

ENDOMETRIOSI

Mauro Busacca, Michele Vignali, Serena Del Zoppo

L'endometriosi è una patologia ginecologica benigna definita dalla presenza di ghiandole e stroma endometriale al di fuori dell'endometrio e del miometrio.

EPIDEMIOLOGIA

L'endometrio ectopico risponde agli stimoli ormonali ovarici, in modo particolare a quello proliferativo estrogenico, e risente della loro ciclicità, assumendo così l'aspetto e la funzionalità propria dell'endometrio eutopico, compreso lo sfaldamento e il sanguinamento nel periodo mestruale. La malattia è per questo una condizione tipica dell'età fertile, che si verifica solo eccezionalmente in età puberale e nell'adolescenza e tende a regredire in post-menopausa.

L'endometriosi è frequentemente diagnosticata nella pratica clinica, con una incidenza tra il 6 e il 10 % nelle donne in età fertile, che aumenta fino al 38 % tra le donne infertili, e addirittura fino al 71-87 % tra le donne con algie pelviche croniche. Mancano evidenze a supporto di una specifica predisposizione razziale, mentre è probabile che esista una predisposizione genetica: donne con parenti di primo grado affette hanno un rischio di sviluppare endometriosi aumentato di circa 7-10 volte, ed esiste anche una forte concordanza tra gemelle monozigoti. Le pazienti affette da endometriosi sembrano avere un rischio aumentato di sviluppare determinate patologie autoimmuni, in particolare tiroidite di Hashimoto e diabete mellito di tipo I.

PATOGENESI ED ANATOMIA PATOLOGICA

La patogenesi dell'endometriosi è complessa. L'ipotesi eziopatogenetica più accreditata concerne l'adesione e l'impianto di ghiandole e stroma endometriale a livello del mesotelio peritoneale, in seguito a mestruazione retrograda. Secondo questa teoria durante la mestruazione i frustoli di mucosa uterina refluiscono attraverso le tube e si depositano nella cavità addominale, dove vengono stimolati a crescere dalla ciclica azione degli estrogeni ovarici. L'endometrio ectopico risente infatti, al pari dell'endometrio eutopico, degli stimoli ormonali, assumendo quindi atteggiamenti proliferativi e funzionali compreso lo sfaldamento ed il sanguinamento in epoca mestruale.

Altre teorie sono state proposte per spiegare la presenza di tessuto endometriale al di fuori dell'utero: in particolare la presenza di aree di metaplasia celomatica, oppure dei residui dei dotti Mülleriani. Secondo questa teoria il tessuto endometriale ectopico originerebbe da tessuto celomatico embrionale, che, sotto lo stimolo ormonale, sarebbe in grado di differenziarsi in ghiandole endometriali e stroma; ciò spiegherebbe alcune localizzazioni dell'endometriosi, come quella toracica, alcune forme di endometriosi del setto retto-vaginale o i rarissimi casi di endometriosi nel maschio.

L'endometrio può anche diffondere per via iatrogena, attraverso le ferite chirurgiche, tant'è che raramente si repertano foci endometriosi a livello di cicatrici chirurgiche, come quelle di tagli cesarei.

Un'altra teoria proposta è quella della metastatizzazione a distanza per via ematica o linfatica, che chiarirebbe le localizzazioni extrapelviche della malattia.

In ogni modo, la gran parte dei dati disponibili supporta fortemente la teoria metastatica. Innanzitutto, la malattia insorge più

frequentemente in donne con menarca precoce, cicli brevi, flussi abbondanti o prolungati e lunghi periodi senza concepimenti, e ciò è stato interpretato in termini di aumento di contaminazione pelvica da parte di cellule endometriali refluite, e quindi di aumentata probabilità di impianto. Secondariamente, è stata evidenziata l'assenza di lesioni endometriosiche sia ovariche che peritoneali in pazienti sottoposte a legatura tubarica, e una significativa riduzione delle recidive in pazienti sottoposte ad ablazione endometriale contestualmente ad un intervento laparoscopico per endometriosi. La mestruazione retrograda è un avvenimento tutt'altro che raro anche in donne sane, ma per lo sviluppo di endometriosi è necessaria la compresenza di fattori predisponenti di diverso tipo, in particolare associati a:

- 1 espressione aberrante di geni endometriali;
- 2 iperproduzione locale di prostaglandine dovuta ad un'aumentata attività della ciclossigenasi-2;
- 3 elevata produzione locale di estrogeni, correlata ad un'aumentata attività aromatasica;

Le risultanti lesioni endometriosiche provocano una risposta infiammatoria cronica, con aumento del numero di macrofagi attivati e di citochine proinfiammatorie nel fluido peritoneale, che possono provocare dolore ed infertilità. Tra le citochine più frequentemente implicate ricordiamo il Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α), e le interleuchine 1, 6 e 8, che sono anche tra le citochine maggiormente associate alla patogenesi del dolore, mediata dalla produzione di prostaglandine.

Gli estrogeni giocano un ruolo chiave nello sviluppo della patologia in quanto promuovono l'espressione delle metalloproteasi (MMP) e della ciclossigenasi-2 (COX-2); aumenta così la produzione locale di PGE2 ad azione proinfiammatoria. Le PGE2 sono in grado di

attivare l'aromatasi, creando un meccanismo dei feedback positivo a livello dell'endometrio ectopico, mantenendo il clima estrogenico. Per contro il progesterone contrasta gli effetti biologici degli estrogeni, bloccando le MMP.

Le più comuni sedi di impianto delle lesioni endometriotiche a livello peritoneale sono il foglietto posteriore del legamento largo, il cavo di Douglas, il cavo vescico-uterino e i legamenti uterosacrali. In queste sedi le lesioni si presentano generalmente come noduli bluastri o marroni, che possono avere piccole dimensioni e rimanere in superficie oppure determinare un'invasione profonda.

L'organo più frequentemente colpito è l'ovaio, che presenta delle caratteristiche lesioni cistiche dette endometriomi, costituite da una parete fibrotica all'interno della quale è contenuto un materiale denso e piceo costituito da sangue in degenerazione e istiociti carichi di emosiderina (*cisti cioccolato*) **(Foto 1)**. Le cisti ovariche endometriotiche deriverebbero, nella maggior parte dei casi, da impianti di tessuto ectopico sulla corticale ovarica, che andrebbero successivamente incontro ad invaginazione fino alla formazione di pseudocisti e la reazione fibrosa circostante formerebbe la pseudocapsula. Gli endometriomi hanno un diametro estremamente variabile, da pochi millimetri a diversi centimetri, e si presentano inizialmente come lesioni di forma tondeggianti e a parete liscia e regolare. Essi possono poi andare incontro a fissurazione con fuoriuscita del contenuto in cavità pelvica, evenienza questa che si associa ad un elevato rischio di sviluppare aderenze con la parete addominale o l'intestino.

A livello dell'apparato digerente la maggior parte delle lesioni sono localizzate nel colon-retto o nell'appendice, mentre l'interessamento ileale è meno comune. Queste lesioni possono

arrivare ad infiltrare la tonaca muscolare, e causare un restringimento del lume dei visceri con comparsa di dischezia specialmente catameniale.

L'endometriosi vescicale si può presentare sia con piccoli focolai superficiali della plica vescico-uterina sia come noduli profondi che interessano il detrusore. Le lesioni hanno di solito diametro ridotto (non oltre 2-4 centimetri), e sono visibili alla cistografia come noduli che sollevano l'urotelio transizionale della vescica. La cupola vescicale appare cranializzata da ampie aderenze che interessano la faccia anteriore e il fondo dell'utero e che possono obliterare del tutto il cul-de-sac anteriore, e possono coinvolgere anche i legamenti rotondi bilateralmente. L'endometriosi vescicale è nettamente più comune nelle donne con utero antiversoflesso, perchè tale condizione crea una tasca ove le cellule endometriali refluite possono depositarsi e proliferare. Le evidenze disponibili suggeriscono che la patogenesi dell'endometriosi profonda vescicale non è differente da quella dell'endometriosi rettovaginale: entrambe le forme, dunque, sono causate dalla localizzazione intraperitoneale di cellule endometriali refluite che si raccolgono e si impiantano nelle porzioni più declivi della cavità peritoneale, cioè il cul-de-sac anteriore e posteriore, e che causano un processo infiammatorio correlato alla formazione di aderenze tra organi contigui. Le lesioni vescicali sono quasi sempre associate a focolai siti in altre sedi, eccezion fatta per l'endometriosi vescicale che insorge in seguito a taglio cesareo. La disseminazione della decidua attraverso la breccia uterina o la sutura eseguite in maniera non ottimale possono infatti causare endometriosi detrusoriale isolata.

La localizzazione ureterale rappresenta un'evenienza piuttosto rara, ma che può provocare un grave danno a livello renale, se

determina una stenosi significativa del lume ureterale, con conseguente idroureteronefrosi ed insufficienza renale. Sembra avere differente patogenesi rispetto all'endometriosi vescicale dato che generalmente si sviluppa da impianti ovarici o da placche fibrotiche rettovaginali.

Le lesioni sono più frequentemente localizzate a livello dell'emisoma di sinistra, a causa di fattori anatomici (la presenza del colon sigmoideo nella pelvi sinistra crea un microambiente che facilita l'adesione, l'impianto e la crescita delle lesioni endometriosiche), e della circolazione del fluido peritoneale, che segue un andamento in senso orario e facilita in tal modo la deposizione di cellule endometriosiche nella parte sinistra del corpo.

L'endometriosi può eventualmente presentarsi anche come "extrapelvica", cioè in sedi lontane dalla pelvi, come l'apparato digerente, l'ombelico, il canale inguinale, la vulva, i polmoni, e le cicatrici di interventi laparotomici.

Dal punto di vista anatomopatologico le lesioni endometriosiche sono caratterizzate da ghiandole e stroma endometriali funzionanti, che vanno incontro a sanguinamento ciclico e il sangue si raccoglie determinando una reazione fibrotica e infiammatoria. La diagnosi è istologica e si fonda sulla presenza di ghiandole endometriali e stroma, spesso accompagnati da pigmento emosiderinico, infiltrati infiammatori ed ipertrofia connettivale. Caratteristicamente in gravidanza, dato il clima progestinico prolungato, si reperta un tessuto decidualizzato, con aree necrotiche.

PRESENTAZIONE CLINICA

Le manifestazioni cliniche di endometriosi sono estremamente variabili, sia in termini di presentazione che di decorso. Dismenorrea,

dispareunia profonda, dolore pelvico cronico e l'evidenza di ispessimento dei legamenti uterosacrali o di masse ovariche - sintomatiche o meno -, sono tra le manifestazioni più note. Tuttavia, è importante ricordare che il 25-30% delle donne affette da endometriosi restano asintomatiche.

Il dolore pelvico dell'endometriosi è tipicamente descritto come una forma di dismenorrea secondaria, più frequentemente con esordio nei primi giorni della mestruazione, localizzata a livello di una o entrambe le fosse iliache o, più frequentemente, diffusa a tutto l'ipogastrio.

La dispareunia profonda, anch'essa esacerbata nel periodo catameniale, è indice di lesioni nodulari o cicatriziali posteriori, che riducono l'elasticità dei tessuti e perciò provocano dolore in seguito allo stimolo meccanico sul fornice posteriore.

Le algie pelviche non mestruali sono generalmente legate al periodo ovulatorio. Infine è caratteristico un dolore in sede lombosacrale, sempre più frequente durante il periodo mestruale. Inoltre, se l'endometriosi coinvolge specifici organi, può talvolta provocare dolore od alterazioni della funzione fisiologica di tali organi, in particolare tenesmo premestruale, diarrea, stipsi, crampi o dischezia causati dall'interessamento intestinale, oppure disuria ed ematuria associati ad un coinvolgimento dell'apparato urinario. Tuttavia è importante ricordare che la sintomatologia dell'endometriosi spesso non correla direttamente con lo stadio di malattia.

L'endometriosi è inoltre associata ad infertilità, non solo nelle forme avanzate ma anche in quelle di grado lieve o moderato. L'endometriosi è presente in circa il 25-50% delle donne infertili mentre il 30-50% delle donne con endometriosi è infertile. L'ormone anti-mulleriano (AMH), marker di riserva ovarica, è ridotto nelle

pazienti con endometriosi anche in fase iniziale. Nei casi di endometriosi avanzata le cisti ovariche e le aderenze possono determinare anomalie nella funzione tubarica od altre problematiche di origine anatomica, oltre ad alterare la funzionalità dell'ovaio. I meccanismi alla base dell'infertilità nelle pazienti con malattia in stadio iniziale non sono chiari. Il quadro infiammatorio a livello peritoneale, caratterizzato da stress ossidativo ed elevata concentrazione di citochine, potrebbe alterare la funzione spermatica in diversi modi, in particolare causando un danno al DNA . Lo stesso quadro infiammatorio potrebbe causare anomalie nella funzionalità del citoscheletro degli ovociti. Autoanticorpi contro antigeni endometriali sembrano essere aumentati in alcune donne con endometriosi. E' stato proposto anche che le donne con endometriosi possano presentare delle alterazioni endocrine e ovulatorie, come per esempio disfunzioni della fase luteale, crescita follicolare anomala e prematura, alterazioni della follicologenesi. Inoltre sono stati documentati in queste donne disordini funzionali dell'endometrio, come la ridotta espressione dell'integrina $\alpha v \beta$ (molecola di adesione cellulare) durante il periodo dell'impianto e livelli molto bassi di un enzima coinvolto nella sintesi del ligando endometriale per la L-selectina (una proteina che copre il trofoblasto sulla superficie della blastocisti).

DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE

La diagnosi di endometriosi si ottiene esclusivamente mediante esame istologico delle lesioni rimosse chirurgicamente, essendo la definizione stessa di endometriosi di tipo anatomopatologico. Nè i markers sierici nè le indagini di *imaging* sono a tutt'oggi in grado di

soppiantare la laparoscopia diagnostica nella diagnosi di endometriosi. Il reperto istologico tipico è costituito da ghiandole e stroma endometriali con un grado variabile di infiammazione e fibrosi, mentre la presentazione delle lesioni alla laparoscopia è estremamente variabile.

Il sospetto diagnostico nasce sempre da un'anamnesi positiva per dolore pelvico cronico, dismenorrea, dispareunia profonda, dischezia, infertilità, ricordando però che esiste una percentuale di donne asintomatiche. Durante l'esame pelvico bimanuale si possono repertare: una certa fissità dell'utero, nodularità dolenti alla palpazione a livello del setto rettovaginale, dei legamenti uterosacrali, del cul-de-sac o tumescenze ovariche mono o bilaterali fisse e dolenti.

L'esaminazione della pelvi e delle nodularità eseguite al momento della mestruazione presenta una maggiore sensibilità nell'individuazione dell'endometriosi profonda rispetto ad altri momenti del ciclo ovarico.

La diagnostica per immagini (ultrasonografia, risonanza magnetica e tomografia computerizzata) è utile soprattutto in presenza di masse annessiali o pelviche. Gli endometriomi ovarici all'ecografia si presentano tipicamente come cisti a fini echi interni omogenei, costituiti da sangue coagulato, e l'ecografia transvaginale è risultata essere l'esame dotato di maggior accuratezza nel differenziare un'endometrioma ovarico da altre tipologie di masse annessiali, oltre ad essere la tecnica di scelta per l'identificazione di noduli di endometriosi profonda del setto retto-vaginale e della parete rettale. La risonanza magnetica dovrebbe essere riservata ai casi di endometriosi con interessamento della vescica o del setto retto-vaginale.

Il CA-125 è l'antigene più diffusamente utilizzato nella diagnostica dell'endometriosi, tuttavia esso non è un marcatore ideale, essendo elevato anche in molte altre patologie ginecologiche ed in diverse condizioni che determinino infiammazione peritoneale (post-infettiva, post-chirurgica...), e aumentando anche in maniera variabile nelle pazienti affette da endometriosi, soprattutto se di grado lieve. Rappresenta però un utile strumento per valutare la risposta al trattamento e le recidive. Anche la concentrazione plasmatica del CA19-9 pare essere significativamente più alta nelle pazienti affette da endometriosi.

Classificazione

L'endometriosi è dunque una patologia complessa ed estremamente variabile per quanto riguarda localizzazioni, manifestazioni, presentazione clinica e gravità, e ciò rende estremamente difficile l'identificazione di una adeguata classificazione. Negli ultimi anni sono stati proposti diversi schemi classificativi con l'intento di standardizzare la descrizione dei reperti chirurgici e di formulare una prognosi sul futuro riproduttivo, il rischio di recidiva e di ricomparsa dei sintomi algici. La classificazione ad oggi più utilizzata è quella dell'American Fertility Society (oggi American Society for Reproductive Medicine) ideata nel 1978 e rivisitata una prima volta nel 1985 e per l'ultima volta nel 1996 (**Figura 2**). Questa classificazione individua, sulla base dell'aspetto e della gravità delle lesioni e delle aderenze cicatriziali evidenziate in sede di intervento chirurgico, quattro stadi (endometriosi minima stadio I, 1-5 punti, lieve stadio II, 6-15 punti, moderata, stadio III, 16-40 punti, o grave, stadio IV, oltre 40 punti). Tali classificazioni non sono correlate comunque all'entità della sintomatologia, non prevedono punteggi

specifici per le lesioni a carico di vagina, intestino ed apparato urinario, e non hanno un buon valore predittivo in particolare per quanto riguarda la fertilità post-intervento, nonostante le numerose modifiche ai punteggi e ai cut-off utilizzati per definire i diversi stadi.

A livello clinico, terapeutico e prognostico, comunque la distinzione fondamentale è quella tra endometriosi superficiale e profonda. Si parla di **endometriosi profonda** quando le lesioni si estendono per più di 5 mm sotto il peritoneo. La classificazione r-AFS si è dimostrata insufficiente per la stadiazione dell'endometriosi profonda, essendo stata creata principalmente per permettere una stratificazione delle pazienti con differenti prognosi riproduttive. Dopo diversi studi, recentemente è stata proposta (*Chapron et al., 2003*) una classificazione più specifica per l'endometriosi profonda, che tiene conto sia dei focolai endometriosici posteriori (vagina, cavo retto-uterino e intestino) sia di quelli anteriori e vescicali. Essa distingue uno stadio A (lesioni vescicali o anteriori) da uno stadio P (endometriosi profonda posteriore). Lo stadio P è poi ulteriormente diviso in stadio P1 (lesioni dei legamenti utero-sacrali), uno stadio P2 (lesioni vaginali) e uno stadio P3 (lesioni intestinali). Quest'ultimo viene definito V+ se sono presenti anche lesioni vaginali e V - se queste non sono presenti. Tale classificazione ha anche il vantaggio di suggerire per ogni stadio una specifica procedura chirurgica (**Tabella1**).

TRATTAMENTO

Le opzioni terapeutiche nelle pazienti con endometriosi sono differenti, e la scelta tra le varie possibilità deve essere dettata da molteplici fattori, in particolare l'età della paziente, la presenza di

sintomatologia, il desiderio di concepimento, la presenza di masse annessiali o di interessamento di organi extragenitali.

Nelle donne asintomatiche, o con problemi di fertilità e lesioni minime o lievi, un'attenta osservazione in assenza di terapia è spesso la scelta migliore. Infatti non è definitivamente provato nè che l'endometriosi sia una malattia inesorabilmente progressiva, nè che il trattamento delle forme asintomatiche ritardi o prevenga l'insorgenza di forme più avanzate. Inoltre, la probabilità di concepimento in donne infertili con malattia limitata pare essere sovrapponibile a quella delle pazienti trattate medicalmente o chirurgicamente.

Nelle pazienti sintomatiche invece il trattamento antalgico si avvale principalmente dell'utilizzo di FANS ed in particolare inibitori della COX-2, che inibiscono la produzione di prostaglandine come la PGF₂ alfa, che è notoriamente iperespressa nella flogosi pelvica da endometriosi e che ha spiccata attività algogena.

La terapia medica attuale dell'endometriosi è fondamentalmente una terapia ormonale con pillola estroprogestinica, che ha lo scopo di rallentare la progressione della malattia e migliorare la sintomatologia. Tuttavia la terapia ormonale non ha azione citoriduttiva, non inducendo necrosi nè riassorbimento dei focolai già presenti. Al ripristino dell'ovulazione, e pertanto dei fisiologici livelli estrogenici, l'endometrio sia eutopico che ectopico riprende la sua normale attività metabolica.

I progestinici sono farmaci generalmente ben tollerati, la cui efficacia sembra essere legata sia al loro effetto antinfiammatorio, sia all'inibizione dell'ovulazione, all'amenorrea e alla decidualizzazione ed atrofia dell'endometrio che conseguono ad un utilizzo prolungato. Tra i farmaci più utilizzati, il noretisterone acetato, il ciproterone acetato

e il medrossiprogesterone acetato, che vengono somministrati per os, e i dispositivi intrauterini (IUD) rilascianti levonorgestrel.

I preparati estroprogestinici sono i farmaci di prima linea più utilizzati, in particolare quelli con un basso rapporto estrogeno/progesterone, ed in particolare le formule monofasiche. Possono essere somministrati sia ciclicamente, con pause di 7 giorni ogni 21, sia continuativamente; questa seconda ipotesi è consigliabile specialmente nelle pazienti con dismenorrea intensa e che non regredisce nonostante l'assunzione ciclica del contraccettivo.

Un altro farmaco efficace è il danazolo, un derivato dello steroide sintetico 17alfa-etinil-testosterone con spiccate caratteristiche androgeniche. Esso agisce perciò inibendo il rilascio di gonadotropine, inducendo anovulazione e interferendo con la steroidogenesi ovarica. Esso però, proprio a causa dei suoi effetti virilizzanti, non può essere utilizzato per più di sei mesi.

Infine è possibile impostare una terapia medica con farmaci agonisti dell'ormone stimolante il rilascio di gonadotropine (GnRH). Questi composti (buserelina, nafarelina, triptorelina, goserelina e leuprolide) sono nettamente più potenti della molecola naturale, sia in virtù di una loro maggiore emivita, sia di una più elevata affinità per i recettori ipofisari. La loro somministrazione continuativa induce perciò un'iniziale ipersecrezione di gonadotropine (*flare-up*), che determina a sua volta una *down-regulation* dei recettori per il GnRH e dunque cessazione nella produzione di FSH ed LH. Il profondo ipoestrogenismo indotto dai farmaci provoca la scomparsa temporanea degli impianti endometriosisi e della sintomatologia algica, tuttavia, tale condizione endocrina determina la comparsa di tipici fenomeni post-menopausali, quali vampate di calore, sudorazioni, insonnia, secchezza vaginale, riduzione della libido.

Inoltre, il prolungamento della terapia provoca negativizzazione del bilancio calcico, con rischio di demineralizzazione ossea. Per tutte queste ragioni, il trattamento con GnRH agonisti non deve essere prolungato per oltre un semestre, a meno che non venga contemporaneamente associata una "*add-back therapy*", somministrando una dose moderata di progestinici o estroprogestinici, per ridurre gli effetti collaterali e prevenire l'osteoporosi iatrogena.

La terapia chirurgica conservativa, generalmente in laparoscopia, è indicata in caso di sintomatologia resistente alla terapia farmacologica, infertilità o endometriomi di grandi dimensioni. Gli scopi fondamentali dell'intervento sono la lisi delle aderenze, la mobilizzazione degli annessi, l'enucleazione degli endometriomi, la coagulazione dei focolai ovarici e peritoneali e, ove possibile, la ricostruzione di una normale anatomia pelvica. L'intervento chirurgico ha generalmente effetti soddisfacenti sulla sintomatologia algica, anche se non definitivi. La riduzione della dismenorrea e soprattutto della dispareunia è direttamente proporzionale al grado di radicalità raggiunto.

La chirurgia demolitiva (isterectomia totale con annessiectomia bilaterale e rimozione delle lesioni endometriosiche pelviche) è da consigliare nei casi di pazienti che abbiano completato il desiderio di prole, fortemente sintomatiche, non rispondenti alla terapia medica e/o già sottoposte ad interventi conservativi multipli.

Infine, sono possibili combinazioni di terapia medica e chirurgica. La terapia medica preoperatoria è volta a ridurre i focolai endometriosici e la vascolarizzazione perilesionale, con ridotto traumatismo chirurgico e miglioramento della prognosi riproduttiva. Il trattamento post-operatorio, in particolare con un estroprogestinico a

basso dosaggio, permette di mantenere a lungo i vantaggi sulla sintomatologia ottenuti con la chirurgia.

Per quanto riguarda gli effetti della terapia chirurgica sul recupero della fertilità, negli stadi I/II di endometriosi l'ablazione laparoscopica degli impianti endometriali si può associare a un piccolo ma significativo miglioramento nella probabilità di concepimento. Dubbia è l'efficacia della terapia quando si tratta di endometriosi stadio III/IV. Se la paziente è candidata a una tecnica di fecondazione in vitro (FIVET o ICSI), non è raccomandata la chirurgia prima del trattamento a meno che la sintomatologia algica non sia significativa o sia presente un endometrioma superiore ai 4 cm, soprattutto se può creare difficoltà durante il *pick-up* ovocitario.

CANCERIZZAZIONE

È ipotesi plausibile che esistano meccanismi patogenetici analoghi per endometriosi e cancro e per la trasformazione dell'endometriosi in cancro. Dagli studi epidemiologici appare come l'endometriosi possa andare incontro a degenerazione maligna nello 0.3-0.8% dei casi. La localizzazione più frequente dell'endometriosi cancerizzata è l'ovaio, coinvolto nell'80% dei casi. Quattro sono i criteri anatomo-patologici per identificare una trasformazione maligna dell'endometriosi: la simultanea presenza, nello stesso organo, di tessuto endometriosico benigno e cancerizzato; la dimostrazione di un'origine del carcinoma da quel tessuto e non secondaria ad un'invasione; la presenza di tessuto compatibile con ghiandole e stroma endometriale; la dimostrazione di una transizione tra tessuto endometriosico benigno ed maligno. L'istotipo più rappresentato è l'adenocarcinoma endometrioide (circa 70 % dei casi) seguito dal carcinoma a cellule chiare (14 % dei casi).

Sono stati identificati alcuni fattori genetici che appaiono coinvolti nella trasformazione neoplastica delle lesioni endometrioidiche, per esempio, in alcuni casi di endometriosi stadio IV si è osservata una riduzione dell'espressione del gene oncosoppressore PTEN e del gene hMLH1, come avviene anche nel cancro dell'ovaio.

L'infiammazione cronica tipica dell'endometriosi determina una rapida divisione cellulare ed un accumulo di mutazioni a carico del gene p53, accanto al rilascio di citochine e fattori di crescita, in particolare di VEGF, che promuove la neoangiogenesi e favorisce il processo di cancerizzazione. Accanto al fattore infiammatorio giocano un ruolo chiave fattori immunitari, infatti le cellule hanno la capacità di sfuggire ai meccanismi immunosoppressivi, riducendo la risposta cellulo-mediata, in particolare la citossicità dei linfociti *Natural Killer* (NK). Anche dal punto di vista ormonale la patogenesi dell'endometriosi e del tumore ovarico sono analoghe, in quanto il rischio di trasformazione è aumentato dalla presenza di un clima prevalentemente estrogenico ed androgenico e dalla carenza della compensazione progestinica. È suggestivo il fatto che i tumori ovarici, ed in particolare i tumori endometrioidi, esprimano l'aromatasi, proprio come avviene nei foci endometrioidici.

È quindi probabile che un ambiente infiammatorio associato all'iperestrogenismo possa favorire la crescita e l'invasione dell'endometrio ectopico e la sua cancerizzazione. Nonostante queste evidenze l'endometriosi resta una patologia benigna che interessa una fascia d'età che generalmente non è quella del carcinoma ovarico. Le pazienti affette da endometriosi, nella prevalenza dei casi, sono donne in età riproduttiva che necessitano di un intervento di tipo conservativo in funzione della ricerca di prole.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Venturini P.L., Prefumo F., Evers: Endometriosis: dalla Ricerca di Base alla Clinica. Parthenon, London, 1998.
- 2 Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet 2004;364:1789-99.
- 3 Koninckz PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. Fertil Steril 1991;55:759-65.
- 4 Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. Ann N Y Acad Sci 2008;1127:106-15.
- 5 Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, et al: Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and a proposition for a classification. Hum Reprod 2003;18:157-61.
- 6 Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, Gattei U, Daguati R, Crosignani P. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. The Journal of American Association of Gynecologic Laparoscopists 2004;11:153-61.
- 7 Vercellini P, Busacca M, Aimi G, et al: Lateral distribution of recurrent ovarian endometriotic cysts. Fertil Steril 2002;77:848-9.
- 8 Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. Journal of minimally invasive gynecology 2005,12:508-513.
- 9 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis. Guideline No. 24. London: RCOG Press, 2006.
- 10 Ness RB: Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. AJOG Reviews 2003;189:280-294.

BOX "KEY POINTS"

- 1 L'endometriosis è una patologia tipica dell'età fertile caratterizzata dalla presenza di ghiandole e stroma endometriale al di fuori dell'endometrio e del miometrio.

2 Si tratta di una patologia a patogenesi complessa, ma l'ipotesi della mestruazione retrograda è la più accreditata.

3 L'endometriosi può interessare l'ovaio, formando le caratteristiche "cisti cioccolato", il peritoneo pelvico (in particolare il foglietto posteriore del legamento largo, il cavo di Douglas, lo spazio vescico-uterino e i legamenti uterosacrali), l'intestino, l'apparato urinario o può avere sede "extrapelvica".

4 I sintomi caratteristici sono dismenorrea secondaria, dispareunia profonda e dolore pelvico cronico, tuttavia il 25-30% delle donne affette da endometriosi restano asintomatiche e la sintomatologia non correla con lo stadio di malattia.

5 Il trattamento dell'endometriosi prevede diverse opzioni che vanno dalla sola osservazione alla terapia medica con analgesici, preparati ormonali, analoghi del GnRH fino alla terapia chirurgica.

6 L'endometriosi ha un rischio di degenerazione maligna nello 0.3-0.8%, trasformandosi principalmente in adenocarcinoma endometrioide o cellule chiare.

BOX " FOCUS ON": L'endometrioma.

L'endometriosi si localizza frequentemente a livello ovarico, formano cisti, dette anche "endometriosi ovarici". (**Foto 3**)

Quando si rende necessario il trattamento chirurgico della cisti endometriosica, la via d'accesso preferibile è quella laparoscopica. Il tasso di gravidanze successive e recidive è migliore quando si esegue l'enucleazione della cisti rispetto al semplice drenaggio ed aspirazione del contenuto cistico. La tecnica di enucleazione più utilizzata è quella dello stripping: due pinze da presa atraumatiche trazionano la parete della cisti ed il parenchima ovarico sano in due opposte direzioni. Si forma così un piano di clivaggio, che è però identificabile con maggior

difficoltà per le cisti endometrioidiche rispetto a cisti ovariche di altra natura. L'emostasi deve essere eseguita con pinze bipolari, preoccupandosi di ridurre al minimo il danno termico sul parenchima sano sottostante.

È possibile che con l'enucleazione venga asportato tessuto ovarico sano insieme alla parete cistica, con conseguente riduzione del volume ovarico residuo e della riserva follicolare. D'altro canto la presenza stessa dell'endometrioma può compromettere la funzionalità del parenchima ovarico attiguo, tant'è che le pazienti con cisti ovariche endometrioidiche presentano comunque performance riproduttive inferiori sia con che senza trattamento chirurgico ed in alcuni studi è emersa una riduzione dei livelli serici di AMH in pazienti affette da endometriosi, rispetto alle non affette. Particolare attenzione va posta a quelle pazienti che presentano endometriomi bilaterali, essendo stati riportati in letteratura casi di menopausa precoce, successiva ad intervento chirurgico.

Non esiste univocità di pensiero per quanto riguarda il trattamento degli endometriomi in donne candidate alla FIVET, una condotta razionale potrebbe essere quella di operare solo le pazienti sintomatiche o con cisti di diametro superiore ai 4 cm.

BOX "NON DIMENTICARE CHE..."

L'endometriosi deve essere considerata una "malattia sociale", per la vasta diffusione fra la popolazione di età fertile e per l'alta incidenza di morbosità che determina; si tratta infatti di una malattia benigna ma cronica, che necessita di cure prolungate e con un onere economico non indifferente sia per il singolo sia per la società. Inoltre l'endometriosi causa spesso infertilità sia per il quadro aderenziale che può produrre, sia per l'ambiente

infiammatorio che parrebbe tossico per i gameti maschili e femminili. La diagnosi di endometriosi è anatomopatologica, pertanto il *gold standard* diagnostico rimane la laparoscopia accompagnata dalla biopsia; ciononostante il sospetto diagnostico parte dalla clinica e in particolare da un'anamnesi positiva per dolore pelvico cronico, dismenorrea, dispareunia profonda, dischezia, infertilità e dal riscontro all'esame pelvico di segni come nodularità dolenti o tumescenze annessiali. L'ecografia può essere d'aiuto soprattutto in presenza di masse annessiali o pelviche, mentre altre tecniche di *imaging* hanno indicazioni più limitate. Il dosaggio serico del CA-125 trova spazio nella valutazione della risposta al trattamento, mentre non ha valenza diagnostica. Il trattamento dell'endometriosi prevede diverse opzioni a seconda dell'età, della sintomatologia, della presenza o meno di masse e del desiderio di concepimento. Si può optare per la sola osservazione nelle donne asintomatiche, o con endometriosi minima o lieve, o per il trattamento della sintomatologia dolorosa con farmaci analgesici. La terapia medica dell'endometriosi si avvale di preparati ormonali (estroprogestinici o progestinici), danazolo o agonisti del GnRH e può essere utilizzata da sola o come ausilio alla chirurgia sia pre- che post-operatoria. La terapia chirurgica è solitamente conservativa ed ha lo scopo di eliminare le aderenze, enucleare le cisti endometriosiche e ricostruire una normale anatomia pelvica, ma può essere demolitiva in casi selezionati.

FIGURE

Figura 2. Classificazione r-AFS (revised-American Fertility Society)



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE 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	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial	Complete	
		4	40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
Dense	4	8	16	
TUBE	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

TABELLE

Tabella 1. Classificazione per l'endometriosi profonda (*Chapron et al., 2003*).

CLASSIFICAZIONE ENDOMETRIOSI	PROCEDURA CHIRURGICA
A endometriosi anteriore (interessamento della vescica)	Laparoscopia: cistectomia parziale
P1 endometriosi dei legamenti utero-sacrali	Laparoscopia: resezione parziale dei legamenti utero-sacrali
P2 endometriosi vaginale	Resezione per via vaginale su guida laparoscopica delle lesioni del fornice posteriore
P3 - lesione intestinale singola V- (senza interessamento vaginale) V+ (con interessamento vaginale)	Laparoscopia o laparotomia: resezione intestinale Resezione intestinale per via vaginale su guida laparoscopica o exeresi laparotomica
P3- lesioni intestinali multipli	Laparotomia: resezione intestinale

TEST DI AUTOVALUTAZIONE

1. I sintomi caratteristici dell'endometriosi sono:

- 1 dismenorrea secondaria, dispareunia profonda e dolore pelvico cronico
- 2 è spesso asintomatica
- 3 dismenorrea primaria, dispareunia superficiale
- 4 disuria e pollachiuria

2. L'endometriosi ha un rischio di cancerizzazione

- 1 90%
- 2 < 1%
- 3 del 5%
- 4 del 50%

3. Le cisti cioccolato

- 1 sono dette "cioccolato" per il loro contenuto, particolarmente dolce
- 2 sono le cisti ovariche endometriosiche
- 3 si localizzano a livello ovarico ed uterino
- 4 non sono mai associate alla presenza di aderenze pelviche

4. L'endometriosi vescicale

- 1 si può presentare sia con piccoli focolai superficiali della plica vescico-uterina sia come noduli profondi che interessano il detrusore.
- 2 è più comune nelle donne con utero antiversoflesso
- 3 è spesso associata ad altre localizzazioni peritoneali
- 4 tutte le precedenti

5. L'endometriosi:

- 1 È presente circa nel 40% delle donne infertili
- 2 Si associa ad infertilità solo negli stadi III e IV a causa della sindrome aderenziale pelvica che produce
- 3 Richiede sempre tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) maggiori
- 4 Tutte la precedenti

6. La sede più frequente dell'endometriosi è:

- 1 l'ovaio
- 2 l'intestino
- 3 l'apparato urinario
- 4 "extrapelvica"

7. La RMN nella diagnosi di endometriosi

- 1 ha indicazioni specifiche
- 2 viene sempre utilizzata
- 3 non ha alcun valore
- 4 consente di individuare solo i noduli del setto retto-vaginale

8. Il CA125

- 1 consente di fare diagnosi di endometriosi insieme al CA19-9 e Ca15-3
- 2 è utile nel follow-up delle pazienti endometriosiche
- 3 è significativo solamente se raggiunge valori molto elevati
- 4 nessuna delle precedenti

9. La classificazione dell'endometriosi oggi più usata è quella dell'American Fertility Society rivisitata per l'ultima volta nel 1996 che:

- 1 divide l'endometriosi in due stadi (lieve e grave)
- 2 divide l'endometriosi in tre stadi (lieve, moderata e grave)
- 3 correla con l'entità della sintomatologia
- 4 si basa su aspetto e gravità delle lesioni e delle aderenze

10. L'endometriosi è definita "profonda" quando infiltra il peritoneo

- 1 Per più di 5 mm
- 2 Per più di 0.5mm
- 3 Per più di 0.1 cm
- 4 Per più di 1 cm