

# INDICE

1. <b>INTRODUZIONE</b> .....	pag 2
2. <b>ENDOMETRIOSI</b> .....	pag 4
Definizioni	
Epidemiologia e Patogenesi	
Sintomi	
Presentazione Clinica	
Endometriosi Peritoneale	
Endometriosi Retto-Vaginale	
Endometrioma Ovarico	
Endometriosi e Carcinoma Ovarico	
3. <b>STRATEGIA DIAGNOSTICA</b> .....	pag 19
Esame Clinico	
Test di laboratorio correlati all'endometrioma ovarico	
CA 125 e altri marcatori sperimentali	
HE 4	
ROMA Index	
Diagnostica x Immagini nell'endometriosi ovarica	
Ultrasonografia	
Tomografia Computerizzata	
Risonanza Magnetica	
Principi di Trattamento:	
Terapia Medica	
Trattamento Conservativo	
Trattamento Invasivo	
4. <b>SEZIONE SPERIMENTALE</b> .....	pag 64
Materiali e Metodi	
Risultati	
Discussione	
Conclusioni	
5. <b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	pag 82

## INTRODUZIONE

L'endometriosi è definita come la presenza di ghiandole endometriali funzionali e stroma all'esterno della cavità uterina e del miometrio (Olive and Schwartz, 1993). Questo tessuto ectopico è responsivo agli ormoni e può andare incontro a sanguinamento, infiammazione, fibrosi e formazione di aderenze, che successivamente possono causare dolore pelvico e infertilità (Bennett et al., 2010). La prevalenza di endometriosi è significativamente più alta nelle donne infertili che in quelle fertili (Eskenazi and Warner, 1997; Ozkan et al., 2008). L'endometriosi è associata ad uno spettro di reperti di imaging che variano da impianti microscopici a raccolte cistiche focali, generalmente riferite come "endometrioma" o "cisti endometriosica". Sebbene il gold standard diagnostico rimane la laparoscopia, i radiologi sono spesso chiamati a valutare l'endometriosi in pazienti con dolore pelvico o infertilità e a considerare la possibilità di un endometrioma nella diagnosi differenziale delle masse annessiali. Sebbene l'ovaio è il più comune sito anatomico coinvolto, l'endometriosi può coinvolgere anche altre regioni e può mimare altri processi morbosi sia alla clinica che alla diagnostica per immagini.

Infine, sebbene la valutazione istologica è necessaria per confermare la diagnosi di endometriosi, non c'è un comune accordo circa la migliore

terapia medica/conservativa/invasiva per trattare questa sindrome e per assicurare la successiva follicolo-genesi e aspettativa di gravidanza.

# ENDOMETRIOSI

## Definizioni

L'endometriosi è una malattia cronica e ricorrente caratterizzata dalla presenza e dalla proliferazione di ghiandole endometriali funzionali e stroma all'esterno della cavità uterina (Child and Tan, 2001; Schweppe, 2001; Valle and Sciarra, 2003).

Le più comuni localizzazioni del tessuto ectopico endometriale sono rappresentate dalle ovaie e dal peritoneo pelvico, seguite da siti di infiltrazione profonda (Figura 1) (in ordine decrescente di frequenza, i legamenti utero-sacrali, il colon retto-sigma, la vagina e la vescica) (Jenkins et al., 1986; Cornillie et al., 1990).



Visione laparoscopica dei depositi di tessuto endometriale (freccia) sull'ovaio. (Mounsey et al., 2006)

L'endometriosi è una comune condizione clinica che colpisce donne in età riproduttiva. I ciclici e ricorrenti sanguinamenti, la progressive fibrosi e le

aderenze che si verificano a carico di queste ghiandole endometriali ectopiche causano differenti sintomi, a seconda dell'organo coinvolto.

### **Epidemiologia e Patogenesi**

Sebbene l'endometriosi è riscontrata principalmente in donne in età riproduttiva (Crosignani et al., 2006), questa patologia può interessare anche donne in età post-menopausale e adolescenti – in particolar modo adolescenti con anomalie uterine (Valle et al., 2003). La sua prevalenza è stimata in circa il 5-10% della popolazione femminile (Olive and Schwartz, 1993). Il picco d'incidenza ricade nella terza decade, tuttavia, l'endometriosi può anche colpire donne più giovani di 20 anni, che generalmente si presentano con dolore cronico pelvico o dispareunia.

Diverse teorie sulla patogenesi dell'endometriosi sono state avanzate; tuttavia, quella maggiormente accettata è la teoria metastatica, la quale stabilisce che l'impianto di cellule endometriali e stroma in sede ectopica all'interno della pelvi, sia molto probabilmente secondaria a mestruazione retrograda con reflusso di tessuto endometriale attraverso le tube di

Fallopio nella cavità peritoneale (Olive and Schwartz, 1993). Una volta trasportate, le cellule endometriali si impiantano sulla superficie della sierosa e restano attive. Tuttavia, la mestruazione retrograda può essere osservata in circa il 90% delle donne, suggerendo l'esistenza di ulteriori fattori per l'impianto e la crescita delle lesioni endometriosiche in donne che sviluppano questa patologia (Gazvani et al., 2002). Due altre possibilità sono rappresentate dalla teoria della metaplasia celomatica e dei residui embrionali. La prima ipotizza che l'endometriosi si sviluppi dalla trasformazione metaplastica di cellule appartenenti al peritoneo pelvico, poichè sia le cellule endometriali che quelle peritoneali derivano dall'epitelio della parete celomatica. La seconda ipotizza che residui Mulleriani nella regione retto-vaginale differenzino in tessuto endometriale. In particolare, l'endometriosi è più comune in donne con anomalie Mulleriane che determinano un'ostruzione all'efflusso (incrementando il flusso mestruale retrogrado) (Olive and Henderson, 1987), così come in donne con mestruazione prolungata e cicli più brevi (27 giorni o meno) (Bérubé et al., 1998). Il rischio femminile per endometriosi aumenta con il tempo di esposizione al materiale endometriale; così, cicli mestruali brevi e quindi più frequenti, sanguinamenti più lunghi e menarca precoce sono fattori di rischio riconosciuti (Tabella 1) (Eskenazi and Warner, 1997; Cramer et al., 1986). Allo stesso modo, la condizione di sovrappeso e il fumo sono state

associate a un minor rischio di sviluppare l'endometriosi (Cramer and Missmer, 2002).

<b>Risk Factors for Endometriosis</b>		
<i>Risk factor/comparison</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>95% confidence interval</i>
Mother or sister has endometriosis/mother and sister do not have endometriosis	7.2	2.1 to 24.3 <sup>6</sup>
Menstrual flow six days or more/flow less than six days	2.5	1.1 to 5.9 <sup>7</sup>
Menstrual cycle less than 28 days/cycle of 28 to 34 days	2.1	1.5 to 2.9 <sup>8</sup>
Consuming one or more alcoholic drinks per week/no alcohol consumption	1.8	1.0 to 3.2 <sup>9</sup>
Never used OCPs/ever used OCPs	1.6	1.2 to 2.2 <sup>10</sup>
Use of pads and tampons/use of either pads or tampons	1.4	0.9 to 2.0 <sup>2</sup>

*OCPs = oral contraceptive pills.*

*Information from references 2 and 6 through 10.*

(Mounsey et al., 2006)

Il rischio di insorgenza di endometriosi dipende da una complessa interazione tra fattori genetici, immunologici, ormonali e ambientali (Bellelis et al., 2011). L'endometriosi sembra essere una patologia genetica multifattoriale, nella quale varianti alleliche di molti geni (come geni di suscettibilità al cancro e geni che codificano per gli enzimi del citocromo P450, recettori nucleari e mediatori immunologici) possono predisporre le donne allo sviluppo dell'endometriosi, a seconda anche di condizioni

ambientali favorevoli (Wenzl et al., 2003). Sempre più evidenze sperimentali si focalizzano sul ruolo di fattori immunitari e dell'angiogenesi nella patogenesi della malattia.

Le donne con endometriosi presentano un'alterata funzione dei macrofagi peritoneali, dei linfociti e delle cellule natural killer, così come alterazioni di mediatori infiammatori e di fattori di crescita nel fluido peritoneale (Gazvani et al., 2002). Inoltre, la crescita delle lesioni endometriose è estrogeno-dipendente, con le lesioni che diventano inattive e gradualmente regrediscono durante gli stati di down-regolazione ovarica, come l'amenorrea o la menopausa (Bulun et al., 1999; Gurates and Bulun, 2003; Valle et al., 2003).

### **Sintomi**

Uno studio inglese e americano su pazienti con endometriosi afferenti a strutture universitarie ha trovato che il 70-71% di esse presentava dolore pelvico, il 71-76% dismenorrea, il 44% dispareunia e il 15-20% infertilità (Kuohung et al., 2002).



Poichè il tessuto endometriale ectopico generalmente risponde ai normali cicli ormonali (regolandone la proliferazione, la differenziazione e il sanguinamento), il dolore pelvico generalmente associato all'endometriosi è ciclico sebbene possa divenire continuo con l'aggravarsi della malattia (Child et al., 2001; Chwalisz et al., 2002). Un flusso mestruale eccessivo si verifica in circa il 75% dei casi ed aumenta con la durata della patologia (Sushilkumar et al., 2011; Hensen et al., 2006). La dispareunia può manifestarsi laddove ci siano degli impianti nello sfondato retto-uterino o sul terzo superiore di vagina (sfondato retto-vaginale). Dolore alla schiena si presenta quando i depositi endometriali interessano i legamenti utero-sacrali o la parete del retto (Tabella 2).

Primary symptoms	Dysmenorrhoea Deep dyspareunia
Symptoms commonly associated with endometriosis	Pelvic pain Low abdominal pain (with no bowel symptoms and no vomiting)
Related symptoms	Low back pain not due to mechanical problems Irregular bleeding Abdominal pain on urination Urinary symptoms not specified as with cycle (frequency, dysuria, haematuria, presumed urinary tract infection) Menstrual haematuria
Symptoms associated with endometriosis, non-specific pelvic, and abdominal symptoms	Pain on defecation not due to haemorrhoids or anal fissure Abdominal bloating Bowel symptoms specified in notes as due to IBS Rectal bleeding not due to haemorrhoids or anal fissure Cyclical extrapelvic pain
Other gynaecological symptoms	Post-coital bleeding Menopausal symptoms Premenstrual symptoms Superficial dyspareunia

*IBS = irritable bowel syndrome.*

(Pugsley and Ballard, 2007)

In aggiunta al sintomo dolore, turbe della fertilità spesso si associano all'endometriosi. L'infertilità è un problema per molte donne con questa patologia, sebbene i meccanismi dell'infertilità associata all'endometriosi non siano ancora stati pienamente chiariti (D'Hooghe et al., 2003; Gianetto-Berrutti and Feyles, 2003). Generalmente, si è d'accordo sul fatto che gli stadi più avanzati di endometriosi sono maggiormente correlati con l'infertilità, particolarmente se aderenze pelviche causate dall'evoluzione delle lesioni alterano la normale anatomia pelvica e riducono la funzione tubo-ovarica (D'Hooghe et al., 2003; Gianetto-Berrutti et al., 2003). Inoltre, anche gli stadi intermedi possono influenzare negativamente lo sviluppo degli ovociti, l'embriogenesi o l'impianto.

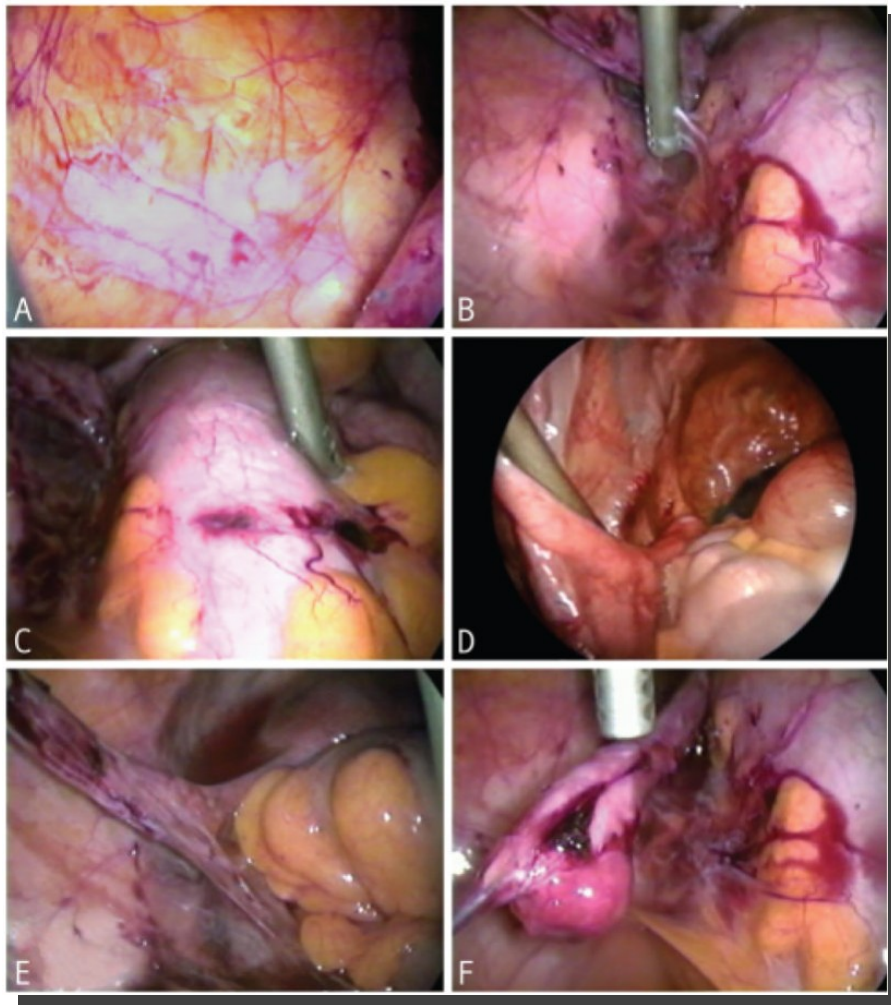
Una meta-analisi di 22 studi sull'efficacia della fecondazione in vitro ha trovato che pazienti con endometriosi hanno una percentuale di gravidanza di circa la metà rispetto a pazienti senza endometriosi, con una diminuzione del fecondamento, dell'impianto, e della percentuale di produzione degli ovociti (Barnhart et al., 2002).

L'endometriosi condiziona negativamente anche la qualità della vita di queste pazienti (Jones et al., 2002; Marques et al., 2004). Considerata la natura cronica dell'endometriosi, la ricorrenza dei sintomi è una condizione comune nel lungo termine (Valle et al., 2003). Per questa ragione, terapie mediche che possono essere somministrate solo per pochi mesi per

problemi legati alla loro sicurezza o alla bassa tollerabilità non sono l'ideale per le donne con una endometriosi sintomatica (Vercellini et al., 2003a). Inoltre, le procedure chirurgiche ripetute per il controllo del dolore ricorrente aumentano la morbidità nonché la frustrazione del clinico e della paziente (Vercellini et al., 2000). Così, la cronicità del sintomo dolore e la scarsa tollerabilità o i trattamenti ripetuti possono contribuire alla scarsa qualità di vita delle pazienti con endometriosi, alterandone le performance lavorative, le relazioni sociali, o le funzioni sessuali (ESHRE Capri Workshop Group, 2001; Marques et al., 2004).

### **Presentazione Clinica**

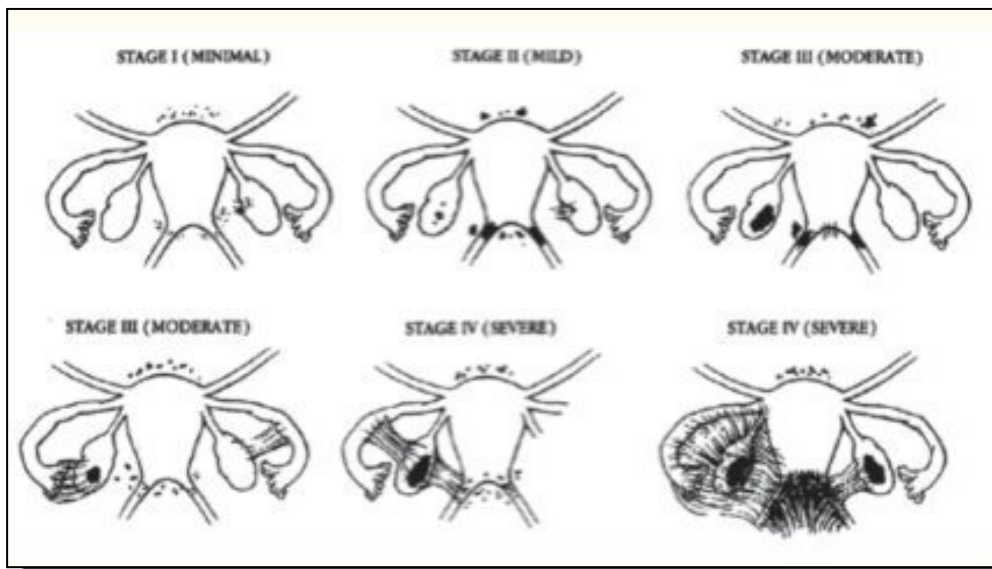
Le lesioni endometriosiche hanno dimensioni, forma e colore estremamente variabili quando visualizzate all'esame laparoscopico (Figura 2). Le dimensioni possono variare da misure microscopiche a circa 10 cm.



Visualizzazione laparoscopica delle lesioni endometriosiche (A – F) (A) Lesione rossa isolata localizzata sul legamento largo. (B) Lesioni rosse multiple adiacenti al colon-sigma. Lo strumento laparoscopico è visualizzato nella porzione centrale dell'immagine. Le lesioni sono visualizzate a sinistra dello strumento. (C) Lesione emorragica localizzata sul colon-sigma nel centro dell'immagine. (D) Lesione emorragica sul legamento largo, posteriormente al legamento rotondo. La lesione è visualizzata a destra dello strumento. (E) Aderenze alla base dell'ovidotto, adiacenti all'utero. Lesioni endometriosiche emorragiche localizzate a sinistra dell'immagine con sottili aderenze. (F) Sottili aderenze e lesione emorragica localizzata nella porzione distale dell'ovidotto. (Bloski and Pierson, 2008)

L'ASRM ha sviluppato delle linee guida per la classificazione e la stadiazione dell'endometriosi al fine di assistere la diagnosi, la prognosi, il trattamento e migliorare la comunicazione fra i medici specialisti (ASRM, 2006; Wellbery, 1999). Nello schema successivo, l'endometriosi è classificata in 4 stadi (Figura 3): Stadio I (minima), Stadio II (lieve), Stadio III (moderata) e Stadio IV (severa). La stadiazione è basata sull'estensione e la diffusione delle lesioni, la densità delle aderenze pelviche, il

coinvolgimento degli organi pelvici e il grado di occlusione delle tube di Fallopio (ASRM, 2006). E' importante ricordare che lo stadio dell'endometriosi non è indice del grado di dolore, del rischio di infertilità o predittivo della possibilità della paziente di concepire dopo il trattamento (ASRM; Audebert et al., 1992). La variabilità sintomatologica e di stadiazione delle pazienti portatrici di tali patologia riflette la scarsa comprensione dei meccanismi patogenetici della stessa.



Esempio di classificazione schematica dell'estensione e della localizzazione dell'endometriosi. Adattata da Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis (1996).

Tre differenti tipi di endometriosi vengono successivamente descritti.

### ***Endometriosi Peritoneale***

L'endometriosi peritoneale, anche conosciuta come "endometriosi superficiale", presenta un aspetto che varia dal rosso, al vescicolare e emorragico; punteggiato di colore blu-nero; o lesioni fibrotiche di colore

dal bianco al nero. Le lesioni rosse sono altamente vascolarizzate, sanguinano nella cavità peritoneale durante il ciclo mestruale e sono associate con neoangiogenesi precoce, formazione di aderenze e infiammazione. Le lesioni scure o bianche sono correlate con un'alta percentuale di fibrosi, diminuita vascolarizzazione e minor rischio di sanguinamento (Brosens et al., 2004; Brosens, 1997a, 1997b).

La distribuzione anatomica dell'endometrio ectopico supporta l'ipotesi della mestruazione retrograda come modello primario per lo sviluppo dell'endometriosi (Brosen and Benangiano, 2011; Jenkins et al., 1986).

Sulla scorta della letteratura scientifica Evers et al (Evers et al., 1998) hanno concluso che l'endometriosi peritoneale sembra essere una patologia dinamica, specie nella fase precoce, quando in fase subdola, le lesioni atipiche possono manifestarsi per poi scomparire ancora. La fase dinamica della patologia può coinvolgere vari momenti della vita di ogni paziente (es. il periodo di amenorrea o di gravidanza).

### ***Endometriosi Retto-Vaginale***

E' stata evidenziata una significativa correlazione fra insorgenza del dolore pelvico e profondità di invasione, soprattutto per impianti situati a più di 10mm di profondità (Cornillie et al., 1990; Koninckx and Martin, 1992). A differenza dell'endometriosi peritoneale superficiale, queste lesioni hanno

una struttura che richiama fedelmente quella dell'adenomioma descritta da Cullen (Cullen, 1908). Negli anni 1990 l'ecografia per via transrettale è stata proposta per diagnosticare la presenza di infiltrazione profonda dell'intestino e selezionare i pazienti da sottoporre a chirurgia (Fedele et al., 1998). Queste lesioni endometriosiche possono essere riscontrate a carico del setto retto-vaginale, dei legamenti utero-sacrali, dei legamenti utero-ovarici e della parete muscolare degli organi pelvici. Le ghiandole endometriali e lo stroma invadono il tessuto fibromuscolare adiacente attraverso il tessuto connettivo lasso, ma si arrestano in corrispondenza del sottostante tessuto adiposo (Brosens, 1997b).

### ***Endometrioma Ovarico***

L'endometriosi ovarica si può presentare come lesioni molto precoci, placche con aderenze mobili, lesioni profonde non cistiche e tipiche cisti cioccolato con aderenze. In uno studio dettagliato su 29 lesioni ovariche del tipo cisti cioccolato, Hughesdon (Hughesdon, 1957) ha riportato che nel 90% dei casi l'endometrioma ovarico era rappresentato da una pseudo cisti. La superficie dell'ovaio è aderente, generalmente sul versante posteriore del parametrio, e parte della corticale ovarica è invaginata. Il tessuto endometriale si localizza in corrispondenza delle aderenze e un sottile strato di tessuto superficiale simil-endometriale si estende a coprire

parzialmente o completamente la corticale ovarica invaginata. Hughesdon concludeva che l'endometrio ectopico non si fa strada erodendo semplicemente l'ovaio: l'ovaio si invagina in maniera attiva, così da costituire una pseudocisti che mima l'utero.

Il sanguinamento o la rottura di un endometrioma ovarico possono causare un'emergenza addominale acuta che richiede l'atto chirurgico in circa il 5% delle donne con endometriosi (Schenken, 1996).

Usando una tecnica endoscopica Brosens et al (Brosen et al., 1994) hanno studiato in situ una serie di cisti endometrioidiche in pazienti giovani con infertilità e ha confermato che la parete della cisti è costituita dalla corticale ovarica e dalle sottostanti cellule endometriali. Gli autori hanno suggerito che la chirurgia dovrebbe essere adattata alla struttura dell'endometrioma, praticando un'adesiolisi con apertura ed eversione della cisti e successiva ablazione del tessuto endometriale sottostante la corticale con escissione degli impianti endometrioidici in corrispondenza delle aderenze sul parametrio o sui legamenti. Dovrebbe essere inoltre sottolineato che il trattamento chirurgico delle endometriosi ovariche è più complesso del semplice drenaggio e coagulazione della pseudocisti.



## **Endometriosi e Carcinoma Ovarico**

Sebbene l'endometriosi sia ufficialmente riconosciuta come una patologia benigna, la sua associazione con il carcinoma ovarico è stata ripetutamente descritta nella letteratura scientifica sin dal 1925. In questi anni, infatti, Sampson stabiliva il primo criterio isto-patologico attualmente ancora in uso per identificare i tumori maligni su base endometriosa: (1) chiara evidenza di endometriosi in prossimità del tumore, (2) il carcinoma deve originare dalla lesione endometriosa e non invaderla da altre sedi, (3) presenza di tessuto che richiami lo stroma endometriale e le ghiandole caratteristiche (Sampson, 1925).

Successivamente nel 1953, Scott ha aggiunto un quarto criterio che è la dimostrazione istologica della transizione da endometriosi benigna a cancro (Scott, 1953). L'applicazione di tutti e quattro questi criteri è stata raramente riscontrata nella letteratura scientifica, il che dimostra che la trasformazione maligna dell'endometriosi è un evento raro (Somigliana et al., 2006). L'effetto stimato è modesto, variando tra 1.32 e 1.9. Una relazione causale infatti fra questi due fattori non può essere confermata (Sayasneh et al., 2011) (Tabella 3).

Review	Language of literature searched	Type of studies included	Quality assessment tool used in the review	Overall results	Application of results
Ness 2003 [7]	English	In vitro, animal, clinical, and epidemiologic studies	Not specified	Consistent with the association between endometriosis and ovarian cancer.	Possible chemoprevention for women with endometriosis.
Somigliana et al. 2006 [4]	English	Observational, cohort, and case-control	Studies have been critically analysed.	Increased risk of ovarian cancers: effect size: 1.3–1.9.	Modifications of the standard treatment options for the disease are not justifiable. The low magnitude of the risk observed is consistent with the view that ectopic endometrium undergoes malignant transformation with a frequency similar to its eutopic counterpart.
Vigano et al. 2007 [8]	English	Observational, cohort, and case-control epidemiologic, biological, and genetic studies	Nineriteria, by Austin Bradford Hill [13]	The criterion of strength has not been fulfilled. There were insufficient data for four criteria, and four criteria were fulfilled.	
Nezhat et al. 2008 [9]	English	Observational, cohort, and case-control epidemiologic, histopathological, and molecular studies	Not specified	Histological transition from benign endometriosis to ovarian malignancy.	The malignant potential of endometriosis holds serious implications for management.
Baldi et al. 2008 [10]	English	Not specified	Not specified	Further epidemiological and genetic studies are required.	Appropriate physical screening and imaging testing are recommended.
Vlahos et al. 2010 [11]	No search criteria specified	No search criteria specified	Not specified	Endometriosis is associated with specific types of ovarian cancer (endometrioid and clear cell).	More studies are needed to establish the risk factors that may lead to malignant transformation.
Kobayashi 2010 [12]	English	Studies on screening, epidemiology, clinical diagnosis, natural history, preclinical and clinical trials, and promising molecular targets on epithelial ovarian cancer (EOC).	Not specified	Ovarian endometrioma could be viewed as a neoplastic process.	Understanding the mechanisms of endometriosis development and elucidating its pathogenesis and pathophysiology are intrinsic to prevention.

Tuttavia, ci sono numerose evidenze sperimentali circa il ruolo di mutazioni genetiche nello sviluppo di carcinoma ovarico a cellule chiare e carcinoma endometriode a partire dall'endometriosi.

## **STRATEGIA DIAGNOSTICA**

L'ipotesi diagnostica di endometriosi è basata sulla storia clinica, racchiudendo i risultati dell'esame ginecologico, dei test di laboratorio e dell'ecografia trans-vaginale (Houston, 1984; Redwine, 1987). Alcune caratteristiche cliniche, l'esame obiettivo stesso, i risultati dei test di laboratorio e la dimostrazione con l'imaging ne può suggerire la diagnosi (Abrao et al., 2003).

Nonostante ciò, il metodo ottimale per la diagnosi di endometriosi rimane la visualizzazione diretta delle lesioni endometriali ectopiche (generalmente per via laparoscopica) accompagnata dalla conferma istologica della presenza di almeno due dei seguenti criteri: macrofagi ricchi in emosiderina o epitelio, ghiandole, o stroma endometriale (ACOG, 2000). La diagnosi basata solamente sul riscontro visivo richiede un chirurgo esperto nell'identificare i differenti possibili aspetti delle lesioni endometriosiche; inoltre c'è una relativa scarsa correlazione fra la diagnosi visiva e la conferma istologica.

Inoltre la possibile trasformazione neoplastica deve essere considerata.

L'associazione americana di ostetrici e ginecologi raccomanda una strategia diagnostica pre-trattamento al fine di escludere altre cause di dolore pelvico come malattie infiammatorie croniche pelviche, tumori

fibroidi e cisti ovariche (ACOG, 2000). Le cause non ginecologiche di dolore devono anche essere escluse (Tabella 4).

<b>Differential Diagnosis of Endometriosis by Symptom</b>	
<b>Dysmenorrhea</b>	<b>Generalized pelvic pain</b>
Primary	Endometritis
Secondary (e.g., adenomyosis, myomas, infection, cervical stenosis)	Neoplasms, benign or malignant
<b>Dyspareunia</b>	Nongynecologic causes
Diminished lubrication or vaginal expansion because of insufficient arousal	Ovarian torsion
Gastrointestinal causes (e.g., constipation, irritable bowel syndrome)	Pelvic adhesions
Infection	Pelvic inflammatory disease
Musculoskeletal causes (e.g., pelvic relaxation, levator spasm)	Sexual or physical abuse
Pelvic vascular congestion	<b>Infertility</b>
Urinary causes (e.g., urethral syndrome, interstitial cystitis)	Anovulation
	Cervical factors (e.g., mucus, sperm, antibodies, stenosis)
	Luteal phase deficiency
	Male factor infertility
	Tubal disease or infection

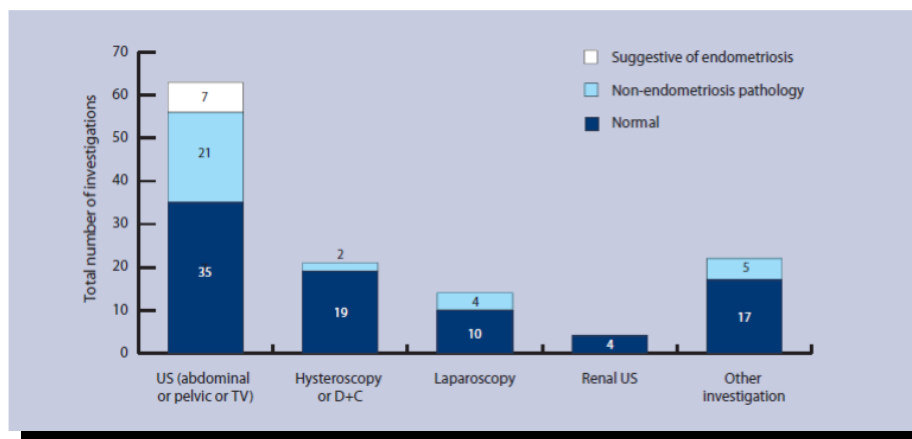
*Information from reference 16.*

(Mounsey et al., 2006)

L'esame pelvico e rettale dovrebbe essere sempre effettuato, sebbene l'attendibilità dell'esame fisico obiettivo resta basso. Se presenti, il reperto di un utero retroverso, di una diminuita mobilità uterina, di un'aumentata sensibilità cervicale, di un nodulo soffice sul legamento utero-sacrale sono suggestivi di endometriosi, anche se questi reperti sono spesso assenti. Test di laboratorio e esami di diagnostica per immagine non sono generalmente mandatori. La misura dei livelli di CA 125 può essere utile per monitorare l'evoluzione della patologia, e la Risonanza Magnetica

ha un'alta sensibilità per identificare le cisti endometriose ma una scarsa accuratezza diagnostica per l'endometriosi nel suo complesso.

Diversi studi supportano l'accuratezza dell'ecografia trans-vaginale per l'identificazione dell'endometrioma ovarico (Somigliana et al., 2010). La sensibilità e la specificità di questo metodo variano rispettivamente tra l'84-100% e il 90-100% (Garcia-Velasco and Somigliana, 2009; Savelli, 2009). L'identificazione di lesioni infiltranti profonde è tuttavia più difficile con questa metodica. Alcune tecniche di diagnostica per immagini, come la stessa ecografia trans-vaginale, l'ecografia trans-rettale, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica sono state utilizzate nel tentativo di migliorare la diagnosi non invasiva di questa forma di endometriosi (Abrao et al., 2007) (Tabella 5).



Tipologia e numero di esami effettuati su donne prima della diagnosi chirurgica di endometriosi. US = ecografia. TV = transvaginale. D+C = dilatazione e curettage. (Pugsley and Ballard 2007)

## **Esame Clinico**

Ci sono poche manovre cliniche utilizzate per la diagnosi di endometriosi. I segni possono essere totalmente assenti o includere noduli soffici nel fornice vaginale posteriore, un utero fisso e retroverso, o masse annessiali soffici che originano su lesioni endometrioidiche. Un solo studio determina l'utilità dei segni clinici e dei sintomi nella diagnosi di endometriosi in donne con infertilità (Matorras et al., 1996). Sebbene non ci siano test che forniscano un indizio forte per la presenza di endometriosi, il sintomo di dolore utero-sacrale ha il più alto valore predittivo positivo per questa patologia.

## **Test di laboratorio correlati all'endometrioma ovarico**

Sebbene c'è un notevole interesse nell'uso di marcatori sierici per la diagnosi di endometriosi, nessuno è accurato abbastanza da essere usato routinariamente nella pratica clinica.

### ***CA 125 e altri marcatori sperimentali***

L'innalzamento dei livelli di CA 125 (es., maggiori di 35 IU per mL), un marcatore conosciuto per il suo utilizzo nella diagnosi e nel monitoraggio del carcinoma ovarico, è di limitato valore diagnostico; tuttavia, data la sua alta specificità, il CA 125 può essere utile per monitorare la malattia e il follow-up dopo trattamento. Inoltre, una ben disegnata meta-analisi ha trovato che la misura dei livelli sierici di CA 125 può essere utile per identificare i pazienti con infertilità che possono avere endometriosi di grado severo e che possono beneficiare del trattamento chirurgico (Mol et al., 1998).

Uno studio sull'uso dell'antigene sierico per il cancro CA 19-9 (CA 19-9) nella diagnosi di endometriosi ha trovato che questo ha una sensibilità inferiore al CA 125 ma può essere di aiuto per caratterizzare la severità della malattia (Harada et al., 2002). Inoltre, c'è un crescente interesse per l'identificazione di altri markers. Uno studio relativamente piccolo ha riportato che la citochina interleuchina-6 (con un valore soglia di 6 pg per mL) può risultare più sensibile e specifica del CA 125 (Bedaiwy and Falcone, 2004). La misura del fattore di necrosi tumorale (TNFalfa) nel fluido peritoneale si è anche dimostrata promettente, con una sensibilità e specificità rispettivamente di 1 e 0.89. Tuttavia questo test richiede una

procedura invasiva per il prelievo del fluido e può essere considerato ausiliare alla diagnosi chirurgica.

#### ***HE 4***

HE4 è un nuovo marcatore identificato per la diagnosi di carcinoma ovarico (Li et al., 2009). L'importanza della diagnosi precoce dei carcinomi ovarici è cruciale nel determinare il successo della terapia chemioterapica e chirurgica. Fino ad oggi l'unico marcatore sierico accettato clinicamente per la diagnosi di carcinomi ovarici è il CA-125, che risulta elevato nella totalità dei carcinomi ovarici, ma presenta dei limiti diagnostici. Solo, infatti, nella metà dei carcinomi ovarici risulta elevato già dagli stadi iniziali; inoltre in molti casi risulta elevato anche in condizioni patologiche non tumorali.

L'HE-4 (WFDC2 gene) è un inibitore delle proteasi, amplificato e iperespresso nei carcinomi ovarici, con una sensibilità del 73% e una specificità del 94%. Inoltre l'HE-4, a differenza del CA-125 non risulta alterato in condizioni benigne .



## ***Indice ROMA***

Un nuovo algoritmo si è dimostrato essere più sensibile per valutare il rischio di malignità ovarica in donne che presentano massa pelvica o cisti ovarica.

L'algoritmo per il rischio di malignità ovarica (ROMA) stratifica le donne come ad alto o a basso rischio di carcinoma epiteliale ovarico in base allo stato menopausale e ai livelli sierici preoperatori di due marcatori: la proteina dell'epididimo umano (HE4) e l'antigene carcinomatoso 125 (CA 125). I ricercatori hanno trovato che l'algoritmo ha correttamente classificato il 94% delle donne con carcinoma epiteliale ovarico in uno studio prospettico, multicentrico, a doppio cieco con 457 pazienti (Moore et al., 2009).

Un nuovo studio che ha comparato pazienti con malattia benigna e carcinoma epiteliale ovarico a differenti stadi ha calcolato la sensibilità dell'indice ROMA del 94.3%, vs. 83.7% ( $P = .0080$ ) del rischio di indice di malignità (RMI). Il Roma (Risk of Ovarian Malignancy Algoritm) Index si è dimostrato anche più sensibile rispetto al RMI nella valutazione di pazienti con malattia benigna, tumori a basso potenziale di malignità e carcinoma epiteliale ovarico (89% vs. 80.7%;  $P = .0495$ ).

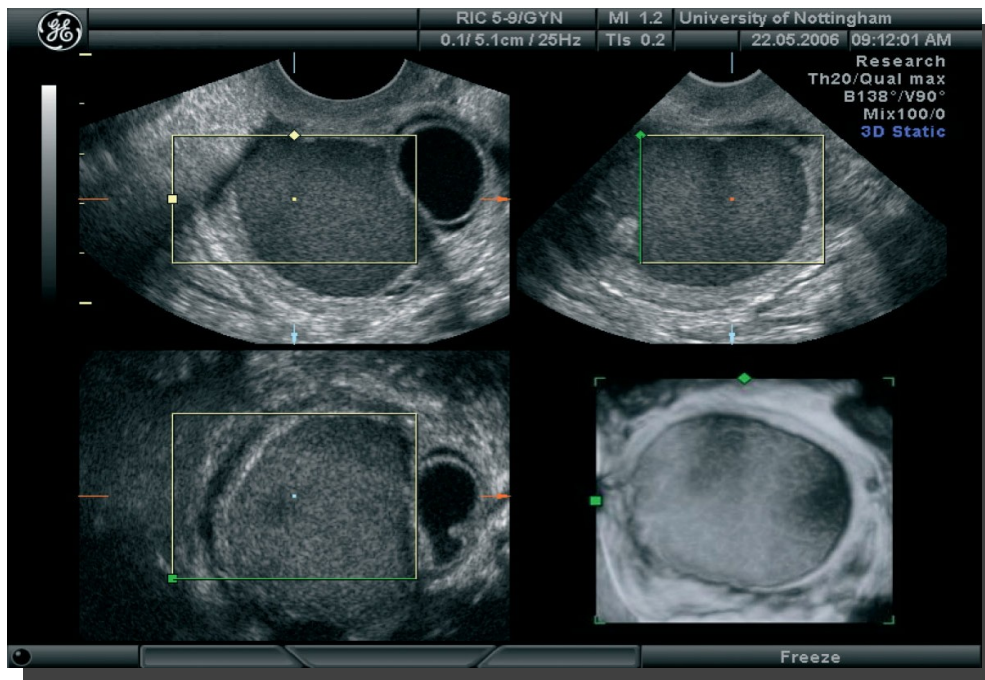
## **Diagnostica x Immagini nell'endometriosi ovarica**

La diagnosi di endometriosi può essere difficile, considerato la natura non specifica di molti dei suoi sintomi, il frequente riscontro di dolore pelvico anche in donne senza endometriosi e la significativa sovrapposizione con altre patologie (es., malattia infiammatoria pelvica o sindrome dell'intestino irritabile) (Child et al., 2001; Kennedy et al., 2005).

Per questa ragione, la diagnosi può essere confermata solo dalla procedura chirurgica (in genere dalla laparoscopia) per il prelievo e la valutazione istologica degli impianti endometriosici (Rice, 2002). Tuttavia, alcuni esami preliminari come l'ecografia trans-vaginale (TVS), trans-rettale (TRS) o per via endoscopica rettale (RES), così come la risonanza magnetica (RMI) sono fortemente indicati per la sua diagnosi e per l'identificazione dell'estensione di malattia (Bazot et al., 2003; 2004; Bazot and Darai, 2005).

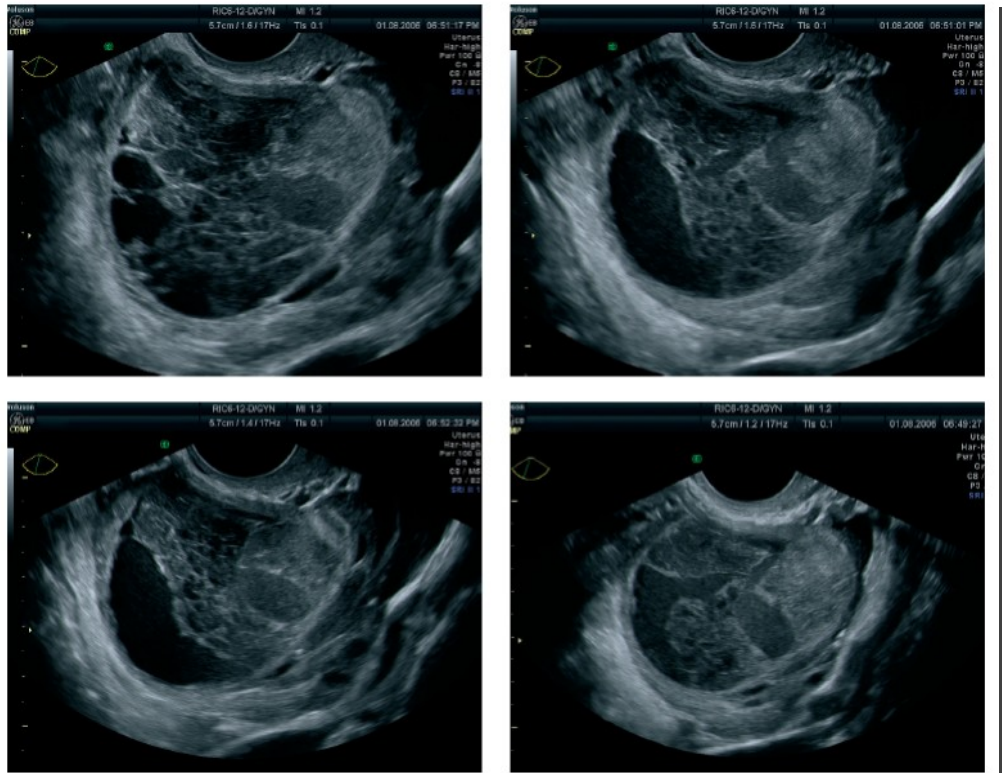
### ***Ultrasonografia***

L'ecografia è la metodica di scelta nella valutazione delle masse annessiali, data la sua alta accuratezza diagnostica nella valutazione del rischio di malignità (Raine-Fenning et al., 2008) (Figura 4).



Un'immagine tridimensionale multiplanare di un endometrioma. In particolare, sono rappresentate le tre immagini ortogonali e la ricostruzione tridimensionale (in basso a destra) (Raine-Fenning et al., 2008).

Inoltre, per alcuni istotipi di cisti ovarica, come ad esempio l'endometrioma, la TVS consente non solo di predire la natura benigna o maligna della lesione, ma anche la natura istologica della massa (la cosiddetta "sonoistologia") (Figura 5).



Una serie di immagini bi-dimensionali di una cisti emorragica che mostrano il caratteristico aspetto eterogeneo dovuto al diverso grado di organizzazione della fibrina (Raine-Fenning et al., 2008).

Due differenti approcci, TVS e RES, possono essere scelti per l'esame ecografico (Bazot et al., 2007).

La TVS permette un'accurata diagnosi dell'endometriosi intestinale e vescicale ma è meno performante nella valutazione del coinvolgimento utero-sacrale, vaginale e del setto retto-vaginale (Bazot et al., 2003) (Tabella 6). La RES con sonde ad alta frequenza è maggiormente usata rispetto alla TRS in quanto fornisce un maggior dettaglio sul colon retto-sigma (Tabella 7).

**Table 3** Assessment of pelvic endometriosis by transvaginal sonography in comparison to surgical and histological findings in 81 patients

Site	Sensitivity (% (n))	Specificity (% (n))	PPV (% (n))	NPV (% (n))	Accuracy (% (n))	+LR	-LR
USL	80.8 (59/73)	75.0 (6/8)	96.7 (59/61)	30.0 (6/20)	80.3 (65/81)	3.2	0.25
Vagina	50.0 (13/26)	96.4 (53/55)	86.7 (13/15)	80.3 (53/66)	81.5 (66/81)	1.1	0.52
RVS	11.1 (1/9)	100 (72/72)	100 (1/1)	90.0 (72/80)	90.1 (73/81)	0.2	0.89
Intestine	92.6 (50/54)	100 (27/27)	100 (50/50)	87.1 (27/31)	95.1 (77/81)	—	0.17
Ovary	94.3 (33/35)	84.8 (39/46)	82.5 (33/40)	95.1 (39/41)	88.9 (72/81)	5.9	1.4

+LR, positive likelihood ratio; -LR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; RVS, rectovaginal septum; USL, uterosacral ligament.

(Wykes et al., 2004)

**Table 4** Assessment of pelvic endometriosis by rectal endoscopic sonography in comparison to surgical and histological findings in 81 patients

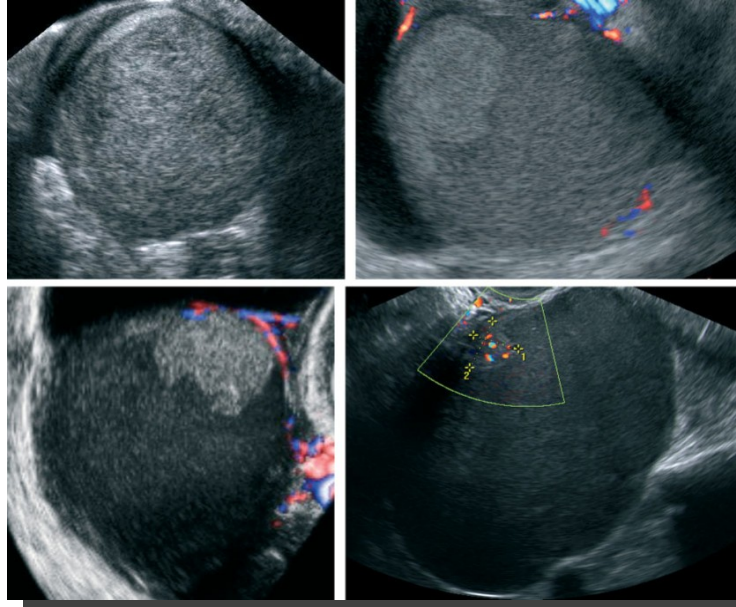
Site	Sensitivity (% (n))	Specificity (% (n))	PPV (% (n))	NPV (% (n))	Accuracy (% (n))	+LR	-LR
USL	46.6 (34/73)	50.0 (4/8)	89.5 (34/38)	9.3 (4/43)	46.9 (38/81)	0.9	1.1
Vagina	7.7 (2/26)	98.2 (54/55)	66.7 (2/3)	69.2 (54/78)	69.1 (56/81)	—	0.9
RVS	22.2 (2/9)	93.1 (67/72)	28.6 (2/7)	90.5 (67/74)	85.2 (69/81)	3.2	0.8
Intestine	88.9 (48/54)	92.6 (25/27)	96.0 (48/50)	80.6 (25/31)	90.1 (73/81)	12.0	0.12
Ovary	68.6 (24/35)	91.3 (42/46)	85.7 (24/28)	79.2 (42/53)	81.5 (66/81)	9.0	0.4

+LR, positive likelihood ratio; -LR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; RVS, rectovaginal septum; USL, uterosacral ligament.

(Wykes et al., 2004)

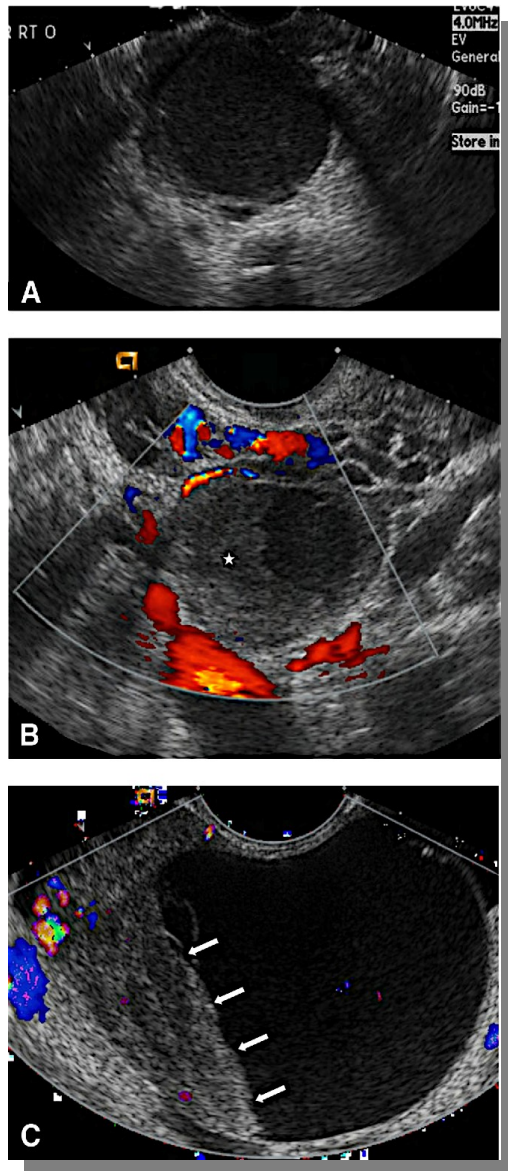
Inoltre, la TVS è maggiormente accettata dalle pazienti e più disponibile sul territorio. Sebbene le sonde ad alta frequenza della RES offrano una migliore analisi dei differenti strati della parete intestinale, la RES non è più efficace della TVS nell'identificare l'infiltrazione parietale rettale endometriosa. Infine, la RES talvolta richiede un'anestesia generale con i rischi associati ad essa.

Gli aspetti ecografici dell'endometriosi ovarica sono variabili (Figura 6) e spesso si sovrappongono a quelle di differenti lesioni ovariche.



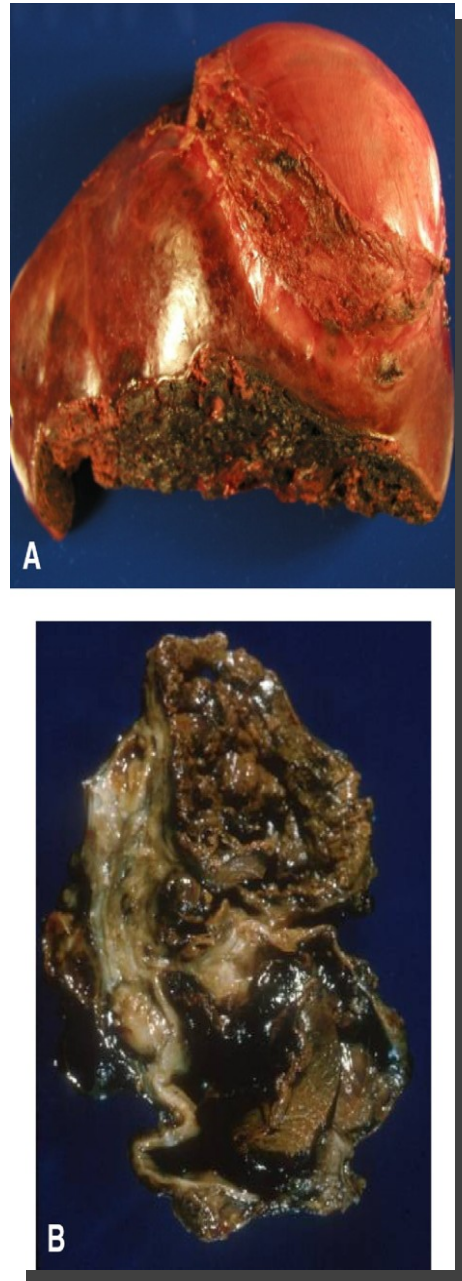
(a) Un endometrioma uniloculare con omogenea ecogenità della parte fluida in una paziente di 28 anni. La parete della cisti è regolare e spessa (il diametro maggiore della lesione è 63 mm). Questa è la ‘tipica’ immagine ecografica dell’endometrioma. (b) Un endometrioma in una paziente di 27 anni che si presenta come cisti uniloculare ad ecogenità eterogenea e minimo flusso nella parete della cisti (diametro maggiore 31 mm). (c) Endometrioma solido-uniloculare (46 × 51 × 50 mm), in una paziente di 27 anni, con una spessa parete cistica e un aggetto papillare (9 × 9 × 10 mm). Il punteggio colorimetrico è 2 (minimo) ma non c’è flusso all’interno della proiezione papillare. (d) Endometrioma solido-uniloculare (88 × 62 × 71 mm) in una paziente di 54 anni. La proiezione solida papillare (12 × 14 × 31 mm) contiene flusso al suo interno (Van Holsbeke et al., 2010).

L’aspetto più comune è rappresentato da una cisti singola o multipla con parete spessa, setti interni spessi e nodularità parietali o aree solide prive di vascolarizzazione al Doppler, poichè sono il risultato di ricorrenti sanguinamenti e successiva fibrosi. La presenza di echi interni diffusi di bassa intensità e di livelli fluido-fluido è dovuta alle emorragie interne ai differenti stadi (Figura 7).



Aspetto TVS di un'endometriosi ovarica confermata chirurgicamente in 3 differenti pazienti. (A) Paziente 1—cisti ovarica con pareti spesse ed echi interni. (B) Paziente 2—cisti con pareti spesse, echi interni e deposito di fibrina periferico (\*). (C) Paziente 3—grossa lesione cistica all'ovaio destro con echi interni e livello fluido-sangue (freccie). (Soniavane et al., 2011)

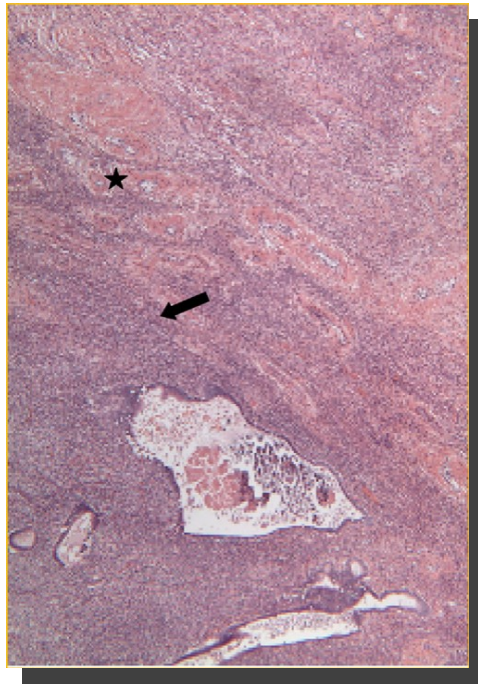
All'esame macroscopico, i sanguinamenti interni con sangue a differenti stadi di degradazione conferisce il caratteristico aspetto di “cisti cioccolato” (Figura 8).



(A, B) Campioni macroscopici di cisti cioccolato ovarica. (Soniavane et al., 2011)

L'esame microscopico mostra la presenza di ghiandole endometriali e stroma in sede ectopica (Figura 9).





L'istologia dell'endometrioma dimostra la presenza di ghiandole endometriali in sede ectopica (\*) e stroma (freccia) all'interno di un ovaio normale colorato con ematossilina- eosina (x100). (Soniavane et al., 2011)

Alcuni studi hanno descritto la tipica morfologia dell'endometrioma (Figura 10) nel tentativo di definirne gli aspetti ecografici caratteristici (Valentin, 2004; Guerriero et al., 1994, 1996, 1998; Mais et al., 1993; Patel et al., 1993).

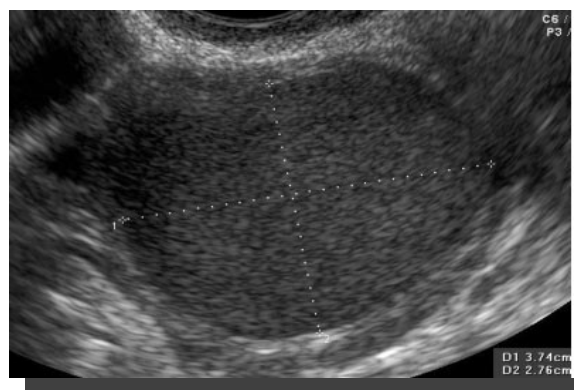
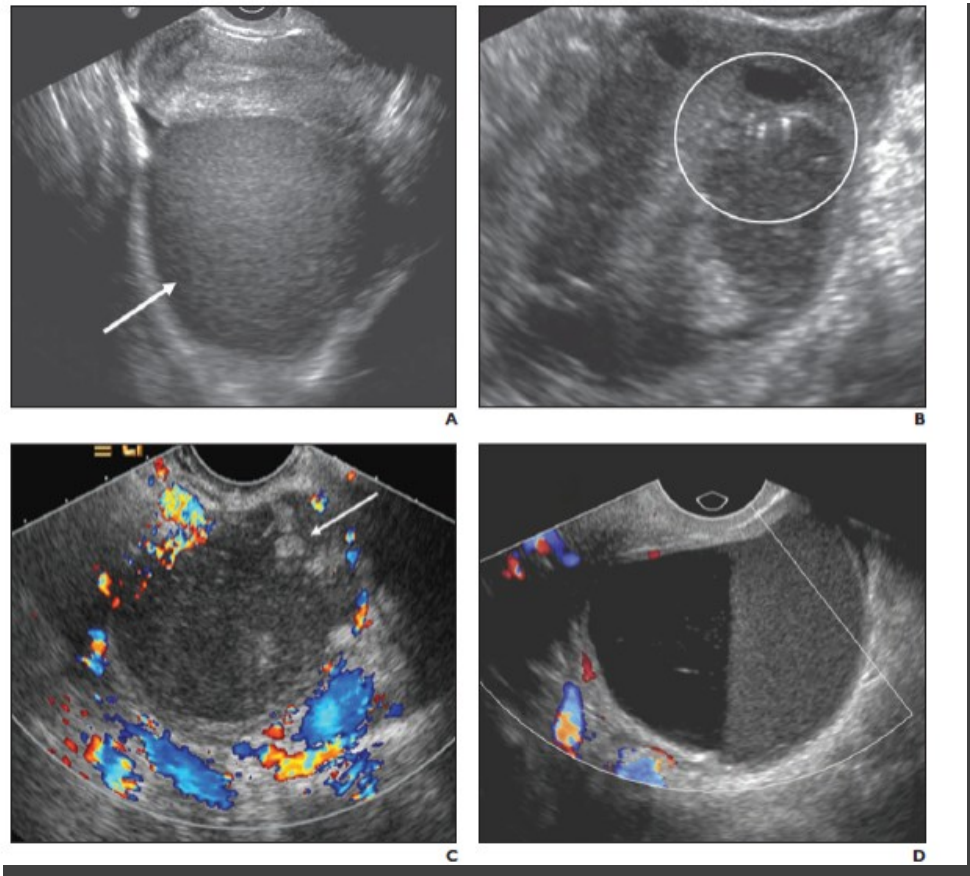


Immagine TVS di un tipico endometrioma. Il contenuto è omogeneo e composto di echi a bassa intensità e parete cistica regolare e liscia (Savelli, 2009).

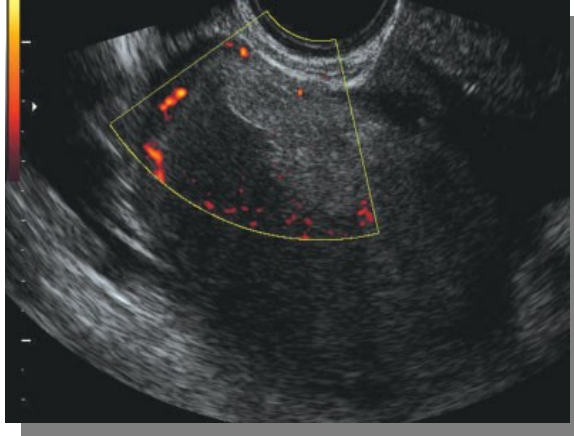
Il 'tipico' endometrioma si configura come una cisti uniloculare con ecogenicità omogenea di bassa intensità (ecogenicità a vetro smerigliato)

della parte fluida (Figura 11) ma si può presentare anche in maniera diversa (Valentin, 2004; Raine-Fenning et al., 2008; Asch and Levine, 2007; Kupfer et al., 1992).



Differenti presentazioni ecografiche dell'endometrioma. Esempi di endometrioma in quattro differenti pazienti. A, Aspetto classico dell'endometrioma. Massa cistica complessa (frecca) con echi omogenei di bassa intensità, parete liscia, e nessuna evidenza di componenti solide o setti. B, Endometrioma contenente foci parietali iperecogeni ed artefatti a coda di cometa (cerchio). Questi foci sono riscontrati nel 36% degli endometriomi e in solo il 6% delle lesioni non endometriotiche, e quindi quando presenti sono indicativi per una diagnosi di endometrioma. C, aspetto complesso di un endometrioma a seguito di ripetuti episodi di sanguinamento. Un trombo può simulare una componente solida (freccia). Nessun segno di vascolarizzazione è visibile all'esame color Doppler; questo reperto esclude il nodulo solido parietale. Follow-up potrebbe essere utile per confermarne la stabilità. D, endometrioma complesso con livello fluido-fluido per emorragia recente. Il livello iperecogeno rappresenta la stratificazione dei prodotti del sanguinamento (Bennett et al., 2010).

Guerriero e Dogan sono stati i primi a cercare di caratterizzare l'endometrioma atipico (Guerriero et al., 1998) (Figura 12).



**Immagine TVS di una cisti endometriosa atipica. Si noti la presenza di una nodularità focale parietale in assenza di segnale flusso. Il Power Doppler mostra una vascolarizzazione diffusa e scarsa, per lo più confinata alla parete della cisti (Savelli, 2009)**

Van Holsbeke (Van Holsbeke et al., 2010) ha riscontrato che circa il 50% degli endometriomi ha caratteristiche ecografiche diverse dalla tipica ‘cisti uniloculare con ecogenicità a vetro smerigliato della parte fluida’, e che l’aspetto ecografico differisce tra pazienti in pre e post-menopausa (Tabella 8).

Demographic, clinical, or ultrasound variable	Endometriomas (n = 713)	Benign tumors, other than endometrioma (n = 1847)	Malignant tumors (n = 951)	Endometriomas vs. other benign tumors: difference in % or $\theta$ values <sup>a</sup> as appropriate (95% CI)	Endometriomas vs. malignant tumors: difference in % or $\theta$ values <sup>a</sup> as appropriate (95% CI)
Age (years, median (p <sub>25</sub> -p <sub>75</sub> ))	34 (29-42)	45 (34-58)	56 (47-66)	0.71* (0.69; 0.73)	0.87* (0.86; 0.89)
Postmenopausal (n (%))	30 (4)	721 (39)	626 (66)	-34.8 (-37.4; -32.0)	-61.6 (-64.8; -58.1)
Personal history of ovarian cancer (n (%))	5 (0.7)	15 (0.8)	34 (3.6)	-0.1 (-0.8; 0.9)	-2.9 (-4.3; -1.5)
CA-125 (U/mL, median (p <sub>25</sub> -p <sub>75</sub> ))†	44 (24-85)	15 (10-24)	168 (35-636)	0.79* (0.77; 0.82)	0.71* (0.68; 0.74)
Pain during ultrasound examination (n (%))	253 (35)	350 (19)	146 (15)	16.5 (12.6; 20.5)	20.1 (15.9; 24.3)
Type of tumor (n (%))					
Unilocular	463 (65)	673 (37)**	12 (1)	28.3 (24.1; 32.4)	63.7 (60.0; 67.1)
Unilocular-solid	60 (8)	215 (12)**	157 (17)	-3.3 (-5.7; -0.6)	-8.1 (-11.2; -4.9)
Multilocular	130 (18)	436 (24)**	57 (6)	-5.5 (-8.8; -1.9)	12.2 (9.1; 15.5)
Multilocular-solid	50 (7)	314 (17)**	384 (40)	-10.1 (-12.5; -7.4)	-33.4 (-36.9; -29.6)
Solid	10 (1)	200 (11)**	341 (36)	-9.5 (-11.1; -7.7)	-34.5 (-37.6; -31.3)
Echogenicity of cyst fluid (n (%))					
Anechoic	34 (5)	782 (42)	225 (24)	-37.6 (-40.2; -34.7)	-18.9 (-22.0; -15.7)
Ground glass	520 (73)	109 (6)	57 (6)	67.0 (63.5; 70.3)	66.9 (63.2; 70.3)
Low level	95 (13)	334 (18)	215 (23)	-4.8 (-7.7; -1.6)	-9.3 (-12.9; -5.6)
Hemorrhagic	13 (2)	32 (2)	7 (1)	0.1 (-0.9; 1.5)	1.1 (0.0; 2.4)
Mixed	41 (6)	390 (21)	106 (11)	-15.4 (-17.8; -12.7)	-5.4 (-8.0; -2.7)
No cyst fluid	10 (1)	200 (11)	341 (36)	-9.4 (-11.1; -7.7)	-34.5 (-37.6; -31.3)
Irregular cyst wall (n (%))	188 (26)	558 (30)	674 (71)	-3.8 (-7.6; 0.1)	-44.5 (-48.7; -40.0)
Presence of papillary projection (n (%))	73 (10)	304 (16)	379 (40)	-6.2 (-8.9; -3.3)	-29.6 (-33.4; -25.7)
Detectable blood flow within papillations (n (%))	18 (3)	76 (4)	287 (30)	-1.6 (-3.0; 0.1)	-27.7 (-30.8; -24.5)
Papillations with irregular surface (n (%))	31 (4)	166 (9)	314 (33)	-4.6 (-6.5; -2.5)	-28.7 (-32.0; -25.3)
Number of papillations (n (%))‡					
1	51 (7)	187 (62)	110 (29)		
2	8 (1)	41 (13)	37 (10)	0.54* (0.47; 0.61)	0.74* (0.68; 0.80)
3	6 (8)	34 (11)	42 (11)		
> 3	8 (1)	42 (14)	190 (50)		
Number of locules (n (%))§					
2	83 (46)	204 (27)	52 (12)		
3	40 (22)	137 (18)	50 (11)	0.66* (0.61; 0.70)	0.80* (0.75; 0.83)
4	26 (14)	84 (11)	58 (13)		
5-10	29 (16)	235 (31)	147 (33)		
> 10	2 (1)	90 (12)	134 (30)		
Color score (n (%))					
1	243 (34)	748 (41)	40 (4)		
2	317 (44)	615 (33)	212 (22)	0.51* (0.48; 0.53)	0.81* (0.79; 0.83)
3	134 (19)	416 (23)	407 (43)		
4	19 (3)	68 (4)	292 (31)		
Largest lesion diameter (mm, median (p <sub>25</sub> -p <sub>75</sub> ))	53 (38-73)	65 (46-91)	93 (59-138)	0.62* (0.60; 0.64)	0.76* (0.74; 0.79)
Presence of solid parts (n (%))	120 (17)	730 (40)	882 (93)	-22.7 (-26.1; -19.0)	-75.8 (-78.8; -72.4)
Largest solid component diameter (mm, median (p <sub>25</sub> -p <sub>75</sub> ))¶	19 (10-30)	25 (12-46)	54 (35-83)	0.60* (0.54; 0.65)	0.84* (0.79; 0.87)

<sup>a</sup> $\theta$ -value measuring the degree of overlap of a variable between groups (0.5 means maximal overlap, 1 means no overlap); 95% CIs for differences in percentage are based on a method using Wilson's score interval without continuity correction<sup>29</sup>, for  $\theta$  they are based on a previous report<sup>30</sup>. †Analysis of patients with available CA-125 level (456 endometriomas, 1340 other benign masses and 862 malignant masses). ‡Analysis of masses with a papillary projection (73 endometriomas, 304 other benign masses and 379 malignant masses). §Analysis of multilocular or multilocular-solid masses (180 endometriomas, 750 other benign masses and 441 malignant masses). ¶Analysis of masses with solid components (120 endometriomas, 730 other benign masses and 882 malignant masses). \*<sup>a</sup>In nine cases tumor type was noted to be not classifiable and therefore these numbers do not add up to 1847 but rather to 1838. p<sub>25</sub>-p<sub>75</sub>: 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles.

(Van Holsbeke et al., 2010)

L'endometrioma nelle pazienti in post-menopausa si presenta meno spesso come cisti uniloculare con ecogenicità a vetro smerigliato. Non è possibile sviluppare una regola per distinguere l'endometrioma in questa categoria di

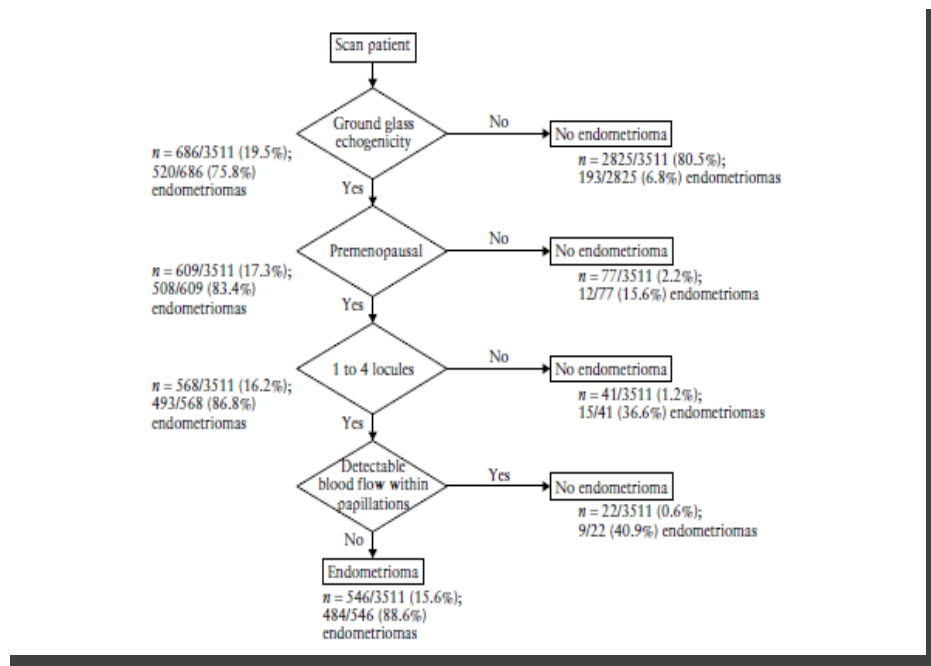
pazienti dalle altre masse annessiali, considerato il suo aspetto spesso atipico (Tabella 9).

**Table 4** Diagnostic performance of single variables and combination of variables with regard to discriminating between endometriomas and other types of adnexal masses

Rule	Applicability*	PPV	Sensitivity†	Specificity‡	LR+ (95% CI)§	LR- (95% CI)§	FPR-M
Rules based on decision tree							
Ground glass echogenicity (rule 1)	19.5% (686/3511)	75.8% (520/686)	72.9% (520/713)	94.1% (2632/2798)	12.3 (10.5–14.3)	0.29 (0.25–0.32)	6.0% (57/951)
Ground glass echogenicity + premenopausal (rule 2)	17.3% (609/3511)	83.4% (508/609)	71.2% (508/713)	96.4% (2697/2798)	19.7 (16.2–24.0)	0.30 (0.27–0.33)	2.4% (23/951)
Ground glass echogenicity + 1–4 locules + premenopausal (rule 3)	16.2% (568/3511)	86.8% (493/568)	69.1% (493/713)	97.3% (2723/2798)	25.8 (20.5–32.4)	0.32 (0.28–0.35)	1.5% (14/951)
Ground glass echogenicity + 1–4 locules but without papillary flow + premenopausal (rule 4)	15.6% (546/3511)	88.6% (484/546)	67.9% (484/713)	97.8% (2736/2798)	30.6 (23.9–39.4)	0.33 (0.29–0.36)	0.4% (4/951)
Other rules							
Ground glass echogenicity + 1–4 locules, no solid parts + premenopausal (rule A)	13.8% (486/3511)	90.1% (438/486)	61.4% (438/713)	98.3% (2750/2798)	35.8 (26.9–47.7)	0.39 (0.36–0.43)	0.2% (2/951)
Ground glass echogenicity + unilocular cyst (rule B)	11.8% (416/3511)	88.0% (366/416)	51.3% (366/713)	98.2% (2748/2798)	28.7 (21.7–38.1)	0.50 (0.46–0.53)	0.5% (5/951)
Ground glass echogenicity + unilocular cyst + premenopausal (rule C)	11.3% (398/3511)	90.5% (360/398)	50.5% (360/713)	98.6% (2760/2798)	37.2 (26.9–51.4)	0.50 (0.46–0.54)	0.2% (2/951)
Diagnostic algorithm of Guertero <i>et al.</i> <sup>16</sup> § (rule G)	12.5% (439/3511)	86.6% (380/439)	53.3% (380/713)	97.9% (2739/2798)	25.3 (19.5–32.8)	0.48 (0.44–0.51)	0.7% (7/951)
Subjective impression (rule S)	18.6% (652/3511)	88.5% (577/652)	80.9% (577/713)	97.3% (2723/2798)	30.2 (24.1–37.9)	0.20 (0.17–0.23)	0.9% (9/951)

\* Number and percentage of all tumors in which the variable/combination of variables was present. † Sensitivity and specificity with regard to endometrioma. ‡ 95% CIs were based on the Cox-Hinkley-Miettinen-Nurminen method<sup>33</sup>. § The algorithm is described in the methods section. FPR-M, number and percentage of malignant tumors with the feature present (false-positive malignant); LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; PPV, positive predictive value with regard to endometrioma.

Sulla base di criteri predefiniti, gli autori hanno identificato alcune regole per uno schema decisionale ottimale: 'lo stato pre-menopausale, l'ecogenicità a vetro smerigliato, la presenza da una a quattro camere cistiche e nessuna nodularità con flusso significativo' (Figura13).



(Van Holsbeke et al., 2010)

La diagnosi differenziale dell'endometrioma comprende le cisti del corpo luteo, i cistoadenomi, la piosalpingite e i carcinomi ovarici e dermoidi, poichè in queste lesioni il contenuto cistico (sangue, muco o pus) può mostrare echi di bassa intensità al riscontro ecografico (Savelli, 2009). Alla TVS, un ecografista con esperienza dovrebbe essere capace, nella maggior parte dei casi, di distinguere fra endometrioma e altri tipi di masse annessiali sulla base della morfologia ecografica (Valentin, 2004). Inoltre, il power Doppler può essere d'aiuto nel dimostrare l'assenza di flusso all'interno della parte cistica qualora il contenuto eterogeneo possa essere

dovuto a emorragia intracistica o a stratificazione interna (Guerriero et al., 1998). Le cisti endometriosiche sono associate ad una scarsa vascolarizzazione della parete, mentre le cisti non endometriosiche, ed in particolare quelle del corpo luteo e i carcinomi ovarici, sono caratterizzati da una ricca vascolarizzazione della parete e dalla presenza di flusso arterioso all'interno delle proiezioni papillari con bassi indici di resistenza e da aree iperecogenee contestuali.

Un altro aspetto distintivo dell'endometrioma è la sua tendenza a formare aderenze. Queste possono essere ritrovate lontano dalla sede annessiale (es. nello sfondato del Douglas) e provocare dolore alla digitopressione dei fornici vaginali. Questi aspetti possono rendersi manifesti solo se una pressione delicata viene esercitata mentre si visualizza la cisti all'ecografia (cosiddetto 'sliding sign'). Quando l'endometrioma è bilaterale, possono essere presenti delle aderenze fra le due lesioni endometriosiche lungo il profilo uterino (cosiddetto 'kissing ovaries').

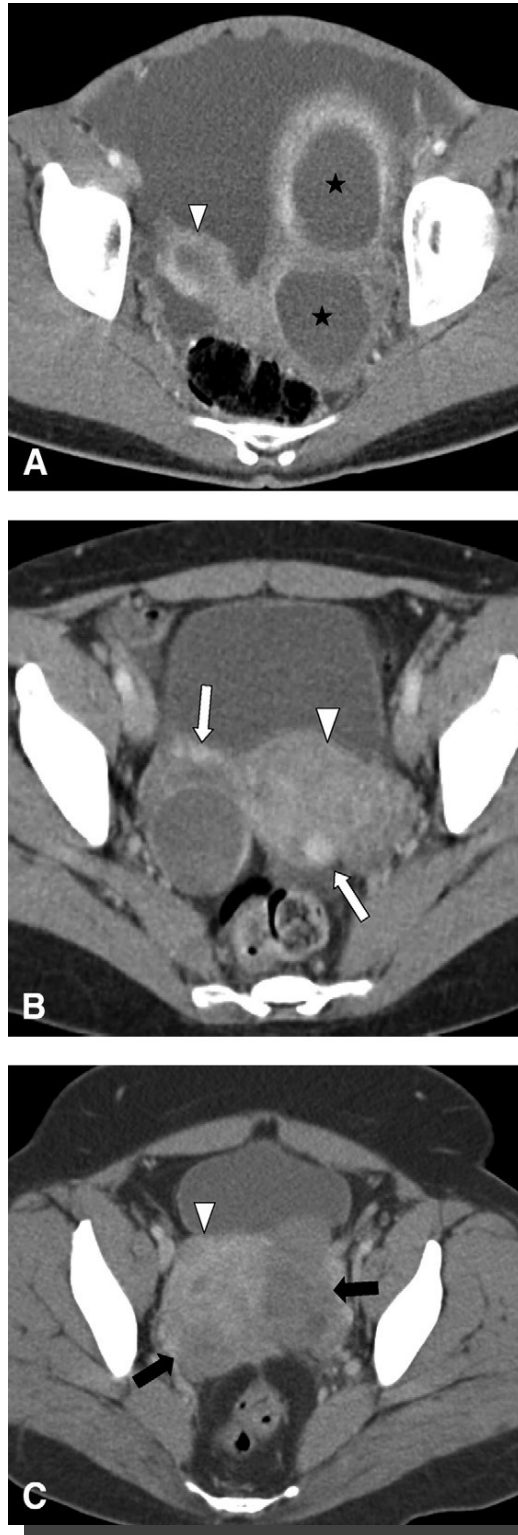
### ***Tomografia Computerizzata***

Considerata la bassa specificità dei reperti TC dell'endometriosi, la stessa non viene considerata come metodica di scelta nella valutazione di un endometrioma sospetto. L'endometrioma generalmente appare come una massa pelvica cistica complessa, di solito con componente fluida ad alta



densità (HU-40 a 80) (Buy et al., 1992). Talvolta l'endometrioma appare come una lesione nodulare che prende contrasto nella pelvi.

Alterazioni reattive adiacenti come fibrosi, desmoplasia, e raccolte libere fluide sono maggiormente evidenti alla TC (Figura 14).

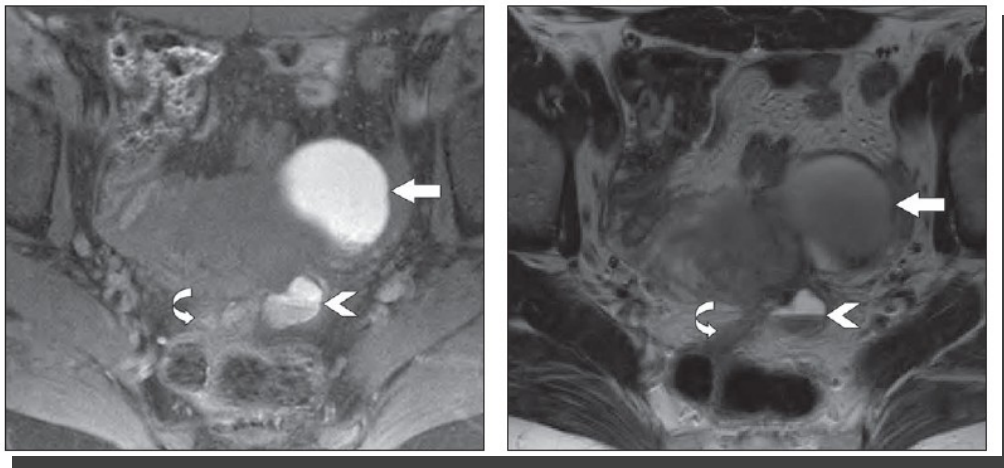


Aspetto TC dopo mdc di un'endometriosi ovarica bilaterale e pelvica in 3 differenti pazienti. (A) lesione cistica annessiale sinistra con pareti spesse (\*) e versamento ascitico. (B) Depositi nodulari che prendono contrasto lungo lo sfondato del Douglas (freccie) associati con una cisti ovarica destra. (C) Massa eterogenea dei tessuti molli, complessa, di grandi dimensioni che prende contrasto e ha origine da entrambi gli annessi (freccie nere). L'utero è indicato dalla testa di freccia. (Soniavane et al., 2011)

Per questo motivo, la TC gioca un ruolo importante nella diagnosi di varie complicanze dell'endometriosi e dei siti non comuni di impianto.

## ***Risonanza Magnetica***

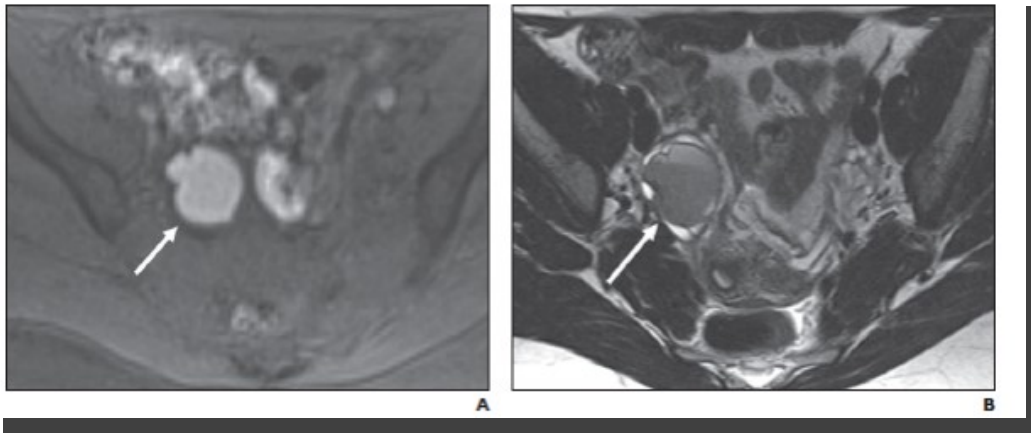
La caratteristica di multiplanarità, l'alta sensibilità per l'identificazione dei prodotti dell'eme e la capacità di identificare i siti di impianto anche quando mascherati da dense aderenze, hanno reso la RM pelvica la tecnica non invasiva di scelta per una diagnosi e stadiazione più accurata della malattia (Choudhary et al., 2009) (Figura 15).



A, L'immagine assiale T1w con soppressione del segnale del grasso consente di identificare l'endometrioma ovarico sinistro che appare iperintenso (freccia), l'impianto utero-sacrale sinistro con livello fluido-sangue (punta di freccia), e l'obliterazione del cul-de-sac posteriore (freccia curva). Il teratoma cistico maturo mostra anch'esso un alto segnale nelle sequenze T1 pesate; tuttavia, nei teratomi, a differenza dell'endometrioma che resta iperintenso, c'è una perdita di segnale nelle sequenze con soppressione del grasso. B, L'immagine assiale T2w mostra shading nell'endometrioma ovarico sinistro (freccia) così come nell'impianto utero-sacrale sinistro (punta di freccia). Da notare come le aderenze nel cul-de-sac posteriore siano di bassa intensità di segnale (freccia curva). Shading può variare da debolmente a marcatamente ipointenso a seconda della concentrazione dei prodotti dell'eme. Le cisti endometrioidiche presentano generalmente un anello periferico ipointenso nelle immagini T2w che rappresenta l'emosiderina o la capsula fibrosa. (Choudhary et al., 2009)

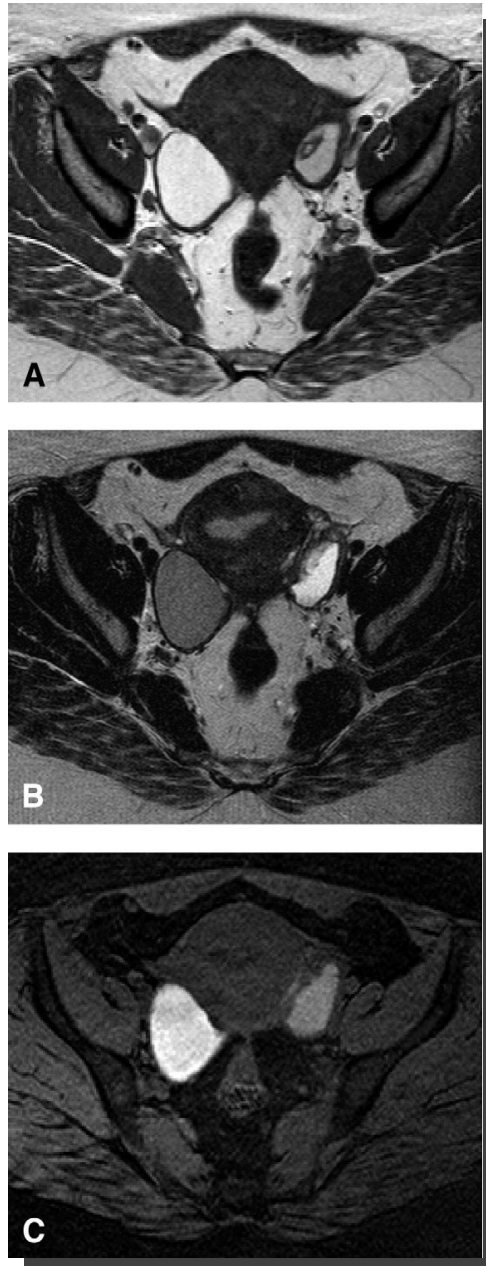
In uno studio di Togashi et al. (Togashi et al., 1991), la RM ha mostrato una sensibilità, specificità e accuratezza del 90%, 98%, e 96%, rispettivamente, nella diagnosi di endometrioma e nella sua differenziazione da altre masse di interesse ginecologico.

L'endometrioma classico mostra quindi lo shading, definito come un range di bassa intensità di segnale nelle immagini T2w e corrispondente ad un'iperintensità nelle sequenze T1w (Figura 16).



Aspetto RM di un endometrioma in una paziente di 32 anni. A, L'immagine T1-w con soppressione del segnale del grasso ottenuta con acquisizione volumetrica a respiro trattenuto mostra una lesione iperintensa (freccia) all'interno dell'annessò destro, compatibile con una lesione contenente sangue. B, L'immagine T2-w mostra una diminuzione dell'intensità di segnale della lesione (freccia); questo reperto è denominato "shading" ed è compatibile con sanguinamento cronico della lesione. (Bennett et al., 2010)

Lo shading riflette la natura cronica dell'endometrioma che consiste negli episodi ripetuti di emorragia che si accumulano nel tempo e nella conseguente alta concentrazione di ferro, proteine e metaemoglobina intracellulare. Il 30% delle donne mostra anche anomalie tubariche concomitanti come l'emo-salpingite (Figura 17).

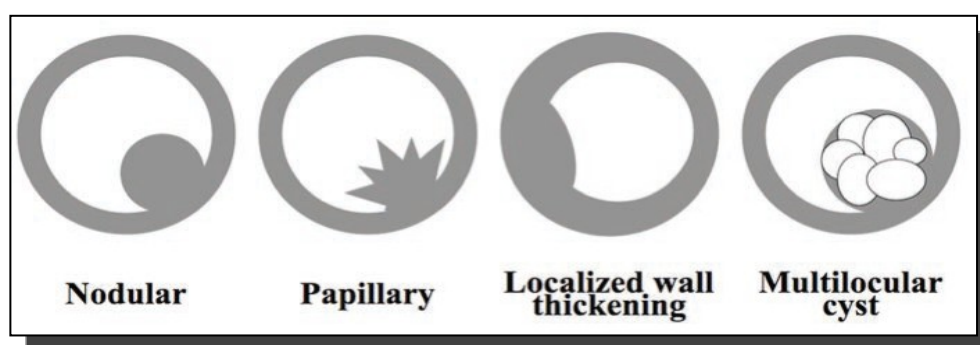


Aspetto RM di un endometrioma ovarico confermato all'istologia. (A) L'immagine assiale T1W della pelvi mostra due lesioni cistiche iperintense complesse che interessano bilateralmente gli annessi. (B) L'immagine assiale T2W della pelvi mostra l'effetto shading nella cisti ovarica di destra ed iperintensità nella cisti ovarica di sinistra. (C) L'immagine T1W fat-suppressed mostra la persistente iperintensità di segnale in entrambe le cisti ovariche compatibile con trombie ematiche e contenuto proteinaceo. (Soniavane et al., 2011)

Le immagini T1w con soppressione del segnale del grasso migliorano la visualizzazione degli impianti sulla superficie peritoneale, sebbene la sensibilità dell'esame RM per i piccoli impianti resta limitato (Gougoutas et al., 2000). Le sequenze post-contrastografiche sono utili per

l'identificazione degli impianti endometriosisici microscopici associati con la reazione infiammatoria, così come per valutare l'eventuale trasformazione maligna. Inoltre, la RM può essere utile per differenziare l'endometrioma dalle lesioni dermoidi. I dermoidi possono anche apparire iperintensi nelle immagini T1w ma contengono grasso e quindi, ci sarà un decremento nell'intensità di segnale nelle sequenze fat sat o artefatti di chemical shift.

Alcuni fattori di rischio clinici e di imaging (Tanaka et al., 2010) sono stati descritti come suggestivi di trasformazione maligna, come l'età maggiore di 40 anni, le grandi dimensioni della cisti, la mancanza di shading alla RM, e altro (Kobayashi et al., 2007). E' stato anche riportato che in seguito a trasformazione maligna delle lesioni endometriosisiche le pazienti riferiscono una diminuzione della dismenorrea (JSOG, 2004). Di questi reperti, l'enhancement dei noduli murali sembra essere il reperto d'imaging più indicativo (Wu et al., 2004); tuttavia, anche alcune condizioni benigne possono presentare questo reperto (Kraft and Hughes, 2006; Onbas et al., 2007; Takeuchi et al., 2008) (Figura 18).



Lo schema mostra la classificazione morfologica delle protusioni cistiche parietali. Gli autori hanno classificato quattro tipologie: nodulare, papillare, ispessimento parietale localizzato e cisti multiloculare. (Tanaka et al., 2010)

## **Principi di Trattamento**

Il principale obiettivo nel trattamento dell'endometriosi è la gestione del sintomo dolore (Chwalisz et al., 2002). Inoltre, gli altri scopi della terapia per i pazienti con endometriosi sono la prevenzione o il ritardo della progressione della malattia, riducendo gli impianti endometriosici attraverso il trattamento chirurgico o l'atrofizzazione degli stessi indotta dalla terapia medica (Rice, 2002; Valle et al., 2003). Poiché né la terapia medica né quella chirurgica si sono dimostrati utili nel migliorare la percentuale di fertilità in donne con endometriosi in stadio precoce, il loro intervento si concentra soprattutto sul sollievo dal dolore ricorrente che caratterizza questa patologia (Chwalisz et al., 2002; Shaw, 2003). Inoltre, considerata la natura cronica della patologia, il ricorso a terapie di lunga durata o ripetute nel tempo diventa necessario per il controllo di questi sintomi (Schweppe, 2001).

Nel passato, l'endometriosi è stata trattata prevalentemente attraverso la chirurgia; e infatti, la chirurgia - sola o in combinazione con la terapia medica - resta la strategia terapeutica più comune in tutti gli stadi di endometriosi (Viganò et al., 2003).

In un trial di 12 mesi (n = 39), la maggior parte delle pazienti (80%) hanno riportato un miglioramento della sintomatologia dopo escissione chirurgica degli impianti, rispetto al gruppo placebo (32%) (Abbott et al., 2004). Nonostante ciò, la chirurgia è ad oggi considerata un'opzione terapeutica

invasiva non ideale, in quanto circa il 20% dei casi non rispondono ad essa (Abbott et al., 2004), e l'incidenza di ricorrenze è alta dopo trattamento chirurgico (Milingos et al., 2003). Sebbene ci siano pochi dati che comparino direttamente i risultati ottenuti con terapia medica e chirurgica, le evidenze attuali suggeriscono che la chirurgia non fornisce un maggiore sollievo dal sintomo dolore rispetto al trattamento medico (Winkel, 2000).

Sebbene ci siano diverse stime, un trial clinico controllato, randomizzato, indipendente ha riportato che il 51% delle donne sottoposte a chirurgia, necessita di un'integrazione con terapia medica ad 1 anno per il ripresentarsi del sintomo dolore (Hornstein et al., 1997). Altri lavori, hanno riportato che il 7–30% delle pazienti riferisce un ripresentarsi della sintomatologia dolorosa a 3 anni dall'intervento laparoscopico, una stima che sale a 40–50% a 5 anni dalla chirurgia (Valle et al., 2003). Studi effettuati con la tecnica chirurgica laser supportano questo trend crescente di ricadute nel follow-up (es. 23% di pazienti a 1 anno e 31% di pazienti a 2 anni in uno studio di coorte effettuato su 106 pazienti) (Shaw, 2003).

Queste percentuali sono pressoché comparabili con quelle ottenute con terapia medica: uno studio a lungo termine di follow-up con analoghi del GnRH ha riportato una percentuale di ricadute del 28% a 2 anni e del 53% a 5 anni dalla sospensione della terapia (Waller and Shaw, 1993).

Per questa ragione, le terapie mediche che possono essere somministrate solo per pochi mesi data la scarsa sicurezza o tollerabilità del farmaco non



rappresentano il trattamento ideale per donne con endometriosi (Vercellini et al., 2003a). Inoltre, le procedure chirurgiche ricorrenti per il ripetersi della sintomatologia algica, aumentano la morbilità di queste pazienti, nonché la frustrazione delle stesse e dei medici curanti (Vercellini et al., 2000). In questo contesto, i sintomi algici cronici e gli effetti dei trattamenti poco tollerati o necessariamente ripetuti nel tempo possono contribuire alla scarsa qualità di vita di queste pazienti, alterandone le performance lavorative, le relazioni sociali o sessuali (ESHRE Capri Workshop Group, 2001; Marques et al., 2004).

### ***Terapia Medica***

Il trattamento farmacologico del dolore associato all'endometriosi è in genere efficace, con minime differenze di risultato a seconda dei presidi utilizzati; tuttavia, le possibili reazioni avverse ai diversi protocolli terapeutici possono variare in maniera significativa (Child et al., 2001). I farmaci utilizzati comprendono gli anti-infiammatori non steroidei (prima linea di trattamento per sintomi lievi), agenti androgenici (danazol), analoghi del GnRH, contraccettivi orali estrogeno-progestinici (COCs) e progestinici (Tabella 10) (Rice, 2002).

**Table I.** Agents for the pharmacologic management of endometriosis-associated pain (Overton *et al.*, 1994; Gestrinone Italian Study Group, 1996; Vercellini *et al.*, 1997; Rice, 2002; Valle *et al.*, 2003; Donnez *et al.*, 2004; Crosignani *et al.*, 2005; Schlaff *et al.*, in press)

Agent	Dose	Route	Dosing frequency	Common side effects
Combined oral contraceptives	30–35 µg ethinyl estradiol, plus progestin	Oral	Daily (cyclic or continuous)	Irregular bleeding, weight gain, bloating, breast tension and headache
Androgen Danazol	400–800 mg	Oral	Daily (duration limited to 6 months by side effects)	Androgenic/anabolic (weight gain, fluid retention, breast atrophy, acne, oily skin, hot flashes and hirsutism)
GnRH agonists			(Duration limited to 6 months due to BMD effects)	
Leuprolide	1 mg/day	SC injection	Daily	Hypoestrogenic (hot flashes, vaginal dryness, emotional lability, loss of libido and BMD decline)
Leuprolide depot	3.75 mg 11.75 mg	IM injection IM injection	Monthly Every 3 months	
Triptorelin	3 mg	IM injection	Monthly	
Triptorelin depot	11.25 mg	IM injection	Every 3 months	
Goserelin	3.6 mg	SC implant	Monthly	
Buserelin	300–400 µg	Intranasal	Tid	
Nafarelin	200–400 µg	Intranasal	Bid	
Progestins				
Dydrogesterone	60 mg	Oral	12 days per cycle*	
Gestrinone	2.5–5 mg	Oral	Daily/twice weekly	
Megestrol acetate	40 mg	Oral	Daily	Irregular bleeding, weight gain, bloating and edema
Norethindrone acetate	5 mg†	Oral	Daily	
MPA	30 mg	Oral	Daily	
DMPA-IM 150‡	150 mg	IM injection	Every 3 months	
DMPA-SC 104‡	104 mg	SC injection	Every 3 months	

BMD, bone mineral density; DMPA, depot medroxyprogesterone acetate; IM, intramuscular; MPA, medroxyprogesterone acetate; SC, subcutaneous.

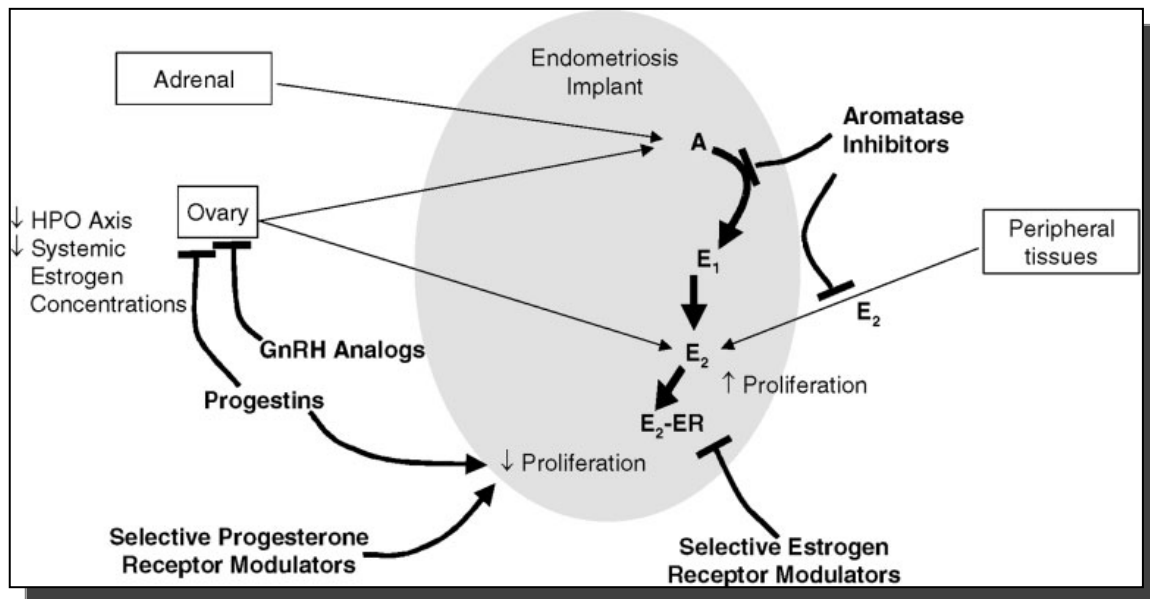
\*During the luteal phase.

†Starting dose, with gradual dose escalation.

‡Also with transient BMD decline.

(Crosignani *et al.*, 2006)

E' ormai chiaro che il tessuto endometriale ectopico è ormono-sensibile e che la sintomatologia generalmente migliora durante la gravidanza o dopo la menopausa. I farmaci attualmente disponibili per l'endometriosi sfruttano queste osservazioni tentando di ricreare quei periodi durante i quali la donna non mestrua: la menopausa (analoghi GnRH), l'amenorrea (anovulazione cronica mediante danazol) o la gravidanza (contraccettivi orali (Ocs) o progestinici) (Child *et al.*, 2001) (Figura 19).



Farmaci per il trattamento del dolore associato all'endometriosi: meccanismi d'azione degli inibitori delle aromatasi, degli anti estrogeni (modulatori selettivi del recettore degli estrogeni) e modulatori selettivi del recettore del progesterone. Lo schema delinea il meccanismo d'azione di alcuni nuovi farmaci in relazione a quello dei farmaci tutt'oggi in uso. Gli analoghi del GnRH diminuiscono l'attività degli impianti endometriali inibendo l'asse ipotalamo-ipofisario-ovarico (HPO) e bloccando la funzione ovarica, riducendo quindi i livelli sistemici di estrogeni (menopausa artificiale). I progestinici hanno una duplice azione: sopprimono l'asse HPO e hanno effetti anti-proliferativi direttamente sull'endometrio (eutopico e ectopico). I nuovi farmaci tentano di agire in maniera più selettiva sugli impianti. L'aromatasi P450, aumentata negli impianti endometriosisici, è un enzima chiave nella biosintesi dell'estrogeno. Quindi, gli inibitori delle aromatasi diminuiscono le concentrazioni di estrogeno negli impianti. I modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMs) antagonizzano gli effetti degli estrogeni negli impianti, riducendone la crescita e la proliferazione. I modulatori selettivi per il recettore del progesterone (SPRMs), che possono agire come agonisti o antagonisti recettoriali nei diversi tessuti, hanno effetti antiproliferativi sulla crescita endometriale (effetto simile ai progestinici anche se con un differente meccanismo d'azione). Tuttavia, i SPRMs inibiscono selettivamente la crescita endometriale senza sopprimere la produzione di estrogeni. A, androstenedione; E<sub>1</sub>, estrone; E<sub>2</sub>, estradiolo; E<sub>2</sub>-ER, recettore dell'estrogeno che lega l'estradiolo (Chwalisz et al., 2002; Olive, 2002; Viganò et al., 2003; Bulun et al., 2004).

Sebbene l'uso dei FANS come analgesici sembri logico, la loro efficacia non è stata pienamente compresa né confrontata con gli altri trattamenti. Da un punto di vista puramente empirico, gli OCPs e il medroxyprogesterone acetato hanno un'apparente equivalenza terapeutica e dovrebbero essere usati come terapia di prima linea (Prentice et al., 2000). Differenti studi supportano l'uso empirico degli analoghi del GnRH per il trattamento del dolore associato all'endometriosi (Prentice et al., 1999); tuttavia, una review sistematica non ne ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto agli OCPs o progestinici (Moore et al., 1997) (Tabella 11).

## Medical Treatment for Endometriosis: Summary of Studies

Study	Population/setting	Outcomes	Comment
Combined OCPs compared with goserelin (Zoladex) <sup>A1</sup>	Women of reproductive age, surgically diagnosed/ primary and secondary health care settings	Pain relief, side effects	No significant difference in pain six months posttreatment; significantly more side effects with goserelin
Progestogens and anti-progestogens <sup>A2,A3</sup>	Premenopausal women, laparoscopically diagnosed/ primary and secondary health care settings	Pain relief, resolution of endometriotic implants, side effects, compliance	Equivalent to other medical therapies for pain (e.g., danazol [Danocrine]), therefore likely effective; scant good data
GnRHs compared with placebo <sup>A4</sup>	Premenopausal women, laparoscopically diagnosed, between 18 and 50 years of age/ gynecologic outpatient clinics	Pain relief and side effects	More effective than placebo; high dropout rates in placebo group
GnRHs compared with other medical treatments <sup>A4,A5</sup>	Premenopausal women, laparoscopically diagnosed, between 18 and 50 years of age/ gynecologic outpatient clinics	Pain relief and side effects	Similar effectiveness as other medical treatments (OCPs, gestrinone, danazol); gestrinone possibly more effective; OCPs less effective for dysmenorrhea
GnRHs compared with GnRHs plus add-back therapy <sup>A4</sup>	Premenopausal women, laparoscopically diagnosed, between 18 and 50 years of age/ gynecologic outpatient clinics	Pain relief and side effects	Similar effectiveness; fewer side effects with add-back hormone therapy
Danazol <sup>A6</sup>	Women of reproductive age, surgically confirmed diagnosis/ settings not specified (systematic review)	Subjective symptom relief, objective disease improvement, side effects, compliance, disease recurrence	Significantly more effective than placebo after six months' therapy but with significant side effects (e.g., weight gain, acne)
Preoperative hormonal suppression for endometriosis surgery compared with surgery alone <sup>A7</sup>	Various populations/settings not specified (systematic review of 11 studies)	Pain relief, disease recurrence, pregnancy rates, adverse effects	Significant reduction in objective disease extent scores, but insufficient evidence to support use; no evidence of decreased disease recurrence or improved pregnancy rates
Hormonal suppression after endometriosis surgery compared with surgery alone <sup>A7</sup>	Various populations/settings not specified (systematic review of 11 studies)	Pain relief, disease recurrence, pregnancy rates	No benefit; insufficient evidence. No evidence of decreased recurrence or improved pregnancy rates
Ovulation suppression for endometriosis-associated subfertility compared with placebo, no treatment, or danazol <sup>A8</sup>	Women with visually diagnosed disease who did not conceive after at least 12 months of unprotected intercourse/settings not specified (systematic review)	Pregnancy, adverse outcomes	Not beneficial for improvement of subfertility; multiple side effects
Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) for dysmenorrhea after surgery <sup>A9</sup>	Parous women with moderate to severe dysmenorrhea who were undergoing surgery/tertiary care referral center	Pain relief one year after surgery	10 percent recurrence of moderate to severe dysmenorrhea in treatment group compared with 45 percent in control group

OCPs = oral contraceptive pills; GnRHs = gonadotropin-releasing hormone analogues.

Information from references:

A1: Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1997;(4):CD001019.

A2: Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002122.

A3: Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393-401.

A4: Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;(2):CD000346.

A5: Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75-9.

A6: Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000068.

A7: Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003678.

A8: Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD000155.

A9: 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.

(Mounsey et al., 2006)

Inoltre, gli analoghi del GnRH possono determinare effetti collaterali ipoestrogenici (Vercellini et al., 1993). Questi effetti possono essere talora alleviati modificando la terapia (es., sostituendo gli ormoni bloccati dall'azione degli analoghi dei GnRH) senza diminuire gli effetti terapeutici dei GnRHa; tuttavia, il protocollo ottimale farmacologico non è stato precisato (Moore et al., 1997). Un altro studio ha riportato l'efficacia del sistema intrauterino che rilascia levonorgestrel (Mirena) nel trattamento post-operatorio della dismenorrea (Vercellini et al., 2003).

A differenza della chirurgia, questi presidi sono non invasivi e non operatori dipendente. Tuttavia, lo svantaggio per le donne che desiderano una gravidanza a breve termine è che questa è praticamente impossibile durante il ciclo di terapia; infatti, molti di questi farmaci sono anche usati come efficaci contraccettivi. Quindi, prima di scegliere il protocollo terapeutico, il medico dovrebbe anche tener conto del desiderio della coppia di eventuali gravidanze e dello stato di fertilità dell'assistita (Child et al., 2001).

### ***Trattamento Conservativo***

Le opzioni terapeutiche per l'endometriosi ovarica comprendono la vigile attesa, il trattamento farmacologico e il trattamento chirurgico. La cistectomia laparoscopica per rimuovere l'endometrioma ovarico è una

procedura efficace; tuttavia, in presenza di aderenze pelviche o di stadio avanzato di malattia può essere difficile visualizzare le strutture anatomiche con una conseguente inadeguatezza chirurgica, recidiva frequente della cisti e insorgenza di complicanze chirurgiche.

L'aspirazione eco-guidata dell'endometrioma ovarico fu proposta nel 1991 come opzione alternativa in caso di pazienti che rifiutavano la chirurgia o in quelli in cui la chirurgia era controindicata (Aboulghar et al., 1991). Diversi studi hanno riportato una percentuale variabile di recidive dopo la semplice aspirazione della cisti endometriosa. Per ridurre questa incidenza, alcuni autori hanno integrato la sola aspirazione con l'iniezione in situ di un agente sclerosante, come ad esempio, la tetraciclina (Aloulghar et al., 1993), il metotrexate (MTX) (Mesogitis et al., 2000), l'interleuchina 2 ricombinante (Acien et al., 2003), o l'etanolo (Noma and Yoshida, 2001). Noma e Yoshida (Noma and Yoshida, 2001) in particolare, hanno riportato che l'istillazione per più di 10 min nella cavità cistica di etanolo era più efficace nel ridurre il tasso di recidiva della lesione.

La scleroterapia (Hsieh et al., 2009) è stata al principio utilizzata per trattare la tubercolosi polmonare ed è attualmente praticata dagli oncologi nel trattamento delle effusioni pleuriche maligne. I meccanismi cellulari coinvolti nella scleroterapia delle cisti ovariche non sono pienamente compresi, ma sembra che le cellule epiteliali che sottointendono alla parete cistica giochino un ruolo importante (Kafali et al., 2003). Quando il

contatto fra agente sclerosante e parete cistica è efficace, l'attivazione della cascata della coagulazione e la produzione di mediatori dell'infiammazione con conseguente necrosi coagulativa ed in seguito fibrosi ad opera delle cellule epiteliali che determina l'aderenza delle pareti della cisti.

Varie sostanze sono state utilizzate per la scleroterapia. Nel 1993 Aboulghar et al. (Aboulghar et al., 1993) hanno riportato l'efficacia delle tetracicline come mezzo per evitare la chirurgia nelle pazienti con endometrioma ovarico. Questi reperti sono stati poi anche confermati dai lavori di AbdRabbo e Atta nel 1995 (AbdRabbo and Atta, 1995), e da Chang et al. nel 1997 (Chang et al., 1997). Fish e Sher (Fish and Sher, 2004) hanno dimostrato che la scleroterapia dell'endometrioma ovarico con il 5% di tetraciclina prima dell' IVF può determinare una percentuale di risoluzione della lesione del 75% e una percentuale di gravidanza successiva (PR) del 57%. Nel 2000, Mesogitis et al. (Mesogitis et al., 2000) hanno riportato un tasso di recidiva del 5%–20% degli endometriomi ovarici dopo aspirazione e iniezione di MTX. Molti studiosi inoltre credono che l'endometriosi è una malattia autoimmune e che immunomodulatori, come l'interferone o le interleuchine (IL), possano migliorare la capacità citotossica dei macrofagi e delle cellule natural killer (NK) nel sopprimere l'attività endometriale ectopica. Nel 2003 Acien et al. (Acien et al., 2003) hanno riportato che il tempo di recidiva era significativamente più lungo se si utilizzava come agente sclerosante l'interleuchina 2 ricombinante (rIL-

2), sebbene l'incidenza di recidive rimaneva sovrapponibile agli altri trattamenti.

Un tasso di recidiva del 14.9% è stato invece riportato per la scleroterapia con infusione e drenaggio di etanolo (Noma and Yoshida, 2001). Lo studio ha anche dimostrato che l'istillazione per R10 minuti era correlata a una percentuale di recidive del 9.1% contro il 62.5% se l'etanolo veniva lasciato all'interno della cavità cistica per un tempo inferiore ai 10 minuti.

Le percentuali di recidiva in letteratura infatti variano dal 9.1% al 66.7%, a seconda del protocollo utilizzato (Acien et al., 2003; Fish and Sher, 2004; Mittal et al., 1999; Giorlandino et al., 1993; Kafali et al., 2003). Parazzini et al. (Parazzini et al., 2005) hanno dimostrato che la percentuale di recidiva dell'endometriosi tende ad essere maggiore nei casi con stadi avanzati al momento della diagnosi (Aboulghar et al., 1993). Differenti concentrazioni di etanolo come agente sclerosante possono quindi influenzare l'efficacia del trattamento, anche se allo stato non esistono chiari evidenze a supporto.

Inoltre, Chang et al. (Chang et al., 1997) hanno dimostrato che la riduzione delle dimensioni della cisti e la conservazione del tessuto ovarico aumentano la follicologenesi, come sottolineato dal numero aumentato di follicoli antrali. La presenza di endometrioma ovarico e di endometriosi è infatti un riscontro comune nelle pazienti infertili. L'effetto meccanico della massa endometriosica sull'afflusso ematico potrebbe esserne la causa.



Un'altra possibile spiegazione alla scarsa crescita follicolare potrebbe risiedere nel fatto che la pressione meccanica parietale non consente ai follicoli di raggiungere un diametro maggiore ai 18 mm (Molloy et al., 1987). Inoltre, la presenza di una massa rende più difficile la sopravvivenza degli ovociti e in alcuni casi, rende l'ovaio inaccessibile. Il tessuto endometriale ectopico altera i normali meccanismi intra-ovarici della maturazione ovocitaria e follicolare, inficiando di conseguenza la qualità degli ovociti superstiti. Questo non sembra condizionare la loro capacità ad essere fecondati, determinando invece un embrione disfunzionale con una ridotta capacità di impianto (Dicker et al., 1991). La scleroterapia potrebbe aiutare a preservare i follicoli primordiali in una popolazione di pazienti già a rischio per ridotta riserva ovarica (Fish and Sher, 2004).

Le complicanze della scleroterapia con etanolo sono rare in assenza di particolari condizioni di severità della malattia. La maggior parte dei casi di intossicazione da etanolo possono essere evitati con l'infusione intracistica di massimo 100 ml di etanolo e attraverso un efficace lavaggio della cavità con soluzione fisiologica salina. Rari casi di intossicazione alcolica possono essere prontamente controllati mediante l'infusione intravenosa di una soluzione di Ringer lattato. Il dolore pelvico post-operatorio è generalmente minimo e richiede solo una bassa dose di analgesici. Il sanguinamento post-operatorio vaginale è minimo e non richiede alcun trattamento.

La scleroterapia con etanolo è indicata nella maggior parte degli endometriomi ovarici, così come negli stadi avanzati o nelle recidive dopo cistectomia chirurgica. Non è indicata nei casi con due o più cisti endometrioidiche data l'incidenza di recidive con l'approccio classico.

Il drenaggio eco-guidato dell'endometrioma è considerato una procedura sicura e non invasiva, ma si possono presentare complicanze come l'ascesso e la formazione di aderenze. Il trauma tissutale associato al drenaggio transvaginale o la perdita del contenuto cistico durante l'aspirazione o la rottura improvvisa della lesione possono determinare la formazione di aderenze.

La diagnosi istologica non può essere effettuata mediante puntura transvaginale e la diagnosi differenziale per escludere formazioni maligne è altresì importante. Quindi, un'attenta valutazione preoperatoria è importante. Mediante la TVS la maggior parte delle cisti endometrioidiche può essere differenziata da tumori maligni (ad es., le cisti benigne hanno una struttura semplice, margini lisci, spessore dei setti <3 mm, e assenza di proiezioni interne solide o papillari). L'analisi del flusso mediante color Doppler può essere anche effettuata nel sospetto di malignità (ad es., dimensione della cisti >10 cm, parete spessa della cisti, proiezioni papillari o multilocularità). A seconda dell'indice pulsatile, degli indici di resistenza e dei marcatori bioumorali, i casi altamente sospetti possono essere trattati per via laparoscopica o laparotomica. La puntura transvaginale dovrebbe

infatti essere evitata nei casi in cui componenti solide o irregolarità parietali suggeriscono la malignità della lesione. Se non è possibile chiarire per via ecografica il contenuto della cisti, la RM può ritornare utile come chiarimento diagnostico (Nishimura et al., 1987).

### ***Trattamento Invasivo***

E' ormai condiviso in concetto che la laparoscopia rappresenta la metodica di scelta per la diagnosi dell'endometriosi (Tabella 12).

<b>Surgical Treatment for Endometriosis: Summary of Studies</b>			
<i>Study</i>	<i>Population</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Comment</i>
Systematic review of LUNA <sup>B1</sup>	Women with endometriosis and dysmenorrhea	Pain relief	LUNA with ablation was not superior to ablation alone.
Systematic review that included one study of laparoscopic surgery and LUNA compared with no treatment <sup>B2</sup>	Women with endometriosis and pelvic pain	Increased pain relief at six months	LUNA was used with ablation, so benefit cannot be determined.
Systematic review of presacral neurectomy with ablation compared with ablation alone <sup>B1</sup>	Women with endometriosis and dysmenorrhea	No overall difference in pain relief	Women with midline abdominal pain had a significant decrease in pain.
Systematic review of two RCTs that evaluated fertility rates after laparoscopic ablation of endometrial deposits <sup>B3</sup>	Infertile women 39 years of age with minimal or mild endometriosis	Increase in ongoing pregnancy and live birth rates	Both studies had methodologic flaws.

*LUNA = laparoscopic uterine nerve ablation; RCT = randomized controlled trial.*

*Information from references:*  
*B1: Proctor ML, Farquhar CM, Sinclair OJ, Johnson NP. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD001896.*  
*B2: Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD001300.*  
*B3: Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD001398.*

(Mounsey et al., 2006)

Essa permette la visualizzazione diretta delle lesioni e la conferma istologica (Farquhar, 2007; Bulun, 2009).

Il trattamento chirurgico dell'endometriosi richiede una notevole abilità chirurgica ed esperienza specifica, ragion per cui i risultati sono spesso operatore-dipendente (Winkel, 2000). Inoltre, l'enorme variabilità morfologica delle lesioni endometriosiche ne può rendere difficile l'identificazione. Ad esempio, lesioni microscopiche o piccole, a sede sub peritoneale, possono non essere viste durante le procedure laparoscopiche. Lesioni profonde (tipo III) possono essere particolarmente difficile da identificare e spesso si ritrovano in pazienti con endometriosi minima o discreta. Questi ed altri fattori possono fornire una spiegazione sui scarsi risultati chirurgici ottenuti in alcune pazienti per il miglioramento della sintomatologia algica.

Per quanto riguarda la tecnica chirurgica, esiste un dibattito sulla migliore tecnica da scegliere: da un lato l'escissione laparoscopica (la cosiddetta tecnica dello 'stripping') e dall'altro la fenestrazione e ablazione o coagulazione della parete cistica. Una recente meta-analisi ha riportato che l'escissione laparoscopica è associata ad una migliore prognosi in termini di percentuale di gravidanze post-operatorie e recidiva del dolore quando comparata alla tecnica ablativa (Hart et al., 2005). Alcuni autori (Brosens et al., 1996; Donnez et al., 1996), tuttavia, hanno criticato la tecnica dello stripping, poichè può essere associata alla rimozione di tessuto ovarico adeso alle pareti dell'endometrioma ovarico, con perdita di follicoli e diminuzione della riserva ovarica. A supporto di questa ipotesi,

l'insufficienza ovarica precoce è stata descritta in giovani pazienti sottoposti a escissione laparoscopica dell'endometrioma (Busacca et al., 2006; Di Prospero and Micucci, 2009).

Studi istologici hanno confermato la possibilità che a seguito della tecnica dello stripping, un cisterna di ovaio apparentemente normale possa essere rimosso inavvertitamente lungo la parete della lesione. In uno studio (Muzii et al., 2005), differenti parti della parete cistica venivano attentamente analizzati, dimostrando che, su tutta la superficie del campione, il tessuto ovarico normale asportato è sottile e povero/assente di follicoli primordiali. In prossimità dell'ilo dove il tessuto ovarico si fa più spesso, aumenta il rischio di asportazione di tessuto sano funzionale.

Recentemente, alcuni autori (Muzii and Panici, 2010) hanno descritto una tecnica chirurgica combinata, che prevede la tecnica dello stripping sulla maggior parte della parete cistica e la tecnica dell'ablazione sulla parte finale, in prossimità dell'ilo: i risultati preliminari appaiono promettenti.

In effetti, poichè la tecnica di escissione è associata a dei risultati migliori in termini di successiva fertilità e recidiva del dolore, questa tecnica è effettuata per la maggior parte della procedura (Figura 20). Quando si approccia l'ilo, invece, dove l'escissione si è dimostrata più pericolosa per l'ovaio residuo, la tecnica dell'ablazione viene sfruttata al fine di evitare danno tissutale (Figura 21). La valutazione dell'accuratezza diagnostica della laparoscopia per l'endometriosi (De Almeida et al., 2008) si è

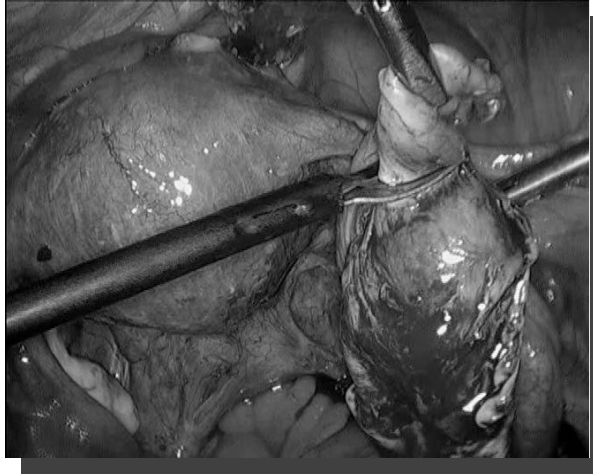
dimostrata altamente precisa nell'identificazione della patologia e nella pianificazione terapeutica (Wykes et al., 2004). Studi recenti hanno dimostrato che l'endometriosi viene diagnosticata principalmente per via laparoscopica in combinazione con il successivo esame isto-patologico, sebbene un risultato negativo non escluda la possibilità di malattia (Kennedy et al., 2005) (Tabella 13).

**Table 2. Laparoscopic and histopathological findings (n = 976)**

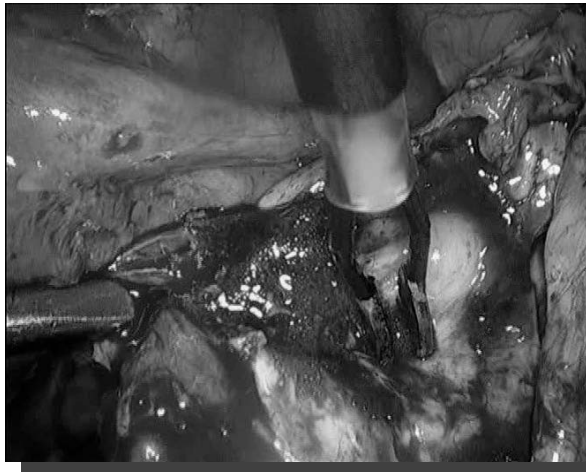
Surgical diagnosis (laparoscopy)	Histopathological confirmation		Total
	Positive	Negative	
Positive	337 (34.52%)	131 (13.42%)	468 (48.15%)
Negative	8 (0.81%)	500 (51.22%)	508 (52.04%)
<b>Total</b>	<b>345 (35.34%)</b>	<b>631 (64.65%)</b>	<b>976 (100%)</b>

(Wykes et al., 2004)

I risultati suggeriscono come la laparoscopia da sola sembri essere di efficacia limitata. E' necessario quindi combinare la valutazione isto-patologica al fine di ottenere una definitiva conferma diagnostica di endometriosi.



**La parete dell'endometrioma è incisa con la tecnica dello stripping fino all'ilo. In prossimità dello stesso, non si prosegue ancora con la tecnica dello stripping, e la parte incisa della cisti è asportata mediante forbici a freddo, lasciando in sede la restante parte in comunicazione con l'ilo e il parenchima ovarico (vedi dopo). (Muzii and Panici, 2010)**



**La parte restante della cisti endometriosa è esposta per la coagulazione. Lo strumento per la coagulazione bipolare è applicato alla porzione della parete della cisti aderente all'ilo ovarico. (Muzii and Panici, 2010)**

## SEZIONE SPERIMENTALE

L'endometriosi rappresenta una condizione patologica cronica e complessa che prende origine dalla presenza anomala di impianti di ghiandole e stroma endometriali funzionali esternamente alla cavità uterina, in siti anatomici quali ovaie, tube, peritoneo, vagina, intestino, uretere (Woodward et al., 2001; Arumgam and Li, 1997; Schenken, 1999). Le principali caratteristiche cliniche sono il dolore pelvico e lo sviluppo di infertilità (Arumgam and Li, 1997). L'endometriosi colpisce circa il 10% delle donne europee nel periodo fertile, solitamente nella fascia di età compresa tra i 25–29 anni e determina notevoli implicazioni di ordine psicologico e socio-economico, essendo la causa del 30%–40% dei casi di infertilità femminile e presentando un alto tasso di recidive (Eskenazi and Warner, 1997). Abitualmente l'approccio terapeutico radicale è chirurgico, in laparotomia o laparoscopia (Langerbrekke et al., 2008; Hart et al., 2008; Winkel and Scialli, 2001). Sebbene la chirurgia demolitiva sia considerata il trattamento di elezione dell'endometrioma e delle sue recidive, la giovane età delle pazienti ed il loro desiderio di gravidanza fanno propendere per un intervento conservativo, adeguatamente supportato da terapia ormonale pre e post-operatoria. Di qui la necessità di ricercare tecniche terapeutiche alternative all'orientamento chirurgico.



L'attesa di una gravidanza, l'approccio medico con terapia ormonale e l'aspirazione sotto guida ecografica delle cisti endometrioidiche hanno rappresentato, sino al giorno d'oggi, le principali alternative terapeutiche (Winkel and Scialli, 2001; Hsieh et al., 2009; CFPC, 2006; Chapron et al., 2002; Lessey, 2000; Dodson and Haney, 1991). I più recenti studi hanno dimostrato l'alto tasso di recidive a breve e lungo termine connesso a tali pratiche, in contrapposizione all'assenza di invasività ed alla semplicità di esecuzione (Namnoum et al., 1995). Recentemente, il nostro gruppo ha dimostrato l'efficacia della scleroterapia eco-guidata con etanolo dopo aspirazione della cisti nel trattamento conservativo delle cisti endometrioidiche, riportando una percentuale di recidiva di circa l'8% (Gatta et al., 2010).

L'obiettivo del mio studio è proporre un approccio modificato all'endometriosi ovarica al fine di migliorare la sicurezza dell'aspirazione e scleroterapia eco-guidata con etanolo, diminuendo la percentuale di recidive e di altre complicanze. Questo trattamento potrebbe migliorare i risultati della terapia conservativa nelle cisti endometrioidiche, preservando la follicologenesi e quindi l'aspettativa di gravidanza nelle pazienti con endometrioma ovarico.

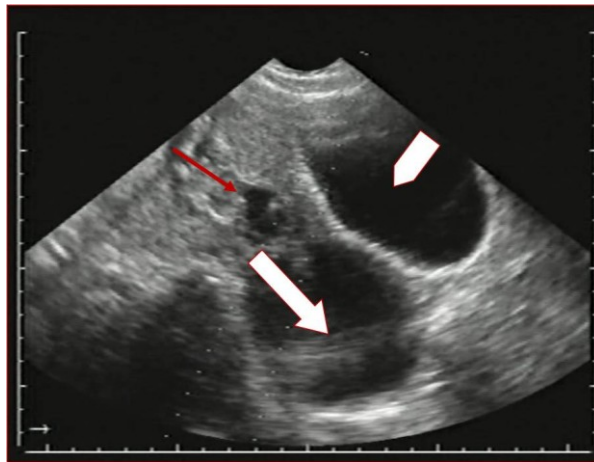
## **Materiali e Metodi**

Nel periodo compreso tra il 2008 e il 2011, 140 pazienti consecutive con diagnosi di cisti endometriosica a localizzazione ovarica sono state arruolate e sottoposte ad aspirazione ed alcolizzazione ecoguidata di 183 cisti endometriosiche. L'età media delle pazienti è di 26,3 anni (deviazione standard [DS] 6,1; range 16–45 anni). Sessantasei pazienti (47%) erano state già sottoposte ad intervento chirurgico per il trattamento di altre cisti endometriosiche; 12 pazienti (8%) erano state sottoposte a intervento chirurgico agli organi pelvici per patologie diverse dall'endometriosi; 9 donne (6%) sono state trattate durante il primo trimestre di gravidanza. I criteri di inclusione utilizzati per la selezione delle pazienti sono stati: cisti endometriosiche di dimensioni comprese tra 2 e 8 cm, rifiuto del trattamento chirurgico, controindicazioni a laparoscopia o a laparotomia (aderenze, gravidanze, rischio anestesiologicalo elevato).

La procedura di aspirazione e alcolizzazione è stata realizzata in tutte le pazienti selezionate (n=140), attribuite in maniera random a due differenti gruppi (n=70 ciascuno) in base al differente protocollo interventistico (vedi in seguito). Sono state aspirate e alcolizzate 183 cisti: 70 con approccio transaddominale (virgo, ovaie dislocate cranialmente) e 113 con approccio transvaginale. Il trattamento nelle donne gravide è stato realizzato in cinque casi con approccio trans addominale e quattro con accesso trans vaginale.

La procedura è stata realizzata a partire dalla decima settimana di

gestazione; in tutti i casi per cisti endometrioidiche di dimensioni maggiori ai 6 cm (Figura 22).



Donna di 29 anni, alla XV settimana di gravidanza: cavità uterina (freccia sottile); vescica (punta di freccia); cisti endometrioidica del diametro di 6,5cm (freccia spessa)

Tutte le cisti endometrioidiche sono state da noi identificate, localizzate e caratterizzate con esame ecografico condotto con insonazione sovrapubica, endovaginale o endorettale (previa preparazione) in pazienti virgo, tredici delle quali erano state già sottoposte ad esame pelvico con risonanza magnetica (RM) in altra sede, che aveva confermato la diagnosi ecografica di endometrioidi ovarica e giungevano quindi alla nostra osservazione per l'esecuzione della procedura interventistica (Carbognin et al., 2006). Le principali caratteristiche ecografiche per la individuazione delle cisti endometrioidiche sono state:

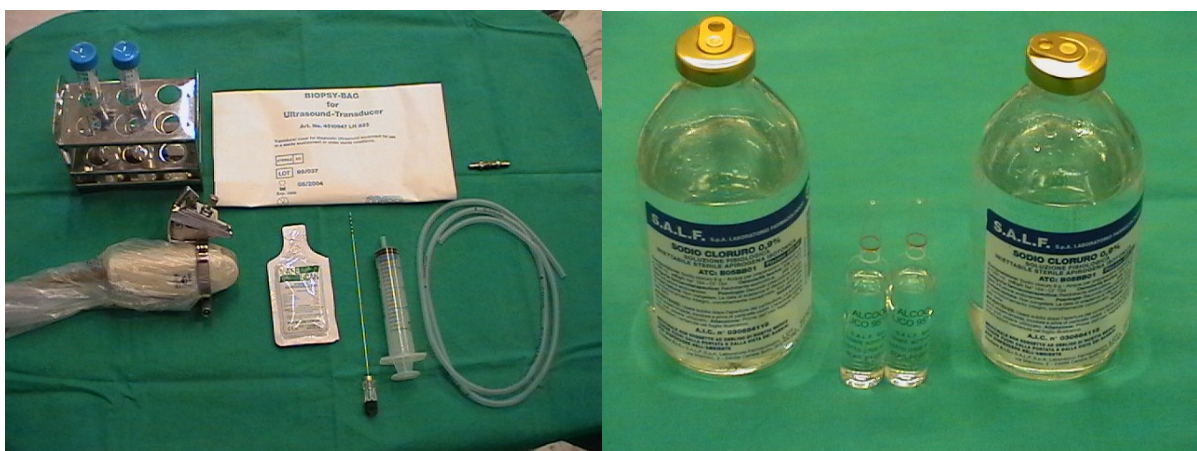
- formazioni ipoanecogene con echi fini e fittamente stipati, localizzati prevalentemente nella parte inferiore;
- formazioni ipoecogene con echi fini e fittamente stipati in tutta la formazione;

- formazioni ipoanecogene, con trabecolature e multiloculazioni;
- formazioni ipoecogene, con trabecolature e multiloculazioni;
- in rari casi, formazioni anecogene con echi diffusi fini non stipati (cisti endometriosa in fase iniziale).

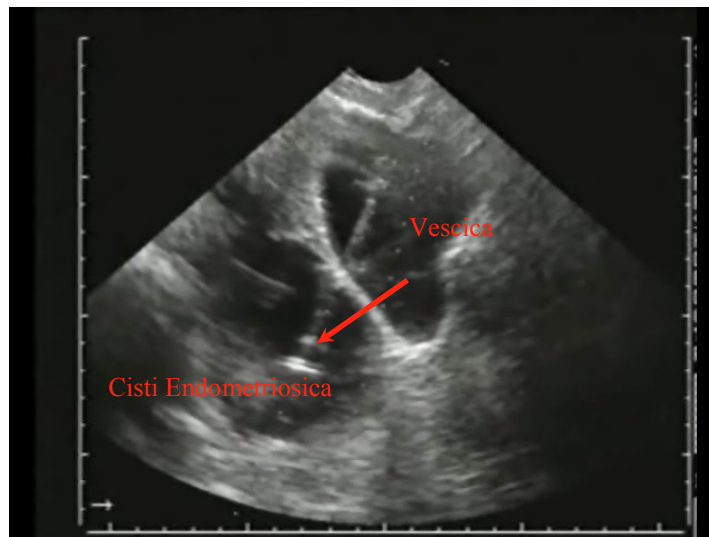
Sono state escluse lesioni presumibilmente maligne attraverso il supporto del color Doppler, del power Doppler, di tecniche hi-flow, ecografia con mezzo di contrasto (Guerriero et al., 1996) e con esame citologico estemporaneo del contenuto endocistico aspirato. Sono stati dosati due antigeni carcino-specifici (CA) (Guerriero et al., 1996): antigene carboidratico CA-125 e CA-19.9 (il primo come marcatore aspecifico dell'endometriosi; il secondo per escludere la presenza di una patologia maligna a carico dell'ovaio). Inoltre, sono stati anche valutati il marcatore HE-4 (un inibitore delle proteasi recentemente identificato come marcatore del carcinoma ovarico; Li et al., 2009) e l'indice ROMA (un algoritmo più sensibile per valutare il rischio di malignità ovarica; Moore et al., 2009). Tutte le pazienti hanno espresso in forma scritta il consenso ad eseguire la procedura, dopo opportuno colloquio con il medico-radiologo interventista. La procedura viene realizzata in presenza di assistenza anestesiológica, ma senza l'utilizzo di anestetico locale: l'eventuale passaggio di etanolo nello scavo pelvico può provocare vivo dolore che necessita talora della pronta somministrazione di analgesici, specie nelle donne gravide (paracetamolo per os, ketorolac im). Le pazienti hanno praticato antibiotico terapia 24 ore

prima ed un'adeguata preparazione intestinale. In caso di accesso transaddominale, alla paziente è stato somministrato antibiotico con elevata concentrazione a livello delle vie urinarie e/o disinfettante per le vie urinarie. In caso di accesso transvaginale, è stata praticata disinfezione del canale vaginale con lavanda allo iodio (al momento della procedura viene effettuata la disinfezione del canale vaginale con tamponi iodati).

Le pazienti sono state sottoposte previamente ad esame ecografico con apparecchiatura ultrasonografica Toshiba SSA 250A con trasduttori convex da 3,75 MHz, trasduttori microconvex da 6 MHz e sector da 3,5 MHz con dispositivo di allineamento per le biopsie. Sul carrello servitore, con telo sterile per il materiale monouso, sono stati posizionati per la procedura interventistica gel sterile, guaine sterili per le sonde, dispositivi per ecoguida, set costituito da raccordo tubulare per siringhe con cono catetere, fiale di etanolo sterile, soluzione fisiologica, aghi di grosso calibro con punta ecoriflettente 18–20 G (Figura 23).



In caso di accesso transvaginale ecoguidato il decubito adottato dalle pazienti è stato in posizione ginecologica; in caso di accesso transaddominale ecoguidato o eco-assistito, le pazienti sono state posizionate in decubito supino ed a vescica piena. La formazione cistica viene raggiunta per via transvaginale o transaddominale, in quest'ultimo caso attraverso la puntura delle pareti anteriore e posteriore della vescica (Figura 24).



Donna di 29 anni, alla XV settimana di gravidanza: punta dell'ago (freccia)

Per quanto riguarda il primo gruppo di pazienti (n=70), l'ago è stato inserito nella formazione e si è proceduto ad aspirare il contenuto. In caso di contenuto denso, è necessario diluirlo con soluzione fisiologica isotonica tiepida, aspirare e ripetere la procedura fino alla completa eliminazione del materiale ematico. Viene dunque iniettato etanolo fino alla completa replezione della cisti e viene lasciato all'interno per 10 minuti e solo successivamente aspirato. Infine viene iniettata una quantità di etanolo 95°

pari al 10% del volume totale della cisti, che rimarrà invece all'interno di essa.

Per quanto riguarda la procedura interventistica eseguita per il secondo gruppo di pazienti (n=70), alcune modifiche sono state apportate all'approccio classico: il contenuto della cisti è stato diluito con soluzione salina ipertonica tiepida (non isotonica come nel primo gruppo) e poi aspirata al fine di indurre un maggiore stress osmotico sulle pareti della cisti endometriosa. Inoltre, nella fase finale, è stata iniettata una soluzione di etanolo preriscaldato a 45°, antibiotico e 5% polivinilpirrolidone iodio nella cisti (non solo etanolo al 95° come nel primo gruppo), al fine di evitare complicanze infettive a seguito della procedura.

Sono stati effettuati controlli ecografici a 12–24 h, per valutare eventuali sanguinamenti precoci e successivamente a 3,15 giorni, 3, 6, 12 e 24 mesi per la diagnosi di complicanze tardive e/o recidive e la valutazione della funzionalità ovarica residua.

## Risultati

In tutte le pazienti di entrambi i gruppi di trattamento sono stati effettuati controlli ecografici a 12–24 h che non hanno dimostrato segni di stravaso ematico, né a livello del sito anatomico alcolizzato con etanolo né all'interno dei tessuti circostanti. Nei tre giorni successivi alle procedure interventistiche, in tredici donne è stata riscontrata la presenza di un piccolo versamento nel Douglas (sette trattate con l'approccio classico e sei con quello modificato) (Figura 25).



In due pazienti del primo gruppo è stato riscontrato un ascesso intracistico (Figura 26).





Dopo 15 giorni dalla manovra terapeutica la valutazione ecografica ha determinato in entrambi i gruppi analoghi risultati rispetto al controllo ecografico a 12–24 h in merito alle complicanze post-alcolizzazione, sebbene abbia apprezzato la comparsa e l'organizzazione di un tessuto finemente ipoecogeno e con tralci in sostituzione alla cisti endometriosa originaria. Tale immagine ipoecogena era in prima ipotesi compatibile con gli esiti dell'alcolizzazione con etanolo. Dopo 3–6 mesi, in tutte le pazienti, il monitoraggio ecografico ha dimostrato l'assenza di recidiva locale e di patologia nei restanti siti anatomici eco-esplorabili evidenziando, inoltre, la scomparsa dell'immagine ipoecogena intraovarica precedentemente descritta nel controllo ecografico a 15 giorni. Il follow-up ecografico eseguito a 12 mesi dal trattamento conservativo ha evidenziato sei casi di recidiva nella sede ovarica precedentemente alcolizzata con etanolo e metodo classico, mentre nessun caso di recidiva è stato riscontrato fra le pazienti del secondo gruppo di trattamento. In cinque dei sei casi in cui è stato determinato l'insuccesso della manovra terapeutica, è stata ripetuta una nuova alcolizzazione con etanolo, questa volta con metodo modificato, nella sede anatomica della recidiva endometriosa, con risoluzione della lesione in tutti i casi precedentemente falliti, dimostrando nel follow-up a breve e lungo termine una regressione completa della recidiva ovarica. Nel solo caso rimanente, considerato il diametro trasverso massimo delle cisti maggiore di 10 cm, si è deciso di optare per il trattamento chirurgico.

Anche questo secondo trattamento, questa volta chirurgico si è dimostrato inefficace per la comparsa di recidiva a 12 mesi dall'intervento; questa veniva tempestivamente ritrattata con successo mediante alcolizzazione con metodo modificato. A 24 mesi dal trattamento terapeutico con agoaspirazione delle cisti endometrioidiche ed alcolizzazione con etanolo, 32 donne sono divenute gravide (14 appartenenti al primo gruppo e 18 al secondo) e tutte hanno portato a termine con successo la gravidanza (Tabella 14).

Pazienti	Età (media)	N cisti (media)	Pregresso Intervento per CE	Dolore Pelvico	Gravidanza Successiva	Complicanze a 3 giorni	Recidive a 2 anni
<b>Scleroterapia con tecnica "classica"</b>							
70	25.4 (range 16-44)	1.2 (range 1-2)	30	54	14	7 (Versamento Douglas) 2 (Ascesso intracistico)	6
<b>Scleroterapia con tecnica "modificata"</b>							
70	27.2 (range 17-45)	1.4 (range 1-2)	36	52	18	6 (Versamento Douglas) 0 (Ascesso intracistico)	0

## **Discussione**

Sebbene l'escissione chirurgica dell'endometrioma rimanga al giorno d'oggi l'approccio terapeutico ottimale, occorre precisare che l'approccio invasivo sulla cisti endometriosa, per quanto rappresenti un intervento radicale, non è scevro da rischi connessi alla procedura stessa che, a causa della sua invasività, può danneggiare parte dell'annessio sano che contiene ovociti (Langerbrekke et al., 2008; Hart et al., 2008; Winkel and Scialli, 2001). L'approccio chirurgico, sia esso in laparoscopia che in laparotomia, può indurre la formazione di sinechie aderenziali che possono a loro volta essere causa di infertilità, ostacolando il fisiologico rilascio di ovociti da parte delle ovaie ed ostacolando la pervietà al lume delle tube di Fallopio. Le aderenze post-chirurgiche rappresentano, peraltro, una causa frequente di dolore pelvico e possono indurre stipsi o stadi di occlusione/subocclusione intestinale per l'ostruzione di anse dell'intestino tenue. Inoltre, sebbene sia una tecnica chirurgica mini-invasiva, il trattamento laparoscopico con escissione delle lesioni endometriose ovariche è stato associato a un rischio significativo di insufficienza ovarica precoce (POF) (Di Prospero and Micucci, 2009), con un'incidenza di circa il 2.4% e un esordio sia precoce (Busacca et al., 2006) che tardivo (Di Prospero and Micucci, 2008) dopo trattamento.

La letteratura moderna riporta un tasso di recidiva di cisti endometrioidiche dopo interventi di chirurgia laparotomica o laparoscopica conservativa dell'endometriosi variabili tra lo 0,5% ed il 52% ed importanti studi riferiscono circa il 23% di recidive con necessità di reintervento (Langerbrekke et al., 2008; Hart et al., 2008). Inoltre, tutt'altro che infrequente e trascurabile è l'eventualità di rifiuto all'intervento chirurgico da parte di un gran numero di giovani pazienti, a causa del notevole coinvolgimento psicologico sotteso alla patologia che, come ben noto, può indurre infertilità. Il trattamento terapeutico con farmaci che agiscono sull'assetto ormonale così come la semplice puntura percutanea con aspirazione delle raccolte cistiche endometrioidiche hanno mostrato nel corso degli anni un alto tasso di recidive (circa il 50%) (Winkel and Scialli, 2001). Inoltre, lo svantaggio per le donne che desiderano una gravidanza a breve termine è che la stessa non è possibile durante il trattamento farmacologico: molti di questi farmaci sono anche utilizzati come efficaci contraccettivi. Infine, l'approccio terapeutico con ablazione tramite laser e radiofrequenze si è mostrato eccessivamente aggressivo, andando a danneggiare anche il parenchima annessiale sano (Winkel and Scialli, 2001; Hsieh et al., 2009; Chapron et al., 2002).

In questo lavoro, viene proposta una tecnica modificata per la scleroterapia degli endometriomi ovarici mediante una soluzione di etanolo al 95° preriscaldato, antibiotico e 5% polivinilpirrolidone iodio, previa drenaggio del

contenuto cistico sotto guida o assistenza ecografica (Hsieh et al., 2009; Messalli et al., 2003). In particolare, sono state utilizzate due modalità di approccio terapeutico, l'accesso transaddominale e quello transvaginale (Patel et al., 1999; Volpi et al., 1995). La tecnica transaddominale si caratterizza per la puntura delle pareti anteriore e posteriore della vescica sotto guida ecografica (procedura eco-assistita) che, se da un lato evita il rischio di perforazione di anse dell'intestino tenue, dall'altro espone la paziente al rischio di infezioni (Figura 24). Proprio per evitare l'instaurarsi di processi flogistici ed infettivi post-alcolizzazione, le pazienti sono sottoposte a preventiva premedicazione con antibioticoterapia che viene continuata opportunamente nei giorni successivi alla procedura terapeutica. Nell'approccio eco-assistito (Patel et al., 1999), attraverso l'esecuzione di opportune scansioni ultrasonografiche, viene visualizzata la corretta ubicazione spaziale della formazione cistica ed introdotto a tale livello un ago di grosso calibro con punta eco-riflettente che, dopo aver aspirato il contenuto cistico, introduce la soluzione di etanolo terapeutica. Il posizionamento corretto dell'ago rispetto alla sonda ecografica rappresenta un passaggio fondamentale in quanto, solo seguendo il decorso della sua punta eco-riflettente lungo tutto il tragitto di penetrazione, viene evitata la lacerazione delle strutture vascolari e nervose vicinarie. La modalità transvaginale (Volpi et al., 1995; Jan, 1994) prevede l'utilizzo di una sonda ecografica dedicata sulla quale viene montato un supporto di

guida per l'ago (procedura eco-guidata) (Figura 27), consentendo la certezza di visualizzazione durante la manovra terapeutica.



L'ago di grosso calibro attraversa la parete del canale vaginale per effettuare dapprima l'aspirazione e, in un secondo momento, l'alcolizzazione terapeutica della cisti endometriosa. La tecnica transvaginale può indurre lo slittamento dell'ago nel corso del suo tragitto, sia attraverso il canale vaginale, che nel percorso transmurale ed in sede annessiale. Non infrequente è la fuoriuscita di etanolo lungo il tramite vaginale con produzione di bruciore intenso per contatto diretto dell'agente chimico con l'epitelio della mucosa. Infine, a differenza che nell'approccio transaddominale, la modalità di approccio transvaginale si caratterizza per la possibile formazione di sinechie aderenziali che possono ostacolare la progressione degli ovociti e la pervietà tubarica.

L'agoaspirazione, sia eco-assistita che eco-guidata, rappresenta di per sé una procedura semplice, poco costosa, a carattere ambulatoriale e sostanzialmente priva di significative complicanze (moderato e temporaneo dolore, ematomi rapidamente riassorbiti), che ha lo scopo di vuotare il contenuto cistico dell'endometrioma per prepararlo alla successiva

alcolizzazione. In solo due casi trattati con approccio classico è stato riscontrato un ascesso intracistico (Figura 26). Le donne presentavano febbre serotina ( $37,5^{\circ}\text{C}$ ) con evoluzione, dopo circa una settimana, in febbre con picchi pomeridiano-serotini ( $38\text{--}38,5^{\circ}\text{C}$ ) con sintomatologia algica gravativa in sede del trattamento. La diagnosi è stata effettuata con esame ecografico endovaginale che metteva in evidenza una distensione della formazione cistica trattata contenente echi grossolani fittamente stipati tendenti alla modica iperecogenicità. L'ascesso è stato prontamente aspirato, drenato e trattato con lavaggio della cavità ascessuale utilizzando soluzione fisiologica a  $37^{\circ}\text{C}$  miscelata al 50% con polivinilpirrolidone iodio al 10%. Dopo ripetuti lavaggi è stato iniettato in cavità antibiotico a largo spettro.

Il trattamento con etanolo al 10% per 10 minuti realizzerebbe il suo meccanismo terapeutico grazie alla capacità di indurre fenomeni di necrosi coagulativa e sclerosi a carico delle strutture micro-vascolari, bloccando l'insorgenza di fenomeni neoangiogenetici (Noma and Yoshida, 2001) e preservando il tessuto ovarico ai fini della follicologenesi. La diluizione del contenuto cistico durante la fase di aspirazione con soluzione salina tiepida ipertonica determina stress osmotico sul tessuto ectopico endometriale e contribuisce a diminuire il tasso di recidive variabile che caratterizza questa procedura. La soluzione di etanolo  $95^{\circ}$  pre-riscaldato, antibiotico e 5% polivinilpirrolidone iodio lasciata in situ all'interno della cavità

endometriosica si è rilevata cruciale per evitare/limitare le complicanze infettive post-interventistiche. Il tasso di recidiva del nostro studio ottenuto con tecnica classica (Gruppo 1) è in accordo con quello della letteratura internazionale ed è risultato inferiore rispetto alla sola procedura di aspirazione o di alcolizzazione (Gatta et al., 2010; Hsieh et al., 2009; Messalli et al., 2003; Giorlandino et al., 1993; Mittal et al., 1999; Chang et al., 1997; Noma and Yoshida, 2001). I risultati ottenuti con la tecnica modificata (Gruppo 2) sono realmente promettenti, sia per l'assenza di recidive e di altre complicanze riscontrate ma soprattutto per la preservazione della follicologenesi e dell'aspettativa di gravidanza nelle pazienti con endometrioma ovarico.

## **Conclusioni**

Nonostante gli sforzi della comunità scientifica per incrementare l'efficacia dei presidi utilizzati per trattare l'endometriosi, varie limitazioni permangono, rendendo difficile il raggiungimento di una soluzione definitiva. In particolare, la percentuale di recidive e di altre complicanze e soprattutto le conseguenze sul possibile stato di gravidanza inficiano e limitano ogni tipo di trattamento.

L'alcolizzazione con etanolo 95° previa aspirazione delle cisti endometriosiche rappresenta una valida alternativa terapeutica



all'intervento chirurgico. La metodica, di semplice esecuzione se eseguita da operatori esperti, consente di superare i principali svantaggi, le possibili complicanze legate all'intervento chirurgico nonché i suoi costi e permette una completa e rapida risoluzione della patologia. La possibilità di scegliere tra un approccio transaddominale e uno transvaginale, tra una procedura eco-guidata o eco-assistita consente di realizzare un intervento personalizzato con basso tasso di complicanze (legate alla metodica) a breve e a lungo termine. Le recidive, legate alla storia naturale della malattia piuttosto che alla procedura interventistica, possono essere nuovamente trattate con la stessa procedura, evitando così, soprattutto in giovani donne, un intervento invasivo e demolitivo. Inoltre, è ormai evidente che il tempo di permanenza dell'etanolo (Noma and Yoshida, 2001), la concentrazione dell'agente sclerosante e lo stadio di malattia al momento della diagnosi (Parazzini et al., 2005) possono influire sull'efficacia a lungo termine di questa procedura.

In questo lavoro, viene descritto una tecnica modificata in cui nessuna recidiva né complicanza infettiva è stata individuata al follow-up in 24 mesi. I risultati ottenuti con questo protocollo appaiono molto interessanti, considerata sia l'assenza di recidive e di altre complicanze registrate, ma soprattutto, il risparmio del parenchima sano e la conservata follicologenesi come testimoniato dalle successive gravidanze ottenute in pazienti trattate con questa procedura.

## **BIBLIOGRAFIA**

Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P and Garry R (2004) Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 82,878–884.

AbdRabbo S, Atta A. Aspiration and tetracycline sclerotherapy for management of simple ovarian cysts. *Int J Gynecol Obstet* 1995;50: 171–4.

Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Rizk B. Ultrasonic transvaginal aspiration of endometriotic cysts: an optional line of treatment in selected cases of endometriosis. *Hum Reprod* 1991;6:1408–10.

Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Sattar M, Ramzy AM, Amin YM. Treatment of recurrent chocolate cysts by transvaginal aspiration and tetracycline sclerotherapy. *J Assist Reprod Gen* 1993;10:531–3.

Abrão MS, Neme RM, Averbach M. Endometriose de septo retovaginal: doença de diagnóstico e tratamento específicos. [Rectovaginal septum endometriosis: a disease with specific diagnosis and treatment]. *Arq Gastroenterol.* 2003;40(3):192-7.

Abrao MS, Gonc, alves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3092–3097.

Acien P, Quereda FJ, Gomez-Torres MJ, Bermejo R, Gutierrez M. GnRH analogues, transvaginal ultrasound-guided drainage and intracystic injection of recombinant interleukin-2 in the treatment of endometriosis. *Gynecol Obstet Inves* 2003;55:96–104.

ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG practice bulletin. Medical management of endometriosis. Number 11, December 1999 (replaces Technical Bulletin Number 184, September 1993). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71:183-96.

American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertility and Sterility*. 2006; 86(4):156–160.

Arumgam K, Lim JM (1997) Menstrual characteristics associated with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 104:948–950

Asch E, Levine D. Variations in appearance of endometriomas. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 993–1002.

Audebert A, Backstrom T, Barlow DH, Benagiano G, Brosens I, Buhler K, et al. Endometriosis 1991: A discussion document. *Human Reproduction*. 1992; 7(3):432–435. [PubMed: 1350284]

Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77:1148-55.

Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, Buy JN. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology* 2004; 232: 379–389.

Bazot M, Darai E. Sonography and MR imaging for the assessment of deep pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 178–185.

Bazot M, Detchev R, Cortez A, Amouyal P, Uzan S, Darai E. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary study. *Hum Reprod* 2003; 18: 1686–1692.

Bazot M., Malzy P., Cortez A., Roseau G., Amouyal P. and Dara E. 2007 Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating Endometriosis *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 994–1001

- Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta* 2004;340:41-56.
- Bellelis P, Podgaec S, Abrão MS. 2011 Environmental factors and endometriosis. *Rev Assoc Med Bras* 57(4):448-452
- Bérubé S, Marcoux S, Maheux R and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis (1998) Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. *Epidemiology* 9,504–510.
- Bloski T, RN, and Pierson P 2008 Endometriosis and Chronic Pelvic Pain: Unraveling the Mystery Behind this Complex Condition *Nurs Womens Health*. 12(5): 382–395
- Brosen IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61: 1034-8.
- Brosens, I.A., Van Ballaer, P., Puttemans, P., et al., 1996. Reconstruction of the ovary containing large endometriomas by an extraovarian endosurgical technique. *Fertil. Steril.* 66, 517–521.
- Brosens IA. Diagnosis of endometriosis. *Seminars in Reproductive Endocrinology*. 1997a; 15(3):229–233.
- Brosens IA. Endometriosis: A disease because it is characterized by bleeding. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997b; 176(2):263–267. [PubMed: 9065165]
- Brosens I.A., Puttemans P, Campo R, Gordts S, Brosens J. Non-invasive methods of diagnosis of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:519-22.
- Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Diagnosis of endometriosis: Pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004; 18(2): 285–303. [PubMed: 15157643]

Brosens I and Benagiano G. 2011 Endometriosis, a modern syndrome Indian J Med Res 133, 581-593

Buy JN, Ghossain MA, Mark AS, et al. Focal hyperdense areas in endometriomas: a characteristic finding on CT. AJR 1992; 159:769–771

Bulun SE, Zeitoun K, Takayama K, Noble L, Michael D, Simpson E, Johns A, Putman M and Sasano H (1999) Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. Endocr Relat Cancer 6,293–301.

Bulun SE. Endometriosis. N Engl J Med 2009;360:268–279.

Busacca M, Riparini J, Somigliana E et al. 2006 Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. Am. J. Obstet. Gynecol. 195, 421–425.

Carbognin G, Girardi V, Pinali L et al (2006) Assessment of pelvic endometriosis: correlation of US and MRI laparoscopic findings. Radiol Med 111:687–701

Chang CC, Lee HF, Tsai HD, Lo HY (1997) Sclerotherapy - an adjuvant therapy to endometriosis. Int J Obstet 59:31–34

Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieria M (2002) Management of ovarian endometriomas. Hum Reprod Update 8:591–597

Child TJ and Tan SL (2001) Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. Drugs 61,1735–1750.

Choudhary S., Fasih N., Papadatos D., Surabhi VR. 2009 Unusual Imaging Appearances of Endometriosis AJR 192:1632–1644

Chwalisz K, Garg R, Brenner RM, Schubert G and Elger W (2002) Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): a novel therapeutic concept in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 955,373–388 [discussion 389–393, 396–406].

Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990; 53: 978–983.

Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA* 1986; 255:1904-8.

Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:11-22.

Crosignani P, Olive D, Bergqvist A and Luciano A . 2006 Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Human Reproduction Update* 12(2), 179–189

Cullen TS. Adenomyoma of the Uterus. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1908.

De Almeida DP, De Oliveira FLJ, Do Amaral VF (2008) Accuracy of laparoscopy for assessing patients with endometriosis *Sao Paulo Med J.* 126(6):305-8.

D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA and Meuleman C (2003) Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 21,243–253.

Dicker D, Goldman JA, Feldber D, Ashkenazi J, Levy T. Transvaginal ultrasonic needle-guided aspiration of endometriotic cyst before ovulation induction for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1991;8:286–9.

Di Prospero F, Micucci G 2008 Late onset premature ovarian failure (POF) after laparoscopic excision of ovarian endometriosis. *Gynecological Endocrinology* 24 (Suppl. 1), 256–257.

Di Prospero F, Micucci G 2009 Is operative laparoscopy safe in ovarian endometriosis? *RBM Online* 18 (2), 167

Dodson WC, Haney AF (1991) Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for the treatment of infertility. *Fertil Steril* 55:457–467

Donnez, J., Nisolle, M., Gillet, N., et al., 1996. Large ovarian endometriomas. *Hum. Reprod.* 11, 641–646.

ESHRE Capri Workshop Group (2001) Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 16,1527–1535.

Eskanazi B, Warner M (1997) Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 24:235–258

Evers JL, Land JA, Dunselman GA, van den Linden PJ, Hamilton JC. ‘The Flemish Giant’, reflections on the defense against endometriosis, inspired by Professor Emeritus Ivo A. Brosens. *Eur J Obstet Reprod Biol* 1998; 81: 253-8.

Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2007;334:249–253.

Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Bomuto F, Dorta M. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 444-8.

Fish JD, Sher G. Sclerotherapy with 5% tetracycline is a simple alternative to potentially complex surgical treatment of ovarian endometriomas before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;82:437–41.

Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod* 2009; 24:496–501.

Gatta G., Parlato V., Di Grezia G., Porto A., Cappabianca S., Grassi R., Rotondo A. 2010 Ultrasound-guided aspiration and ethanol sclerotherapy for treating endometrial cysts. *Radiol Med* 115:1330-1339.

Gazvani R and Templeton A (2002) Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 123,217–226.

Genevieve L. Bennett<sup>1</sup>, Chrystia M. Slywotzky<sup>1</sup>, Mariela Cantera<sup>1</sup>, Elizabeth M. Hecht<sup>2</sup> Unusual Manifestations and Complications of Endometriosis—Spectrum of Imaging Findings *AJR* 2010;194:WS34–WS46 036

Gianetto-Berrutti A and Feyles V (2003) Endometriosis related to infertility. *Minerva Ginecol* 55,407–416.

Giorlandino C, Taramanni C, Muzii L Santillo E, Nanni C, Vizzone A. (1993) Ultrasound-guided aspiration of ovarian endometriotic cysts. *Int J Gynaecol Obstet* 43:41–44

Gougoutas CA, Siegelman ES, Hunt J, Outwater EK. Pelvic endometriosis: various manifestations and MR imaging findings. *AJR* 2000; 175:353–358

Guerrero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Labate F, Melis GB. 1994 The role of endovaginal ultrasound in differentiating endometriomas from other ovarian cysts. *Clin Exp Obstet Gynecol* 21: 124–128.

Guerrero S, Ajossa S, Paoletti AM et al (1996) Tumor markers and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma. *Obstet Gynecol* 88:403–407

Guerrero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Benedetto Melis G. Transvaginal ultrasonography combined with CA-125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril* 1996; 65: 293–299.



Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risalvato A, Lai MP, Melis GB. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. *Hum Reprod* 1998; 6: 1691–1695.

Gurates B and Bulun SE (2003) Endometriosis: the ultimate hormonal disease. *Semin Reprod Med* 21,125–134.

Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:733-9.

Hart, R.J., Hickey, M., Maouris, P., et al., 2005. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane review. *Hum. Reprod.* 20, 3000–3007.

Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W (2008) Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD004992.doi:10.1002/14651858

Hensen JH, Van Breda Vriesman AC, Puylaert JB. Abdominal wall endometriosis: Clinical presentation and imaging features with emphasis on sonography. *AJR* 2006;186:616-20.

Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA and Heinrichs WL (1997) Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 68,860–864.

Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev.* 1984;6:167-91.

Hsieh CL, Shiau CS, Lo LM et al (2009) Effectiveness of ultrasoundguided aspiration and sclerotherapy with 95% ethanol for treatment of recurrent ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 91:2709–2713

Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957;64:481-

Jain KA (1994) Prospective evaluation of adnexal masses with endovaginal gray-scale and duplex and color Doppler US: correlation with pathologic findings. *Radiology* 191:63–67

Japanese Society of Obstetrics and Gynecology. The general rules for clinical management of endometriosis. Tokyo, Japan: Kanehara-shuppan, 2004

Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 335–338.

Jones GL, Kennedy SH and Jenkinson C (2002) Health-related quality of life measurement in women with common benign gynecologic conditions: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 187,501–511.

Kafali H, Yurtseven S, Atmaca F, Ozardali I. Management of non-neoplastic ovarian cysts with sclerotherapy. *Int J Gynecol Obstet* 2003;81: 41–5.

Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A and Saridogan E (2005) ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 20,2698–2704.

Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:37–43

Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril* 1992; 58 : 924-8.

Kraft JK, Hughes T. Polypoid endometriosis and other benign gynaecological complications associated with tamoxifen therapy: a case to illustrate features on magnetic resonance imaging. *Clin Radiol* 2006; 61:198–201

Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF, Cramer DW, Kennedy SH, Thomas D, et al. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. *Fertil Steril* 2002;78:767-72.

Kupfer MC, Schwimer SR, Lebovic J. Transvaginal sonographic appearance of endometriomata: spectrum of findings. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 129–133.

Langerbrekke A, Johannessen HO, Ovigstad E (2008) Surgical treatment of endometriosis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 128:1515–1518

Lessey BA (2000) Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 73:1089–1096

Li J, Dowdy S, Tipton T, Podratz K, Lu WG, Xie X, Jiang SW. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial management. *Expert Rev Mol Diagn* 2009 Sep; 9 (6):555-66.

Mais V, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paoletti AM, Melis GB. The efficiency of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril* 1993; 60: 776–780.

Marques A, Bahamondes L, Aldrighi JM and Petta CA (2004) Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. *J Reprod Med* 49,115–120.

Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, Soto E, Perez C, Ramon O, et al. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:620-3.

Mesogitis S, Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Michalas S. Combined ultrasonographically guided drainage and methotrexate administration for treatment of endometriotic cysts. *Lancet* 2000;356: 429–30.

Messalli EM, Cobellis G, Pecori E et al (2003) Alcohol sclerosis of endometriomas after ultrasound-guided aspiration. *Minerva Ginecol* 55:359–362

Milingos S, Protopapas A, Drakakis P, Liapi A, Loutradis D, Kallipolitis G, Milingos D and Michalas S (2003) Laparoscopic management of patients with endometriosis and chronic pelvic pain. *Ann N Y Acad Sci* 997,269–273.

Mittal S, Kumar S, Kumar A, Verma A (1999) Ultrasound guided aspiration of endometrioma- a new therapeutic modality to improve reproductive outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 65:17–23

Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101-8.

Molloy D, Martin M, Speirs A, Lopata A, Clarke G, McBain J, et al. Performance of patients with a “frozen pelvis” in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1987;47:450–5.

Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1997;(4):CD001019.

Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, Gajewski W, Kurman R, Bast RC Jr, Skates SJ. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol. Oncol.* 2009;112:40-6

Mounsey AL, Wilgus A, Slawson DC. 2006 Diagnosis and Management of Endometriosis *Am Fam Physician* 74:594-600, 601-2.

Muzii, L., Bellati, F., Bianchi, A., et al., 2005. Laparoscopic stripping of endometriomas: can the procedure be improved? Part II. Pathological results of a randomized trial on different surgical techniques. *Hum. Reprod.* 20, 1987–1992.

Muzii L, Panici PB 2010 Combined technique of excision and ablation for the surgical treatment of ovarian endometriomas: the way forward? *RBM Online* 20, 300–302

Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB et al (1995) Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 64:898–902

Nishimura K, Togashi K, Itoh K et al. Endometrial cysts of the ovary; MR imaging. *Radiology* 1987;162:315.

Noma Y, Yoshida N (2001) Efficacy of ethanol sclerotherapy for ovarian endometriomas. *Int J Gynaecol Obstet* 72:35–39

Olive DL and Henderson DY (1987) Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 69,412–415.

Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1759–1769

Onbas O, Kantarci M, Alper F, et al. Nodular endometriosis: dynamic MR imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32:451–456

Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127:92–100

Parazzini F, Bertulesi C, Pasini A, Rosati M, Di Stefano F, Shonauer S, et al. Gruppo Italiano di Studio Endometriosi. Determinants of short term recurrence rate of endometriosis. *Eur J Obstet Gyn R B* 2005;121:216–9

Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson S, Filly R. (1999) Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology* 210:739–745

Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and antiprogestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002122.

Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;(2):CD000346.

Pugsley Z and Ballard K 2007 Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis *British Journal of General Practice*, 470-476

Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Deb S. Three-dimensional ultrasonographic characteristics of endometriomata. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 718–724.

Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril*. 1987;48(6):1062-3.

Rice VM (2002) Conventional medical therapies for endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 955,343–352.

Sayasneh A, Tsivos D, and Crawford R 2011 Endometriosis and Ovarian Cancer: A Systematic Review  
ISRN Obstetrics and Gynecology ID 140310, 6 pages doi:10.5402/2011/140310

Sampson J.A. 1925 “Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ,”  
*Archives of Surgery*, vol. 10, pp. 1–72.

Savelli L. Transvaginal sonography for the assessment of ovarian and pelvic endometriosis: how deep is our understanding? *Ultrasound. Obstet Gynecol* 2009;33:497–501.

Schenken, RS. Treatment of human infertility: The special case of endometriosis. In: Adashi, EY.; Rock, JA.; Rosenwaks, Z., editors. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 2121-2140.

Schenken RS (1999) Endometriosis. In: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds) *Danforth's obstetrics and gynecology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 669–676

Schweppe K-W (2001) Current place of progestins in the treatment of endometriosis-related complaints. *Gynecol Endocrinol* 15,22–28.

Scott R.B. 1953 “Malignant changes in endometriosis,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 2, no. 3, pp. 283–289, 1953.

Shaw RW (2003) Evaluation of the role of laser treatment for the treatment of pain in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 997,240–246.

Somigliana E., Vigano’ P., Parazzini F., Stoppelli S., Giambattista E., and Vercellini P., 2006 “Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence,” *Gynecologic Oncology*, vol. 101, no. 2, pp. 331–341.

Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Benaglia L, Crosignani P, and Fedele L 2010 Non-invasive diagnosis of endometriosis: the goal or own goal? *Human Reproduction*, Vol.25, No.8 pp. 1863–1868

Sushilkumar K. Sonavane, MD, Kartikeya P. Kantawala, MD, and Christine O. Menias, MD Beyond the Boundaries—Endometriosis: Typical and Atypical Locations *Curr Probl Diagn Radiol*, November/December 2011

Takeuchi M, Matsuzaki K, Furumoto H, Nishitani H. A case of polypoid endometriosis: MR–pathological correlation. *Br J Radiol* 2008; 81:e118–e119

Tanaka YO, Okada S, Yagi T, Satoh T, Oki A, Tsunoda H, Yoshikawa H. 2010 MRI of Endometriotic Cysts in Association With Ovarian Carcinoma *AJR* 194:355–361

The College of Family Physicians of Canada (2006) Managing the misplaced: approach to endometriosis *Canadian Family Physician* 52:1420–1424

Togashi K, Nishimura K, Kimura I, et al. Endometrial cysts: Diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1991;180:73-8.8.

Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 71–89.

Valle RF and Sciarra JJ (2003) Endometriosis: treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci* 997,229–239.

Van Holsbeke C., Van Calster B., Guerriero S., Savelli L., Paladini D., Lissoni A. A., Czekierdowski A., Fischerova D., Zhang J., Mestdagh G., Testa A.C., Bourne T., Valentin L. and Timmerman D. 2010 Endometriomas: their ultrasound characteristics *Ultrasound Obstet Gynecol* 35: 730–740

Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75-9.

Vercellini P, De Giorgi O, Pisacreta A, Pesole AP, Vicentini S and Crosignani PG (2000) Surgical management of endometriosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 14,501–523.

Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E and Crosignani PG (2003a) Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update* 9,387–396.

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.

Viganò P, Mangioni S, Odorizzi MP, Chiodini A, Rocca S and Chiodo I (2003) Use of estrogen antagonists and aromatase inhibitors in endometriosis. *Curr Opin Investig Drugs* 4,1209–1212.

Volpi E, De Grandis T, Zuccaro G et al (1995) Role of transvaginal sonography in the detection of endometriomata. *J Clin Ultrasound* 23:163–167

Waller KG and Shaw RW (1993) Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril* 59,511–515.



Wellbery C. Diagnosis and treatment of endometriosis. *American Family Physician*. 1999; 60(6): 1753–1762. [PubMed: 10537390]

Wenzl R, Kiesel L, Huber JC and Wieser F (2003) Endometriosis: a genetic disease. *Drugs Today (Barc)* 39,961–972.

Winkel CA (2000) A cost-effective approach to the management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 12,317–320.

Winkel CA, Scialli AR (2001) Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis. *J Womens Health Gend Based Med* 10:137–162

Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG*. 2004;111(11):1204-12.

Woodward PJ, Sohaey R, Mezzetti TP (2001) Endometriosis: radiologicpathologic correlation. *Radiographics* 21:193–216

Wu TT, Coakley FV, Qayyum A, Yeh BM, Joe BN, Chen LM. Magnetic resonance imaging of ovarian cancer arising in endometriomas. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28:836–838