

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**



**Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**  
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e  
Scienze Materno-Infantili (DINO GMI)

**“Dienogest verso analoghi del GnRH come trattamento postoperatorio dopo l’era di azione laparoscopica dell’endometriosi profonda tramite chirurgia intestinale o parametricale: uno studio randomizzato controllato”**

RELATORE  
Prof. Simone Ferrero

CORRELATORE  
Dot. Fabio Barra

CANDIDATO  
Al Rifai Mounzer

## INDICE

1. Abstract	3
2. Introduzione	5
3. Il Trattamento Chirurgico Dell'endometriosi	6
3.1. Materiali E Metodi	6
3.2. Raccomandazioni	7
3.3. Ulteriori Considerazioni	19
4. Terapia Ormonale Postoperatoria Dopo L'escissione Chirurgica	20
4.1. Chirurgia E Trattamento Ormonale	20
5. Dienogest Verso Analoghi Del GnRh Come Trattamento Postoperatorio	34
5.1. Iniziazione	34
5.2. Dienogest Vs Agonisti GnRH	36
5.3. Materiale E Metodi	37
5.4. Risultati	40
5.5. Discussione	41
5.6. Conclusioni	45
6. I ringraziamenti	46

## 1 ABSTRACT

**Introduzione:** La recidiva dell'endometriosi infiltrante profonda (EP) dopo la sua escissione chirurgica è un problema clinico rilevante. In questo contesto, il trattamento ormonale post-operatorio ha un ruolo fondamentale. L'obiettivo di questo studio prospettico randomizzato controllato è quello di confrontare l'utilizzo del dienogest e degli agonisti del GnRH nel trattamento postoperatorio dell'eradicazione dell'endometriosi profonda.

**Materiali e metodi:** 146 pazienti sono state randomizzate in due gruppi. Il gruppo A (n = 81) ha ricevuto triptorelin o leuprorelina 3.75 mg ogni 4 settimane per sei mesi. Il gruppo B (n = 65) ha ricevuto dienogest 2 mg/giorno per almeno 6 mesi. Una prima visita eseguita dopo sei mesi ha valutato l'aderenza alla terapia, la sua tollerabilità, il miglioramento della sintomatologia algica. Una seconda visita a  $30 \pm 6$  mesi ha valutato la recidiva della sintomatologia algica, di noduli endometriosici all'imaging e il tasso di gravidanza. L'obiettivo primario era quello di dimostrare la non inferiorità di dienogest sulla riduzione della recidiva del dolore. Gli obiettivi secondari erano di valutare le differenze in termini di tollerabilità del trattamento, effetti collaterali, tasso di ricaduta dell'imaging e tasso di gravidanza.

**Risultati:** Sia il dienogest che gli agonisti GnRH sono stati associati ad una riduzione altamente significativa del dolore a 6 e 30 mesi dopo l'intervento (p

< 0.001), senza alcuna differenza tra i gruppi. Per quanto riguarda la tollerabilità del trattamento, un profilo più soddisfacente è stato riportato per la pazienti che hanno assunto il dienogest ( $p = 0.026$ ). Non è stata trovata alcuna differenza in termini di recidive cliniche, recidive di endometriosi all'imaging e parti vivi.

**Conclusioni:** Il dienogest ha dimostrato di essere efficace quanto gli agonisti GnRH nel prevenire la recidiva di EP e il dolore pelvico associato dopo l'intervento. Inoltre, è meglio tollerato dalle pazienti.

## 2 INTRODUZIONE

L'endometriosi peritoneale profonda è una forma di malattia infiltrativa che può coinvolgere strutture vitali. Le lesioni sono comunemente situate nella parte più declive della pelvi, cioè la tasca di Douglas, l'aspetto anteriore del sigma, i legamenti utero-sacrali, i legamenti larghi, l'uretere e la vescica. Anche se meno comune, sono stati descritti anche in altre parti dell'addome, nei genitali esterni e in sedi lontane.<sup>1</sup> L'endometriosi peritoneale invasiva profonda può causare un significativo dolore pelvico cronico tra cui dismenorrea, dispareunia, dischezia, disuria e dolore pelvico intermestruale. Può anche causare emorragie locali e ostruzione degli organi vitali.<sup>2 3</sup>

La relazione con l'infertilità è invece più dibattuta<sup>4</sup>. Da un punto di vista clinico, l'endometriosi peritoneale profonda rappresenta la forma più impegnativa della malattia. Tuttavia, ad oggi, la sua gestione terapeutica rimane controversa.<sup>3 5</sup>

---

<sup>1</sup> Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, Gattei U, Daguati R, Crosignani Pg. Deep Endometriosis: Definition, Pathogenesis, And Clinical Management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:153–61.

<sup>2</sup> Moawad NS, Caplin A. Diagnosis, management, and long-term outcomes of rectovaginal endometriosis. *Int J Womens Health* 2013;5:753–63.

<sup>3</sup> Vercellini P, Vigano` P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:261–75.

<sup>4</sup> Somigliana E, Garcia-Velasco Ja. Treatment Of Infertility Associated With Deep Endometriosis: Definition Of Therapeutic Balances. *Fertil Steril* 2015;104: 764–70.

<sup>5</sup> Abra`o Ms, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep Endometriosis Infiltrating The Recto-Sigmoid: Critical Factors To Consider Before Management. *Hum Reprod Update* 2015;21:329–39.

## 3 IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'ENDOMETRIOSI.

### 3.1. MATERIALI E METODI

Ci sono stati delle linee guide pubblicate che hanno fornito raccomandazioni sulla gestione dell'endometriosi, basate sulle migliori prove disponibili.<sup>6 7 8</sup> Tuttavia, queste linee guida non erano destinate a fornire raccomandazioni sui dettagli tecnici delle procedure chirurgiche. Pertanto, la European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE), la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) e la World Endometriosis Society (WES) hanno formato un gruppo di lavoro per fornire una serie di raccomandazioni sugli aspetti pratici delle diverse procedure chirurgiche per il trattamento dell'endometriosi.

Questo documento è il primo di una serie di raccomandazioni che riguardano gli aspetti tecnici dei diversi metodi chirurgici per le diverse entità dell'endometriosi e si concentrerà sugli endometriomi nelle donne in età riproduttiva; le raccomandazioni che riguardano altre forme di endometriosi saranno affrontate in pubblicazioni successive separate. Queste raccomandazioni dovrebbero essere lette insieme alle suddette linee guida basate sull'evidenza sulla gestione clinica dell'endometriosi.

---

<sup>6</sup> Dunselman Ga, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne Aw, Kiesel L, Nap A Et Al (2014) Eshre Guideline: Management Of Women With Endometriosis. Hum Reprod 29:400– 412

<sup>7</sup> Johnson Np, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier C (2013) Consensus On Current Management Of Endometriosis. Hum Reprod 28:1552–1568

<sup>8</sup> Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, Von Leffern I, Oppelt P, Renner Sp, Sillem M, Stummvoll W, De Wilde Rl Et Al (2014) National German Guideline (S2k): Guideline For The Diagnosis And Treatment Of Endometriosis: Long Version - Awmf Registry No. 015-045. Geburtshilfe Frauenheilkd 74:1104–1118

A causa della scarsità di prove, queste raccomandazioni sono per lo più basate sull'opinione di esperti sulla migliore pratica clinica. Le tecniche qui descritte possono avere diversi livelli di efficacia nel raggiungimento degli obiettivi di gestione individualizzati; pertanto, fattori di base quali l'età della donna, i suoi sintomi (dolore, infertilità), lo scopo primario del trattamento (eliminare/migliorare il dolore, migliorare la fertilità, escludere la malignità), la riserva ovarica, l'unilateralità/bilateralità, il numero e le dimensioni della/e cisti, le condizioni associate (endometriosi profonda, anomalie uterine o ovariche e nelle coppie infertili: stato delle tube e fattore maschile) e la storia di un precedente intervento chirurgico (cioè la recidiva) dovranno essere presi in considerazione quando si deciderà per un intervento chirurgico e si sceglierà il tipo di tecnica.

Oltre alle raccomandazioni, il gruppo di lavoro ha creato una piattaforma web con video sulle diverse opzioni disponibili per la chirurgia dell'endometrioma ovarico. La piattaforma web è accessibile attraverso il seguente link (<https://www.eshre.eu/surendo>) o attraverso i siti ESGE, ESHRE e WES.

## 3.2. RACCOMANDAZIONI

### 3.2.1 CONSIDERAZIONI ANATOMICHE

Gli endometriomi sono spesso attaccati densamente alle strutture circostanti come la parete laterale pelvica omolaterale, le tube di Falloppio, l'utero posterolaterale e l'intestino. Come parte della pianificazione preoperatoria, il

chirurgo deve considerare la possibilità di idroureteri e idronefrosi asintomatiche. L'uretere entra nella piccola pelvi attraversando i vasi iliaci e poi scorre anteriormente nel peritoneo della parete laterale pelvica direttamente sotto l'ovaio. Le ovaie con cisti endometrioidiche sono di solito aderenti alla fossa ovarica, dove anche l'uretere può essere coinvolto nella malattia. Occasionalmente, l'ostruzione ureterica può essere vista in questo punto. Questo dovrà essere preso in considerazione durante la chirurgia.

L'ovaio riceve il suo apporto di sangue da due fonti: l'arteria ovarica, che nasce dall'aorta addominale sotto l'arteria renale e si avvicina lateralmente all'ovaio attraverso il legamento sospensorio ovarico (infundibulopelvico), e un'anastomosi tra l'arteria ovarica e il ramo ascendente dell'arteria uterina/arteria tubarica nel legamento ovarico. Così, i vasi intra-ovarici più grandi si trovano nell'aspetto anterolaterale dell'ovaio - l'ilo all'inserzione del mesovario. Il chirurgo deve essere consapevole di questo e, in particolare per l'endometrioma che coinvolge quell'area, deve possedere le abilità per evitare un'eccessiva emorragia che potrebbe portare alla distruzione del tessuto ovarico sano attraverso la cauterizzazione e l'interruzione dell'apporto di sangue ovarico.

### 3.2.2. RACCOMANDAZIONI GENERALI

- Valutare la possibile estensione della malattia e le dimensioni, il numero e la posizione (unilaterale o bilaterale) delle cisti endometrioidiche ovariche prima dell'intervento. Una pianificazione

preoperatoria meticolosa fa parte della procedura e dovrebbe includere:

- Un esame bimanuale per controllare le masse annessiali e i noduli endometriotici
  
- Ecografia pelvica (e/o risonanza magnetica) per determinare:
  - Il numero, le dimensioni e la posizione (unilaterale o bilaterale) delle cisti
  - La presenza di noduli endometriotici
  - Estensione dell'obliterazione della tasca di Douglas
  - Presenza di idronefrosi
  - Presenza di idrosalpinge
  
- Test della riserva ovarica (AFC, AMH) quando la fertilità futura è una preoccupazione
  
- Valutare i marcatori tumorali sierici in caso di sospetto di malignità all'imaging, in quanto ciò può essere utile per escludere la malignità. Il rischio di una malignità inaspettata è piccolo, ma può essere necessario prenderlo in considerazione. L'accuratezza dei marcatori tumorali sierici può essere limitata in quanto alcuni di questi sono aumentati in presenza di endometriosi<sup>9</sup>.
  
- Ottenere un adeguato consenso dalla donna prima dell'intervento. La donna deve essere pienamente informata di tutti i possibili rischi associati alla procedura chirurgica, compresi i rischi generali della chirurgia laparoscopica, una riserva ovarica potenzialmente ridotta e il rischio (anche se piccolo) di perdita dell'ovaio e le relative conseguenze. Anche se ancora controverso, la donna dovrebbe essere

---

<sup>9</sup> Nisenblat V, Bossuyt Pm, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers Cs, Mol Bw, Johnson N, Hull MI (2016) Blood Biomarkers For The Non-Invasive Diagnosis Of Endometriosis. Cochrane Database Syst Rev: Cd012179

informata anche sulla possibilità di congelamento preoperatorio degli ovociti, specialmente in caso di malattia bilaterale <sup>10</sup>.

- Rinviare la donna a un centro di competenza dove sia disponibile la necessaria esperienza chirurgica, se l'intervento non può essere eseguito o completato in sicurezza<sup>7</sup>.
- Maneggiare il tessuto ovarico nel modo più atraumatico possibile.
- Essere consapevoli del rischio di danno alla riserva ovarica nella chirurgia dell'endometrioma. La conservazione della fertilità dovrebbe essere considerata quando la riserva è già compromessa.
- Considerare l'uso di misure anti-adesione come la cellulosa rigenerata ossidata, la membrana chirurgica in politetrafluoroetilene e i prodotti a base di acido ialuronico, in quanto possono essere utili per ridurre la formazione di aderenze postoperatorie <sup>6 8</sup>. La sospensione ovarica potrebbe essere un metodo alternativo di prevenzione delle aderenze<sup>11</sup>.

---

<sup>10</sup> Somigliana E, Vigano P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, Vercellini P (2015) Fertility Preservation In Women With Endometriosis: For All, For Some, For None? Hum Reprod 30:1280–1286

<sup>11</sup> Hoo WI, Stavroulis A, Pateman K, Saridogan E, Cutner A, Pandis G, Tong En, Jurkovic D (2014) Does Ovarian Suspension Following Laparoscopic Surgery For Endometriosis Reduce Postoperative Adhesions? An Rct. Hum Reprod 29:670–676

### 3.2.3. FASI INIZIALI DELLA CHIRURGIA LAPAROSCOPICA PER GLI ENDOMETRIOMI OVARICI

- Ispezionare gli organi pelvici, l'addome superiore e l'appendice.
- Ottenere lavaggi peritoneali e biopsie prima di mobilizzare l'ovaio con endometrioma in presenza di ascite clinicamente rilevante, lesioni peritoneali sospette o cisti ovariche di aspetto anomalo. Tuttavia, per un presunto endometrioma, il lavaggio peritoneale non è raccomandato di routine.
- Considerare l'utilizzo di tre porte di lavoro laparoscopiche in quanto possono facilitare la chirurgia.
- Separare l'ovaio con endometrioma dalla parete laterale pelvica, dove di solito è aderente, mediante adesiolisi. Questo di solito porta al drenaggio dell'endometrioma. È importante visualizzare l'uretere in questa fase per evitare danni, poiché l'ovaio può essere aderente ad esso. In presenza di un'aderenza densa, iniziare l'intervento sezionando l'uretere dal tessuto sano prossimale al punto di aderenza. Anche il tessuto endometrioso sulla parete laterale pelvica dovrà essere rimosso (questo sarà trattato nella successiva raccomandazione sul trattamento dell'endometriosi peritoneale).
- In caso di rottura della cisti, estendere adeguatamente l'apertura nella parete della cisti per esporre la cavità della cisti. Si devono evitare incisioni multiple e aperture eccessive per evitare di danneggiare la corteccia ovarica, il tessuto ovarico funzionale e l'ilo. Laddove possibile, la cisti può essere girata all'interno per facilitare l'ulteriore trattamento.

- Quando l'ovaio non è aderente, l'incisione dovrebbe idealmente essere sopra la parte più sottile della superficie endometriosa ovarica o, se questa non è visibile, sul confine antimesenterico.
- Irrigare e ispezionare la cavità cistica per escludere la malignità. Ogni area sospetta dovrebbe essere sottoposta a biopsia per la conferma istologica di qualsiasi diagnosi.
- Se si sospetta una malignità, si devono seguire le linee guida locali per l'ulteriore gestione.
- Irrigare e aspirare accuratamente per controllare l'emostasi e rimuovere ogni residuo di liquido cistico o coaguli di sangue dalla cavità addomino-pelvica.

Le seguenti opzioni sono disponibili per il trattamento chirurgico conservativo dell'endometrioma ovarico:

- Cistectomia
- Ablazione con laser o con energia al plasma
- Elettrocoagulazione

Questi metodi, la tecnica combinata e l'approccio a due o tre fasi sono descritti di seguito.

#### 3.2.4. CISTECTOMIA

- Dopo la mobilizzazione dell'ovaio e il drenaggio della cisti, praticare un'incisione per rivelare il piano di clivaggio; questo può essere sia sul bordo dell'apertura della cisti o un'incisione centrale, che divide la cisti

in due metà. Con entrambi gli approcci, l'incisione deve essere lontana dai vasi sanguigni nell'ilo/meso-ovario. L'uso del taglio a freddo sul bordo dell'apertura della cisti può aiutare a identificare il piano di clivaggio.

- Per aiutare la dissezione e l'identificazione della parete della cisti, soluzione salina o diluita vasopressina sintetica (0,1-1 unità / ml) può essere iniettato sotto la capsula cisti. L'iniezione di vasopressina sintetica diluita ha l'ulteriore vantaggio di ridurre il sanguinamento durante la rimozione della cisti. La vasopressina sintetica non è disponibile in tutti i paesi e, anche se rara, può causare complicazioni cardiovascolari intraoperatorie tra cui bradicardia e ipertensione.
- In alcuni casi, un piano di clivaggio può non essere facilmente identificato dopo l'incisione ovarica. In questi casi, può essere meglio prendere una piccola parte della parete della cisti per la diagnosi istologica e poi utilizzare un metodo di ablazione, piuttosto che rischiare di danneggiare l'ovaio da tentativi persistenti di eseguire la cistectomia.
- Una volta identificato il piano di clivaggio, usare una delicata trazione e controtrazione con strumenti appropriati per sezionare la capsula della cisti dal parenchima ovarico. La trazione e la controtrazione possono essere efficaci durante la parte iniziale della dissezione. Evitare l'uso di forza eccessiva per separare una cisti altamente aderente dall'ovaio, in quanto ciò causerà probabilmente lacerazione del tessuto ovarico, sanguinamento eccessivo, più la necessità di coagulazione o diatermia, e quindi danneggiare ulteriormente il tessuto ovarico normale.

- Un'attenta identificazione del piano di clivaggio e una precisa coagulazione bipolare spot è la chiave per ottenere l'emostasi, per prevenire danni inutili al tessuto sano e per evitare una diatermia cieca o eccessiva.
- Assicurare l'emostasi finale dopo la rimozione completa della capsula della cisti. La coagulazione bipolare, la sutura o i sigillanti emostatici intraovarici possono essere utilizzati anche a questo scopo. È importante evitare di danneggiare il principale apporto di sangue all'ilo proveniente dai legamenti ovarici e infundibulopelvici in questa fase.
- Dopo la rimozione di grandi endometriomi, può essere necessario ricostruire l'ovaio e ottenere l'emostasi con suture monofilamento. Per gli endometriomi di piccole dimensioni, la sutura spesso non è necessaria poiché l'apertura ovarica di solito si avvicina spontaneamente. Se si usasse una sutura, questa dovrebbe idealmente essere posta all'interno dell'ovaio, poiché la sutura esposta può essere incline alla formazione di aderenze.
- Le pareti di cisti piccole possono essere divise e recuperate direttamente attraverso una porta. Le pareti di cisti grandi possono essere rimosse in una sacca di recupero del campione. La colpotomia posteriore è usata molto raramente per il recupero di endometriomi.

### 3.2.5. ABLAZIONE LASER

- Ablare l'intera superficie interna della parete della cisti utilizzando il raggio laser. Di solito si usano impostazioni di potenza di 30-55 W per il raggio laser CO2 e 6-10 W per la fibra CO2 (sulla base dei dati degli animali). Il laser dovrebbe essere sulla funzione di ablazione per allargare il fascio (per esempio "defocus" o "surgiscan"). Il laser dovrebbe essere applicato in una modalità tale da poter ablatire il tessuto preservando il tessuto sano sottostante.
- Cercare di vaporizzare il rivestimento della cisti endometriosa solo fino a quando il tessuto macchiato di pigmento di emosiderina non è più visibile (fino a quando il colore cambia da rossastro a giallo-bianco). Non è necessario vaporizzare l'intera profondità della capsula della cisti, poiché il tessuto endometrioso è presente solo superficialmente.
- Utilizzare l'irrigazione intermittente per mantenere una buona visibilità e per rimuovere i detriti carboniosi.
- Assicurarsi che il bordo dell'apertura della cisti sia completamente vaporizzato.

### 3.2.6. ABLAZIONE CON ENERGIA AL PLASMA

- Ablare l'intera superficie interna della parete della cisti utilizzando l'energia del plasma in modalità di coagulazione impostata a 10-40, a una distanza media di 5 mm dalla punta del manipolo.<sup>12 13</sup>
- Cercare di vaporizzare il rivestimento della cisti endometriosa solo fino a quando il tessuto macchiato di pigmento di emosiderina non è più visibile (fino a quando il colore cambia da rossastro a giallo-bianco). Non è necessario vaporizzare l'intera profondità della capsula della cisti, poiché il tessuto endometrioso è presente solo superficialmente.
- Fare attenzione a trattare tutte le aree e ad ablate i bordi del sito di invaginazione.
- Quando l'eversione della cisti non è fattibile, esporre progressivamente l'interno della cisti per applicare il plasma con un angolo perpendicolare alla superficie interna della cisti.

---

<sup>12</sup> Roman H, Auber M, Bourdel N, Martin C, Marpeau L, Puscasiu L (2013) Postoperative Recurrence And Fertility After Endometrioma Ablation Using Plasma Energy: Retrospective Assessment Of A 3-Year Experience. *J Minim Invasive Gynecol* 20:573–582

<sup>13</sup> Roman H, Auber M, Mokdad C, Martin C, Diguët A, Marpeau L, Bourdel N (2011) Ovarian Endometrioma Ablation Using Plasma Energy Versus Cystectomy: A Step Toward Better Preservation Of The Ovarian Parenchyma In Women Wishing To Conceive. *Fertil Steril* 96:1396–1400

### 3.2.7. ELETTROCOAGULAZIONE

L'elettrochirurgia è ampiamente utilizzata per il trattamento dell'endometrioma ovarico. Le modalità di coagulazione con diverse tecniche ed elettrodi portano a diversi livelli di tensione, compresa la modulazione della corrente ad alta frequenza (HF) con coagulazione morbida, coagulazione forzata o coagulazione spray. Queste varie modalità di applicazione producono effetti diversi sul tessuto bersaglio e causano diversi gradi di danno tissutale.

- Coagulare sistematicamente il rivestimento della cisti usando le pinze bipolari. L'impostazione della potenza dipende dal generatore e dal tipo di pinze utilizzate, ma spesso si usa un'impostazione di 25-40 W. Si consiglia di iniziare con una potenza più bassa e di regolarla a seconda dell'efficacia della coagulazione ottenuta. Il punto chiave è utilizzare tempi di coagulazione molto brevi per minimizzare il danno al tessuto ovarico, poiché la profondità della distruzione può essere difficile da giudicare.
- L'energia monopolare può essere usata in aree selezionate dove c'è tessuto endometriotico fibrotico situato all'ilo. Si usa spesso un'impostazione di potenza di 15-20 W.
- Il danno al tessuto tende ad essere più profondo che con l'ablazione laser e l'energia del plasma; quindi, l'ovaio deve essere raffreddato frequentemente con un liquido di irrigazione.

### 3.2.8. TECNICA COMBINATA

Una tecnica combinata che utilizza sia l'escissione che l'ablazione può essere utilizzata per evitare un'eccessiva emorragia e la rimozione/danneggiamento del tessuto ovarico dall'ilo ovarico, in particolare per gli endometriomi più grandi.

- Aprire e drenare la cisti seguita dall'identificazione del piano di clivaggio, come descritto sopra.
- Spellare l'80-90% della parete della cisti ed eseguire una cistectomia parziale, come descritto sopra, fino all'ilo ovarico. Il laser, l'energia del plasma o il bipolare possono quindi essere applicati per trattare il restante tessuto endometrioso (10-20%).
- La sutura dell'ovaio può essere considerata per ripristinare l'anatomia.

### 3.2.9. APPROCCIO IN DUE O TRE FASI PER ENDOMETRIOMI DI GRANDI DIMENSIONI

Per gli endometriomi di grandi dimensioni, si può considerare una procedura in due o tre fasi.

- Il primo passo consiste nell'aprire e drenare l'endometrioma come descritto nella sezione della fase iniziale.
- Ispezionare la cavità della cisti e prelevare una biopsia.
- Dopo questa fase iniziale, somministrare una terapia con agonisti del GnRH (GnRHa) per 3 mesi, durante i quali lo spessore della parete

della cisti diminuisce significativamente, con atrofia e riduzione della vascolarizzazione stromale della cisti<sup>14</sup>.

- Completare l'intervento con una seconda laparoscopia sotto forma di cistectomia, vaporizzazione di CO<sub>2</sub>, diatermia bipolare o ablazione al plasma della parete della cisti.

Anche se le donne devono sottoporsi a due procedure invasive, il vantaggio potenziale è che questo può facilitare la gestione degli endometriomi ovarici più grandi, ridurre i tassi di recidiva e limitare la diminuzione della riserva ovarica.

### 3.3. ULTERIORI CONSIDERAZIONI

La laparotomia è raramente indicata per gli endometriomi ovarici benigni, indipendentemente dal diametro della cisti e/o dalle aderenze associate <sup>7</sup>.

Se la procedura è troppo difficile da eseguire in laparoscopia, è meglio interrompere la procedura dopo il drenaggio dell'endometrioma (o degli endometriomi), prescrivere GnRHa per 3 mesi e rioperare 3-6 mesi dopo. In alternativa, la donna può essere indirizzata a un centro con la necessaria esperienza chirurgica <sup>7</sup>. L'ovariectomia può essere considerata dopo un'attenta discussione con la donna, in particolare in presenza di endometriomi unilaterali ricorrenti o di grandi dimensioni, o di sospetto di potenziale malignità. Il consenso informato, come descritto sopra, deve essere ottenuto in tutti i casi e devono essere discussi i problemi di fertilità.

---

<sup>14</sup> Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F (1996) Large Ovarian Endometriomas. Hum Reprod 11:641–646

## 4 TERAPIA ORMONALE POSTOPERATORIA DOPO L'ESCISSIONE CHIRURGICA DELL'ENDOMETRIOSI PROFONDA

### 4.1 CHIRURGIA E TRATTAMENTO ORMONALE: DALL'ANTAGONISMO AL MUTUO AIUTO

Da un punto di vista patologico, le lesioni profonde tipicamente infiltrano legamenti o i legamenti adiacenti e la loro presenza è associata con aderenze dense e diffuse<sup>15</sup>. La capacità di queste lesioni di infiltrare organi vitali può porre difficoltà tecniche rilevanti ai chirurghi. La presenza concomitante di aderenze e fibrosi complica ulteriormente la chirurgia. Infatti, l'escissione chirurgica di lesioni profonde può essere molto impegnativa ed espone inevitabilmente donne colpite a significativi rischi peri-operatori e sequele a lungo termine<sup>16 17 18</sup>. Essi includono la formazione di fistole, lesioni ureterali, emorragie, infezioni e disfunzioni vescicali e intestinali dovute alla denervazione<sup>19 16</sup>.

---

<sup>15</sup> Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Vercellini P, Fedele L. Adhesion prevention in endometriosis: a neglected critical challenge. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:415–21.

<sup>16</sup> Abraˆo MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update* 2015;21:329–39.

<sup>17</sup> De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG* 2011;118:285–91.

<sup>18</sup> Tarjanne S, Heikinheimo O, Mentula M, Haˆrkkı P. Complications and long-term follow-up on colorectal resections in the treatment of deep infiltrating endo-metriosi extending to bowel wall. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:72–9.

<sup>19</sup> Moawad NS, Caplin A. Diagnosis, management, and long-term outcomes of rectovaginal endometriosis. *Int J Womens Health* 2013;5:753–63.

C'è un dibattito in corso sulla tecnica chirurgica più adatta da utilizzare<sup>20 21</sup>. L'obiettivo finale è quello di risolvere quale approccio può combinare meglio l'alta efficacia in termini di sollievo dei sintomi, tasso di recidiva e rischio di complicazioni.

Tuttavia, questi requisiti tendono ad andare in direzioni opposte con interventi più aggressivi che sono più efficaci ma anche più rischiosi, mentre l'opposto è valido per gli approcci meno aggressivi. Non sorprende che ci sia anche una crescente attenzione al trattamento medico in questo campo. Una volta tipicamente considerata una condizione chirurgica, ora si stanno accumulando prove convincenti sui benefici della sola manipolazione ormonale per il trattamento dell'endometriosi profonda<sup>16 22 23</sup>. Degno di nota, un recente studio che confronta la chirurgia e il trattamento medico in donne con lesioni rettovaginali ha documentato un miglioramento più rapido nelle donne che hanno ricevuto chirurgia, ma la differenza tra i due approcci diminuisce con il tempo e, a un anno di follow-up, i sintomi del dolore erano simili nei due gruppi di studio<sup>24 25</sup>. Anche se non definitivamente curativo (i sintomi

---

<sup>20</sup> Roman H, Vassilieff M, Gourcerol G, et al. Surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum: pleading for a symptom-guided approach. *Hum Reprod* 2011;26:274–81.

<sup>21</sup> Roman H. Searching for truth. *Hum Reprod* 2014;29:1594–5.

<sup>22</sup> Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril* 2015;104:771–92.

<sup>23</sup> Vercellini P, Giudice LC, Evers JL, Abrao MS. Reducing low-value care in endometriosis between limited evidence and unresolved issues: a proposal. *Hum Reprod* 2015;30:1996–2004.

<sup>24</sup> Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod* 2012;27:3450–9.

<sup>25</sup> Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod* 2013;28:1221–30.

tipicamente si ripresentano alla interruzione del trattamento), il trattamento medico può consentire di ottenere un buon sollievo dal dolore con effetti collaterali e rischi molto modesti <sup>22 26</sup>. Più in generale, c'è ora un crescente consenso sul fatto che, nel processo decisionale, il focus dovrebbe essere sui sintomi e sulla qualità della vita piuttosto che sulla rimozione delle lesioni. Infatti, una transizione da un "lesion-oriented" a un "patient-oriented" approccio ora è sostenuto da molti <sup>27</sup>. Tuttavia, la rimozione chirurgica non è, e presumibilmente non sarà mai definitivamente abbandonata.

Il trattamento medico può fallire, il suo uso a lungo termine può essere insopportabile o controindicato, le donne possono mirare alla ricerca di una gravidanza naturale ma non possono sopportare i sintomi del dolore e, infine, le lesioni possono determinare una compromissione significativa degli organi colpiti (es. stenosi clinicamente significative dell'intestino o degli ureteri). Indipendentemente dalla visione della malattia e dal ruolo preciso della chirurgia, una delle principali priorità nel campo è la prevenzione delle recidive dopo l'intervento. Le complicazioni e i rischi di un secondo intervento sono inevitabilmente molto più elevati e c'è quindi la forte necessità di prevenire questa situazione clinica. L'endometriosi è infatti una malattia cronica e le recidive sono purtroppo frequenti. Sulla base di una revisione sistematica della letteratura Guo ha stimato che il tasso di recidive a due e cinque anni è del 20% e del 40-50%, rispettivamente<sup>28</sup>. La cifra può

---

<sup>26</sup> Berlanda N, Somigliana E, Vigano' P, Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:21–30.

<sup>27</sup> Vercellini P. Introduction: management of endometriosis: moving toward a problem-oriented and patient-centered approach. *Fertil Steril* 2015;104:761–3.

<sup>28</sup> Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009;15:441–61.

essere leggermente diversa per le lesioni profonde. In una revisione sistematica dedicata a questo aspetto specifico, Meuleman et al. hanno riportato un tasso di recidiva nelle donne colpite che varia tra il 5% e il 25%, con la maggior parte degli studi con un follow-up >2 anni riportano un tasso di circa il 10% <sup>29</sup>. Nel complesso, anche se questo tasso può variare notevolmente in base alla gravità della malattia e alla qualità della chirurgia, i medici che affrontano le donne colpite devono affrontare con questa possibilità e dovrebbero considerare le opzioni preventive disponibili.

In questo scenario, non è sorprendente che la manipolazione ormonale che ha dimostrato di essere efficace nel trattamento primario delle lesioni peritoneali profonde possa avere un ruolo anche dopo l'intervento chirurgico.

L'obiettivo del trattamento ormonale post-operatorio è quello di migliorare l'efficacia dell'intervento in termini di sollievo dai sintomi e, soprattutto, di prevenire le recidive.

L'intricata relazione tra patogenesi e terapia il dibattito sull'approccio terapeutico più adatto per le lesioni profonde riflette anche il dibattito sull'origine e la patogenesi dell'endometriosi. Sulla base della teoria più comunemente accettata, cioè l'ipotesi della mestruazione retrograda, non si potrebbe ovviamente raccomandare la chirurgia come soluzione definitiva. La chirurgia può rimuovere le lesioni endometriosiche ma non agisce sulla patogenesi della malattia. Una volta che la donna ricomincia ad avere cicli ovulatori, essa ricomincia ad essere esposta all'insulto patogenetico. Se sarà definitivamente dimostrato che l'endometriosi deriva da un insulto cronico,

---

<sup>29</sup> Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update* 2011;17:311–26.

ripetitivo e di lunga durata (come le mestruazioni retrograde), il ruolo della chirurgia sarebbe inevitabilmente circostanziale e limitato a situazioni particolari. D'altra parte, la teoria recentemente emersa che l'endometriosi deriverebbe principalmente da mestruazioni retrograde che si verificano in età neonatale contrasta con questa visione e sosterebbe invece fortemente la chirurgia<sup>30</sup>. Se l'endometriosi si sviluppa come conseguenza di un singolo episodio di mestruazioni retrograde che si verificano alla nascita, la completa rimozione delle lesioni può effettivamente essere previsto per risolvere definitivamente il problema.

Questo scenario è complicato dall'esistenza di un'endometriosi microscopica<sup>31</sup>. Da notare che il dibattito sull'endometriosi microscopica non è accademico e può avere un impatto clinico. La presenza di queste lesioni potrebbe spiegare le recidive nell'assenza di nuovi insulti patogenetici. Le recidive sarebbero secondarie allo sviluppo di lesioni che sono state mancate al primo intervento e che successivamente sono progredite. Infatti, discernere se la recidiva dell'endometriosi dopo l'intervento chirurgico sia dovuta a una vera e propria recidiva (cioè lo sviluppo di lesioni de novo) o, al contrario, se si tratta di una persistenza di endometriosi residua (cioè lesioni microscopiche che si sviluppano dopo la chirurgia) è impegnativo, se non impossibile<sup>20</sup>.

---

<sup>30</sup> Brosens I, Brosens J, Benagiano G. Neonatal uterine bleeding as antecedent of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:2893–7.

<sup>31</sup> Koninckx Pr, Donnez J, Brosens I. Microscopic Endometriosis: Impact On Our Understanding Of The Disease And Its Surgery. *Fertil Steril* 2015 [Epub Ahead Of Print].

## 4.2 IL FALLIMENTO DELLA TERAPIA ADIUVANTE

L'esistenza di lesioni microscopiche che possono successivamente causare recidive ha inevitabilmente alimentato l'idea che il trattamento della malattia potrebbe essere migliorato con l'uso di un trattamento medico "adiuvante". Questa somiglianza con il cancro porta all'ipotesi che un corso di 3-6 mesi di terapia medica immediatamente dopo chirurgia, potrebbe ridurre le recidive. Tuttavia, le prove cliniche disponibili negano chiaramente l'efficacia di questo approccio.

Secondo l'ultima metanalisi Cochrane, i benefici di diversi tipi di trattamenti ormonali (progestinici, estroprogestinici, analoghi del GnRH, danazolo) per 3-6 mesi dopo l'intervento è stato studiato in 12 studi randomizzati controllati (RCT)<sup>32</sup>. Il rischio relativo (RR) di gravidanza nelle donne trattate era 0,84 (95%CI: 0,59-1,18). Le recidive sono state purtroppo riportate in modo estremamente eterogeneo, impedendo così una significativa metanalisi significative. Tuttavia, un effetto benefico clinicamente rilevante può essere escluso con sicurezza<sup>32 33</sup>. Un recente RCT che include 450 donne (non incluso nella metanalisi Cochrane) e che ha testato i benefici di un ciclo di 3 mesi di terapia medica dopo l'intervento ha confermato questi risultati<sup>34</sup>. Degno di nota, abbiamo identificato solo un RCT specificamente incentrato sui benefici della terapia adjuvante in donne operate per endometriosi

---

<sup>32</sup> Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3. CD003678.

<sup>33</sup> Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3. CD009590.

<sup>34</sup> Mettler L, Ruprai R, Alkatout I. Impact of medical and surgical treatment of endometriosis on the cure of endometriosis and pain. *Biomed Res Int* 2014;2014:264653.

peritoneale profonda<sup>35</sup>. Questi autori hanno reclutato 159 donne e le hanno randomizzate a 3 mesi analoghi del GnRH dopo l'intervento chirurgico o la gestione dell'attesa e hanno dimostrato che, a un anno di follow-up, il punteggio del dolore non differiva. Questo fallimento è deludente ma in realtà non sorprendente. Il modello oncologico di terapia adiuvante è inappropriato qui. La chemioterapia per i tumori maligni ha una logica completamente diversa.

Gli agenti chemioterapici interferiscono con la proliferazione del ciclo cellulare e sono quindi in grado di distruggere le micro-metastasi che possono essere presenti al momento della chirurgia. La terapia ormonale non danneggia le cellule endometrioidiche ma provoca solo uno stato transitorio di quiescenza che svanisce appena la terapia medica viene sospesa<sup>36</sup>.

#### 4.3 PREVENZIONE TERZIARIA

L'endometriosi in generale è ora sempre più vista come una malattia cronica che richiede un trattamento per tutta la vita<sup>23</sup>. Di conseguenza, l'interesse sulla terapia post-chirurgica prolungata a lungo termine è cresciuto, e questo approccio è stato esaminato a fondo in alcune recenti revisioni della letteratura<sup>36 37</sup>. La questione più ampiamente studiata qui è la prevenzione

---

<sup>35</sup> Angioni S, Pontis A, Dessole M, Surico D, De Cicco Nardone C, Melis I. Pain control and quality of life after laparoscopic en-block resection of deep infiltrating endometriosis (DIE) vs. incomplete surgical treatment with or without GnRHa administration after surgery. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:363–70.

<sup>36</sup> Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Fedele L. Postoperative Medical Therapy After Surgical Treatment Of Endometriosis: From Adjuvant Therapy To Tertiary Prevention. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:328–34.

<sup>37</sup> Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention Of The Recurrence Of Symptom And Lesions After Conservative Surgery For Endometriosis. *Fertil Steril* 2015;104:793–801.

delle recidive degli endometriomi ovarici. L'interesse particolare su questa forma di malattia è conseguente alla crescente consapevolezza del danno mediato chirurgicamente alla riserva ovarica (e quindi la forte necessità di prevenire le recidive)<sup>38</sup> e delle recenti prove che supportano un ruolo cruciale dell'ovulazione nello sviluppo di queste cisti<sup>39</sup>. Secondo una recente metanalisi, l'assunzione di contraccettivi orali dopo l'intervento chirurgico per l'endometrioma ovarico previene la recidiva di queste cisti. Il pooled odds ratio (OR) di recidiva era 0,12 (95% CI: 0,05-0,29)<sup>40</sup>. Tre studi successivi hanno confermato questi risultati<sup>41 42</sup>.

I dati sull'impatto del trattamento ormonale post-chirurgico a lungo termine sui sintomi del dolore legati all'endometriosi sono più complicati da combinare in una semplice metanalisi. I criteri di inclusione differiscono notevolmente tra gli studi. La cosa più importante è che la definizione di recidive non è univoca, variando dalla documentazione strumentale delle lesioni alla presenza di diversi sintomi con diversa gravità. Gli studi disponibili sono stati recentemente descritti e discussi in una revisione esaustiva<sup>37</sup> ed è oltre lo scopo della presente revisione entrare in dettagli.

---

<sup>38</sup> Somigliana E, Benaglia L, Vigano` P, Candiani M, Vercellini P, Fedele L. Surgical Measures For Endometriosis-Related Infertility: A Plea For Research. *Placenta* 2011;32(Suppl. 3):S238-42.

<sup>39</sup> Vercellini P, Somigliana E, Vigano` P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. Post-Operative Endometriosis Recurrence: A Plea For Prevention Based On Pathoge-Netic, Epidemiological And Clinical Evidence. *Reprod Biomed Online* 2010;21: 259-65.

<sup>40</sup> Vercellini P, De Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo Mp, Fedele L. Long-Term Adjuvant Therapy For The Prevention Of Postoperative Endometrioma Recurrence: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(Jan (1)):8-16.

<sup>41</sup> Cucinella G, Granese R, Calagna G, Et Al. Oral Contraceptives In The Prevention Of Endometrioma Recurrence: Does The Different Progestins Used Make A Difference? *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:821-7.

<sup>42</sup> Ota Y, Andou M, Yanai S, Nakajima S, Fukuda M, Takano M. Long-Term Administration Of Dienogest Reduces Recurrence After Excision Of Endometrioma. *J Endomet Pelv Pain Disord* 2015;7:63-7.

In breve, questi studi suggeriscono un effetto benefico sul rischio di recidiva del dolore.

L'evidenza è solida per la prevenzione della dismenorrea recidiva<sup>43 44</sup>, ma non per altri dolori sintomi. In particolare, sono emersi risultati deludenti per la prevenzione della dispareunia, un sintomo che è tipicamente associato con lesioni rettovaginali profonde<sup>43 45</sup>.

Gli agenti ormonali indagati in questi studi includono contraccettivi orali, medroxiprogesterone acetato (MPA) e uno IUD a rilascio di levonorgestrel.

I confronti tra questi agenti sono scarsi e controversi<sup>46 47</sup>. Tuttavia, ci sono prove che la somministrazione continua piuttosto che somministrazione ciclica di contraccettivi orali può essere superiore<sup>48 44</sup>. Uno IUD a rilascio di levonorgestrel è un'opzione attraente in questo contesto perché può facilitare l'aderenza delle pazienti nel lungo termine. L'evidenza suggerisce un effetto benefico sulla prevenzione delle recidive di dismenorrea<sup>44 45</sup> ma, data la sua

---

<sup>43</sup> Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani Pg. Comparison Of A Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device Versus Expectant Management After Conservative Surgery For Symptomatic Endometriosis: A Pilot Study. *Fertil Steril* 2003;80:305–9.

<sup>44</sup> Vlahos N, Vlachos A, Triantafyllidou O, Vitoratos N, Creasas G. Continuous Versus Cyclic Use Of Oral Contraceptives After Surgery For Symptomatic Endometriosis: A Prospective Cohort Study. *Fertil Steril* 2013;100:1337–42.

<sup>45</sup> Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System For Pelvic Endometriosis-Related Pain: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2012;119:519–26.

<sup>46</sup> Wong Ay, Tang Lc, Chin Rk. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (Mirena) And Depot Medroxyprogesterone Acetate (Depoprovera) As Longterm Maintenance Therapy For Patients With Moderate And Severe Endometriosis: A Randomised Controlled Trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50:273–9.

<sup>47</sup> Morelli M, Sacchinelli A, Venturella R, Mocchiari R, Zullo F. Postoperative Administration Of Dienogest Plus Estradiol Valerate Versus Levonorgestrelreleasing Intrauterine Device For Prevention Of Pain Relapse And Disease Recurrence In Endometriosis Patients. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:985–90.

<sup>48</sup> Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca` C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;94:464–71.

principale azione locale, sono necessarie prove per valutare la sua efficacia nella prevenzione degli endometriomi e di altri sintomi del dolore. Sfortunatamente, i dati che si concentrano specificamente sulle donne operate per l'endometriosi profonda sono scarsi. Il contributo più informativo proviene da un ampio studio prospettico di donne che sono state operate per noduli endometriosici rettovaginali con la tecnica della rasatura e alle quali è stato successivamente somministrato noretisterone acetato (NETA) 5 mg al giorno fino a quando volevano concepire. Nelle donne che hanno assunto il trattamento (n = 221), la recidiva è stata notata solo in quattro casi (2%). In coloro che hanno tentato di concepire ma non è riuscito a ottenere una gravidanza (n = 60), recidiva è stata riportata in 12 casi (20%) ( $p < 0,001$ )<sup>49</sup>. Malzoni et al. hanno recentemente riportato la loro esperienza con resezione intestinale segmentale laparoscopica per l'infiltrazione profonda endometriosi in 248 donne. La recidiva pelvica è stata trovata nel 50% dei casi, soprattutto nelle donne senza soppressione ormonale. È interessante notare che le recidive erano sotto forma di endometriomi e adesioni senza lesioni profonde ricorrenti<sup>50</sup>.

---

<sup>49</sup> Donnez J, Squifflet J. Complications, Pregnancy And Recurrence In A Prospective Series Of 500 Patients Operated On By The Shaving Technique For Deep Rectovaginal Endometriotic Nodules. *Hum Reprod* 2010;25:1949–58.

<sup>50</sup> Malzoni M, Di Giovanni A, Exacoustos C, Et Al. Laparoscopic Assisted Bowel Segmental Resection For Deep Infiltrating Endometriosis Feasibility And Safety: A Retrospective Cohort Study With Description Of Technique. *J Minim Invasive Gynecol* 2015 [Epub Ahead Of Print].

#### 4.4 L'ENDOMETRIOSI È UN'ENTITÀ UNICA

Alcuni autori hanno ipotizzato che l'endometriosi non sia un'entità unica, ma le diverse forme indipendenti della malattia devono essere considerate separatamente<sup>51 52</sup>. Anche se si deve riconoscere che la malattia è altamente polimorfica ed eterogenea e che le lesioni peritoneali profonde possono avere caratteristiche distinte, noi ci opponiamo a questo punto di vista. La prova più convincente a favore di una visione della malattia come un'entità unica è l'alto tasso di associazione tra le diverse forme. In due studi specifici destinati a chiarire questo aspetto, abbiamo dimostrato chiaramente che, nelle donne con endometriosi invasiva profonda, c'è una concomitante alta prevalenza di altre forme della malattia. Questo si verifica nel 94% (95% CI: 88-97%) dei casi in donne con lesioni peritoneali profonde in generale<sup>53</sup> e nell'88% dei casi (95% IC: 77-94%) di quelle con endometriosi della vescica<sup>54</sup>. Infine, Leone Roberti Maggiore et al. hanno recentemente riportato la presenza di lesioni profonde nel 75% (95% CI: 69- 80%) delle donne con diagnosi di endometriomi ovarici<sup>55</sup>.

---

<sup>51</sup> Nisolle M, Donnez J. Peritoneal Endometriosis, Ovarian Endometriosis, And Adenomyotic Nodules Of The Rectovaginal Septum Are Three Different Entities. *Fertil Steril* 1997;68:585–96.

<sup>52</sup> Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. Pathogenetic Mechanisms Of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci* 2015;22:1053–9.

<sup>53</sup> Somigliana E, Infantino M, Candiani M, Et Al. Association Rate Between Deep Peritoneal Endometriosis And Other Forms Of The Disease: Pathogenetic Implications. *Hum Reprod* 2004;19:168–71.

<sup>54</sup> Somigliana E, Vercellini P, Gattei U, Chopin N, Chiodo I, Chapron C. Bladder Endometriosis: Getting Closer And Closer To The Unifying Metastatic Hypothesis. *Fertil Steril* 2007;87:1287–90.

<sup>55</sup> Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PI, Remorgida V, Ferrero S. Endometriotic Ovarian Cysts Do Not Negatively Affect The Rate Of Spontaneous Ovulation. *Hum Reprod* 2015;30:299–307.

Questo punto non è senza implicazioni cliniche rilevanti per donne operate per endometriosi peritoneale profonda. È un dato di fatto, infatti, queste donne sono esposte al rischio di recidiva di altre forme di malattia <sup>50</sup> e necessitano di una visione più completa e gestione clinica. In particolare, i dati sulla prevenzione di recidiva dell'endometrioma o del dolore dovrebbero ricevere la massima considerazione nel processo decisionale delle donne operate per endometriosi peritoneale profonda.

#### 4.5 CONCLUSIONI

Un ciclo di 3-6 mesi di terapia adiuvante post-chirurgica per endometriosi in generale e per l'endometriosi profonda in particolare è improbabile che sia efficace. Manca un razionale biologico e l'evidenza clinica è deludente.

La terapia medica post-chirurgica a lungo termine è invece biologicamente valida. Inoltre, l'evidenza clinica che supporta l'efficacia di questo approccio è in crescita. Attualmente, le prove sono solide per la prevenzione della recidiva di endometriomi e dismenorrea.

I dati disponibili sulla terapia medica post-chirurgica per le donne operate per l'endometriosi profonda sono incoraggianti ma molto scarsi. Tuttavia, la mancanza di prove specifiche certe non è una ragione per non prendere in considerazione un trattamento medico post-chirurgico a lungo termine.

Le donne operate per endometriosi peritoneale profonda infatti affrontano un rischio consistente di sviluppo di endometrioma o di recidiva del dolore<sup>50</sup>. Almeno, il trattamento ormonale può essere efficace su questi risultati. Inoltre, data la consistente evidenza che supporta l'efficacia della terapia

medica prolungata per l'endometriosi peritoneale profonda in generale <sup>23</sup>, si può tranquillamente ipotizzare che gli stessi trattamenti possano essere efficaci anche nella prevenzione delle recidive nei casi operati. Questo ovviamente necessita di una convalida scientifica ma, data l'importanza di prevenzione delle recidive e l'efficacia del trattamento medico sull'endometrioma e la dismenorrea, ne raccomandiamo l'uso di routine.

Le eccezioni includono la ricerca della gravidanza e l'intolleranza o le controindicazioni agli agenti ormonali. Degno di nota, per le donne che ritardano la ricerca della gravidanza dopo l'intervento chirurgico, un periodo post-chirurgico con trattamento ormonale prima di cercare una gravidanza non compromette i benefici della chirurgia <sup>56</sup>.

I dati sull'agente farmacologico più adatto da utilizzare sono insufficienti. Almeno, ci sono dati che suggeriscono che gli agenti ormonali che creano una situazione ormonale stabile come NETA, dienogest o contraccettivi orali continui dovrebbero essere favoriti <sup>23 49 45 57</sup>. Tuttavia, vale la pena notare che il farmaco specifico da scegliere non è un punto primario. Un aspetto trascurato ma cruciale è l'aderenza all'assunzione a lungo termine. Una volta interrotto, gli effetti protettivi degli agenti ormonali svaniscono rapidamente e la donna è esposta a un rischio invariato di recidiva. In un grande studio di Cohorte del nostro gruppo su 277 donne che sono state sistematicamente

---

<sup>56</sup> Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Giambattista E, Benaglia L, Fedele L. Effect of delaying post-operative conception after conservative surgery for endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2010;20:410–5.

<sup>57</sup> Leone Roberti Maggiore U, Remorgida V, Scala C, Tafi E, Venturini PL, Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:239–47.

prescritti estroprogestinici orali dopo un intervento chirurgico, solo 102 (37%) hanno assunto la terapia per tutto il periodo dello studio, 129 (46%) hanno usato OCP in modo discontinuo (di cui 67 l'hanno interrotto entro 12 mesi) e 46 (17%) hanno rifiutato il trattamento <sup>58</sup>. La conformità è quindi una preoccupazione rilevante in questo caso e tutti gli sforzi dovrebbero essere fatti per assicurare l'aderenza a lungo termine. Il razionale e l'importanza di terapia medica post-chirurgica prolungata devono essere spiegati alla donna. Nel processo decisionale, i medici dovrebbero dare rilevanza alla sua precedente esperienza e tolleranza con gli agenti ormonali. Dovrebbero esplorare attentamente i desideri e le paure della donna e dovrebbero anche considerare i costi. Degno di nota, un recente studio che ha confrontato NETA e dienogest in un contesto non supportato finanziariamente ha mostrato che il tasso complessivo di donne che assumevano il trattamento per almeno un anno era del 69% e 41%, rispettivamente, e che la differenza era dovuta principalmente ai costi più elevati di quest'ultima <sup>59</sup>. Più in generale, una decisione condivisa dovrebbe essere presa con la donna interessata dopo un'approfondita discussione dei pro e dei contro di tutte le opzioni possibili. Inoltre, al fine di garantire l'aderenza, la donna dovrebbe essere monitorata da vicino (almeno all'inizio), e se insorgono effetti collaterali o la donna non è soddisfatta del trattamento, i medici dovrebbero considerare attentamente la possibilità di passare ad altri agenti ormonali.

---

<sup>58</sup> Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani Pg. Postoperative Oral Contraceptive Exposure And Risk Of Endometrioma Recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:504.E1–.E5.

<sup>59</sup> Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Et Al. Norethindrone Acetate Or Dienogest For The Treatment Of Symptomatic Endometriosis: A Before And After Study. *Fertil Steril* 2015 [Epub Ahead Of Print].

## 5 “DIENOGEST VERSO ANALOGHI DEL GNRH COME TRATTAMENTO POSTOPERATORIO DOPO L’ERA DI AZIONE LAPAROSCOPICA DELL’ENDOMETRIOSI PROFONDA TRAMITE CHIRURGIA INTESTINALE O PARAMETRIALE: UNO STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO”

### 5.1 INIZIAZIONE

La prevalenza dell'endometriosi è dell'1,1-1,5% tra le donne in età fertile <sup>60</sup>, e fino al 10% tra le donne che soffrono di dolore pelvico o infertilità <sup>61</sup>.

Le lesioni endometriosiche sono soggette a sanguinamenti ciclici, che portano a un'infiammazione cronica locale. Sono paragonabili a "ferite sottoposte a ripetute lesioni e riparazioni dei tessuti", che portano alla formazione di cicatrici fibrotiche <sup>62</sup> <sup>63</sup>. L'endometriosi infiltrante profonda (DIE) colpisce il 4-37% delle donne con endometriosi. La DIE intestinale rappresenta il 12% dei casi, con il 90% delle lesioni sul rettosigmoide <sup>64</sup> <sup>65</sup>. I progestinici inibiscono localmente la risposta infiammatoria e inducono l'apoptosi delle

---

<sup>60</sup> Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, et al. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125: 55–62.

<sup>61</sup> Vigano P, Parazzini F, Somigliana E, et al. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18:177–200.

<sup>62</sup> Guo SW. Fibrogenesis resulting from cyclic bleeding, the Holy Grail of the natural history of ectopic endometrium. *Hum Reprod.* 2018;33: 353–356.

<sup>63</sup> Vigano P, Candiani M, Monno A, et al. Time to redefine endometriosis including its pro-fibrotic nature. *Hum Reprod.* 2018;33(3): 347–352.

<sup>64</sup> Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, et al. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc.* 2012;26(7):2029–2045.

<sup>65</sup> Campagnacci R, Perretta S, Guerrieri M, et al. Laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Surg Endosc.* 2005;19(5):662–664.

cellule endometriosiche <sup>66</sup> : studi controllati randomizzati supportano l'uso dei progestinici come terapia a lungo termine, mentre mancano le prove sui COC (contaccettivi ormonali combinati) <sup>67</sup> . Tuttavia, un controllo soddisfacente del dolore a lungo termine è stato dimostrato solo in due terzi delle pazienti <sup>68</sup> . L'alternativa è rappresentata dagli agonisti GnRH, il cui uso è limitato a sei mesi a causa dei sintomi da privazione di estrogeni. L'eradicazione laparoscopica della DIE porta un significativo miglioramento dei sintomi: le indicazioni sono sintomi fortemente debilitanti, danni viscerali, fallimento della terapia medica e infertilità <sup>64 67</sup> . Una tecnica laparoscopica di separazione dei nervi "il metodo Negrar" è impiegata nella nostra istituzione con risultati significativamente migliori sulla funzione vescicale, rettale, sessuale <sup>64</sup> . Tuttavia, il dolore si ripresenta nel 25% dei pazienti in letteratura: il tasso è del 20% a 2 anni e del 50% a 5 anni <sup>67 69 70</sup> .

Bisogna distinguere tra sintomi e recidive anatomiche <sup>71</sup> . La chirurgia ripetuta è necessaria per il 20% dei pazienti in letteratura <sup>67 70</sup> . La chirurgia ripetuta affronta un campo più complesso, aumentando i rischi di complicazioni. Gli interventi multipli sono associati ad un aumento della morbilità, dei costi sanitari e ad una diminuzione della riserva ovarica:

---

<sup>66</sup> Barra F, Scala C, Mais V, et al. Investigational drugs for the treatment of endometriosis, an update on recent developments. *Expert Opin Invest Drugs*. 2018; 27(5):445–458.

<sup>67</sup> Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril*. 2017;107(3):533–536.

<sup>68</sup> Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261–275.

<sup>69</sup> Vercellini P, De Matteis S, Somigliana E, et al. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92:8–16.

<sup>70</sup> De Cicco C, Corona R, Schonman R, et al. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG*. 2011;118(3):285–291.

<sup>71</sup> Ceccaroni M, Bounous VE, Clarizia R, et al. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(6):464–474.

le possibilità di rimanere incinta si dimezzano <sup>66</sup>. Prevenire la recidiva deve essere un endpoint cruciale nella gestione della DIE: il trattamento post-operatorio è così raccomandato per prevenire la ricrescita delle cellule endometriosiche residue e lo sviluppo di nuove lesioni <sup>69</sup>.

## 5.2 DIENOGEST VS AGONISTI GNRH

Dienogest ha un forte effetto atrofizzante sull'endometriosi impianti, associandovi proprietà antinfiammatorie e anti-angiogeniche <sup>71 72</sup>. Ad un dosaggio di 2 mg/giorno, i livelli di estrogeni sono di base ma non aboliti: un livello di estradiolo così basso non è in grado di riattivare i focolai di endometriosi, ma è sufficiente per evitare i sintomi della privazione di estrogeni <sup>72 73</sup>. Dienogest ha eccellente tollerabilità, possibili effetti avversi sono spotting, disturbi dell'umore, mal di testa, acne, nausea e aumento di peso <sup>74 72</sup>. In quattro RCT, Dienogest è stato ben tollerato con un buon profilo di sicurezza <sup>75 76</sup>. Gli effetti avversi sono stati mal di testa, disagio al seno, acne, e disturbi dell'umore, ciascuno verificato in meno del 10%, tutti di intensità da lieve a moderata, e associati a un basso tasso di interruzione. Lo

---

<sup>72</sup> Ruan X, Seeger H, Mueck Ao. The Pharmacology Of Dienogest. *Maturitas*. 2012;71(4):337–344.

<sup>73</sup> Barbieri RI. Hormone Treatment Of Endometriosis: The Estrogen Threshold Hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(2):740–745.

<sup>74</sup> Oettel M, Breitbarth H, Elger W, Et Al. The Pharmacological Profile Of Dienogest. *Euro J Contraception Reprod Health Care*. 1999;4(1): 2–1 3.

<sup>75</sup> Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Et Al. Safety And Tolerability Of Dienogest In Endometriosis: Pooled Analysis From The European Clinical Study Program. *Int J Wom Health*. 2015;7:393–401.

<sup>76</sup> Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Et Al. Long Term Use Of Dienogest For The Treatment Of Endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(6):1069–1076.

spotting è stato ben tollerato, e solo il 0,6% l'ha segnalato come motivo di interruzione prematura della terapia <sup>75 76</sup>. I dati pubblicati in precedenza <sup>77 78</sup> hanno incoraggiato l'impiego di Dienogest come trattamento medico efficace per la DIE mostrando risultati comparabili in termini di sollievo dei sintomi ai trattamenti gold-standard e un buon profilo di compliance. Nessun RCT in letteratura è stato oggi progettato per confermare l'efficacia a lungo termine di Dienogest per mantenere il benessere del paziente e contemporaneamente prevenire le ricadute della DIE dopo l'escissione chirurgica radicale della malattia.

## 5.3 MATERIALE E METODI

### 5.3.1 SCOPO DELLO STUDIO

Confrontare in uno studio prospettico randomizzato e controllato Dienogest e gli agonisti del GnRH come terapia postoperatoria dopo eradicazione laparoscopica della DIE. Il risultato primario era quello di dimostrare la non inferiorità di Dienogest sulla ricorrenza del dolore. I risultati secondari erano la valutazione del trattamento, tollerabilità, effetti collaterali, tasso di ricaduta dell'imaging e tasso di gravidanza.

---

<sup>77</sup> Legendre G, Delbos L, Hudon E, Et Al. New Medical Treatments For Painful Endometriosis: Cngof-Has Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46:256–263.

<sup>78</sup> Zakhari A, Edwards D, Ryu M, Et Al. Dienogest And The Risk Of Endo Metriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review And Meta Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(7):1503–1510.

### 5.3.2 DISEGNO DELLO STUDIO

Da gennaio 2016 a luglio 2017, 170 pazienti si sono rivolti al Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ginecologia Oncologia e Chirurgia Pelvica Minimamente Invasiva, Scuola Internazionale di Anatomia Chirurgica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Ospedale di Negrar di Valpolicella (Verona, Italia) sono stati arruolati. I criteri di eleggibilità erano l'età compresa tra 18 e 45 anni, l'eradicazione laparoscopica di FA in stadio III-IV DIE con chirurgia intestinale e parametriale. I criteri di esclusione erano reazioni avverse ai farmaci prescritti, trombofilia, disturbi dell'umore e diminuzione della densità minerale ossea. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato prima dell'arruolamento: il protocollo dello studio, l'intervento e gli effetti collaterali sono stati spiegati. I sintomi associati al dolore endometrioso sono stati valutati con la scala analogica visiva. L'esame fisico è stato eseguito attraverso un esame combinato rettovaginale. Ogni paziente è stata valutata con ecografia transvaginale da ecografisti esperti in DIE. Le pazienti sono state sottoposte ad escissione laparoscopica della DIE con chirurgia parametriale e intestinale con risparmio dei nervi, secondo il "Metodo Negrar" <sup>64</sup>. La valutazione istopatologica ha confermato la presenza di DIE in tutti i casi, classificati come stadio III e IV del punteggio r-ASRM.

Le pazienti sono state assegnate in modo casuale in due gruppi: 90 paziente al gruppo A (53%) e 80 al gruppo B (47%). Il gruppo A ha ricevuto Triptorelin o Leuprorelin 3.75 mg di iniezione intramuscolare depot ogni 4 settimane per

6 mesi, a partire dai primi 3 giorni delle mestruazioni. Il gruppo B ha ricevuto Dienogest 2 mg/giorno per almeno 6 mesi a partire dal primo giorno delle mestruazioni dopo il trattamento chirurgico, se compatibile con l'alimentazione orale della paziente. Le pazienti sono state seguite con un'intervista fatta alla fine dei sei mesi, chiedendo la conformità all'assunzione del farmaco, la tollerabilità del trattamento, il miglioramento del dolore e gli effetti collaterali. Una seconda intervista è stata fatta a una media di  $30 \pm 6$  mesi, chiedendo informazioni sulla conformità alla terapia, la ricaduta del dolore, la ricaduta dell'imaging e il tasso di gravidanza. 9 pazienti del gruppo A non hanno completato il follow-up. 11 pazienti del gruppo B non hanno completato il follow-up, altri 4 non hanno mai preso la terapia. Le pazienti analizzate erano 146: 81 nel gruppo A (55,5%) e 65 nel B (44,5%). Erano di età e BMI comparabili, senza differenze nella storia e nell'intervento chirurgico (tabella 1). L'intensità del dolore a 6 e 30 mesi è stata valutata tramite VAS. La tollerabilità del trattamento è stata valutata con un questionario validato a più voci e con una scala di tollerabilità globale che va da 0 a 4 (0 ¼ trattamento non tollerabile, 4 ¼ tollerabilità molto buona). L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS versione 22.0 per Mac e GraphPad Prism versione 3.0 per Windows. Sono state create tabelle di contingenza 2 x 2 con calcolo del Chi-quadro con valore di correzione di Yates per verificare il rischio maggiore di un singolo evento nei due gruppi. Le variabili continue sono state analizzate con test ANOVA per confrontare le medie tra i gruppi dopo il calcolo delle statistiche descrittive. I valori post-hoc sono stati calcolati con i test LSD. I valori sono stati espressi come media

± deviazione standard o sono stati specificati per le variabili non continue, come mediane e intervalli. La significatività statistica è stata considerata raggiunta quando  $p < .05$ ,  $p < .01$ , e  $p < .001$ .

#### 5.4 RISULTATI

Sia Dienogest che gli agonisti GnRH sono stati associati a una sostanziale riduzione del dolore tra il basale e i 6 mesi ( $p < .001$ ). Risultati simili sono stati osservati a  $30 \pm 6$  mesi ( $p < .001$ ) (Tabella 2). Sulla tollerabilità del trattamento, su una scala da 0 a 4, un profilo più soddisfacente è stato riportato dal gruppo B (punteggio medio 3,1 contro 2,7,  $p = .026$ ) (Tabella 3). Tra gli effetti collaterali, un numero statisticamente significativo delle pazienti nel gruppo B si è lamentato di spotting (27,7%), contro l'1,2% in A,  $p < .001$ . Di conseguenza, un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo A ha raggiunto l'amenorrea (95%) rispetto a B (80%),  $p = .05$ . Un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo A ha lamentato vampate di calore (86,4%) rispetto a B (12,3%,  $p < .001$ ). Nessuna differenza significativa è stata trovata in cefalea, disturbi dell'umore, gonfiore, alopecia, tenerezza del seno, libido o secchezza vaginale. Il 29,2% nel gruppo B ha lamentato una ricaduta dei sintomi a 30 mesi, mentre il 18,5% in A. Il test esatto di Fisher con una tabella di contingenza  $2 \times 2$  non ha trovato una differenza statisticamente significativa nella ricaduta clinica (il p-value a due code è uguale a .1679). Il 10,7% ha avuto una ricaduta per immagini nel gruppo B, mentre il 7,4% in A. La maggior parte delle ricadute di imaging sono cisti ovariche (10 di 11 pazienti nel gruppo B e 6 nel gruppo A), dove

solo una ricaduta del setto retto-vaginale con sospetta infiltrazione rettale è stato riportato nel gruppo B. Questa differenza non ha raggiunto alcuna significatività statistica (il p-value a due code è pari a .5592). Il tasso di nati vivi è stato del 19,7% nel gruppo A (9 pazienti che hanno concepito dopo ART e 7 spontaneamente) e del 12,3% nel B (1 dopo ART e 7 spontaneamente) (p ¼ NS al test v2).

## 5.5 DISCUSSIONE

Il tasso di recidiva dopo chirurgia conservativa per la DIE è del 50% a 5 anni <sup>69 71 79</sup>, con un accordo generale sui rischi di ripetuti interventi chirurgici <sup>71 79</sup>. In tempi recenti molti studi si sono concentrati sul Dienogest, che riduce il volume delle lesioni endometriose e l'attività infiammatoria creando un "ambiente progestativo locale", sopprimendo solo moderatamente il livello di estrogeni.

In alternativa, Strowitzki et al. hanno confrontato Dienogest con Leuprolide Acetate sul dolore pelvico e sulla qualità della vita <sup>80 81</sup>. La riduzione del dolore era identica. Un miglioramento non significativo nella qualità della vita è stato trovato con Dienogest. Cosson et al. hanno confrontato il Dienogest

---

<sup>79</sup> Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Et Al. Postoperative Endometri- Osis Recurrence: A Plea For Prevention Based On Pathogenetic, Epi Demiological And Clinical Evidence. *Reprod Biomed Online*. 2010; 21(2):259–265.

<sup>80</sup> Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Et Al. Dienogest Is As Effective As Leuprolide Acetate In Treating The Painful Symptoms Of Endometriosis: A 24- Week, Randomized, Multicentre, Open-Label Trial. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010;25(3):633–641.

<sup>81</sup> Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Et Al. Detailed Analysis Of A Randomized, Multicenter, Comparative Trial Of Dienogest Versus Leu Prolide Acetate In Endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*. 2012;117(3): 228–233.

postoperatorio con la Triptorelina <sup>77 82</sup>. Nessuna differenza in termini di ricaduta e di soddisfazione delle pazienti. Il sanguinamento era più comune con Dienogest e vampate di calore con Triptorelin. Granese et al. hanno confrontato il Dienogest postoperatorio con il Leuprorelin <sup>77 83</sup>. I punteggi del dolore e della qualità della vita erano identici. Nessuna differenza nella ricorrenza delle immagini. Takaesu et al. hanno confrontato il Dienogest postoperatorio con la Goserelin <sup>84</sup>. Il dolore era significativamente diminuito con entrambi. Il tasso di recidiva non ha dimostrato alcuna differenza significativa. Gli effetti collaterali sono stati osservati più con Goserelin. Abdou et al. hanno confrontato il Dienogest postoperatorio con il LA <sup>85</sup>.

La riduzione del dolore era altamente significativa con entrambi.

Spotting e aumento di peso più comune con Dienogest, vampate di calore e secchezza vaginale con LA. Una metanalisi ha valutato Dienogest postoperatorio sulla recidiva dopo l'intervento, rispetto a nessun trattamento. Le probabilità di recidiva sembravano essere significativamente più basse con Dienogest ( $p < .001$ ) <sup>78</sup>.

I nostri dati mostrano che Dienogest e gli agonisti GnRH sono entrambi associati a una riduzione altamente significativa del dolore pelvico e così

---

<sup>82</sup> Cosson M, Querleu D, Donnez J, Et Al. Dienogest Is As Effective As Triptorelin In The Treatment Of Endometriosis After Laparoscopic Sur Gery: Results Of A Prospective, Multicenter, Randomized Study. *Fertil Steril*. 2002;77(4):684–692.

<sup>83</sup> Granese R, Perino A, Calagna G, Et Al. Gonadotropin-Releasing Hor Mone Analogue Or Dienogest Plus Estradiol Valerate To Prevent Pain Recurrence After Laparoscopic Surgery For Endometriosis: A Multi-Cen Ter Randomized Trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(6):637–645.

<sup>84</sup> Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Et Al. Dienogest Compared With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist After Conservative Surgery For Endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42:1152–1158.

<sup>85</sup> Abdou Am, Ammar Imm, Alnemr Aaa, Et Al. Dienogest Versus Leu Prolide Acetate For Recurrent Pelvic Pain Following Laparoscopic Treat Ment Of Endometriosis. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(4):306–313.

come nella prevenzione della ricorrenza del dolore senza differenze significative.

Una riduzione statisticamente significativa del dolore è stata riportata a 6 mesi e 12 mesi di valutazione di follow-up di tutte le voci della scala VAS considerate rispetto al basale (Tabella 2). Questi risultati concordano con gli studi precedentemente menzionati <sup>76 84</sup>, rafforzando l'idea che Dienogest è paragonabile alla terapia gold standard che è quella degli agonisti GnRH. Per quanto riguarda la tollerabilità del trattamento, un profilo più soddisfacente è stato riportato da Dienogest (p  $\frac{1}{4}$  .026). L'effetto avverso più comune nel suo gruppo è stato lo spotting (27,7%): informare le pazienti su questo fenomeno comune può aumentare la conformità. Nessuna delle pazienti ha riportato l'interruzione della terapia a causa di questo sintomo; quindi, ha avuto un impatto minimo sulla compliance. Il limite di questo studio consiste nel piccolo campione delle pazienti analizzati. I suoi punti di forza sono il modello omogeneo di pazienti, tutti soggetti a chirurgia con la stessa attrezzatura, tutti per casi gravi di DIE, e il lungo periodo di follow-up.

**Table 1.** Anthropometric, anamnestic and intraoperative data (*n* = 146).

	Group A ( <i>n</i> = 81)	Group B ( <i>n</i> = 65)
Age (average, standard deviation)	35 ± 5.5	34 ± 5.5
BMI	21.6	22
Medical therapy before surgery, <i>n</i> (%)	44 (54 %)	48 (73.8 %)
Previous pregnancies average (range)	0.13 (0–1)	0.26 (0–2)
Previous surgery for endometriosis, average (range)	0.50 (0–3)	0.37 (0–3)
Vaginal resection, <i>n</i> (%)	15 (18.5)	26 (40)
Segmental bowel resection, <i>n</i> (%)	62 (76.5)	44 (68)
Disc resection, <i>n</i> (%)	3 (3.7)	4 (6)
Bowel shaving, <i>n</i> (%)	14 (17)	15 (23)
Bladder resection, <i>n</i> (%)	7 (8.6)	2 (3)
Ureteral resection, <i>n</i> (%)	2 (2.4)	2 (3)
Parametrectomy, <i>n</i> (%)	80 (98.7)	57 (87.6)
Monolateral endometrioma, <i>n</i> (%)	31 (38)	26 (40)
Bilateral endometrioma, <i>n</i> (%)	15 (18.5)	10 (15)

Note. Data are expressed as mean ± standard deviation or as *n* (%) or as median (range).

**Table 2.** Pain improvement (VAS mm, average).

	Pre	6 months	30 months	<i>p</i>
<b>Group A (<i>n</i> = 81)</b>				
Dysmenorrhea	75.8	0.60	4.50	<.001
Dyspareunia	45.9	1.40	2.80	<.001
Dyschezia	48.7	3.50	4.80	<.001
Chronic pelvic pain	47.7	2.20	3.80	<.001
Low back pain	8.80	0.50	0.60	<.01
Dysuria	15.5	0.10	0.30	<.01
Sciatica	8.20	0.30	1.30	<.01
<b>Group B (<i>n</i> = 65)</b>				
Dysmenorrhea	70.9	4.0	13.2	<.001
		vs group A	vs group A	
		NS	NS	
Dyspareunia	48.4	3.0	7.3	<.001
		vs group A	vs group A	
		NS	NS	
Dyschezia	42.6	8.3	8.1	<.001
		vs group A	vs group A	
		NS	NS	
Chronic pelvic pain	41.9	5.0	9.2	<.001
		vs group A	vs group A	
		NS	NS	
Low back pain	14.9	2.4	3.5	<.01
		vs group A	vs group A	
		NS	NS	
Dysuria	8.0	1.3	0.6	<.01
		vs group A	vs group A	
		NS	NS	
Sciatica	9.5	4.0	5.6	<.01
		vs group A	vs group A	
		NS	NS	

**Table 3.** Therapy compliance and tolerability (*n* = 146).

	Group A ( <i>n</i> = 81)	Group B ( <i>n</i> = 65)	<i>p</i>
Therapy tolerability (0–4, average)	2.7	3.1	.026
Amenorrhea, <i>n</i> (%)	77 (95)	52 (80)	.05
Spotting, <i>n</i> (%)	1 (1.2)	18 (27.7)	<.001
Hot flushes, <i>n</i> (%)	70 (86.4)	8 (12)	<.001
Headache, <i>n</i> (%)	12 (14.8)	15 (23)	NS
Swelling, <i>n</i> (%)	20 (24.7)	21 (32)	NS
Breast tenderness, <i>n</i> (%)	2 (2.4)	5 (7.7)	NS
Alopecia, <i>n</i> (%)	17 (21)	10 (15)	NS
Vaginal dryness, <i>n</i> (%)	13 (16)	13 (20)	NS
Decreased libido, <i>n</i> (%)	10 (16)	7 (10.8)	NS
Mood disorders, <i>n</i> (%)	35 (43)	23 (35.4)	NS

## 5.6 CONCLUSIONI

Il Dienogest è efficace quanto gli agonisti del GnRH nel prevenire la recidiva del dolore pelvico dopo l'intervento chirurgico. Inoltre, ha una sicurezza accettabile e una buona tollerabilità, essendo meglio tollerato dalle pazienti. Gli agonisti GnRH possono essere prescritti per un tempo limitato solo, mentre noi abbiamo bisogno di una terapia a lungo termine. Dienogest offre un valido e ben tollerato trattamento postoperatorio, che le pazienti dovrebbero essere raccomandate di continuare per tutta la loro età riproduttiva, da interrompere solo per cercare una gravidanza.

L'endometriosi è un nemico irriducibile, ma combinando la laparoscopia eradicazione delle lesioni con un'efficace terapia postoperatoria possiamo vincere la partita.

## 5.7 I RINGRAZIAMENTI

La lode è a Dio, per la cui grazia si compiono le buone azioni الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

Mi è doveroso dedicare questo spazio del mio elaborato alle persone che hanno contribuito alla realizzazione dello stesso.

In primis, un ringraziamento speciale al mio relatore Simone Ferrero e al mio correlatore il Dott. Barra Fabio per il suo aiuto nella stesura dell'elaborato.

Ringrazio i miei genitori che mi sono sempre stati accanto, con l'infinita pazienza che li contraddistingue, senza il supporto di mia madre e di mio padre non ce l'avrei mai fatta, anche i miei fratelli Mohamad, Hala, Maha, Ahmad, Mahmoud, Amer, Mayada, Maysaa che mi erano stati di grande sostegno ognuno a modo suo soprattutto la mia sorellina Sondoss che mi ha sostenuto tantissimo in questi anni, rendendomi tutto più facile.

Ringrazio anche i miei generi Nidal, Bilal, Ahmed, Ali e i miei cari nipotini.

Un grazie di cuore ai miei più grandi tifosi: Rabab, Ouamyma, Adam della famiglia El amrani Si Mohamad & Sabah che hanno creduto in me fin dal nostro primo incontro regalandomi un affetto di una seconda famiglia, senza dimenticare l'ospitalità del Dr. Ajouaou, Loubna.

E un grazie speciale dal profondo del cuore a mia moglie la mia Dottoressa Ichraq El amrani che c'è sempre stata nel bene e nel male in questi 11 anni e che mi ha trasmesso la forza per continuare.

Un affettuoso ringraziamento al Capitano Ismail Ahmad per il suo instancabile incoraggiamento e la disponibilità con cui la barca è riuscita ad approdare con successo, malgrado le tante e difficili intemperie.

Ringrazio anche il mio collega Marwan per gli ultimi anni che li ha resi meno pesanti e Moussa il ragazzo più simpatico e disponibile che abbia mai conosciuto, Nasreddin Hussein l'amico e collega con il cuore d'oro, ringrazio anche Jaffel, Aoun, Abbass, chafic, Anan, Ali Ammoun, Batool, Marta, Marina, Martina ed Edith con cui ho condiviso il mio percorso universitario.

I miei amici di Parma Jihad che lo considero come un fratello, Kassem con cui ho condiviso tanto, e Soufi l'amico di sempre.

Samir e la sua bellissima famiglia che più andiamo avanti con gli anni più ci ravviciniamo, Angelo il fratello e l'amico per tutto quello che abbiamo passato insieme e per il rispetto reciproco, ringrazio anche Hussam, Maher, Endri, Givaldo, Mihai e molte altre persone che mi hanno aiutato in un modo o un altro nei miei anni universitari e lavorativi, è grazie a loro che ho superato i momenti più difficili.

Infine, dedico questa tesi a me stesso, ai miei sacrifici e alla mia tenacia che mi hanno permesso di arrivare fin qui.