrinseche come l'esposizione a radiazioni.⁸² Tuttavia, vi sono alcuni casi in cui la TC potrebbe essere utile, come quando è presente una malattia extra-pelvica che coinvolge l'intestino, la parete addominale anteriore, il torace o il diaframma, o quando è necessario valutare le complicanze dell'endometriosi come l'ostruzione intestinale o ureterale,⁷⁶ con una SE del 98,7% e una SP del 100% .

-Laparoscopia Diagnostica

La laparoscopia è il metodo principale per la diagnosi di endometriosi (Figura 7)². I reperti laparoscopici sono variabili e possono includere noduli, endometriomi e aderenze. Il peritoneo pelvico e gli organi pelvici sono sedi tipiche di lesioni, il cui colore può variare tra rosso (rosso, rosso-rosa o trasparente), bianco (bianco o giallo-marrone) e nero (nero o nero-blu). Le lesioni di colore scuro correlano con la presenza di depositi di emosiderina derivanti dal flusso mestruale. Le lesioni bianche e rosse sono più comunemente correlate con il reperto istologico di endometriosi.⁸³ Oltre alle differenze di colore, le lesioni endometriosiche possono differire morfologicamente. Esse possono apparire come vesciche lisce sulla superficie peritoneale, come fori o difetti all'interno del peritoneo o come lesioni stellate piatte le cui punte sono formate dal tessuto fibrotico circostante.² Le lesioni endometriosiche possono essere superficiali o possono invadere profondamente il peritoneo o gli organi pelvici. Sebbene questi risultati possano consentire una diagnosi accurata di patologia, i sintomi dolorosi correlano scarsamente con i reperti laparoscopici.²

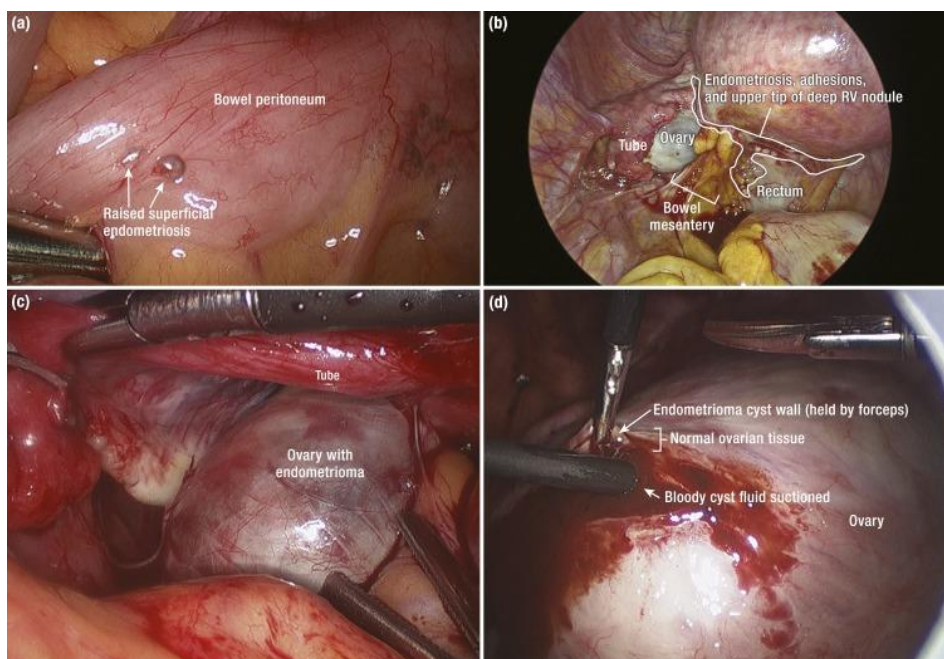


Figura 7. Vedute laparoscopiche di endometriosi.

-Diagnosi Istologica

Sebbene le attuali linee guida non richiedano una valutazione istologica per la diagnosi di endometriosi, fare affidamento esclusivamente ai reperti laparoscopici in assenza di una conferma istologica, spesso si traduce in un eccesso di diagnosi.³⁹

L'aspetto istologico delle lesioni di endometriosi varia considerevolmente a seconda del sito di crescita.³⁹ I patterns istologici associati alla DIE includono: il pattern ghiandolare differenziato, la differenziazione stromale pura, il pattern ghiandolare stromale puro o misto e il pattern ghiandolare indifferenziato puro, e quest'ultimo è il più frequente.⁸⁴ Pertanto, ciò suggerisce che le lesioni endometriosiche indifferenziate derivino dalla resistenza del tessuto agli effetti soppressori del liquido peritoneale, consentendo a questi focolai endometriali di infiltrarsi più profondamente.⁸⁵ In tutti i casi è stata descritta una componente fibromuscolare nei noduli di DIE.⁸⁶ Parte della lesione è costituita da tessuto fibrotico e i recettori degli estrogeni sono presenti non solo nelle ghiandole e nello stroma, ma anche nelle cellule muscolari lisce e nella fibrosi che circonda le lesioni di DIE.⁸⁷

2.7 Trattamento endometriosi

Il trattamento dell'endometriosi prevede sia un approccio medico sia un approccio chirurgico, a seconda dei casi. Gli obiettivi della terapia medica per l'endometriosi sono il controllo del dolore, il miglioramento della qualità della vita, la prevenzione della recidiva della malattia, la conservazione della fertilità e la riduzione dell'intervento operativo.⁸⁸ I trattamenti di successo del dolore associato all'endometriosi si concentrano sulla soppressione dell'ovulazione e della produzione di estrogeni.⁸⁸ La logica della terapia ormonale è quella di indurre l'amenorrea, creando così un ambiente relativamente ipoestrogenico che inibisce il processo infiammatorio e previene la progressione della malattia.⁸⁹ Tradizionalmente, i cicli ovulatori associati alla secrezione di estrogeni e alle mestruazioni retrograde sono stati soppressi a livello di ipotalamo / ipofisi usando contraccettivi orali, progestinici o agonisti GnRH . Il dolore e altri sintomi addominali di solito si ripresentano all'interruzione del trattamento, questi trattamenti non affrontano fattori patogeni nel tessuto dell'endometriosi come l'attività aromatasi locale, l'attività del recettore nucleare o la produzione di citochine. Il tipo di trattamento impiegato varia a seconda dei sintomi specifici della donna, della severità degli stessi, della localizzazione delle lesioni endometriosiche, degli obiettivi del trattamento e del desiderio di preservare la fertilità futura.⁹⁰

-FANS: la riduzione della formazione di prostaglandina da parte degli inibitori non selettivi di COX ha dimostrato di ridurre significativamente il dolore pelvico associato all'endometriosi.⁹¹ La somministrazione cronica di inibitori cox nonselettivi (ad esempio, ibuprofene, naprossene) è limitata a causa dei loro effetti collaterali gastrointestinali. La somministrazione a lungo termine di un inibitore selettivo di COX2 con effetti collaterali più lievi riduce significativamente il dolore pelvico cronico, ma il suo uso è stato limitato dall'aumento del rischio cardiovascolare⁹². È stato dimostrato che il tessuto endometrioso esprime COX-2 in quantità maggiori rispetto all'endometrio eutopico. Perciò, la terapia mirata ad abbassare i livelli di prostaglandine può giocare un ruolo importante nell'alleviare il dolore associato all'endometriosi.⁹³ I FANS sono spesso usati in prima linea in donne con dismenorrea primaria o dolore pelvico prima della conferma laparoscopica dell'endometriosi e in donne con dolore minimo o lieve associato ad endometriosi nota.⁹⁴

-I progestinici: sono spesso usati nel trattamento dell'endometriosi, sia in monoterapia che in combinazione con estrogeni.⁹⁵ E' noto che i progestinici antagonizzano gli effetti estrogenici sull'endometrio, provocando la decidualizzazione iniziale e la successiva atrofia endometriale. Possono essere somministrati in vari modi e includono: formulazioni orali, depot medroxyprogesterone acetato (DMPA), dispositivi di rilascio intrauterino (IUD) e i più recenti modulatori selettivi del recettore del progesterone (SPRM).⁶⁸ Sebbene la terapia basata su progestinici sia comunemente usata per trattare efficacemente i sintomi, c'è stato solo uno studio randomizzato controllato ben progettato che confronta l'effetto del placebo con il medrossiprogesterone acetato (MPA), 100 mg per via orale al giorno, somministrato per 6 mesi. In un secondo sguardo, alla laparoscopia, è stata notata una risoluzione parziale o totale degli impianti peritoneali nel 60% delle donne rispetto al 18% nel gruppo placebo. Inoltre, il dolore pelvico e la dischezia erano significativamente ridotti.⁹⁶ Gli effetti collaterali dell'MPA ad alte dosi includevano acne, edema, perdita di peso e sanguinamento mestruale irregolare. In pratica, MPA è prescritto a dosaggi che vanno da 20 a 100 mg al giorno. In alternativa, l'MPA può essere somministrato per via intramuscolare in forma depot con un dosaggio di 150 mg ogni 3 mesi. In forma depot, MPA può ritardare la ripresa delle mestruazioni normali e dell'ovulazione e non deve essere utilizzato in donne che contemplano una gravidanza imminente.⁹⁷

Il noretindrone acetato (NETA) è un sintetico 19-nortestosterone progestinico che è stato utilizzato nel trattamento dell'endometriosi. In uno studio, i ricercatori hanno somministrato un primo dosaggio orale di NETA, 5 mg al giorno, con aumenti di 2,5 mg al giorno fino a che è stata raggiunta l'amenorrea o un dosaggio massimo di 20 mg al giorno. Essi riscontrarono una riduzione di circa il 90% della dismenorrea e dolore pelvico.⁹⁸ Inoltre, NETA ha dimostrato di

essere efficace in combinazione con una terapia a lungo termine per l'endometriosi con agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH). In questo modo, NETA, 5 mg somministrato per via orale giornalmente, in combinazione con una terapia prolungata con agonisti del GnRH, determina una significativa riduzione dei sintomi, proteggendo inoltre dalla perdita ossea.⁹⁹

Il sistema intrauterino di rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS) è stato tradizionalmente utilizzato per la contraccezione e il sanguinamento uterino disfunzionale. Recentemente, il GNL-IUS, tuttavia, è stato utilizzato per il trattamento dell'endometriosi. Questo IUD rilascia levonorgestrel direttamente nell'endometrio ed è efficace per più di 5 anni. Uno studio osservazionale ha rivelato un miglioramento dei sintomi nei pazienti con endometriosi utilizzando LNG-IUS, che perdura fino a 30 mesi.¹⁰⁰ La percentuale di continuazione della terapia a 3 anni, tuttavia, era solo del 56%, principalmente a causa del sanguinamento intollerabile, del dolore persistente e dell'aumento di peso. Uno studio controllato randomizzato di confronto dell'LNG-IUS con la terapia con agonista del GnRH, ha dimostrato un miglioramento equivalente dei sintomi dolorosi, senza il concomitante ipoestrogenismo che accompagna il trattamento con gli agonisti del GnRH. Di conseguenza, questi recenti risultati rendono l'LNG-IUS un'opzione interessante nel trattamento delle donne con endometriosi.¹⁰¹

Una nuova opzione nel trattamento dell'endometriosi è stata l'uso di modulatori selettivi del recettore del progesterone (SPRMs). Questi sono ligandi del recettore del progesterone (molecole che legano e attivano o inattivano il recettore del progesterone) e hanno sia attività antagoniste che agoniste.¹⁰² Un comune SPRM, il mifepristone (RU486), è un farmaco abortivo che possiede prevalentemente attività antiprogestinica. È stato studiato anche in donne con endometriosi, ed è stato riscontrato che riduce il dolore e l'estensione pelvica di endometriosi se usato per 6 mesi a dosi orali di 50 mg al giorno.¹⁰³

Asoprisnil (J867) è un SPRM che induce atrofia endometriale ed amenorrea. Attualmente in studi di Fase III per il trattamento dei leiomiomi e dell'endometriosi, asoprisnil negli studi di fase II ha migliorato la dismenorrea e il dolore pelvico, mentre l'amenorrea era dose dipendente.

-Gli agonisti del GnRH: sono molto efficaci contro il dolore¹⁰⁴ ma sono associati ad effetti avversi ipoestrogenici frequenti e scarsamente tollerabili (ad esempio sintomi vaso-motori, ipotrofia genitale ed instabilità dell'umore) e ad una negativizzazione del bilancio del calcio con aumentato rischio di osteopenia, sebbene la perdita ossea sembri essere reversibile se il trattamento è limitato a pochi mesi. Inoltre, gli agonisti del GnRH sono i composti

farmacologici più costosi disponibili per il trattamento dell'endometriosi.⁶⁸ Per limitare gli effetti indesiderati soggettivi e metabolici, gli agonisti del GnRH possono essere combinati con una terapia “add-back”. Molte delle terapie ormonali sostitutive disponibili possono essere utilizzate come terapia aggiuntiva, incluso il tibolone (2,5 mg al giorno per via orale) o un progestinico osteo-protettore come il noretisterone acetato (5 mg al giorno per via orale), che sono stati utilizzati entrambi con successo.¹⁰⁵ Questa terapia aggiuntiva consente l'estensione indefinita del periodo di trattamento, ma aumenta ulteriormente i costi complessivi. L'uso di GnRH in associazione alla terapia aggiuntiva è suggerito solo in donne altamente selezionate che non rispondono ai progestinici o ad alto rischio chirurgico.⁴⁹

Un meccanismo recente e nuovo per produrre la soppressione della secrezione di gonadotropine ipofisarie, è la somministrazione di un antagonista GnRH. Il meccanismo d'azione farmacologico dell'antagonista del GnRH è completamente diverso da quello di un agonista del GnRH: invece di down-regulation e desensibilizzazione, avviene un blocco recettoriale competitivo dei recettori del GnRH sulla membrana cellulare della cellula gonadotropica. Senza alcuna attività agonistica intrinseca, questo agente sopprime l'FSH, l'LH e la successiva produzione di estrogeni, senza indurre l'effetto flare. Pur preservando la reattività della ghiandola pituitaria, la soppressione della secrezione di LH si verifica entro poche ore dalla prima dose dell'antagonista del GnRH.¹⁰⁶

-Gli inibitori dell'aromatasi (AI): agiscono diminuendo la concentrazione di E2.¹⁰⁷ Ci sono tre generazioni di AI. Anastrozolo e letrozolo appartengono alla terza generazione e sono attualmente usati per il trattamento di varie malattie sensibili all'estrogeno, compreso il tumore del seno. Questi AI sono potenti inibitori della conversione ovarica di estrogeni da precursori androgeni e sono stati studiati anche come trattamento sperimentale per l'endometriosi. Due revisioni sistematiche hanno studiato gli effetti degli AI sulla sintomatologia dolorosa nelle donne con endometriosi¹⁰⁸. In una recente review, Ferrero et al. hanno identificato 10 studi: cinque erano prospettici non comparativi, quattro erano RCT e uno era uno studio di preferenza del paziente.¹⁰⁹ Un totale di 183 pazienti sono stati trattati con letrozolo e 68 pazienti sono stati trattati con anastrozolo. La scoperta principale di questa revisione sistematica è stato che il trattamento con AI è efficace nel ridurre la gravità della sintomatologia dolorosa legata all'endometriosi e nel migliorare la qualità della vita dei pazienti. Inoltre, la combinazione di letrozolo con NETA ha migliorato l'incidenza di effetti negativi e di interruzione del trattamento. Infine, la somministrazione di AI, combinata con GnRH agonista per 6 mesi riduce

di più il rischio di ricorrenza di endometriosi dopo trattamento chirurgico rispetto al solo GnRH agonista.¹¹⁰

L'anastrozolo è stato il primo ad essere sperimentato per il trattamento dell'endometriosi nel 1998. Takayama et al. hanno somministrato anastrozolo per 9 mesi a una donna di 57 anni affetta da endometriosi grave dopo isterectomia e salpingooforectomia bilaterale.¹¹¹ Gli autori hanno dimostrato che la somministrazione di anastrozolo causa una significativa riduzione del dolore pelvico e della dimensione delle lesioni; questi risultati suggeriscono che gli AI possano essere utili nel trattamento dell'endometriosi.¹¹¹

-Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico è indicato dopo il fallimento della terapia empirica, fallimento o intolleranza alla terapia medica o per finalità di diagnosi e trattamento immediato. È inoltre indicato per la diagnosi e trattamento di una massa annessiale e per il trattamento dell'infertilità in alcuni pazienti. L'approccio chirurgico può essere conservativo, con trattamento dell'endometriosi, o definitivo, con isterectomia con o senza rimozione delle ovaie.⁶⁸ Nonostante gli ottimi risultati, questo tipo di trattamento non è privo di complicanze: fistole; perforazioni; stenosi; denervazione intestinale o vescicale, che nella maggior parte dei casi determina esiti funzionali temporanei, ma che in alcuni casi possono permanere. In ogni caso, i pazienti devono essere informati di questi rischi che talvolta sono difficili da valutare, poiché influenzati da numerose variabili, tra cui la gravità della malattia, il numero e la posizione dei noduli endometriosici, il grado di infiltrazione e l'esperienza chirurgica dell'operatore.¹¹² Poiché il metodo principale per la diagnosi di endometriosi è la laparoscopia, il trattamento chirurgico dell'endometriosi al momento della diagnosi è un'opzione interessante. Numerosi studi hanno esaminato la rimozione delle lesioni endometriosiche, sia attraverso escissione che ablazione. Sfortunatamente molti di questi studi sono non controllati o retrospettivi.⁶⁸ Tuttavia, un singolo studio controllato randomizzato che confronta l'ablazione laparoscopica di lesioni endometriosiche e l'ablazione laparoscopica del nervo uterino con laparoscopia diagnostica eseguita da sola, ha rivelato un significativo sollievo dai sintomi nel 63% delle donne nel gruppo di ablazione, rispetto al 23% nel gruppo di gestione in attesa.¹¹³ Sfortunatamente, la recidiva è comune dopo l'escissione chirurgica. Jones ha dimostrato una recidiva del dolore nel 74% dei pazienti in un tempo medio dopo l'intervento chirurgico di 73 mesi. Il tempo mediano di recidiva è stato di 20 mesi.¹¹⁴ Il metodo ottimale di ablazione dell'impianto endometriosico per il massimo sollievo dai sintomi è controverso. L'ablazione laser non sembra essere più efficace dell'ablazione elettrochirurgica convenzionale. Uno studio randomizzato controllato ha confrontato l'ablazione con l'escissione di lesioni endometriosiche in donne con endometriosi

di stadio I o II, ottenendo simili riduzioni nei punteggi di dolore a 6 mesi.¹¹⁵ Per la DIE, alcuni autori hanno sostenuto l'escissione chirurgica radicale, anche se mancano studi a riguardo.¹¹⁶ L'adesiolisi è pensata per poter efficacemente trattare la sintomatologia dolorosa nelle donne con endometriosi, ripristinando l'anatomia normale. Purtroppo, la maggior parte degli studi sono mal progettati e retrospettivi, e di conseguenza, un legame definitivo tra adesioni e pelvica il dolore non è chiaro.¹¹⁷ Ad esempio, uno studio randomizzato controllato non ha dimostrato alcun sollievo dal dolore generale facendo adesiolisi rispetto alla gestione in attesa. Tuttavia, in questo studio donne con gravi aderenze intestinali vascolarizzate dense hanno subito un sollievo dal dolore attraverso l'adesiolisi.¹¹⁸

In alcune donne, la resezione dei nervi presacrali che si trovano all'interno del triangolo interiliaco può fornire sollievo dal dolore pelvico cronico. I risultati di un recente studio controllato e randomizzato hanno rivelato un sollievo dal dolore molto più significativo a 12 mesi dopo l'intervento in donne trattate con neurectomia presacrale (PSN) ed escissione endometriosa, rispetto alla sola escissione endometriosa (86% contro 57%).¹¹⁹ Tuttavia, tutte queste donne avevano dolore mediano e una precedente metanalisi ha dimostrato una significativa diminuzione del dolore pelvico dopo PSN rispetto a quello che segue procedure più conservative, ma solo in soggetti con dolore mediano.¹¹⁸ Inoltre, la neurectomia può essere eseguita per via laparoscopica, ma è tecnicamente impegnativa. Per questi motivi, PSN viene utilizzata in modo limitato e non è raccomandata di routine nella gestione del dolore correlato all'endometriosi.¹²⁰

L'isterectomia con ovariectomia bilaterale è la terapia più efficace e definitiva per le donne con endometriosi che non desiderano mantenere la loro funzione riproduttiva.⁶⁸

Donne che rinunciano all'ovariectomia bilaterale durante l'isterectomia per endometriosi hanno un rischio sei volte maggiore di ricorrenza del dolore pelvico cronico (CPP) e un rischio otto volte maggiore di necessitare di ulteriori interventi chirurgici rispetto alle donne sottoposte a trattamento di ovariectomia bilaterale. Per questa ragione, l'isterectomia da sola non ha alcun ruolo nel trattamento del CPP secondario all'endometriosi.¹²¹ Nonostante la sua efficacia nel trattamento dell'endometriosi, le limitazioni dell'isterectomia associata all'ovariectomia bilaterale includono i rischi chirurgici, la recidiva del dolore e gli effetti di ipoestrogenismo. Tra le donne sottoposte a isterectomia e ovariectomia bilaterale per CPP, il 10% ha presentato recidive dei sintomi e il 3,7% ha necessitato di un ulteriore intervento chirurgico pelvico. Di conseguenza, un gruppo di ginecologi esperti negli Stati Uniti ha affermato che l'isterectomia con ovariectomia bilaterale dovrebbe essere riservata per le donne con endometriosi sintomatica

che hanno completato la maternità e riconoscono il rischio di ipoestrogenismo prematuro, inclusi osteoporosi e diminuzione della libido.¹²²

Le tecniche per rimuovere un nodulo endometrioso dal retto o dal retto-sigma includono la rasatura del nodulo senza entrare nella mucosa intestinale, la resezione discoide o la resezione segmentale. La scelta della procedura chirurgica deve essere personalizzata in base all'estensione anatomica della malattia e ai sintomi del paziente, evitando procedure non necessarie. È suggerito che le donne con un'occlusione intestinale >50% o più lunga di 2-3 cm dovrebbero essere trattate attraverso resezione intestinale elettiva, mentre tutte le altre donne dovrebbe essere sottoposte ad escissione del nodulo.¹²³ E' importante tenere presente che più basso è il livello di resezione intestinale, più difficile è ottenere un'anastomosi priva di tensioni e ben vascolarizzata. Pertanto, la resezione rettale bassa e ultra-bassa, con una distanza dal margine anale rispettivamente inferiore a 6 cm o 4 cm, sono associate ad un rischio più elevato di complicanze. Complessivamente, una colostomia protettiva è necessaria nel 10-14% delle donne sottoposte a chirurgia intestinale per lesioni endometriosiche profonde.¹²⁴ La resezione intestinale segmentaria è efficace nel ridurre la dismenorrea, la dispareunia e la dischezia ad un anno di follow-up in più del 90% delle donne. Tuttavia, il trattamento dell'endometriosi profonda con resezione intestinale è associato ad un rischio complessivo di complicanze del 22%, con un'incidenza di complicanze maggiori dell'11%, tra cui perdita anastomotica, fistola rettovaginale e grave ostruzione intestinale. Una procedura ripetuta entro 5 anni dalla chirurgia primaria, a causa di recidiva del dolore, è stata segnalata in circa una donna su 5 (19%) sottoposta a resezione intestinale.¹²⁵ In confronto, in donne che hanno subito la rimozione di un nodulo rettovaginale con la tecnica di rasatura, è stata riportata una minore incidenza di complicanze: perforazione rettale nell'1,4%, immediatamente riparata senza sequele in tutti i casi; lesione ureterale nello 0,8%; ritenzione urinaria transitoria nello 0,8%; e perdita di sangue > 300 ml nello 0,2%.¹²⁶

L'ureterolisi è adeguata per il trattamento dell'endometriosi ureterale in molti pazienti.¹²⁷ Tuttavia, in caso di idroureteronefrosi con localizzazione intrinseca della malattia è necessaria una resezione ureterale. Secondo una revisione che ha valutato 143 donne trattate urgentemente per endometriosi ureterale mediante ureterolisi (176 donne), anastomosi ureterale (28 donne) e ureteroneocistotomia (39 donne), il tasso complessivo di complicanze maggiori è stato del 9%, comprese fistole ureterali o ureterovaginali e stenosi persistente/ricorrente.¹¹²

La resezione segmentale della vescica rappresenta il trattamento standard per l'endometriosi vescicale. In una serie di 69 pazienti (21 con cistectomia parziale, 24 con resezione del nodulo senza invasione della vescica e 24 con coagulazione e ablazione del nodulo vescicale) il 92,7%

delle donne era asintomatica o ha riportato un miglioramento dei sintomi a un follow-up mediano di 60 mesi e non sono state osservate complicanze intraoperatorie.¹²⁸

3. Trattamento dell'infertilità associata all'endometriosi e tecniche di procreazione medicalmente assistita

Il trattamento dell'infertilità associata all'endometriosi si è basato su tre modalità: trattamento medico, chirurgia e riproduzione assistita.

-Cure mediche

Il trattamento medico dell'infertilità associata all'endometriosi ha seguito due strategie: soppressione della crescita del follicolo con l'obiettivo di indurre l'amenorrea e quindi sopprimere lo sviluppo e la crescita delle lesioni endometriosiche con l'obiettivo di aumentare la fertilità successiva; e stimolazione della crescita follicolare e dell'ovulazione. La soppressione dell'ovulazione con agonisti ormonali che rilasciano gonadotropina, progestine, danazolo o contraccettivi orali ha dimostrato di non migliorare la fertilità nelle donne con endometriosi; infatti, tali trattamenti sembrano piuttosto posticipare la gravidanza e implicare effetti collaterali.¹²⁹ Per la stimolazione della crescita follicolare e dell'ovulazione, il citrato di clomifene è stato più comunemente prescritto, da solo o in combinazione con gonadotropine. Più recentemente, gli inibitori dell'aromatasi sono stati utilizzati anche per la stimolazione del follicolo.¹³⁰ Tuttavia, questi studi hanno più spesso testato combinazioni di vari trattamenti, e quindi l'efficacia della stimolazione ovarica isolata da altre procedure nell'infertilità associata all'endometriosi rimane da documentare.

-Chirurgia

La chirurgia ha precedentemente svolto un ruolo importante nel trattamento dell'infertilità associata all'endometriosi. Quando si considera l'efficacia del trattamento chirurgico, devono essere presi in considerazione lo stadio della malattia (minimo / lieve, moderato / grave ed endometriomi) e gli esiti rispetto alle modalità di trattamento alternative.

Nell'endometriosi minima /lieve senza anatomia dirompente, l'obiettivo della chirurgia è distruggere o rimuovere tutti o la maggior parte degli impianti endometriotici. In tali donne, due meta-analisi pubblicate nel 2014 hanno concluso che la rimozione o la distruzione dell'endometriosi migliora la fertilità. In uno degli studi, riassumendo i dati di due studi

randomizzati, il tasso di gravidanza clinica è migliorato di un rapporto di rischio di 1,44, 95% CI 1,24-1,6¹³¹, mentre l'altro studio ha riportato un aumento del rapporto di probabilità per un parto vivo, odds ratio 1.94, 95% CI 1.20–3.16 . Queste meta-analisi sono state dominate da un grande studio multicentrico canadese, in cui il tasso di fecondità mensile e la probabilità cumulativa di 36 settimane di avere una gravidanza sono aumentati rispettivamente dal 2,4% al 17,7%, dopo la laparoscopia diagnostica al 4,7% e al 30,7% dopo la chirurgia laparoscopica.¹⁰² Sebbene questi risultati indichino una superiorità della chirurgia laparoscopica rispetto alla laparoscopia diagnostica, ci si può chiedere se una probabilità cumulativa del 30% di rimanere incinta durante 36 settimane giustifica il trattamento chirurgico, quando un singolo tentativo di fecondazione in vitro avrà di solito un tasso di successo simile. Tuttavia, si dovrebbe anche considerare l'età del paziente, i costi e il rimborso, quando si raccomandano alternative terapeutiche.

Nell'endometriosi moderata /grave, l'obiettivo della chirurgia è ripristinare la normale anatomia del bacino e rimuovere grandi endometriomi. Sfortunatamente, non ci sono studi controllati randomizzati sull'effetto della chirurgia nelle donne con infertilità associata all'endometriosi moderata / grave rispetto al medico o nessun trattamento, e gli studi osservazionali sono spesso difettosi non regolandosi per possibili fattori confondenti.¹³² Una meta-analisi storica su studi osservazionali ha suggerito che la chirurgia laparoscopica era superiore al trattamento medico o nessun trattamento in endometriosi, ma lo stadio della malattia non è stato riportato in molti degli studi inclusi in quel documento.¹⁰²

Il beneficio del trattamento medico prima o dopo l'intervento chirurgico è incerto. In teoria, la soppressione dell'endometriosi prima dell'intervento chirurgico può ridurre l'infiammazione e aiutare la rimozione delle lesioni, ma può anche rendere invisibili i focolai minori. La soppressione ormonale postoperatoria può prevenire il ripetersi dell'endometriosi; tuttavia, né il trattamento medico preoperatorio né quello postoperatorio sembrano avere alcun effetto clinico complessivo nelle revisioni sistematiche.¹³³

L'escissione degli endometriomi nelle donne sterili è stata controversa, dato il rischio di danni alla riserva ovarica. In termini di effetto clinico, le revisioni sistematiche non riescono a identificare i benefici della chirurgia dell'endometrioma, né l'aspirazione né la cistectomia, sull'esito della fecondazione in vitro.¹³⁴

3.1 Tecniche di riproduzione medicalmente assistita

In generale, l'iperstimolazione ovarica controllata (COH), il recupero degli ovocite, la fecondazione in vitro e la crioconservazione embrionale sono le tecniche più consolidate. Il COH come tecnica che ostacola l'infertilità contribuisce allo sviluppo dei follicoli e aumenta notevolmente i livelli plasmatici di estradiolo. L'endometriosi dipende dagli estrogeni e il numero di eventi ovulatori è stato segnalato per svolgere un ruolo importante nella formazione di endometriomi ovarico. I fattori che esercitano un effetto positivo nel successo della fecondazione in vitro includono la giovane età, la storia della precedente nascita / gravidanza, la breve durata dell'infertilità e dell'infertilità attribuita a fattori sconosciuti ma che presenta comunque un buon potenziale prognostico.¹³⁵

-IPERSTIMOLAZIONE OVARICA (COH) E FERTILIZZAZIONE IN VITRO

L'iperstimolazione ovarica è una parte essenziale del trattamento di fecondazione in vitro. L'obiettivo è quello di ottenere numerosi ovociti maturi così da incrementare le possibilità di ottenere un adeguato numero di embrioni per il transfer intrauterino. Ciò si ottiene attraverso la somministrazione sottocutanea o intramuscolare di agonisti o antagonisti dell'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH) al fine di sopprimere temporaneamente la secrezione di FSH ed LH da parte dell'ipofisi, facendo sì che venga a mancare il picco "precoce" di LH che normalmente stimola l'ovulazione. Esso verrà poi compensato dalla somministrazione di prodotti a base di hCG (ricombinanti). L'induzione dell'ovulazione è solitamente seguita da rapporti sessuali, ma fa spesso parte di altre terapie come l'inseminazione intrauterina o la FIVET.¹³⁶ Nonostante la stimolazione ovarica sia una tecnica ormai approvata e sicura, può talora complicarsi a causa dell'insorgenza di una rara ma temibile complicanza: la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS).¹³⁷ Quest'ultima si caratterizza per un aumento del volume ovarico, emocoagulazione, ipercoagulabilità ed alterazione degli elettroliti, che a volte necessitano di un ricovero. Esistono comunque valide strategie preventive rappresentate dalla scelta ottimale del dosaggio di gonadotropina e dall'eventuale sostituzione di quest'ultima con GnRH analogo, al fine di facilitare la maturazione dell'ovocita.¹³⁸ Molteplici studi randomizzati controllati hanno dimostrato che l'induzione dell'ovulazione e la superovulazione, sia con che senza inseminazione intrauterina (IUI), aumentano i tassi di fertilità nei pazienti senza distorsioni anatomiche.¹³⁹ Tali studi però, si sono concentrati su pazienti con endometriosi minimo-lieve. Mancano quindi dati per pazienti con endometriosi più avanzata.¹⁴⁰

-La fecondazione in vitro è attualmente il trattamento più efficace dell'infertilità associata all'endometriosi. Questa tecnica può essere utilizzata per trattare l'infertilità dovuta ad

oligospermia, presenza di anticorpi anti-spermatozoo, disfunzione tubarica o endometriosi, così come in caso di infertilità ad eziologia sconosciuta. La tecnica consiste di diverse fasi:

- **Iperstimolazione ovarica;**
- **Recupero degli ovociti:** circa 34 h dopo la somministrazione dell'hCG, gli ovociti vengono recuperati tramite puntura diretta del follicolo, solitamente per via transvaginale sotto guida ecografica o, meno frequentemente, per via laparoscopica;
- **Fertilizzazione:** inseminazione in vitro degli ovociti messi a coltura assieme agli spermatozoi accuratamente selezionati (FIVET) o iniezione diretta degli spermatozoi all'interno del citoplasma ovocitario (ICSI);
- **Coltura Embrionaria:** dopo che gli spermatozoi vengono aggiunti, gli ovociti vengono posti in coltura per circa 2-5 giorni;
- **Trasferimento dell'embrione:** soltanto 1 o qualcuno degli embrioni ottenuti vengono trasferiti nella cavità uterina, per minimizzare la probabilità di una gravidanza multipla, il più grave rischio della fertilizzazione in vitro. Il numero di embrioni trasferiti è stabilito in base all'età della donna e alla probabilità di risposta alla fertilizzazione in vitro. Alcuni embrioni o tutti (in particolare se la donna è ad alto rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica) possono essere congelati in azoto liquido per essere trasferiti in un ciclo successivo. Vi è una tendenza crescente a collocare un solo embrione a ogni trasferimento e a congelare gli embrioni rimanenti da utilizzare nei cicli successivi se la gravidanza non risulta.

La Society of Assisted Reproductive Technology ha riferito che nel 2009 sono stati segnalati oltre 1400 nati vivi da 5600 cicli di fecondazione in vitro in pazienti con endometriosi. Tuttavia, quando si confrontano i dati sull'efficacia della fecondazione in vitro per pazienti con endometriosi rispetto a pazienti con altre cause di infertilità, c'è ancora controversia.¹⁴¹

Le donne a cui è stata diagnosticata l'endometriosi hanno maggiori probabilità di avere una scarsa riserva ovarica; tuttavia, la loro possibilità di concepire con la fecondazione in vitro / ICSI è simile a quella osservata nei pazienti senza endometriosi e con una riserva ovarica comparabile.¹⁴²

Diversi studi pubblicati descrivono un'associazione negativa tra endometriosi ed esito della fecondazione in vitro. Coccia et al¹⁴³ ha stabilito che il tasso di successo della fecondazione in vitro è inversamente correlato con l'endometriosi stadio III/IV. Questa associazione negativa è

stata esposta anche da Cohen et al, con il suggerimento aggiuntivo dell'amministrazione GnRH prima della fecondazione in vitro per migliorare il risultato finale. La limitata efficacia della fecondazione in vitro nell'endometriosi è stata supportata anche da altri autori. Pallacks et al¹⁴⁴, affermano che l'endometriosi riduce la possibilità di concepire, anche dopo la fecondazione in vitro/ ICSI, inoltre la chirurgia per gli endometriomi da sola non migliora la fecondazione in vitro.

La gestione dell'infertilità legata all'endometriosi rimane una questione controversa, pertanto, si consiglia ai medici di prendere una decisione in seguito ad un'analisi approfondita, adattando adeguatamente le loro conoscenze scientifiche e la loro esperienza in congruenza con le esigenze individuali dei pazienti.

4.Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è quello di comparare l'efficacia tra l'ecografia bidimensionale (2D-TVS) e il conteggio tridimensionale automatizzato dei volumi (SonoAVC) nella conta dei follicoli ovarici in pazienti con endometriomi di elevate dimensioni sottoposte a cicli di fecondazione in vitro (IVF).

5. Materiali e metodi

Questo studio prospettico ha incluso pazienti con endometrioma ovarico con diametro maggiore $\geq 5\text{cm}$, sottoposte a fecondazione in vitro. I criteri di esclusione per lo studio sono stati: precedente ovariectomia unilaterale, insufficienza ovarica prematura e ciste ovarica non-endometriosa.

Gli esami sono stati effettuati utilizzando una macchina Voluson E10 equipaggiata con trasduttori transvaginali (GE Medical System, Zipf, Austria). Il numero e il diametro medio dei follicoli è stato misurato manualmente utilizzando l'ecografia 2D. Successivamente sono stati acquisiti ed analizzati i dati 3D utilizzando Sono-AVC (figura 2-4). Sono state considerate nell'analisi solo le ovaie con endometrioma con diametro maggiore $\geq 5\text{cm}$.

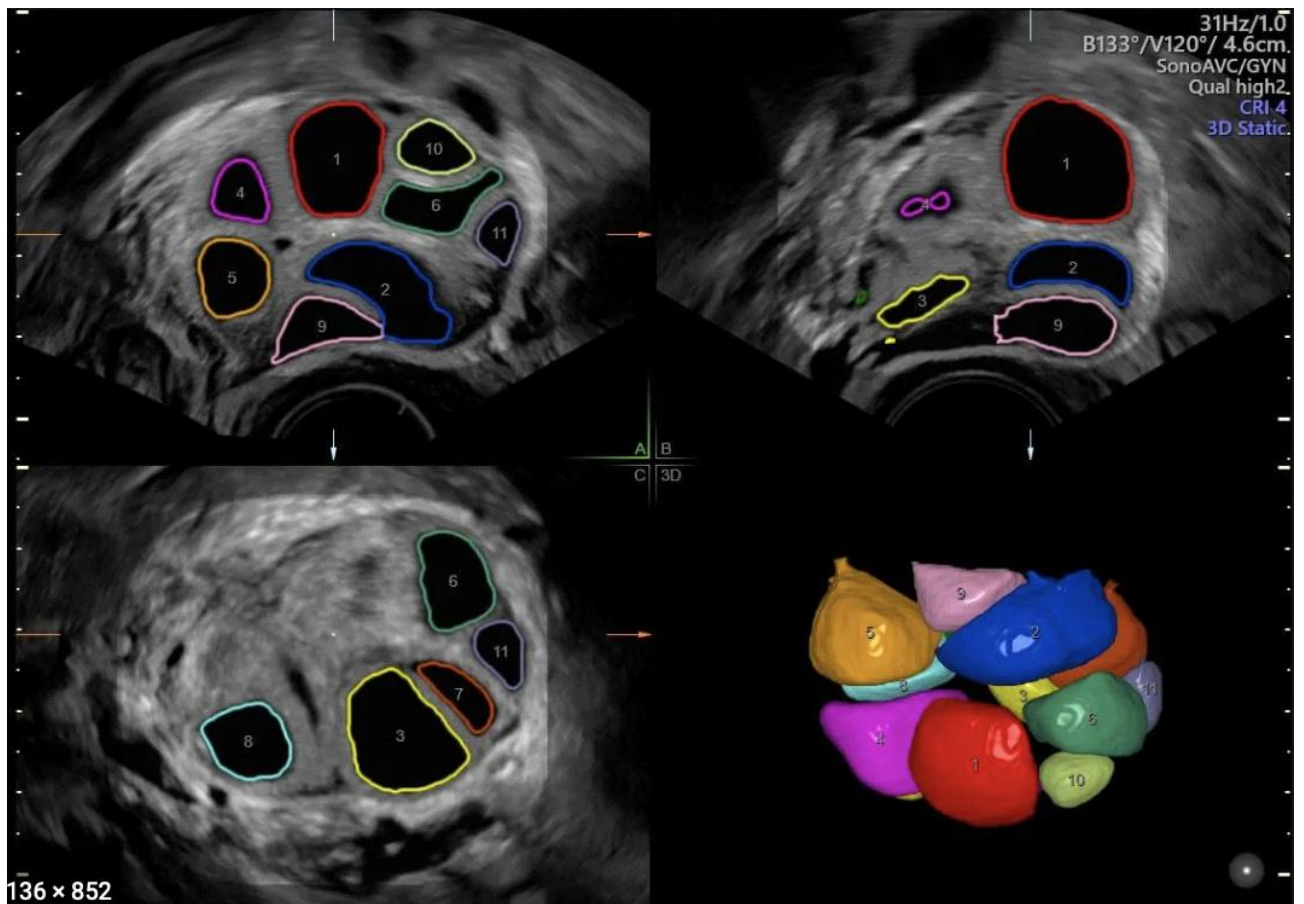


Figura 2. SonoAVC che mostra follicoli ovarici multipli in un ovaio normale.

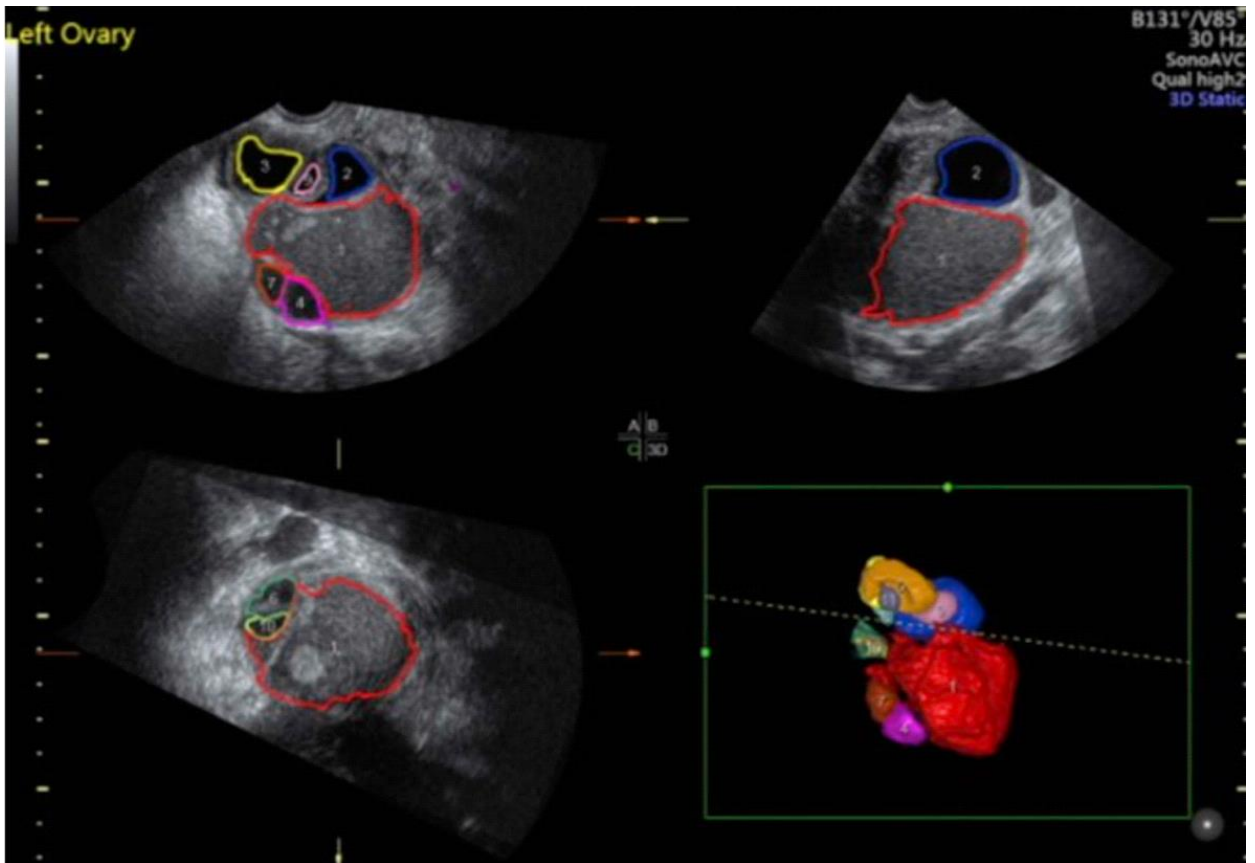


Figura 4. Endometrioma con tipica ecogenicità a vetro smerigliato. SonoAVC che dimostra follicoli multipli durante stimolazione ovarica.

6. Risultati

Caratteristiche anamnestico-demografiche

Nello studio sono state incluse in totale 105 pazienti, in cura presso il reparto di Ostetricia e Ginecologia dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova; di queste sono state analizzate in totale 103 ovaie.

L'età media delle pazienti è di 35,4 anni; il BMI è di 24,7 kg/ m²; 96 pazienti sono di razza caucasica (91,4%) , 6 pazienti sono di razza africana (5,7%) e 3 di razza asiatica (2,85%).

Le pazienti con precedente gravidanza a termine sono 33 (31,4%).

Le pazienti con precedente intervento chirurgico per endometriosi sono 48 (45,7%).

Le pazienti con concomitante presenza di noduli di endometriosi profonda sono 64 (60,9%).

Le pazienti sottoposte a precedente terapia ormonale sono 87 (82,8%), i farmaci somministrati sono:

- Pillola estroprogestinica (52,87% delle pazienti)
- Anello vaginale (5,74%)
- Desogestrel (5,74%)
- Noretidrone acetato (18,4%)
- Dienogest (10,34%)
- Etonogestrel (3,44%)
- Device intrauterino (2,3%)
- Analogo del GnRH (1,15%)

	N = 105
Age (years; mean ± SD)	35.4 ± 6.0
Body mass index (kg/m²; mean ± SD)	24.7 ± 3.2
Race (n, %)	
• Caucasian	96 (91.4%)
• African	6 (5,7%)
• Asiatic	3 (2,85%)
Previous live birth (n, %)	33 (31,4%)
Previous surgery for endometriosis (n, %)	48 (45,7%)
Concomitant deep endometriosis nodules (n, %)	64 (60,9%)
Previous use of hormonal therapies (n, %)	87 (82,8%)
- oral estroprogestin pill	46 (52,87%)
- contraceptive vaginal ring	5 (5,74%)
- desogestrel	5 (5,74%)
- norethindrone acetate	16 (18,4%)
- dienogest	9 (10,34)
- etonogestrel-releasing implant	3 (3,44%)
- levonorgestrel-releasing intrauterine device	2 (2,3%)
- gonadotropin-releasing hormone analogue	1 (1,15%)

Il diametro medio (\pm SD) dell'endometrioma piú grande analizzato è di 7.2 (\pm 1.3) cm; in 23 pazienti (22.3%) sono stati riscontrati altri endometriomi con un diametro inferiore:

- nello stesso ovaio in 8 pazienti
- nell'ovaio controlaterale in 13 pazienti
- in entrambe le ovaie in 2 pazienti

La conta follicolare media per ovaio è stata significativamente inferiore nella misurazione manuale (2D-TVS) rispetto a quella con SonoAVC ($p < 0.001$).

Non sono state riscontrate differenze significative in:

- numero di follicoli con diametro medio ≥ 17 mm misurato con 2D-TVS e con SonoAVC. SonoAVC ha identificato un numero significativamente maggiore di follicoli con diametro medio ≥ 9 mm ($p=0.006$) e ≥ 13 mm ($p=0.041$) rispetto a 2D-TVS.
- diametro del follicolo dominante misurato manualmente o tramite SonoAVC ($p=0.893$).

C'è stata una buona correlazione tra il numero di oociti recuperati e il numero di follicoli rilevati con 2D-TVS (indice di correlazione di Pearson, 0.807) e con SonoAVC (0.893).

7. Conclusioni

Quando è presente un endometrioma di grandi dimensioni la SonoAVC può migliorare la rilevazione di follicoli con diametro <17mm.

8. Bibliografia

- (1) Plotogea, M.; Ionescu, S.; Antonovici, M. Endometriosis Still a Challenge. *J. Med. Life* **2014**, *7* (3), 349–357.
- (2) Kennedy, S.; Bergqvist, A.; Chapron, C.; D’Hooghe, T.; Dunselman, G.; Greb, R.; Hummelshoj, L.; Prentice, A.; Saridogan, E.; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **2005**, *20* (10), 2698–2704. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei135>.
- (3) Rock, J. A.; Markham, S. M. Pathogenesis of Endometriosis. *Lancet Lond. Engl.* **1992**, *340* (8830), 1264–1267. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92959-j](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92959-j).
- (4) Giudice, L. C.; Kao, L. C. Endometriosis. *Lancet Lond. Engl.* **2004**, *364* (9447), 1789–1799. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17403-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17403-5).
- (5) Carter, J. E. Surgical Treatment for Chronic Pelvic Pain. *JSLs* **1998**, *2* (2), 129–139.
- (6) Berkley, K. J.; Rapkin, A. J.; Papka, R. E. The Pains of Endometriosis. *Science* **2005**, *308* (5728), 1587–1589. <https://doi.org/10.1126/science.1111445>.
- (7) Mahmood, T. A.; Templeton, A. Prevalence and Genesis of Endometriosis. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **1991**, *6* (4), 544–549. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137377>.
- (8) Balasch, J.; Creus, M.; Fábregues, F.; Carmona, F.; Ordi, J.; Martínez-Román, S.; Vanrell, J. A. Visible and Non-Visible Endometriosis at Laparoscopy in Fertile and Infertile Women and in Patients with Chronic Pelvic Pain: A Prospective Study. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **1996**, *11* (2), 387–391. <https://doi.org/10.1093/humrep/11.2.387>.
- (9) Fukunaga, M. Uterus-like Mass in the Uterine Cervix: Superficial Cervical Endometriosis with Florid Smooth Muscle Metaplasia? *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* **2001**, *438* (3), 302–305. <https://doi.org/10.1007/s004280000299>.
- (10) Birnbaum Linda S; Cummings Audrey M. Dioxins and Endometriosis: A Plausible Hypothesis. *Environ. Health Perspect.* **2002**, *110* (1), 15–21. <https://doi.org/10.1289/ehp.0211015>.
- (11) Crain, D. A.; Janssen, S. J.; Edwards, T. M.; Heindel, J.; Ho, S.; Hunt, P.; Iguchi, T.; Juul, A.; McLachlan, J. A.; Schwartz, J.; Skakkebaek, N.; Soto, A. M.; Swan, S.; Walker, C.; Woodruff, T. K.; Woodruff, T. J.; Giudice, L. C.; Guillette, L. J. Female Reproductive Disorders: The Roles of Endocrine-Disrupting Compounds and Developmental Timing. *Fertil. Steril.* **2008**, *90* (4), 911–940. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.067>.
- (12) Halme, J.; Hammond, M. G.; Hulka, J. F.; Raj, S. G.; Talbert, L. M. Retrograde Menstruation in Healthy Women and in Patients with Endometriosis. *Obstet. Gynecol.* **1984**, *64* (2), 151–154.
- (13) Sanfilippo, J. S.; Wakim, N. G.; Schikler, K. N.; Yussman, M. A. Endometriosis in Association with Uterine Anomaly. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1986**, *154* (1), 39–43. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90389-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90389-3).

- (14) Sasson, I. E.; Taylor, H. S. Stem Cells and the Pathogenesis of Endometriosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2008**, *1127*, 106–115. <https://doi.org/10.1196/annals.1434.014>.
- (15) Amalinei, C.; Păvăleanu, I.; Lozneau, L.; Balan, R.; Giușcă, S.-E.; Căruntu, I.-D. Endometriosis — Insights into a Multifaceted Entity. *Folia Histochem. Cytobiol.* **2018**, *56* (2), 61–82. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2018.0013>.
- (16) Sampson, J. A. Metastatic or Embolic Endometriosis, Due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am. J. Pathol.* **1927**, *3* (2), 93-110.43.
- (17) Bulun, S. E.; Monsavais, D.; Pavone, M. E.; Dyson, M.; Xue, Q.; Attar, E.; Tokunaga, H.; Su, E. J. Role of Estrogen Receptor- β in Endometriosis. *Semin. Reprod. Med.* **2012**, *30* (1), 39–45. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299596>.
- (18) Kitawaki, J.; Kado, N.; Ishihara, H.; Koshiha, H.; Kitaoka, Y.; Honjo, H. Endometriosis: The Pathophysiology as an Estrogen-Dependent Disease. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2002**, *83* (1–5), 149–155. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(02\)00260-1](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(02)00260-1).
- (19) de Joliniere, J.; Validire, P.; Canis, M.; Doussau, M.; Levardon, M.; Gogusev, J. Human Endometriosis-Derived Permanent Cell Line (FbEM-1): Establishment and Characterization. *Hum. Reprod. Update* **1997**, *3* (2), 117–123. <https://doi.org/10.1093/humupd/3.2.117>.
- (20) Burney, R. O.; Talbi, S.; Hamilton, A. E.; Vo, K. C.; Nyegaard, M.; Nezhat, C. R.; Lessey, B. A.; Giudice, L. C. Gene Expression Analysis of Endometrium Reveals Progesterone Resistance and Candidate Susceptibility Genes in Women with Endometriosis. *Endocrinology* **2007**, *148* (8), 3814–3826. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1692>.
- (21) Noble, L. S.; Takayama, K.; Zeitoun, K. M.; Putman, J. M.; Johns, D. A.; Hinshelwood, M. M.; Agarwal, V. R.; Zhao, Y.; Carr, B. R.; Bulun, S. E. Prostaglandin E2 Stimulates Aromatase Expression in Endometriosis-Derived Stromal Cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1997**, *82* (2), 600–606. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.2.3783>.
- (22) Tosti, C.; Pinzauti, S.; Santulli, P.; Chapron, C.; Petraglia, F. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod. Sci.* **2015**, *22* (9), 1053–1059. <https://doi.org/10.1177/1933719115592713>.
- (23) Seli, E.; Berkkanoglu, M.; Arici, A. Pathogenesis of Endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* **2003**, *30* (1), 41–61. [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(02\)00052-9](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(02)00052-9).
- (24) Haney, A. F. The Pathogenesis and Aetiology of Endometriosis. In *Modern Approaches to Endometriosis*; Thomas, E. J., Rock, J. A., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, 1991; pp 3–19. https://doi.org/10.1007/978-94-011-3864-2_1.
- (25) Braun, D. P.; Muriana, A.; Gebel, H.; Rotman, C.; Rana, N.; Dmowski, W. P. Monocyte-Mediated Enhancement of Endometrial Cell Proliferation in Women with Endometriosis * †. *Fertil. Steril.* **1994**, *61* (1), 78–84. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56456-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56456-5).
- (26) Uğur, M.; Turan, C.; Mungan, T.; Kuşçu, E.; Senöz, S.; Ağış, H. T.; Gökmen, O. Endometriosis in Association with Müllerian Anomalies. *Gynecol. Obstet. Invest.* **1995**, *40* (4), 261–264. <https://doi.org/10.1159/000292349>.

- (27) Defrère, S.; Lousse, J. C.; González-Ramos, R.; Colette, S.; Donnez, J.; Van Langendonck, A. Potential Involvement of Iron in the Pathogenesis of Peritoneal Endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* **2008**, *14* (7), 377–385. <https://doi.org/10.1093/molehr/gan033>.
- (28) Ngô, C.; Chéreau, C.; Nicco, C.; Weill, B.; Chapron, C.; Batteux, F. Reactive Oxygen Species Controls Endometriosis Progression. *Am. J. Pathol.* **2009**, *175* (1), 225–234. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080804>.
- (29) Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased | Human Reproduction | Oxford Academic <https://academic.oup.com/humrep/article/30/1/49/683826> (accessed Jan 21, 2021).
- (30) Banu, S. K.; Lee, J.; Speights, V. O.; Starzinski-Powitz, A.; Arosh, J. A. Selective Inhibition of Prostaglandin E2 Receptors EP2 and EP4 Induces Apoptosis of Human Endometriotic Cells through Suppression of ERK1/2, AKT, NFkappaB, and Beta-Catenin Pathways and Activation of Intrinsic Apoptotic Mechanisms. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* **2009**, *23* (8), 1291–1305. <https://doi.org/10.1210/me.2009-0017>.
- (31) Agic, A.; Djalali, S.; Diedrich, K.; Hornung, D. Apoptosis in Endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* **2009**, *68* (4), 217–223. <https://doi.org/10.1159/000235871>.
- (32) Gebel, H. M.; Braun, D. P.; Tambur, A.; Frame, D.; Rana, N.; Dmowski, W. P. Spontaneous Apoptosis of Endometrial Tissue Is Impaired in Women with Endometriosis. *Fertil. Steril.* **1998**, *69* (6), 1042–1047. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00073-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00073-9).
- (33) Maas, J. W.; Le Noble, F. A.; Dunselman, G. A.; de Goeij, A. F.; Struyker Boudier, H. A.; Evers, J. L. The Chick Embryo Chorioallantoic Membrane as a Model to Investigate the Angiogenic Properties of Human Endometrium. *Gynecol. Obstet. Invest.* **1999**, *48* (2), 108–112. <https://doi.org/10.1159/000010150>.
- (34) Griffioen, A. W.; Molema, G. Angiogenesis: Potentials for Pharmacologic Intervention in the Treatment of Cancer, Cardiovascular Diseases, and Chronic Inflammation. *Pharmacol. Rev.* **2000**, *52* (2), 237–268.
- (35) Stephen Charnock-Jones, D.; Sharkey, A. M.; Rajput-Williams, J.; Burch, D.; Paul Schofield, J.; Fountain, S. A.; Boocock, C. A.; Smith, S. K. Identification and Localization of Alternately Spliced MRNAs for Vascular Endothelial Growth Factor in Human Uterus and Estrogen Regulation in Endometrial Carcinoma Cell Lines. *Biol. Reprod.* **1993**, *48* (5), 1120–1128. <https://doi.org/10.1095/biolreprod48.5.1120>.
- (36) Morotti, M.; Vincent, K.; Brawn, J.; Zondervan, K. T.; Becker, C. M. Peripheral Changes in Endometriosis-Associated Pain. *Hum. Reprod. Update* **2014**, *20* (5), 717–736. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu021>.
- (37) Asante, A.; Taylor, R. N. Endometriosis: The Role of Neuroangiogenesis. *Annu. Rev. Physiol.* **2011**, *73* (1), 163–182. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142158>.
- (38) Acosta, A. A.; Buttram, V. C.; Besch, P. K.; Malinak, L. R.; Franklin, R. R.; Vanderheyden, J. D. A Proposed Classification of Pelvic Endometriosis. *Obstet. Gynecol.* **1973**, *42* (1), 19–25.
- (39) Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis: 1996. *Fertil. Steril.* **1997**, *67* (5), 817–821. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81391-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81391-x).

- (40) Haas, D.; Shebl, O.; Shamiyeh, A.; Oppelt, P. The RASRM Score and the Enzian Classification for Endometriosis: Their Strengths and Weaknesses. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2013**, *92* (1), 3–7. <https://doi.org/10.1111/aogs.12026>.
- (41) Tuttlies, F.; Keckstein, J.; Ulrich, U.; Possover, M.; Schweppe, K. W.; Wustlich, M.; Buchweitz, O.; Greb, R.; Kandolf, O.; Mangold, R.; Masetti, W.; Neis, K.; Rauter, G.; Reeka, N.; Richter, O.; Schindler, A. E.; Sillem, M.; Terruhn, V.; Tinneberg, H. R. [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl. Gynakol.* **2005**, *127* (5), 275–281. <https://doi.org/10.1055/s-2005-836904>.
- (42) Adamson, G. D.; Pasta, D. J. Endometriosis Fertility Index: The New, Validated Endometriosis Staging System. *Fertil. Steril.* **2010**, *94* (5), 1609–1615. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.035>.
- (43) Stratton, P.; Berkley, K. J. Chronic Pelvic Pain and Endometriosis: Translational Evidence of the Relationship and Implications. *Hum. Reprod. Update* **2011**, *17* (3), 327–346. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq050>.
- (44) Chapron, C.; Fauconnier, A.; Dubuisson, J.-B.; Barakat, H.; Vieira, M.; Bréart, G. Deep Infiltrating Endometriosis: Relation between Severity of Dysmenorrhoea and Extent of Disease. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **2003**, *18* (4), 760–766. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg152>.
- (45) Morotti, M.; Vincent, K.; Becker, C. M. Mechanisms of Pain in Endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2017**, *209*, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.497>.
- (46) Murphy, A. A. Clinical Aspects of Endometriosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2002**, *955* (1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02760.x>.
- (47) Ferrero, S.; Esposito, F.; Abbamonte, L. H.; Anserini, P.; Remorgida, V.; Ragni, N. Quality of Sex Life in Women with Endometriosis and Deep Dyspareunia. *Fertil. Steril.* **2005**, *83* (3), 573–579. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.973>.
- (48) L, F.; S, B.; L, B.; G, D. N.; F, P. Pain Symptoms Associated with Endometriosis. *Obstet. Gynecol.* **1992**, *79* (5 (Pt 1)), 767–769.
- (49) Vercellini, P.; Trespidi, L.; Giorgi, O. D.; Cortesi, I.; Parazzini, F.; Crosignani, P. G. Endometriosis and Pelvic Pain: Relation to Disease Stage and Localization *. *Fertil. Steril.* **1996**, *65* (2), 299–304. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58089-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58089-3).
- (50) Azzena, A.; Litta, P.; Ferrara, A.; Perin, D.; Brotto, M.; Chiarelli, S.; Sandei, F. Rectosigmoid Endometriosis: Diagnosis and Surgical Management. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* **1998**, *25* (3), 94–96.
- (51) Remorgida, V.; Ferrero, S.; Fulcheri, E.; Ragni, N.; Martin, D. C. Bowel Endometriosis: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Obstet. Gynecol. Surv.* **2007**, *62* (7), 461–470. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000268688.55653.5c>.
- (52) Eskenazi, B.; Warner, M. L. Epidemiology of Endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* **1997**, *24* (2), 235–258. [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(05\)70302-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(05)70302-8).
- (53) Possover, M.; Chiantera, V. Isolated Infiltrative Endometriosis of the Sciatic Nerve: A Report of Three Patients. *Fertil. Steril.* **2007**, *87* (2), 417.e17-19. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.084>.

- (54) Spontaneous Abdominal Wall Endometriosis: a Case Report: *Acta Chirurgica Belgica*: Vol 109, No 6 <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00015458.2009.11680536> (accessed Jan 25, 2021).
- (55) Olive, D. L.; Pritts, E. A. Treatment of Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* **2001**, *345* (4), 266–275. <https://doi.org/10.1056/NEJM200107263450407>.
- (56) Verkauf, B. S. Incidence, Symptoms, and Signs of Endometriosis in Fertile and Infertile Women. *J. Fla. Med. Assoc.* **1987**, *74* (9), 671–675.
- (57) Pellicer, A.; Oliveira, N.; Ruiz, A.; Remohí, J.; Simón, C. Exploring the Mechanism(s) of Endometriosis-Related Infertility: An Analysis of Embryo Development and Implantation in Assisted Reproduction. *Hum. Reprod.* **1995**, *10* (suppl_2), 91–97. https://doi.org/10.1093/humrep/10.suppl_2.91.
- (58) T, S.; S, I.; H, M.; H, A.; K, Y.; T, M. Impact of Ovarian Endometrioma on Oocytes and Pregnancy Outcome in in Vitro Fertilization. *Fertil. Steril.* **2005**, *83* (4), 908–913. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.028>.
- (59) Simoens, S.; Hummelshoj, L.; D’Hooghe, T. Endometriosis: Cost Estimates and Methodological Perspective. *Hum. Reprod. Update* **2007**, *13* (4), 395–404. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm010>.
- (60) Schenken, R. S.; Asch, R. H. Surgical Induction of Endometriosis in the Rabbit: Effects on Fertility and Concentrations of Peritoneal Fluid Prostaglandins *. *Fertil. Steril.* **1980**, *34* (6), 581–587. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)45199-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)45199-X).
- (61) Koninckx, P. R.; Martin, D. C. Deep Endometriosis: A Consequence of Infiltration or Retraction or Possibly Adenomyosis Externa? *Fertil. Steril.* **1992**, *58* (5), 924–928. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55436-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55436-3).
- (62) Fauconnier, A.; Chapron, C. Endometriosis and Pelvic Pain: Epidemiological Evidence of the Relationship and Implications. *Hum. Reprod. Update* **2005**, *11* (6), 595–606. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi029>.
- (63) Differential Diagnosis of Endometriosis in a Young Adult Woman With Nonspecific Low Back Pain | Physical Therapy | Oxford Academic <https://academic.oup.com/ptj/article/87/6/801/2747261> (accessed Mar 4, 2021).
- (64) Hwang, H.; Chung, Y.-J.; Lee, S. R.; Park, H.-T.; Song, J.-Y.; Kim, H.; Lee, D.-Y.; Lee, E.-J.; Kim, M.-R.; Oh, S.-T. Clinical Evaluation and Management of Endometriosis: Guideline for Korean Patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet. Gynecol. Sci.* **2018**, *61* (5), 553–564. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.5.553>.
- (65) Assessment of pelvic floor muscles in women with deep endometriosis | SpringerLink <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-016-4025-x> (accessed Jan 29, 2021).
- (66) Rolla, E. Endometriosis: Advances and Controversies in Classification, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *F1000Research* **2019**, *8*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14817.1>.
- (67) Nisenblat, V.; Bossuyt, P. M. M.; Farquhar, C.; Johnson, N.; Hull, M. L. Imaging Modalities for the Non-Invasive Diagnosis of Endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, *2*, CD009591. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009591.pub2>.

- (68) Falcone, T.; Flyckt, R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet. Gynecol.* **2018**, *131* (3), 557–571. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002469>.
- (69) Abrao, M. S.; Gonçalves, M. O. da C.; Dias, J. A.; Podgaec, S.; Chamie, L. P.; Blasbalg, R. Comparison between Clinical Examination, Transvaginal Sonography and Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Deep Endometriosis. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **2007**, *22* (12), 3092–3097. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem187>.
- (70) Savelli, L. Transvaginal Sonography for the Assessment of Ovarian and Pelvic Endometriosis: How Deep Is Our Understanding? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2009**, *33* (5), 497–501. <https://doi.org/10.1002/uog.6392>.
- (71) Mais, V.; Guerriero, S.; Ajossa, S.; Angiolucci, M.; Paoletti, A. M.; Melis, G. B. The Efficiency of Transvaginal Ultrasonography in the Diagnosis of Endometrioma. *Fertil. Steril.* **1993**, *60* (5), 776–780. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)56275-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56275-x).
- (72) Bazot, M.; Malzy, P.; Cortez, A.; Roseau, G.; Amouyal, P.; Darai, E. Accuracy of Transvaginal Sonography and Rectal Endoscopic Sonography in the Diagnosis of Deep Infiltrating Endometriosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2007**, *30* (7), 994–1001. <https://doi.org/10.1002/uog.4070>.
- (73) Moro, F.; Leombroni, M.; Testa, A. C. Ultrasound Imaging in Endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* **2019**, *46* (4), 643–659. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.07.004>.
- (74) Vimercati, A.; Achillarre, M. T.; Scardapane, A.; Lorusso, F.; Ceci, O.; Mangiardi, G.; Angelelli, G.; Herendael, B. V.; Selvaggi, L.; Bettocchi, S. Accuracy of Transvaginal Sonography and Contrast-Enhanced Magnetic Resonance-Colonography for the Presurgical Staging of Deep Infiltrating Endometriosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2012**, *40* (5), 592–603. <https://doi.org/10.1002/uog.11179>.
- (75) Saavalainen, L.; Heikinheimo, O.; Tiitinen, A.; Härkki, P. Deep Infiltrating Endometriosis Affecting the Urinary Tract—Surgical Treatment and Fertility Outcomes in 2004–2013. *Gynecol. Surg.* **2016**, *13* (4), 435–444. <https://doi.org/10.1007/s10397-016-0958-0>.
- (76) Guerriero, S.; Condous, G.; Bosch, T. van den; Valentin, L.; Leone, F. P. G.; Schoubroeck, D. V.; Exacoustos, C.; Installé, A. J. F.; Martins, W. P.; Abrao, M. S.; Hudelist, G.; Bazot, M.; Alcazar, J. L.; Gonçalves, M. O.; Pascual, M. A.; Ajossa, S.; Savelli, L.; Dunham, R.; Reid, S.; Menakaya, U.; Bourne, T.; Ferrero, S.; Leon, M.; Bignardi, T.; Holland, T.; Jurkovic, D.; Benacerraf, B.; Osuga, Y.; Somigliana, E.; Timmerman, D. Systematic Approach to Sonographic Evaluation of the Pelvis in Women with Suspected Endometriosis, Including Terms, Definitions and Measurements: A Consensus Opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) Group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2016**, *48* (3), 318–332. <https://doi.org/10.1002/uog.15955>.
- (77) Carfagna, P.; De Cicco Nardone, C.; De Cicco Nardone, A.; Testa, A. C.; Scambia, G.; Marana, R.; De Cicco Nardone, F. Role of Transvaginal Ultrasound in Evaluation of Ureteral Involvement in Deep Infiltrating Endometriosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2018**, *51* (4), 550–555. <https://doi.org/10.1002/uog.17524>.

- (78) Kinkel, K.; Chapron, C.; Balleyguier, C.; Fritel, X.; Dubuisson, J.-B.; Moreau, J.-F. Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Deep Endometriosis. *Hum. Reprod.* **1999**, *14* (4), 1080–1086. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.4.1080>.
- (79) Carbognin, G.; Guarise, A.; Minelli, L.; Vitale, I.; Malagó, R.; Zamboni, G.; Procacci, C. US and MRI Features of Pelvic Endometriosis. *Abdom. Imaging* **2004**, *29* (5), 609–618. <https://doi.org/10.1007/s00261-003-0152-5>.
- (80) Saba, L.; Sulcis, R.; Melis, G. B.; de Cecco, C. N.; Laghi, A.; Piga, M.; Guerriero, S. Endometriosis: The Role of Magnetic Resonance Imaging. *Acta Radiol. Stockh. Swed.* **1987** **2015**, *56* (3), 355–367. <https://doi.org/10.1177/0284185114526086>.
- (81) Del Frate, C.; Girometti, R.; Pittino, M.; Del Frate, G.; Bazzocchi, M.; Zuiani, C. Deep Retroperitoneal Pelvic Endometriosis: MR Imaging Appearance with Laparoscopic Correlation. *RadioGraphics* **2006**, *26* (6), 1705–1718. <https://doi.org/10.1148/rg.266065048>.
- (82) Exacoustos, C.; Manganaro, L.; Zupi, E. Imaging for the Evaluation of Endometriosis and Adenomyosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **2014**, *28* (5), 655–681. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.010>.
- (83) Jansen, R. P.; Russell, P. Nonpigmented Endometriosis: Clinical, Laparoscopic, and Pathologic Definition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1986**, *155* (6), 1154–1159. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90136-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90136-5).
- (84) Abrao, M. S.; Neme, R. M.; Carvalho, F. M.; Aldrighi, J. M.; Pinotti, J. A. Histological Classification of Endometriosis as a Predictor of Response to Treatment. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **2003**, *82* (1), 31–40. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(03\)00079-1](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(03)00079-1).
- (85) Kamergorodsky, G.; Ribeiro, P. A. A.; Galvão, M. A. L.; Abrão, M. S.; Donadio, N.; Lemos, N. L. de B. M.; Aoki, T. Histologic Classification of Specimens from Women Affected by Superficial Endometriosis, Deeply Infiltrating Endometriosis, and Ovarian Endometriomas. *Fertil. Steril.* **2009**, *92* (6), 2074–2077. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.086>.
- (86) Anaf, V.; Simon, Ph.; Fayt, I.; Noel, J.-C. Smooth Muscles Are Frequent Components of Endometriotic Lesions. *Hum. Reprod.* **2000**, *15* (4), 767–771. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.4.767>.
- (87) Noël, J.-C.; Chapron, C.; Bucella, D.; Buxant, F.; Peny, M.-O.; Fayt, I.; Borghese, B.; Anaf, V. Estrogen and Progesterone Receptors in Smooth Muscle Component of Deep Infiltrating Endometriosis. *Fertil. Steril.* **2010**, *93* (6), 1774–1777. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.114>.
- (88) Bedaiwy, M. A.; Allaire, C.; Yong, P.; Alfaraj, S. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin. Reprod. Med.* **2017**, *35* (1), 38–53. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597308>.
- (89) Barbieri, R. L. Hormone Treatment of Endometriosis: The Estrogen Threshold Hypothesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1992**, *166* (2), 740–745. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91706-g](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91706-g).
- (90) Alkatout, I.; Wedel, T.; Maass, N. Kombinierte Therapie der Endometriose: Radikal und schonend zugleich. *Aktuelle Urol.* **2018**, *49* (1), 60–72. <https://doi.org/10.1055/s-0043-122175>.

- (91) Yu, J.; Zhao, L.; Zhang, D.; Zhai, D.; Shen, W.; Bai, L.; Liu, Y.; Cai, Z.; Li, J.; Yu, C. The Effects and Possible Mechanisms of Puerarin to Treat Endometriosis Model Rats. *Evid.-Based Complement. Altern. Med. ECAM* **2015**, *2015*, 269138. <https://doi.org/10.1155/2015/269138>.
- (92) Lin, C.-R.; Amaya, F.; Barrett, L.; Wang, H.; Takada, J.; Samad, T. A.; Woolf, C. J. Prostaglandin E2 Receptor EP4 Contributes to Inflammatory Pain Hypersensitivity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *319* (3), 1096–1103. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.105569>.
- (93) Ota, H.; Igarashi, S.; Sasaki, M.; Tanaka, T. Distribution of Cyclooxygenase-2 in Eutopic and Ectopic Endometrium in Endometriosis and Adenomyosis. *Hum. Reprod.* **2001**, *16* (3), 561–566. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.3.561>.
- (94) Nasir, L.; Bope, E. T. Management of Pelvic Pain from Dysmenorrhea or Endometriosis. *J. Am. Board Fam. Pract.* **2004**, *17* (suppl 1), S43–S47. https://doi.org/10.3122/jabfm.17.suppl_1.S43.
- (95) Ferrero, S.; Remorgida, V.; Venturini, P. L. Pharmacological Treatment of Endometriosis: Update from Recent Clinical Trials. *Clin. Investig.* **2011**, *1* (1), 109–117. <https://doi.org/10.4155/cli.10.4>.
- (96) Kauppila, A. Progestin Therapy of Endometrial, Breast and Ovarian Carcinoma. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **1984**, *63* (5), 441–441. <https://doi.org/10.3109/00016348409156700>.
- (97) Europe PMC <https://europepmc.org/article/MED/11379470> (accessed Mar 4, 2021).
- (98) Agarwal, N.; Subramanian, A. Endometriosis - Morphology, Clinical Presentations and Molecular Pathology. *J. Lab. Physicians* **2010**, *2* (1), 1–9. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.66699>.
- (99) Surrey, E. S.; Hornstein, M. D. Prolonged GnRH Agonist and Add-Back Therapy for Symptomatic Endometriosis: Long-Term Follow-Up. *Obstet. Gynecol.* **2002**, *99* (5 Pt 1), 709–719. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)01945-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)01945-2).
- (100) Fb, L.; Jo, E.; Jc, K. The Efficacy, Side-Effects and Continuation Rates in Women with Symptomatic Endometriosis Undergoing Treatment with an Intra-Uterine Administered Progestogen (Levonorgestrel): A 3 Year Follow-Up. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **2004**, *20* (3), 789–793. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh650>.
- (101) Petta, C. A.; Ferriani, R. A.; Abrao, M. S.; Hassan, D.; Rosa E Silva, J. C.; Podgaec, S.; Bahamondes, L. Randomized Clinical Trial of a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System and a Depot GnRH Analogue for the Treatment of Chronic Pelvic Pain in Women with Endometriosis. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **2005**, *20* (7), 1993–1998. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh869>.
- (102) Lessey, B. A.; Yeh, I.; Castelbaum, A. J.; Fritz, M. A.; Ilesanmi, A. O.; Korzeniowski, P.; Sun, J.; Chwalisz, K. Endometrial Progesterone Receptors and Markers of Uterine Receptivity in the Window of Implantation. *Fertil. Steril.* **1996**, *65* (3), 477–483.
- (103) Fu, J.; Song, H.; Zhou, M.; Zhu, H.; Wang, Y.; Chen, H.; Huang, W. Progesterone Receptor Modulators for Endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *7*, CD009881. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009881.pub2>.
- (104) Brown, J.; Pan, A.; Hart, R. J. Gonadotrophin-releasing Hormone Analogues for Pain Associated with Endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2010**, No. 12. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008475.pub2>.

- (105) Nezhat, C.; Li, A.; Falik, R.; Copeland, D.; Razavi, G.; Shakib, A.; Mihailide, C.; Bamford, H.; DiFrancesco, L.; Tazuke, S.; Ghanouni, P.; Rivas, H.; Nezhat, A.; Nezhat, C.; Nezhat, F. Bowel Endometriosis: Diagnosis and Management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2018**, *218* (6), 549–562. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.09.023>.
- (106) Küpker, W.; Felberbaum, R. E.; Krapp, M.; Schill, T.; Malik, E.; Diedrich, K. Use of GnRH Antagonists in the Treatment of Endometriosis. *Reprod. Biomed. Online* **2002**, *5* (1), 12–16. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61590-8](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61590-8).
- (107) Ferrero, S.; Camerini, G.; Remorgida, V. Aromatase inhibitors in the treatment of deep endometriosis. *Clin. Manag. Issues* **2009**, *3* (3), 103–108. <https://doi.org/10.7175/cmi.v3i3.545>.
- (108) Wee-Stekly, W.-W.; Kew, C. C. Y.; Chern, B. S. M. Endometriosis: A Review of the Diagnosis and Pain Management. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* **2015**, *4* (4), 106–109. <https://doi.org/10.1016/j.gmit.2015.06.005>.
- (109) The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial - PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14688176/> (accessed Mar 4, 2021).
- (110) Ferrero, S.; Gillott, D. J.; Venturini, P. L.; Remorgida, V. Use of Aromatase Inhibitors to Treat Endometriosis-Related Pain Symptoms: A Systematic Review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **2011**, *9* (1), 89. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-89>.
- (111) Takayama, K.; Zeitoun, K.; Gunby, R. T.; Sasano, H.; Carr, B. R.; Bulun, S. E. Treatment of Severe Postmenopausal Endometriosis with an Aromatase Inhibitor. *Fertil. Steril.* **1998**, *69* (4), 709–713. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00022-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00022-3).
- (112) Berlanda, N.; Vercellini, P.; Carmignani, L.; Aimi, G.; Amicarelli, F.; Fedele, L. Ureteral and Vesical Endometriosis: Two Different Clinical Entities Sharing the Same Pathogenesis. *Obstet. Gynecol. Surv.* **2009**, *64* (12), 830–842. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181c4bc3a>.
- (113) Laparoscopic surgery for endometriosis - Duffy, JMN - 2014 | Cochrane Library <https://www.cochranelibrary.com/content?templateType=full&urlTitle=/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011031.pub2&doi=10.1002/14651858.CD011031.pub2&type=cdr&contentLanguage=> (accessed Mar 4, 2021).
- (114) Jones, G.; Kennedy, S.; Barnard, A.; Wong, J.; Jenkinson, C. Development of an Endometriosis Quality-of-Life Instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet. Gynecol.* **2001**, *98* (2), 258–264. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01433-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01433-8).
- (115) Wright, J.; Lotfallah, H.; Jones, K.; Lovell, D. A Randomized Trial of Excision versus Ablation for Mild Endometriosis. *Fertil. Steril.* **2005**, *83* (6), 1830–1836. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.066>.
- (116) Surgical Management of Deeply Infiltrating Endometriosis: An Update - CHAPRON - 2004 - Annals of the New York Academy of Sciences - Wiley Online Library <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1335.035> (accessed Mar 4, 2021).
- (117) Hammoud, A.; Gago, L. A.; Diamond, M. P. Adhesions in Patients with Chronic Pelvic Pain: A Role for Adhesiolysis? *Fertil. Steril.* **2004**, *82* (6), 1483–1491. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.948>.

- (118) Peters, A. a. W.; Trimbos-Kemper, G. C. M.; Admiraal, C.; Trimbos, J. B.; Hermans, J. A Randomized Clinical Trial on the Benefit of Adhesiolysis in Patients with Intraperitoneal Adhesions and Chronic Pelvic Pain. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **1992**, *99* (1), 59–62. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb14394.x>.
- (119) Zullo, F.; Palomba, S.; Zupi, E.; Russo, T.; Morelli, M.; Cappiello, F.; Mastrantonio, P. 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. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2003**, *189* (1), 5–10. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.358>.
- (120) PRIME PubMed | Effects of presacral neurectomy on pelvic pain in women with and without endometriosis
[http://www.unboundmedicine.com/medline/citation/19382607/Effects_of_presacral_neurectomy_on_pelvic_pain_in_women_with_and_without_endometriosis_\(accessed_Mar_4,_2021\)](http://www.unboundmedicine.com/medline/citation/19382607/Effects_of_presacral_neurectomy_on_pelvic_pain_in_women_with_and_without_endometriosis_(accessed_Mar_4,_2021)).
- (121) Namnoum, A. B.; Hickman, T. N.; Goodman, S. B.; Gehlbach, D. L.; Rock, J. A. Incidence of Symptom Recurrence after Hysterectomy for Endometriosis *. *Fertil. Steril.* **1995**, *64* (5), 898–902. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57899-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57899-6).
- (122) Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process - Fertility and Sterility [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(02\)04216-4/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(02)04216-4/fulltext) (accessed Mar 4, 2021).
- (123) Koninckx, P. R.; Ussia, A.; Adamyan, L.; Wattiez, A.; Donnez, J. Deep Endometriosis: Definition, Diagnosis, and Treatment. *Fertil. Steril.* **2012**, *98* (3), 564–571. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061>.
- (124) Alabiso, G.; Alio, L.; Arena, S.; di Prun, A. B.; Bergamini, V.; Berlanda, N.; Busacca, M.; Candiani, M.; Centini, G.; Di Cello, A.; Exacoustos, C.; Fedele, L.; Gabbi, L.; Geraci, E.; Lavarini, E.; Incandela, D.; Lazzeri, L.; Luisi, S.; Maiorana, A.; Maneschi, F.; Mattei, A.; Muzii, L.; Pagliardini, L.; Perandini, A.; Perelli, F.; Pinzauti, S.; Remorgida, V.; Sanchez, A. M.; Seracchioli, R.; Somigliana, E.; Tosti, C.; Venturella, R.; Vercellini, P.; Viganò, P.; Vignali, M.; Zullo, F.; Zupi, E. How to Manage Bowel Endometriosis: The ETIC Approach. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2015**, *22* (4), 517–529. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.01.021>.
- (125) Cicco, C. D.; Corona, R.; Schonman, R.; Mailova, K.; Ussia, A.; Koninckx, P. R. Bowel Resection for Deep Endometriosis: A Systematic Review. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2011**, *118* (3), 285–291. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02744.x>.
- (126) Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules | Human Reproduction | Oxford Academic <https://academic.oup.com/humrep/article/25/8/1949/666409> (accessed Mar 4, 2021).
- (127) Urinary tract endometriosis: a challenging disease. - Abstract - Europe PMC <https://europepmc.org/article/MED/25455870> (accessed Mar 4, 2021).
- (128) Deep endometriosis inflicting the bladder: long-term outcomes of surgical management | SpringerLink <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-013-2917-6> (accessed Mar 4, 2021).
- (129) Liu, Y.; Kodithuwakku, S. P.; Ng, P.-Y.; Chai, J.; Ng, E. H. Y.; Yeung, W. S. B.; Ho, P.-C.; Lee, K.-F. Excessive Ovarian Stimulation Up-Regulates the Wnt-Signaling Molecule DKK1 in Human Endometrium and

May Affect Implantation: An in Vitro Co-Culture Study. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **2010**, 25 (2), 479–490. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep429>.

(130) Zeitoun, K. M.; Bulun, S. E. Aromatase: A Key Molecule in the Pathophysiology of Endometriosis and a Therapeutic Target. *Fertil. Steril.* **1999**, 72 (6), 961–969. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00393-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00393-3).

(131) Mote, P. A.; Balleine, R. L.; McGowan, E. M.; Clarke, C. L. Colocalization of Progesterone Receptors A and B by Dual Immunofluorescent Histochemistry in Human Endometrium during the Menstrual Cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1999**, 84 (8), 2963–2971. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.8.5928>.

(132) Osteen, K. G.; Keller, N. R.; Feltus, F. A.; Melner, M. H. Paracrine Regulation of Matrix Metalloproteinase Expression in the Normal Human Endometrium. *Gynecol. Obstet. Invest.* **1999**, 48 Suppl 1, 2–13. <https://doi.org/10.1159/000052863>.

(133) Ozkan, S.; Murk, W.; Arici, A. Endometriosis and Infertility: Epidemiology and Evidence-Based Treatments. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2008**, 1127, 92–100. <https://doi.org/10.1196/annals.1434.007>.

(134) Taylor, H. S.; Osteen, K. G.; Bruner-Tran, K. L.; Lockwood, C. J.; Krikun, G.; Sokalska, A.; Duleba, A. J. Novel Therapies Targeting Endometriosis. *Reprod. Sci. Thousand Oaks Calif* **2011**, 18 (9), 814–823. <https://doi.org/10.1177/1933719111410713>.

(135) Papathanasiou, A.; Bhattacharya, S. Prognostic Factors for IVF Success: Diagnostic Testing and Evidence-Based Interventions. *Semin. Reprod. Med.* **2015**, 33 (2), 65–76. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1545364>.

(136) Howie, R.; Kay, V. Controlled Ovarian Stimulation for In-Vitro Fertilization. *Br. J. Hosp. Med. Lond. Engl. 2005* **2018**, 79 (4), 194–199. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.4.194>.

(137) Blumenfeld, Z. The Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Vitam. Horm.* **2018**, 107, 423–451. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.01.018>.

(138) Nelson, S. M. Prevention and Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Thromb. Res.* **2017**, 151 Suppl 1, S61–S64. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(17\)30070-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30070-1).

(139) Fedele, L.; Bianchi, S.; Marchini, M.; Villa, L.; Brioschi, D.; Parazzini, F. Superovulation with Human Menopausal Gonadotropins in the Treatment of Infertility Associated with Minimal or Mild Endometriosis: A Controlled Randomized Study. *Fertil. Steril.* **1992**, 58 (1), 28–31. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55132-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55132-2).

(140) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and Infertility: A Committee Opinion. *Fertil. Steril.* **2012**, 98 (3), 591–598. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.031>.

(141) Assisted Reproductive Technology Surveillance — United States, 2015 | MMWR <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/ss/ss6703a1.htm> (accessed Mar 4, 2021).

(142) Coelho Neto, M. A.; Martins, W. de P.; Luz, C. M. da; Jianini, B. T. G. M.; Ferriani, R. A.; Navarro, P. A.; Coelho Neto, M. A.; Martins, W. de P.; Luz, C. M. da; Jianini, B. T. G. M.; Ferriani, R. A.; Navarro, P. A. Endometriosis, Ovarian Reserve and Live Birth Rate Following In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Rev. Bras. Ginecol. E Obstetrícia* **2016**, 38 (5), 218–224. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584126>.

(143) Bulletti, C.; Coccia, M. E.; Battistoni, S.; Borini, A. Endometriosis and Infertility. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2010**, *27* (8), 441–447. <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9436-1>.

(144) Pallacks, C.; Hirchenhain, J.; Krüssel, J.-S.; Fehm, T. N.; Fehr, D. Endometriosis Doubles Odds for Miscarriage in Patients Undergoing IVF or ICSI. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2017**, *213*, 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.04.008>.