

INFORMATIVA IN MERITO AL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'ENDOMETRIOSI

Gentilissima Signora,

in base ai principi giuridici, deontologici ed etici condivisi, ogni atto medico richiede l'assenso dell'interessato dopo adeguata informazione. Pertanto, prima di sottoporLa ad intervento chirurgico, Le chiediamo di leggere con calma questo documento, di discuterlo e di dividerlo, a testimonianza del più ampio momento informativo e deliberativo fra noi intercorso.

ENDOMETRIOSI: CONSIDERAZIONI GENERALI

L'endometriosi è una patologia caratterizzata dalla proliferazione di tessuto endometriale al di fuori della sua sede naturale (che normalmente si trova all'interno dell'utero) che può provocare **dolori pelvici**, soprattutto durante il ciclo mestruale, ed **infertilità**. È una delle patologie più diffusamente studiate in campo ginecologico, tuttavia rimane ancora poco chiaro cosa la provochi e come si formi. Il dolore pelvico nell'endometriosi è tipicamente legato alla fase mestruale (dismenorrea), inoltre spesso si presenta anche il dolore legato ai rapporti sessuali (dispareunia), dolore alla defecazione (dischezia), dolore a urinare (disuria), dolore pelvico cronico, gonfiore addominale, alterazioni alla defecazione. In tanti casi malattia ha un importante impatto negativo sulla qualità di vita, specie se associata alla forte sintomatologia. In considerazione dell'estrema variabilità di presentazioni cliniche e della varietà delle localizzazioni dell'endometriosi, assume notevole importanza un'attenta valutazione medica (mediante visita, ecografia ed eventuali altri esami aggiuntivi) della malattia al fine di poter definire nella maniera più precisa possibile la sua estensione e di scegliere l'approccio terapeutico più indicato in base alle caratteristiche della patologia e alle esigenze della paziente.

Il cardine del trattamento sintomatologico dell'endometriosi è la terapia medica (terapia ormonale). Solo in caso di suo fallimento (o in caso di controindicazioni alla terapia medica o infiltrazioni di malattia che comportino rischio di danno d'organo), si pone indicazione all'approccio chirurgico.

L'efficacia della terapia medica nella regressione completa delle lesioni endometriosi che è infatti ancora oggi incerta e la completa risoluzione della malattia non è ancora ottenibile con il trattamento farmacologico. Le evidenze scientifiche dimostrano che la completa escissione dell'endometriosi è efficace nel determinare un notevole miglioramento della sintomatologia in una grande percentuale di casi. La terapia chirurgica dell'endometriosi consiste nell'asportazione completa dei focolai di malattia macroscopicamente visibili durante un singolo intervento, eseguito preferibilmente per via laparoscopica (tecnica mini-invasiva che prevede l'introduzione di piccoli strumenti chirurgici e di una telecamera nell'addome attraverso piccole incisioni di alcuni millimetri). Con la terapia chirurgica ci si prefigge di raggiungere quattro importanti risultati:

- 1) ridurre il dolore pelvico;
- 2) aumentare la possibilità di gravidanza;
- 3) ridurre la possibilità di danno d'organo;
- 4) ritardare le recidive della malattia il più a lungo possibile.

Bisogna però ricordare che l'endometriosi è una malattia cronica e la comparsa di **recidiva** (sia del dolore che delle lesioni) si potrebbe verificare anche in seguito ad un adeguato trattamento chirurgico.

Le percentuali di recidiva della malattia dopo chirurgia riportate in letteratura variano dal 2 al 50% nei primi 5 anni. Tale variabilità dipende molto dalla metodica diagnostica utilizzata per verificare la presenza di recidiva nonché dal tipo di chirurgia eseguita. Risulta chiaro che una chirurgia incompleta espone ad una persistenza di malattia e della sintomatologia ad essa associata con la possibilità di successivi re-interventi. La percentuale di donne, **nella nostra casistica**, che sviluppano **recidiva anatomica** di malattia nei primi 3 anni dopo chirurgia completa è attualmente del 7% dei casi. Soltanto la metà di queste ultime pazienti necessita di un nuovo intervento, in quanto anche la recidiva come prima opzione di trattamento ha la terapia ormonale.

Una chirurgia completa appare giustificata dall'aggressività delle lesioni ma il trattamento deve essere orientato al problema della paziente e della coppia e individualizzato in rapporto a diverse variabili come l'estensione della malattia, il rischio di danno agli organi coinvolti, l'entità dei sintomi, la qualità di vita della paziente, il desiderio di gravidanza, il rischio di trasformazione maligna ma soprattutto l'accettazione del rischio chirurgico e delle complicanze che tali interventi possono arrecare.

Resta inteso che dopo una chirurgia anche radicale, è indispensabile l'accettazione da parte della paziente di un percorso di "convalescenza" e di cure successive che viene indicato dall'equipe nei tempi successivi alla dimissione e durante il follow-up.

Endometriosi ed infertilità

L'infertilità in termini medici viene definita come mancato concepimento dopo un anno di rapporti sessuali non protetti. Esiste una correlazione tra endometriosi e infertilità dato che il 30-50% delle pazienti con endometriosi ha problemi di infertilità e che l'incidenza di endometriosi nelle pazienti infertili è più alta rispetto alla popolazione generale. Nonostante ciò esiste una percentuale di pazienti che concepisce anche in presenza di endometriosi, quindi il beneficio di un intervento piuttosto che di una ricerca di gravidanza va valutato di caso in caso.

Nelle pazienti con endometriosi la fecondità mensile è dimezzata rispetto alle altre donne. La causa della ridotta fertilità nelle pazienti endometriosi che non è del tutto chiara: negli stadi avanzati le aderenze, le occlusioni tubariche e l'alterazione dell'anatomia pelvica possono determinare questa condizione. Nell'endometriosi minima (peritoneale) questi fattori non sono presenti però è stato dimostrato che la rimozione chirurgica dell'endometriosi, seppur minima, aumenta la possibilità del concepimento. Sono stati descritti vari meccanismi di tipo infiammatorio ed ormonale locale che possono causare la ridotta fertilità nell'endometriosi.

L'endometrioma (cisti ovarica endometriosica) può essere causa di infertilità e richiedere pertanto, nella donna che desidera una gravidanza, un trattamento specifico con tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA). Le donne con endometrioma sottoposte ai trattamenti di procreazione medicalmente assistita presentano una percentuale di successo (in termini di gravidanza insorta) sovrapponibile alle donne non affette da tale patologia, pur mostrando i parametri ormonali indicativi di una riserva ovarica ridotta (ridotta quantità di ovociti presenti nell'ovaio).

Numerosi studi hanno dimostrato che anche nell'endometriosi moderata o severa l'asportazione della malattia aumenta la possibilità del concepimento. Il tasso cumulativo di gravidanza nei tre anni dopo intervento nelle pazienti infertili operate per endometriosi moderata o severa varia nella letteratura dal 44% al 77%. Nella nostra casistica il 70% delle pazienti operate per endometriosi ovarica ed infertilità che non presentavano altri fattori di infertilità sono riuscite a concepire spontaneamente nell'arco di 2 anni dall'intervento.

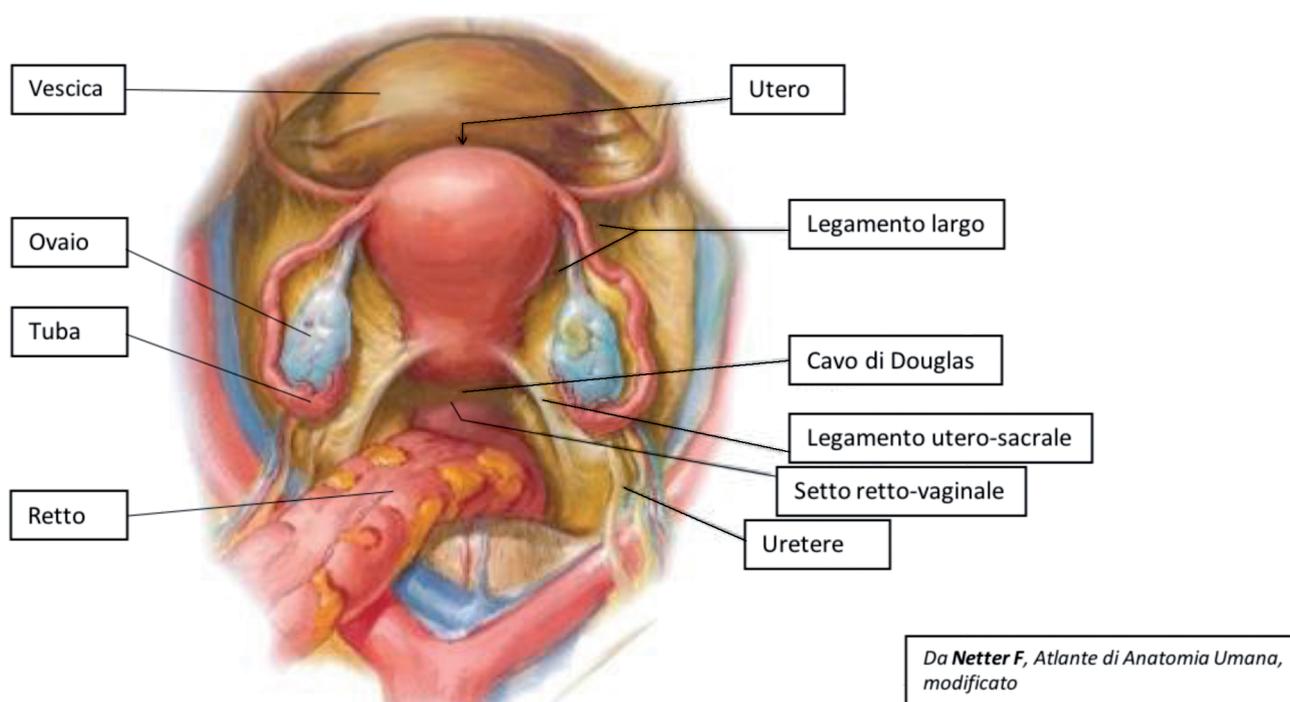
I 18 mesi successivi all'intervento di asportazione della malattia sembrano essere il periodo più fertile e per questo motivo si consiglia di cercare la gravidanza appena possibile dopo la chirurgia. Qualora questo non fosse attuabile, può essere impiegata la terapia medica fino al periodo di ricerca della

gravidanza. L'età della paziente è un fattore fondamentale che influenza la possibilità del concepimento. Un altro fattore importante nel percorso terapeutico postoperatorio è lo stato delle tube. Durante l'intervento chirurgico il fattore tubarico può essere valutato. In alcuni casi, dove presente una infiltrazione della tuba da parte dell'endometriosi o una sactosalpinge (tuba coinvolta nel processo infiammatorio e abnormemente dilatata) si è dimostrato utile rimuovere chirurgicamente la tuba ai fini della fertilità. Nei casi in cui le tube siano chiuse può essere eseguito un tentativo di apertura chirurgica ma il successo di questo intervento dipende dallo stato del danno tubarico e comunque comporta un rischio di gravidanza extrauterina (annidamento dell'embrione all'esterno dell'utero, ad esempio sulle tube).

Anche nelle donne con **endometriosi profonda** che viene rimossa per causa della sintomatologia dolorosa la possibilità di gravidanza dopo l'intervento è aumentata, infatti nella nostra casistica il 35% delle pazienti infertili operate per endometriosi profonda, senza altre cause di infertilità associate, ha concepito spontaneamente nei primi due anni successivi all'intervento.

La decisione di eseguire un eventuale trattamento chirurgico nell'infertilità associata all'endometriosi va presa, insieme alla coppia, tenendo conto della storia clinica, sintomatologia associata, eventuale presenza di infertilità maschile, pregressi trattamenti ed eventuali futuri tentativi di concepimento naturale o assistito, in quanto la procedura chirurgica aumenta le possibilità di gravidanza, ma non è priva di rischi, in particolare riguardanti la riduzione della riserva ovarica dopo chirurgia per endometriosi ovarica (vedi sotto).

I timing degli interventi chirurgici dovrebbe anche tener conto delle gravidanze future in quanto l'endometriosi è una malattia ricorrente. È quindi necessaria la personalizzazione di ogni trattamento unitamente ad altri parametri che notoriamente contribuiscono a diminuire il successo di questi trattamenti, come ad esempio l'età. Del resto, la permanenza dell'endometrioma (cisti ovarica endometriosica) durante il trattamento di procreazione medicalmente assistita può presentare altri rischi, quali la difficoltà nel recupero degli ovociti, la contaminazione del fluido follicolare, la potenziale progressione di malattia, le complicanze nell'eventuale gravidanza, e il rischio di cancellazione del ciclo. Nonostante ciò, la presenza di endometrioma non rappresenta una controindicazione al trattamento di procreazione medicalmente assistita.



L'endometriosi può essere classificata in **superficiale, ovarica o profondamente infiltrante**.

L'endometriosi superficiale: è una forma caratterizzata da impianti ectopici (fuori dall'utero) sulla superficie del peritoneo (la sottile membrana che riveste tutta la superficie e gli organi della cavità addomino-pelvica).

L'endometriosi ovarica può essere distinta in:

- *Lesione endometriosica superficiale.*
- *Cisti ovarica endometriosica (endometrioma).*

L'ovaio è l'organo più colpito da endometriosi. Nel 30-50% l'endometriosi si manifesta su entrambe le ovaie (endometriomi bilaterali). L'endometriosi ovarica comprende localizzazioni ovariche superficiali puntiformi (massimo 5 mm), più profonde, di volume variabile, da alcuni centimetri fino a 10-15 cm; le cosiddette "cisti cioccolato".

In casi poco frequenti (riportati in letteratura tra lo 0,7 e il 12,4%) una cisti endometriosica può assumere dei caratteri sospetti per neoplasia maligna già allo screening ecografico, e **può essere necessario** intraprendere il trattamento più specifico a seconda dello stadio di malattia, dell'età e della storia riproduttiva della paziente.

L'endometriosi profondamente infiltrante (DIE), è una condizione clinica, in cui l'endometriosi può interessare organi e tessuti di tutto il corpo ed è quasi sempre responsabile di un'importante sintomatologia dolorosa. L'endometriosi profonda è la forma più severa di malattia, ed è presente nell'1% delle donne in età riproduttiva. Per endometriosi profonda si intende l'interessamento del setto retto-vaginale (membrana che divide la vagina dall'ultimo tratto intestinale) con infiltrazione del tessuto peritoneale che riveste gli organi pelvici superiore a 5 mm. Generalmente causa dolore molto intenso, a causa della ricca innervazione delle strutture interessate. Spesso causa sintomi invalidanti a carico dell'intestino e delle vie urinarie, con notevole compromissione della qualità di vita. I sintomi riferiti sono generalmente: dismenorrea (dolore durante mestruazione), dischezia (dolore alla defecazione), dispareunia (dolore ai rapporti), dolore pelvico cronico, sanguinamento rettale, gonfiore, diarrea. L'endometriosi profonda può causare difficoltà ad avere rapporti sessuali per la presenza di del dolore con conseguente difficoltà a concepire e impatto negativo sul benessere sessuale della paziente e della coppia. Le lesioni possono infiltrare le parte muscolari viscerali di intestino, vescica e vagina, dando origine ad una reazione cicatriziale e formando placche o nodulazioni.

In considerazione delle difficoltà diagnostiche dell'endometriosi superficiale o profonda, essa è generalmente diagnosticata in presenza di sintomatologia dolorosa o di infertilità.

Secondo la sede anatomica interessata dalla lesione endometriosica, l'endometriosi profonda può presentarsi come:

- **Endometriosi intestinale** nel 3-37% dei casi di endometriosi profonda, con un rischio non trascurabile di occlusione intestinale. Le sedi intestinali più frequentemente colpite sono il sigma (17%), il retto (13%), l'ileo (4.4%), l'appendice (2.8%) e il ceco (1.5%). Queste localizzazioni sono spesso causa di un dolore durante la defecazione, sangue nelle feci, dolore durante i rapporti, sintomi che possono peggiorare durante il flusso mestruale. Si può verificare un'alternanza di diarrea e stipsi, talvolta la stipsi può essere cronica e richiedere l'uso di lassativi.
- **Endometriosi del setto retto-vaginale e della vagina:** si ha quando le lesioni infiltrano lo spazio tra retto e vagina (setto retto-vaginale) e la parete della vagina con infiltrazione della mucosa. Una condizione spesso caratterizzata da tenaci aderenze tra il collo dell'utero, la vagina, la parete posteriore dell'utero e la parete anteriore del retto-sigma.
- **Endometriosi del parametrio** (il tessuto di sostegno dell'utero, che contiene nervi responsabili dell'innervazione vescicale, rettale e vaginale e i vasi sanguigni dell'utero): può essere una lesione isolata, ma frequentemente risulta inglobata nel quadro aderenziale o fibrotico (cicatriziale). Il

coinvolgimento di questi nervi può determinare disturbi della funzione vescicale, sessuale o rettale già preesistenti all'intervento (anche se non ancora evidenti) e che l'intervento può accentuare.

- **Endometriosi delle vie urinarie:** si verifica nel 1-2% dei casi; di questi nell'85% dei casi si ha un interessamento **vescicale** mentre nel restante 15% si ha un coinvolgimento degli **ureteri**, ovvero i condotti che portano l'urina dai reni alla vescica. Spesso è difficile diagnosticare il quadro clinico dell'interessamento ureterale prima dell'intervento chirurgico a causa dell'assenza di sintomi specifici e della frequente negatività degli esami eseguiti. In alcuni casi la progressiva occlusione ureterale determinata dall'endometriosi può portare ad una dilatazione del tratto a monte della stenosi (idronefrosi) fino ad una perdita silente della funzionalità renale.
- **Endometriosi delle strutture nervose:** le cellule endometriose che hanno affinità per i nervi ("neurotropismo") e possono, prima ancora di eventuali interventi, aver danneggiato le strutture nervose che regolano le funzioni vescicali, rettali e sessuali (nervi viscerali).

L'endometriosi può altresì arrivare a comprimere o addirittura infiltrare i cosiddetti nervi somatici, ossia grossi nervi che conducono stimoli per regolare la motilità dei muscoli della gamba (es. plesso sacrale, radici sacrali, nervo sciatico, nervo femorale e nervo otturatorio) e la loro sensibilità. Quando grossi noduli di endometriosi causano una compressione su questi nervi la paziente può accusare sciatalgia o dolore alla gamba o al gluteo in concomitanza del ciclo mestruale fino, in rari casi in cui la compressione è molto marcata, a determinare una compromissione della funzione motoria delle aree innervate. Altra struttura nervosa che può essere danneggiata (con un dolore a morsa tra l'ano e la vagina, detto dolore ano-genitale o proctopudendalgie) e compressa da voluminosi noduli di endometriosi è il nervo pudendo, piccolo nervo "misto" cioè sia somatico (innerva muscoli del cosiddetto "pavimento pelvico" e dà la sensibilità di questa zona, regola il tono muscolare e presiede alla continenza fecale e vescicale) che viscerale (regola funzioni quali l'orgasmo).

- **Endometriosi di sedi poco comuni:** oltre alle sedi precedentemente citate, l'endometriosi può arrivare a coinvolgere sedi "poco comuni" quali il diaframma (0.19% delle lesioni), le ferite di pregressi interventi (meno dell'1% dei casi in letteratura) quali un taglio cesareo o una laparoscopia (inclusa la cicatrice ombelicale), l'inguine (0.07% dei casi) e, in rarissimi casi, la pleura (la membrana che avvolge il polmone), il pericardio (la membrana che avvolge il cuore) ed il polmone.

Stadiazione: la più frequentemente utilizzata classificazione di endometriosi (AFS) distingue 4 stadi di malattia: I minima, II lieve, III moderata e IV severa. Non sempre lo stadio della malattia correla con la sintomatologia dolorosa o con la possibilità di concepimento.

Nonostante la stadiazione possa essere ottenuta solo a seguito di un intervento con asportazione della malattia ed esame istologico, non tutte le donne con endometriosi devono sottoporsi ad intervento chirurgico.

Adenomiosi uterina

Definizione, diagnosi e sintomi

L'adenomiosi uterina è una malattia dell'utero in cui l'endometrio (il tessuto che riveste l'utero all'interno e che subisce vari cambiamenti periodici durante il ciclo mestruale compreso sfaldamento e sanguinamento durante la mestruazione) è presente nella parete muscolare dell'utero (miometrio), dunque al di fuori della sua sede naturale (cavità uterina). Per questo motivo l'adenomiosi viene volgarmente chiamata anche "l'endometriosi interna" o "endometriosi dell'utero".

L'adenomiosi uterina può essere localizzata (adenomiosi focale) oppure interessare ampie aree, spesso a livello della parete uterina posteriore, dando luogo all'adenomiosi diffusa. L'adenomiosi si caratterizza anche per un ingrossamento della muscolatura uterina e quindi un aumento totale del volume dell'utero, che può arrivare a dimensioni anche 4 volte maggiori di un utero normale.

La presenza di endometrio all'interno della parete uterina può creare una reazione infiammatoria

cronica caratterizzata da ispessimento della parete dando origine alla formazione nodulare (adenomioma). In quei casi adenomiosi può essere difficilmente distinguibile in ecografia da fibromi uterini (miomi), e durante il tentativo di asportazione chirurgica si nota estrema difficoltà nell'asportazione del nodulo (adenomioma) che non presenta un chiaro piano di clivaggio (limite di demarcazione), tipico invece dei miomi (fibromi).

A volte l'adenomiosi può formare delle cisti all'interno della parete uterina (adenomiosi cistica).

L'adenomiosi può essere associata all'endometriosi (nel 6-22% dei casi), alla presenza di miomi (fibromi) uterini (nel 35-55% dei casi), ma può essere anche una condizione isolata. Il rischio di avere adenomiosi aumenta con l'età, infatti circa l'80% dei casi di adenomiosi viene riscontrato nelle donne con età sopra i 40 anni. L'adenomiosi è stata riscontrata nel 77% delle pazienti infertili con endometriosi, mentre nelle pazienti infertili senza endometriosi nel 22% dei casi. Anche se non vi è una chiara associazione tra adenomiosi e rischio di non concepire o di aborto, alcuni studi riportano aumentato rischio di aborto nelle donne con adenomiosi.

L'adenomiosi può essere asintomatica, in altri casi i sintomi possono essere simili a quelli dell'endometriosi per la presenza di dolore pelvico (dolore mestruale, dolore nei rapporti, dolore pelvico cronico) o simili a quelli di altre patologie dell'utero come la fibromatosi: sanguinamento uterino anomalo (perdite di sangue dalla vagina tra un ciclo e l'altro), mestruazioni abbondanti, senso di peso, mal di schiena, stanchezza cronica.

La diagnosi definitiva di adenomiosi, come quella dell'endometriosi, è possibile solo con l'esame istologico (ottenendo quindi una ampia biopsia dell'utero o meglio ancora l'utero stesso in caso di asportazione dell'utero), ma ciò non significa che tutte le donne con adenomiosi debbano essere operate.

La moderna ecografia transvaginale e la risonanza magnetica consentono infatti di porre un indirizzo diagnostico piuttosto attendibile guidando il medico verso una terapia mirata all'adenomiosi, che spesso è molto diversa da quella adatta alla fibromatosi.

Trattamento dell'adenomiosi

Mentre in caso di fibromatosi (presenza di miomi uterini), è quasi sempre proponibile un intervento chirurgico di asportazione dei miomi stessi (può variare la modalità di esecuzione in base alle dimensioni), non sempre l'adenomiosi è asportabile chirurgicamente, risultando nella maggior parte dei casi parte integrante delle pareti dell'utero. Nelle donne che desiderano programmare una gravidanza, va quindi proposto un trattamento conservativo che può essere medico o chirurgico. Nelle donne con una certa storia clinica (es. resistenza a terapie mediche, multipli interventi chirurgici non efficaci) e che abbiano espletato il loro desiderio di maternità, può essere invece proposta l'asportazione dell'utero (isterectomia) nello stesso intervento dell'asportazione dell'endometriosi.

Le terapie mediche utilizzate per dolore legato all'adenomiosi sono simili a quelle per endometriosi, cioè pillole, iniezioni o dispositivi locali a base di farmaci ormonali o simil-ormonali.

In alcuni casi, in particolare nell'adenomiosi focale, possono essere eseguiti dei trattamenti chirurgici con escissione (asportazione della nodulazione, della cisti o della parte di adenomiosi diffusa). La superficie dell'utero con adenomiosi, in particolare con adenomiosi diffusa, può essere trattata con laser Argon. Uno dei trattamenti chirurgici di ultima generazione proposti per l'adenomiosi, che può essere eseguito presso la nostra struttura, è la **termoablazione con radiofrequenza (RFA)**, inizialmente utilizzata con successo per la terapia dei fibromi uterini.

Tale trattamento può essere eseguito solo in casi selezionati (adenomiosi focale profonda), quindi non è proponibile a tutte le donne con adenomiosi ed è importante una selezione preoperatoria basata su di una corretta diagnosi ecografica.

La tecnica di termoablazione si basa sull'inserimento sotto visione laparoscopica di un ago all'interno della zona colpita da adenomiosi uterina. Tale ago è in grado di aumentare la temperatura del tessuto da trattare con precisione per un tempo di pochi minuti. Il danno termico prodotto determina una

graduale trasformazione dell'adenomiosi in tessuto cicatriziale inerte dal punto di vista biologico. I controlli eseguiti sulle pazienti trattate ci hanno permesso di osservare a 12 mesi una riduzione del 65% del volume dell'adenomiosi trattata e un riduzione della dismenorrea (dolore mestruale) del 71% rispetto a prima del trattamento. Come tutte le tecniche che comportino una cauterizzazione o un surriscaldamento dei tessuti ed un successivo loro rimaneggiamento cicatriziale, anche la termoablazione con radiofrequenza ed i suoi processi di cicatrizzazione e fibrosi comportano un certo rischio di danneggiare tessuti sani.

Nel caso particolare dell'utero, la complicanza che può verificarsi è un danno all'endometrio (la parte ghiandola dell'organo che determina il ciclo mestruale e su cui si impianta l'embrione), che si manifesta con la cosiddetta Sindrome di Asherman. Tale condizione può determinare uno spettro di sintomi che vanno dal ciclo scarso all'assenza completa del ciclo (amenorrea). Tale ultima condizione può essere un risultato desiderabile in pazienti che si sottopongono alla procedura per cicli abbondanti e debilitanti, ma una condizione talvolta irrimediabile per pazienti desiderose di una gravidanza. Va precisato che l'assenza di mestruazione legata alla sindrome di Asherman non ha nulla a che vedere con la menopausa (che rappresenta invece un esaurimento dell'attività ormonale ovarica che porta anche all'assenza di mestruazioni).

La percentuale di pazienti che possono sviluppare una sindrome di Asherman dopo una termoablazione a radiofrequenza varia dal 3 al 10% e dipende molto dalla storia personale di ogni singola paziente (essere state sottoposte già ad interventi sull'utero come dei raschiamenti aumenta molto il rischio), dall'età della stessa ed alle caratteristiche dell'adenomiosi trattata. A tal fine risulta quindi fondamentale il criterio di selezione delle pazienti adatte al trattamento, che non può essere proposto a tutte proprio perché a volte i benefici ottenibili sono meno dei rischi potenziali.

In tutti i casi in cui l'endometriosi ("esterna") sia associata all'adenomiosi uterina, bisogna tener presente che una certa componente di dolore pelvico può residuare dopo l'intervento, proprio perché l'adenomiosi, seppur ridotta in volume dai trattamenti sopracitati, non può mai essere radicalmente asportata e tende a recidivare.

La terapia dell'adenomiosi presenta una vera sfida, è una condizione che è tuttora tema di numerose ricerche per conoscere meglio la sua influenza sulla fertilità in base all'estensione della malattia e alle altre condizioni cliniche, con tentativi di trovare trattamenti sempre più innovativi per ridurre la sintomatologia, conservando allo stesso tempo l'utero. La scelta di un eventuale trattamento chirurgico non demolitivo (che conservi cioè l'utero trattando le aree malate) viene presa dopo adeguata valutazione dell'estensione della malattia e degli eventuali possibili rischi legati sia alla presenza stessa di adenomiosi che alla presenza di cicatrici postoperatorie sull'utero in seguito al trattamento. *La presenza di una cicatrice postoperatoria sull'utero può causare la rottura dell'utero in gravidanza, condizione estremamente rara, ma molto grave; alcuni casi di rottura d'utero sono stati riportati comunque anche in donne con adenomiosi uterina non operata. Dopo l'intervento sull'utero può essere indicato un periodo (di solito di 6-8 mesi) in cui si sconsigliano le gravidanze per permettere una adeguata cicatrizzazione dell'utero.*

OPZIONI DI TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI

A fronte di una diagnosi di endometriosi, vi sono quattro possibili strade:

- **Condotta di Attesa** (nessuna terapia né medica né chirurgica) con controlli periodici. Può essere proposta a pazienti asintomatiche, senza evidenza di localizzazioni con rischio di danno d'organo, senza cisti ovariche in crescita e senza desiderio di prole.
- **Terapia Medica** (vedi oltre).
- **Terapia Chirurgica** (vedi oltre).
- **Procreazione Medicalmente Assistita** (può essere la prima scelta in un determinato sottogruppo di pazienti che ricercano gravidanza senza successo).

Accanto a tali strategie, occorre sempre affiancare corretti stili di vita che si giovano senza dubbio di una adeguata alimentazione ed attività fisica.

Un approccio “patient-centered” ed orientato ad obiettivi condivisi rappresenta il cardine nella valutazione delle opzioni di trattamento nel percorso di gestione della paziente affetta da endometriosi.

Nella scelta del trattamento viene presa in considerazione altresì l'età della donna, il relativo potenziale di fertilità, la storia clinica e sintomatologia. È importante che la donna sia coinvolta ed informata su tutte le possibili strategie di trattamento e di cura in modo da essere in grado, con il supporto del medico curante, di compiere una scelta consapevole.

TERAPIA MEDICA

può consistere in:

- *analoghi del GnRH* (induzione di menopausa farmacologica temporanea);
- *pillola estroprogestinica o terapia progestinica* in regime continuativo o con pausa;
- *antiinfiammatori e antidolorifici*.

Nei casi di **cisti endometrioidiche** sulle ovaie, gli obiettivi della terapia medica sono:

- controllo della lesione ovarica prima od in alternativa all'intervento chirurgico;
- riduzione del rischio di recidiva della lesione ovarica dopo interventi chirurgico;
- controllo del dolore.

Nell'endometriosi profonda, il trattamento medico ha un ruolo nel controllo del dolore e nell'evitare la progressione delle lesioni. Alcuni studi hanno valutato con un second-look chirurgico (osservazione in laparoscopia a distanza di mesi dal primo intervento) l'evolvere della lesione endometrioidica superficiale e profonda dopo trattamento medico ed è stata osservata una diminuzione nel volume di noduli a livello pelvico con la terapia medica, tuttavia non una riduzione della fibrosi (cicatizzazione patologica) associata. Secondo gli studi riportati in letteratura su larghe casistiche, la terapia medica (sia essa sotto forma di analoghi del GnRH, terapia progestinica o pillola estroprogestinica) è efficace nel trattamento del **dolore associato all'endometriosi** nella maggioranza dei casi.

È importante essere a conoscenza del fatto che la terapia medica non fa scomparire la malattia ma la cura: alla sospensione della terapia i dolori possono ricomparire. Infatti, all'interruzione della terapia medica la ripresa del normale ciclo ovarico ed endometriale è associata con un annullamento dei benefici in termini di controllo del dolore e una progressione della malattia.

Gli **effetti collaterali e avversi**, seppur rari, legati all'uso di pillola contraccettiva variano da nausea ed emicrania sino all'embolia polmonare (rischio aumentato fino a 10 volte rispetto ad una donna che non usa contraccettivi orali), mentre nella terapia con analoghi del GnRH, specie se protratta oltre i 6 mesi, includono i comuni sintomi menopausali (vampate di calore etc.) nonché il rischio di osteoporosi.

I **vantaggi** derivano senz'altro nella possibilità di evitare i rischi (alcuni dei quali gravi) connessi alla chirurgia e di garantire un periodo libero da sintomi anche molto lungo alla donna con endometriosi. Non si esclude comunque la possibilità ricorrere a eventuale terapia chirurgica in caso di fallimento della terapia medica o comparsa di effetti collaterali della terapia medica stessa.

Sicuramente va considerata come una terapia a lungo termine, da eseguire per anni (a volte sino all'età della menopausa), ed interrompere solo in caso di ricerca di una gravidanza (si tratta ovviamente di una terapia contraccettiva che non viene prescritta qualora ci sia un desiderio immediato di prole).

La terapia del dolore utilizza un largo spettro di farmaci (dagli antinfiammatori non steroidei più comuni a farmaci usati generalmente per disfunzioni neurologiche) che agiscono “a valle” del meccanismo, quindi non può essere catalogata come “etiologica” (che cura o per lo meno tiene a bada la malattia) ma piuttosto come una “palliazione”.

Ciò nonostante può risultare un presidio utilissimo in combinazione con la terapia ormonale o dopo interventi chirurgici ad alta complessità, inserito in un percorso riabilitativo e di guarigione.

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'ENDOMETRIOSI: INDICAZIONI E RISCHI

INDICAZIONI

La chirurgia per endometriosi risulta indispensabile o per lo meno fortemente consigliata dal medico in presenza di:

- 1) ***stenosi (restringimento) degli ureteri con rischio di sofferenza renale e rischio, a lungo termine, di perdere la funzionalità di un rene. In tali situazioni l'intervento chirurgico è indicato, anche in assenza di sintomatologia dolorosa, al fine di evitare la nefrectomia (asportazione del rene).***
- 2) ***stenosi intestinale a livello del retto-sigma: quando il restringimento supera il 60% il rischio di occlusione è alto; quando supera l'80-90% il rischio di occlusione è altissimo. In alcuni casi, condizioni di stenosi intestinale non occlusiva possono essere asintomatiche ed essere seguite nel tempo con controlli periodici e terapie mediche, soprassedendo ad intervento chirurgico immediato.***
- 3) ***cisti ovarica, con caratteri sospetti per tumore maligno: in tali pazienti l'eradicazione dell'endometriosi può essere parte di un intervento di stadiazione/riduzione del tumore concomitante che si rende necessario per allungare l'aspettativa di vita della donna.***

In tutti gli altri casi (vedi oltre), l'indicazione alla terapia chirurgica va personalizzata sulla singola paziente in base alla storia della stessa, all'efficacia/controindicazioni/fallimento della terapia medica, al desiderio di prole, all'età, ai precedenti eventuali tentativi di concepimento spontaneo e/o assistito.

L'approccio laparoscopico all'endometriosi è ormai universalmente accettato come "Gold Standard" (trattamento di scelta) e può essere suddiviso in due categorie:

1. **l'asportazione incompleta** (non radicale) della malattia (vedi sotto) o
2. **l'asportazione completa** (radicale) della malattia (vedi sotto)

L'intervento potrà essere praticato con la metodica mini-invasiva (video-laparoscopia): gonfiato l'addome con gas ed applicati dei tubicini attraverso la parete addominale, si eseguono le manovre necessarie per mezzo di sottili strumenti e sotto il controllo di una micro-telecamera. Tale metodica offre vari vantaggi: ferite molto piccole, minimo dolore post-operatorio, rapida ripresa delle abituali funzioni e capacità. L'intervento viene eseguito in anestesia generale, procedura per la quale riceverà informazioni direttamente dal medico anestesista.

Ci sarà la necessità di applicare una sonda per infusioni venose, un catetere vescicale, un sondino nasogastrico. La durata dell'intervento varia in rapporto all'impegno della regione anatomica, potendo talvolta richiedere alcune ore. Al termine dell'intervento potrà essere posizionato un tubo di drenaggio addominale che verrà rimosso dopo pochi giorni. Può rendersi necessario nel post-operatorio un periodo variabile (solitamente la notte successiva all'intervento) di ricovero nell'Unità di Terapia Intensiva.

Potranno essere indispensabili trasfusioni di sangue, per cui Le verrà richiesto un consenso generico per trasfusione in caso fosse necessario durante l'anestesia. Se la necessità di trasfusione si verificasse nei giorni successivi all'intervento, verrà discussa al letto della paziente.

La nutrizione post-operatoria viene effettuata con delle fleboclisi a contenuto calorico. L'alimentazione per bocca verrà ripresa il prima possibile, ma gradualmente, a seconda del tipo di intervento subito.

RISCHI

I rischi correlati agli interventi chirurgici possono essere definiti come “generici” o direttamente correlati alla chirurgia.

- **Rischi direttamente correlati alla chirurgia**

Tali rischi sono generalmente legati alle prime fasi di tutti gli interventi, ossia:

Introduzione degli strumenti laparoscopici

Durante queste manovre si possono determinare:

Rischi legati alla tecnica laparoscopica (introduzione degli strumenti laparoscopici, uso di CO₂, presenza di piccole incisioni sulla parete addominale).

Lesione di un grosso vaso arterioso o venoso (rarissimo <1/1000).

Lesione intestinale e conseguente peritonite (rarissimo <1/1000).

Embolia gassosa (passaggio di bolle di CO₂ nel circolo sanguigno, rarissimo <1/1000).

Enfisema parietale - insufflazione di gas nello spessore della parete addominale. Provoca fastidi più che veri e propri rischi (molto basso <1%).

Pneumotorace - inoculazione di gas in cavità toracica (evento eccezionale).

Ernie da incisione (ansa intestinale o omento-tessuto grasso addominale che si inserisce nei primi giorni dopo l'intervento all'interno dell'incisione addominale di laparoscopia causando dolore, il trattamento è chirurgico) - generalmente il rischio riguarda le incisioni di diametro superiore ai 10mm per cui si eseguono delle manovre di prevenzione posizionando il punto di rinforzo alla fine dell'intervento. Possono però accadere sporadicamente anche nelle incisioni anche di 5 mm. Fattori predisponenti sono l'obesità, presenza di tosse cronica, precedenti episodi di ernia.

Parestesie/ipoestesi cutanee: sono sensazioni soggettive di “gamba addormentata, informicolata, insensibile”, riferite da alcune pazienti (dal 5 al 10% delle casistiche riportate in letteratura). Sono da ricondurre al percorso di alcuni nervi che riportano la sensibilità della coscia e dell'inguine, e che “incrocia” il percorso dei trocar (i tubicini che si usano per introdurre gli strumenti laparoscopici laterali), “addormentando” o in casi più rari lesionando le fibre nervose. Tra le altre cause di parestesie/ipoestesi c'è anche la posizione stessa sul letto operatorio, che di necessità è forzata per diverse ore, nonché l'ipotermia (la bassa temperatura corporea indotta dall'anestesia). Si tratta per lo più di deficit recuperabili, soggetti ad una guarigione spontanea entro 3 mesi dall'operazione.

Rischi collegati alla lisi di aderenze

La rimozione di aderenze, presenti quasi sempre nell'endometriosi ed in misura maggiore se si è state sottoposte ad interventi in precedenza, può comportare rischi variabili a seconda della severità del quadro di aderenze:

Emorragia intra o post-operatoria con necessità di trasfusione (molto basso <1%).

Lesione intestinale con peritonite (molto basso <1%).

Lesione ureterale (molto basso <1%).

Lesione vescicale (basso 1%).

- **Rischi generici**

I rischi “generici”, correlati a tutti gli interventi eseguiti in laparoscopia possono consistere in rischi infettivi (fino al 6% circa), emorragici (fino all'1% circa), trombotici, tra cui l'embolia polmonare (fino al 7% circa), anestesiolgici (fino al 5% circa), che a loro volta possono comportare delle complicanze specifiche.

Ciascuna delle complicanze “generiche” può verificarsi in percentuale maggiore in pazienti con concomitanti fattori di rischio (es. obesità, deperimento, diabete mellito, ipertensione, coagulopatie, multipli interventi pregressi, infezioni in atto, immunodepressione). Sono stati riportati rarissimi casi di morte causata direttamente dall'introduzione degli strumenti laparoscopici (< 0,05%).

TIPOLOGIE DI INTERVENTO PER ENDOMETRIOSI

1 - ASPORTAZIONE INCOMPLETA DELL'ENDOMETRIOSI

(chirurgia non radicale)

Consiste nella asportazione di parte della malattia lasciando l'endometriosi in alcune sedi (ad esempio intestino o diaframma). Tale evenienza può verificarsi quando non vi era una diagnosi preoperatoria di tali localizzazioni (falsi negativi agli esami diagnostici) e di conseguenza nessun assenso a tali procedure dato dalla paziente. Altre condizioni in cui può verificarsi l'asportazione incompleta può essere quando la paziente, seppur consapevole della loro presenza, non accetta i rischi specifici correlati alla rimozione di quelle localizzazioni o quando in sede di intervento il chirurgo giudichi troppo alti per la paziente i rischi correlati ad una asportazione della specifica localizzazione. Seppur ovviamente minori, i rischi correlati all'intervento incompleto non sono nulli e sono correlati ad ogni singola procedura chirurgica che viene eseguita (vedi sotto).

2 - ASPORTAZIONE COMPLETA DELL'ENDOMETRIOSI

(chirurgia radicale)

Consiste nell'asportazione di **tutte** le localizzazioni della malattia al fine di eseguire un trattamento che la radicalizzi (nessun residuo macroscopicamente visibile a fine intervento).

I benefici della asportazione radicale della malattia possono essere visibili o quantificabili, dopo un adeguato periodo di convalescenza ed eventuale integrazione con terapie mediche e/o riabilitative su:

- **Dolore**, in percentuale variabile in relazione alla gravità del quadro trattato, alla storia chirurgica e clinica della paziente, alle successive terapie.
- **Infertilità**, in percentuale variabile in relazione alla gravità del quadro trattato, all'età della paziente, ad altri fattori concomitanti (es. tubarico e maschile) alla storia chirurgica e clinica della paziente, alle successive terapie.
- **Ripresa della funzionalità di un organo**, in percentuale pressoché totale quando si parla di intestino o uretere con stenosi, con i dovuti accorgimenti e percorsi riabilitativi e controlli post operatori.

Di seguito elencheremo tutte le procedure che possono essere richieste durante l'intervento di eradicazione di endometriosi, e gli organi interessati. Spesso si tratta di una malattia “multiviscerale” ossia che colpisce molti organi e molti compartimenti, per cui bisognerà agire su più fronti e quindi i benefici così come i rischi della procedura risultano essere una complessa equazione risultante da ciascun compartimento trattato, dagli interventi precedentemente subiti e dalla compromissione delle strutture anatomiche determinata dalla malattia e, fattore altrettanto fondamentale, dai processi di cicatrizzazione e risoluzione, che sono diversi in ciascuna delle pazienti.

L'escissione chirurgica completa delle lesioni endometriosiche rappresenta la via di scelta per ottenere una riduzione della sintomatologia, nel tentativo di migliorare la qualità di vita. L'escissione dell'endometriosi profonda richiede l'apertura del retroperitoneo (lo spazio tra le ossa del bacino ed il peritoneo, nel quale sono contenute fondamentali strutture quali vasi, nervi e linfonodi) con la necessità di isolare gli ureteri e sviluppare piani anatomici complessi. Inoltre, l'endometriosi profonda può coesistere in diversi organi e per garantire una totale eradicazione della malattia è spesso necessario un approccio chirurgico multidisciplinare, con la collaborazione dei chirurghi generali e degli urologi o dei chirurghi vascolari.

Sedi e trattamento chirurgico

L'endometriosi ovarica: le cisti endometriosiche sulle ovaie possono richiedere l'asportazione chirurgica, in particolare se sono di notevoli dimensioni, se il trattamento medico non comporta miglioramento della sintomatologia dolorosa o in alcuni casi d'infertilità associata all'endometriosi. L'indicazione assoluta all'asportazione chirurgica vi è solo quando è necessaria una verifica istologica della natura della cisti con caratteristiche ecografiche sospette per tumore maligno, *che può capitare tra lo 0,7 ed il 12,4% dei casi.*

La chirurgia dell'endometriosi ovarica dà dei benefici sul dolore e sulla fertilità, però le complicanze postoperatorie riportate in letteratura scientifica non sono da sottovalutare. L'asportazione chirurgica della cisti può comportare una riduzione della riserva ovarica, cioè della capacità funzionale dell'ovaio, che di per sé si riduce progressivamente con l'età, ma in questi casi questa riduzione può essere accelerata. Sembra anche che la presenza di endometriosi di per sé possa già *a priori* ridurre la riserva ovarica, anche senza chirurgia.

Dopo intervento chirurgico, in particolare nelle pazienti operate per cisti voluminose, bilaterali o con interventi ripetuti sulle ovaie, può essere più difficile ottenere una ovulazione, anche con la stimolazione farmacologica. Quando la riserva ovarica è già compromessa, per età o per pregressa chirurgia, l'intervento è associato a maggior rischio della sua riduzione.

È stato riportato che nei casi di endometriosi ovarica, può verificarsi, come conseguenza dell'intervento chirurgico, una menopausa precoce nel 0.9% dei casi. Tale evenienza è più frequente dopo la chirurgia di cisti endometriosiche bilaterali, con l'incidenza fino al 2,5%.

Anche nelle pazienti senza cisti endometriosiche, dopo una chirurgia per endometriosi, può verificarsi la menopausa precoce, nell'1.8% dei casi.

Nonostante l'asportazione chirurgica, le cisti endometriosiche sono caratterizzate da un alto tasso di recidiva.

Dopo intervento per cisti endometriosiche si consiglia una terapia ormonale (estroprogestinica) per ridurre il rischio di recidiva ovarica, ossia che si riformi una cisti e che sia richiesto un nuovo intervento, con conseguente ulteriore riduzione del patrimonio dei follicoli ovarici. È stato riportato il tasso di recidiva di endometrioma significativamente più basso nelle pazienti trattate con estroprogestinici dopo intervento, sia in regime ciclico, cioè 21 giorni di pillola e 7 di pausa (14.7%) che continua, cioè senza mai sospendere la pillola (8.2%), rispetto alle pazienti non trattate (29%), senza evidenziare differenze significative tra il regime in continua e quello ciclico.

Anche il trattamento a base del solo progestinico riduce il tasso di recidiva dopo l'intervento chirurgico per endometriosi ovarica ed è stato riportato significativamente inferiore rispetto alle pazienti di controllo non trattate a distanza di cinque anni (4% vs 69%) suggerendo il farmaco come alternativa nella prevenzione delle recidive sull'ovaio.

Endometriosi del compartimento posteriore (legamenti utero-sacrali, setto retto-vaginale, Douglas, noduli vaginali, parametri): il trattamento chirurgico dei noduli di endometriosi profonda posteriore senza infiltrazione intestinale **impone** l'isolamento bilaterale degli ureteri in modo da rendere sempre evidente il loro decorso durante l'asportazione del nodulo stesso ed eventualmente la loro liberazione da aderenze/endometriosi. Il nodulo viene isolato dalla parete posteriore dell'utero e dalla parete anteriore dell'intestino. Se interessata dalla malattia endometriosica, la parete vaginale posteriore può essere resecata e quindi suturata, motivo per cui si rende necessaria l'astensione dai rapporti sessuali vaginali per almeno due mesi in modo da permettere una corretta cicatrizzazione ed evitare riaperture (deiscenze) della sutura. Nel nostro centro, in questi casi (sutura vaginale o indicazioni specifiche da parte dell'equipe), suggeriamo il successivo espletamento del parto, per via operativa (taglio cesareo).

L'asportazione dei parametri (parametrectomia), mono o bilaterale, comporta sempre l'isolamento ureterale (ureterolisi), perché gli ureteri stessi sono nella maggior parte dei casi avvolti da un "manicotto" di malattia. Tale ureterolisi può essere più o meno estesa ed aumentare il rischio di fistole (perforazioni) o stenosi (restringimenti) dell'uretere (vedi oltre).

Il parametrio stesso è una "spugna" di vasi sanguigni, che diventa ispessita quando il tessuto endometrioso richiede e richiama afflusso di sangue (neoangiogenesi). In alcuni casi si rende quindi necessaria, al fine di asportare tutta la malattia, la chiusura di vasi sanguigni tra i quali l'arteria uterina stessa o le sue collaterali. Se tuttavia non vengono inficiati gli altri circoli vascolari dell'utero, non sono provate conseguenze a lungo termine sull'irrorazione del viscere.

Il parametrio è inoltre la centralina nervosa delle fibre dirette specialmente alla vescica, alla vagina ed al retto. Una sua asportazione parziale o totale aumenta di conseguenza il rischio di disfunzioni neurologiche per tali visceri (vedi oltre).

L'endometriosi intestinale può essere trattata con una terapia chirurgica modulata sulla profondità ed all'estensione della malattia, con resezioni che possono essere superficiali (tecnica di nodulectomia o di "shaving" (rasatura) del nodulo), a tutto spessore di una porzione a semiluna di 2cm della parete anteriore dell'intestino (resezione discoide) o con interventi di asportazione di un tratto di intestino (resezione intestinale segmentaria).

Le diverse modalità di intervento vengono valutate e scelte sulla base:

- 1) della sintomatologia e della qualità di vita della paziente,
- 2) della grandezza e della profondità della lesione,
- 3) dal numero di interventi precedentemente eseguiti,
- 4) della presenza di stenosi (restringimento) intestinale o di lesioni multiple a distanza le une dalle altre,
- 5) dalla mancata risposta al trattamento ormonale.

La scelta definitiva della procedura chirurgica viene però eseguita in corso di intervento dopo l'osservazione diretta del quadro e la valutazione collegiale (assieme al chirurgo generale) dei possibili rischi e dei benefici di ciascuna procedura eseguibile.

Nei casi in cui è necessaria la resezione intestinale, la tecnica operatoria consiste negli stessi passaggi sopra descritti (enucleazione delle cisti, isolamento degli ureteri, apertura degli spazi e del setto retto-vaginale, escissione del nodulo posteriore, resezione e sutura vaginale). In più, si esegue la sezione dell'intestino al di sotto del tratto coinvolto e, con una piccola incisione di pochi centimetri della parete addominale, si porta il tratto patologico dell'intestino al di fuori dell'addome e lo si reseca. I due monconi intestinali vengono poi risaldati mediante suturatrici meccaniche. Al termine, la sutura intestinale potrà essere protetta per un periodo variabile tra uno e tre mesi da una ileostomia (derivazione esterna delle feci, comunemente chiamata "sacchetto") a seconda della gravità dell'infiltrazione intestinale, alla presenza contemporanea di altre suture (vaginali e ureterali in particolare), alla distanza dall'ano dell'anastomosi. Questi ultimi tempi sono svolti dal chirurgo generale (vedi ulteriori dettagli sul consenso del chirurgo generale).

Nella **nostra casistica** la percentuale di ileostomie dopo resezioni intestinali segmentarie è del 20% dei casi, variando dal 6% al 100% (in quest'ultimo caso quando viene anche eseguito un reimpianto ureterale).

Le complicanze della chirurgia intestinale per endometriosi

A seguito di una resezione segmentaria, nel 3% circa dei casi si può manifestare una deiscenza (mancata tenuta) dell'anastomosi intestinale. Tale complicanza è imprevedibile e può essere determinata da un cedimento o da una infezione della sutura intestinale, con conseguente peritonite e necessità di ritornare in sala operatoria d'urgenza (in laparoscopia o in laparotomia ossia con un taglio sulla pancia

se le condizioni sono critiche) per drenare l'infezione, ed eseguire una *ileostomia* o *colostomia temporanea* (abboccamento del moncone intestinale alla parete addominale) per permettere la riparazione del tessuto danneggiato e quindi un successivo intervento definitivo di ricanalizzazione intestinale dopo un periodo di alcuni mesi.

Altre complicanze riportate dopo resezione di retto-sigma sono: nel 5,5% dei casi una *stenosi severa* (restringimento a seguito dell'eccessiva cicatrizzazione) dell'anastomosi (cucitura dei due tratti dell'intestino sano dopo resezione), nell'1% dei casi un *occlusione intestinale*, e nell'1.1% una *fistola retto-vaginale* (una comunicazione tra retto e vagina), nel 2% dei casi un *emorragia* dalla sutura anastomotica.

La stenosi dell'anastomosi, così come il sanguinamento della stessa sono quasi sempre risolvibili per via endoscopica (rettosigmoidoscopia) mentre le altre complicanze possono richiedere uno o più successivi reinterventi.

Tali complicanze sono sicuramente meno rappresentate quando si esegue una resezione discoide (resezione a tutto spessore di una porzione a semiluna di 2 cm della parete anteriore dell'intestino), che però comporta un rischio di emorragia dalla sutura di circa il 10% e di perforazione dell'1% circa.

Quando si esegue uno "shaving" (rasatura superficiale del piccolo tratto di intestino interessato), il rischio di perforazione non è annullato ma sicuramente stimabile al di sotto dell'1%, ma le complicanze neurologiche (vedi oltre) possono essere simili a quelle di una resezione segmentaria se l'aggressività "laterale" (diffusione ai parametri) della malattia è simile.

Complicanze neurologiche del trattamento chirurgico dell'endometriosi profonda: durante procedure chirurgiche complesse per l'endometriosi profonda (*specie con resezione segmentaria e parametrectomia*), a causa della loro infiltrazione, non è sempre possibile salvare alcune fibre nervose (le cui diramazioni giungono ad innervare la vescica, il retto e la vagina e sono responsabili delle loro funzionalità) ed evitarne una loro sezione. A ciò si aggiunge che l'intervento chirurgico spesso si sovrappone a deficit neurologici pre-esistenti legati a precedenti chirurgie ed alla persistenza stessa della patologia che per lungo tempo le ha infiltrate. Diversi studi in letteratura dimostrano come la funzione vescicale possa già essere gravemente compromessa in donne con endometriosi profonda mai operate. L'endometriosi è infatti una patologia "neurotropica" ossia ha una alta affinità per le fibre nervose che tende ad infiltrare con grande facilità.

Più interventi si sono subiti in precedenza e più è aggressiva la malattia sulle strutture pelviche, più è alto il rischio di deficit neurologici post-operatori.

La complicanza nervosa più frequente di questi interventi risulta essere la *ritenzione urinaria dopo chirurgia* che si verifica, secondo i dati riportati nella letteratura, e nella nostra esperienza, nell'1.4-29.2% dei casi in relazione alla radicalità dell'intervento.

Lo spettro delle disfunzioni vescicali dopo chirurgia radicale per endometriosi può oscillare da una alterata sensazione di riempimento (la paziente non percepisce correttamente se la vescica è piena o vuota, ma la riesce a svuotare), ad una assenza parziale o completa dello stimolo (la paziente non riesce a capire se la vescica è piena o vuota, la riesce a svuotare con l'utilizzo dei muscoli addominali, il cosiddetto "torchio") ad una assenza completa della contrazione della vescica (la paziente non la riesce nemmeno a svuotare con l'utilizzo del torchio).

Tali disfunzioni rendono necessaria l'esecuzione autocateterismo (inserimento di un catetere in vescica ogni 3-4 ore al fine di svuotarla) durante il ricovero o anche a domicilio. Nella nostra esperienza, il tempo medio di ripresa della minzione spontanea nelle pazienti dimesse con necessità di autocateterismo a domicilio è di circa 18 giorni, con un intervallo variabile tra i 9 e i 45 giorni.

Tuttavia vi sono rari casi in cui non si assiste ad una ripresa della funzionalità vescicale (<10%): queste pazienti dovranno sottoporsi ad *autocateterismo permanente, riabilitazione del pavimento pelvico* o,

in ultima istanza, a *neuromodulazione sacrale* (impianto di un elettrostimolatore o pacemaker ai fini di ottenere un corretto svuotamento vescicale) in una percentuale al di sotto del 10% delle donne con disfunzione vescicale.

In caso di disfunzioni neurologiche post-operatorie, moderate o severe, è fondamentale la tempistica con cui si iniziano le procedure di ginnastica del perineo (fisioterapia). Tali presidi sono finalizzati ad avere una capacità di svuotamento vescicale che non comporti la necessità di spingere (usare il torchio addominale). L'assenza di un'adeguata riabilitazione, una scorretta modalità di svuotare la vescica, l'uso eccessivo e protratto nel tempo del torchio addominale possono portare nell'arco di mesi o di anni ad un'incontinenza vescicale (incapacità di tenere le urine con o senza sforzo).

Per quanto riguarda le funzioni rettali, l'intervento di asportazione radicale di endometriosi con ampie resezioni di retto può determinare, nei mesi successivi all'intervento, alterazioni dell'alvo con periodi di stipsi e diarrea. Un danno all'innervazione può determinare *stipsi cronica*, nonché *deficit sensoriali*. Analogamente a quella vescicale, la disfunzione rettale può variare da una stipsi cronica (fino al 30% dei casi), ad una necessità di "spingere" per evacuare (fino al 10% dei casi), con l'ausilio ad esempio di sgabelli per ottenere una posizione di ponzamento più fisiologica (*stooling*) fino all'utilizzo dei muscoli addominali (torchio) per svuotare il retto o addirittura dello svuotamento manuale attraverso l'inserimento di un dito in vagina o nel retto.

In una percentuale sino al 10% dei casi si può sviluppare invece una diarrea cronica, una incapacità di distinguere feci dall'aria, una defecazione frazionata (ripetute evacuazioni nel corso della giornata per espellere le feci) o una incontinenza fecale (*soiling*).

In una percentuale al di sotto del 10% si assiste ad un mancato recupero della funzionalità rettale con incapacità di evacuare se non con totale incapacità di evacuare se non con aiuti meccanici. Tali casi, analogamente a quanto accade per la vescica, sono candidati ad una neuromodulazione sacrale (impianto di un elettrostimolatore nei nervi sacrali al fine di inviare gli stimoli per lo svuotamento e la continenza al retto ed alla vescica).

Come precedentemente detto, la "centralina" dell'innervazione degli organi pelvici è comune ad utero, vagina, retto e vescica. Di conseguenza, a causa di infiltrazioni massive di noduli endometriocici che raggiungono tale "centralina" (tecnicamente il plesso pelvico),

o di interventi volti ad asportare tali noduli, possono essere riscontrate anche disfunzioni sessuali, che possono condurre ad uno spettro di deficit che va da un dolore durante i rapporti, da una scarsa eccitabilità sessuale, all'incapacità a raggiungere l'orgasmo ed alla secchezza vaginale cronica (1,6-11%).

Tali deficit sessuali si sovrappongono agli esiti cicatriziali dell'intervento che spesso comporta anche la resezione di una parte di vagina infiltrata da endometriosi, di conseguenza la valutazione su tali fattori deve essere obbligatoriamente eseguita dopo almeno 4-6 mesi dall'intervento (il tempo che impiegano i tessuti a cicatrizzare).

Da quanto riportato in letteratura, la possibilità del recupero di una funzione pelvica si verifica entro i primi 18 mesi. In questo intervallo incide molto il ruolo e l'adesione della paziente a procedure riabilitative (fisioterapie, ginnastica perineale, esercizio fisico, cambi di stile di vita, nutrizione, terapie del dolore e terapie ormonali).

La percentuale di *deficit permanenti* (vescicali, rettali o sessuali) riportata in letteratura varia da 1 a 14.7%.

La nostra equipe adotta una tecnica, accettata dalla comunità scientifica internazionale, che mira a risparmiare il più possibile tutta l'innervazione superstite (o sia non ancora infiltrata e danneggiata dalla malattia) degli organi pelvici (tecnica "*nerve-sparing*") ed è denominata "*Metodo Negrar*".

Dopo tecnica *nerve-sparing*, risulta ridotta ma non azzerata l'incidenza di disfunzioni neurologiche post-operatorie. Come già menzionato, questa incidenza risulta comunque legata a danni preesistenti creati dall'infiltrazione endometriocica delle terminazioni nervose e/o da esiti di precedenti chirurgie.

Tale tecnica si è rivelata ugualmente efficace sulla rimozione della malattia ma migliore in termini di recupero delle funzioni vescicali, rettali e sessuali rispetto alla tecnica classica comunemente utilizzata.

L'endometriosi causante sindrome compressiva o infiltrazione dei nervi somatici può essere trattata con l'intervento laparoscopico di neurolisi/decompressione (intervento di liberazione delle strutture nervose infiltrate o compresse dalla malattia) che quando eseguito correttamente e con le dovute competenze neuro anatomiche e neurochirurgiche, si è rivelato in grado di portare alla liberazione dei nervi somatici (come ad esempio i nervi che vanno alla gamba come lo sciatico e l'otturatorio o il pudendo, che innerva il perineo) con completa risoluzione della sintomatologia e sollievo dal dolore a distanza di 6 mesi dall'intervento (dopo le opportune terapie neuro-riabilitative, quando necessarie); la quasi totalità delle pazienti riferisce miglioramenti drastici e/o significativi della qualità di vita.

Trattandosi di strutture estremamente delicate e con tempi di "rigenerazione" e recupero piuttosto lenti, quando si esegue un intervento sulle strutture nervose compresse da endometriosi sono richiesti tempi di recupero completo variabili dai 3 ai 24 mesi. Durante il periodo la complicità più frequentemente riportata nella nostra casistica è la neurite post-operatoria (14% circa di tutti i casi), vale a dire un'inflammatione reattiva del nervo trattato. Si può quindi avvertire addirittura un peggioramento, in tale lasso di tempo, della sintomatologia neurologica. Tale condizione è legata prevalentemente al nervo operato che tende a gonfiarsi (edema) ma tuttavia risolvibile, in tutti i casi, con un'adeguata terapia medica e, se richiesta, con una terapia del dolore mirata associata a percorsi fisioterapici e riabilitativi sovrapponibili a quelli richiesti dopo interventi ortopedici.

L'endometriosi vescicale viene trattata per via laparoscopica attraverso la rimozione degli impianti endometriosisi sulla vescica che possono essere superficiali e quindi richiedere una semplice asportazione degli strati superficiali della vescica (detta shaving) senza particolari conseguenze ma possono anche presentarsi come noduli profondi che infiltrano l'intera parete vescicale fino al suo interno (lume vescicale). In questo caso è necessaria una parziale asportazione della parete della vescica che viene poi riparata con una sutura. La paziente dovrà quindi mantenere posizionato il *catetere vescicale per un periodo variabile dai 7 ai 15 giorni*.

Le complicanze legate alla asportazione dell'endometriosi vescicale sono principalmente infettive (febbre, infezione delle vie urinarie in circa il 9% dei casi). Si possono raramente avere delle piccole perdite di urina dalla sutura vescicale (fino al 2% dei casi) che richiedono la permanenza del catetere in vescica fino a 20 giorni. Complicanza più rara è rappresentata dalla fistola vescico-vaginale (circa 0,2% dei casi).

L'endometriosi ureterale: quando la patologia endometriosisica a carico dell'uretere è nota dalle indagini preoperatorie è necessario posizionare uno *stent ureterale* prima dell'intervento (un piccolo catetere che viene inserito all'interno dell'uretere e che consente di superare eventuali ostacoli al deflusso di urina e drenare il rene ostruito) che verrà rimosso dopo circa due mesi dall'intervento. Nella maggior parte dei casi il coinvolgimento ureterale emerge solo in corso di intervento: risulta quindi fondamentale liberare l'uretere dalle aderenze che lo inglobano e isolare il nodulo di endometriosi che lo avvolge. In corso di intervento chirurgico, raramente si può verificare una *soluzione di continuo* (un foro tecnicamente chiamato *fistola*) della parete ureterale, nel punto maggiormente adeso al nodulo stesso, rendendo necessario l'intervento dell'urologo per posizionare uno stent e riparare quindi la lesione con punti di sutura. Nei casi di ostruzioni ureterali importanti (0.1-0.4%) potrà essere necessario ricorrere ad una resezione segmentaria del tratto interessato ed una anastomosi termino-terminale (riabboccamento dei due monconi residui) oppure una ureterectomia (resezione dell'uretere) con successivo reimpianto ureterale in vescica (abboccamento dell'uretere alla vescica).

Anche se l'uretere non è direttamente coinvolto nel nodulo di malattia, nella maggioranza dei casi è richiesto il suo "isolamento" (messa in sicurezza) durante l'intervento di eradicazione dell'endometriosi profonda. Per eseguire questa manovra spesso è inevitabile privare l'uretere del suo rivestimento (il peritoneo) e di alcuni vasi sanguigni che lo irrorano, esponendolo ad un rischio nel post-operatorio

(entro i primi 30 giorni dall'intervento) di *fistola ureterale* (ossia di un piccolo foro) riscontrata in circa il 2% di tutti gli interventi da noi eseguiti. Se lo stent non risulta efficace nel far "chiudere" la fistola, allora potrebbe rendersi necessario un re-intervento laparoscopico o laparotomico di resezione del tratto di uretere malato e suo reimpianto in vescica. Altre volte, invece, per un edema ("gonfiore") dei tessuti circostanti, o per l'eccessiva cicatrizzazione di una fistola, si può verificare una *stenosi ureterale post-operatoria* (ossia un restringimento nelle settimane successive all'intervento) nel 1,8% dei casi) che richiede a sua volta l'apposizione di uno stent postoperatorio e/o un successivo re-intervento del suo reimpianto in vescica.

Quando la vescica viene suturata durante un intervento di resezione vescicale o reimpianto ureterale in vescica (specie se associate alla rimozione dell'utero), la complicanza urologica più frequente è la fistola vescico-vaginale (ossia una comunicazione tra la vescica e la vagina), riscontrata nell'1% dei casi. In tali casi sarà necessario tenere il catetere urinario per un periodo variabile da 7 a 60 giorni (in accordo con i consulenti urologi) e, se tale misura non risultasse risolutiva, eseguire un re-intervento laparoscopico o laparotomico per correggere la fistola.

Endometriosi delle sedi "poco comuni" o extragenitali

Per l'endometriosi diaframmatica può essere richiesta una semplice coagulazione con laser se i focolai sono superficiali, una pulizia del peritoneo ("stripping") o addirittura una resezione del muscolo se i focolai sono profondi. Nella maggior parte dei casi (80%) il coinvolgimento diaframmatico non richiede la resezione del muscolo ma solo il cosiddetto "stripping". Nella restante percentuale è necessaria una resezione del muscolo diaframmatico e conseguente sutura dello stesso. In questi casi è spesso necessario apporre un drenaggio toracico per circa una settimana e può essere richiesta la collaborazione del chirurgo toracico. Dopo questo tipo di intervento è indispensabile già da subito intraprendere una fisioterapia respiratoria, che verrà organizzata dal nostro personale nei giorni immediatamente successivi. Nella nostra casistica non si sono riscontrate complicanze direttamente legate alla sutura diaframmatica né pneumotoraci post-operatori. Le lesioni sulle cicatrici e quelle inguinali richiedono un'escissione mini-laparotomica (piccolo taglio sulla pancia o sull'inguine) e solo in alcuni casi, in cui il nodulo arriva molto vicino ai grossi vasi che passano dall'inguine e irrorano le gambe (vasi femorali), può essere richiesto anche l'intervento del chirurgo vascolare.

Complicanze infettive post-intervento

Complicanza frequente, in particolare a seguito di interventi complessi come quelli per endometriosi profonda, con coinvolgimento di molti organi e conseguentemente molte suture e "punti deboli", è la *febbre*, spesso dovuta a raccolte di sangue o ascessuali nelle sedi dell'intervento.

La febbre post-operatoria è stata riscontrata nel 4,4% delle nostre pazienti trattate ed il primo approccio per la sua cura è una *antibiotico-terapia* endovenosa prescritta dai consulenti infettivologi, che in media ha una durata variabile dai 7-10 giorni e quindi prolunga la degenza in Ospedale. Solo in rari casi in cui la terapia non risultasse efficace o ove ci fossero ascessi o raccolte molto voluminose, è richiesto un re-intervento per drenare l'ascesso, bonificare l'infiammazione e ricavare del materiale da analizzare in coltura per identificare il batterio responsabile.

Complicanze emorragiche post-intervento

Esiste un rischio di circa il 5% di avere una perdita di sangue intra o peri-operatoria (maggiormente frequente nelle 72 ore immediatamente successive all'operazione), per cui verrà richiesta una terapia con del ferro endovenoso o una trasfusione di sangue da donatore compatibilizzato. Entrambe le terapie vengono discusse con la paziente e somministrate dopo averla informata sui rischi ed i benefici delle stesse.

In alcuni casi (fino al 2%) è necessario un reintervento (che può essere espletato in laparoscopia dagli stessi fori del primo intervento o in rari casi necessita di una laparotomia ossia un taglio sulla pancia) al fine di aspirare il sangue che si accumula in cavità addominale (emoperitoneo) e coagulare i vasi sanguigni che si sono riaperti nelle ore successive all'intervento.

Data _____

Firma (per presa visione) _____

BIBLIOGRAFIA

Articoli Scientifici

Abbott JA.

Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Apr;40:68-81

Abrão MS, Borrelli GM, Clarizia R, Kho RM, Ceccaroni M.

Strategies for Management of Colorectal Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2016 Dec 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27951613.

Alabiso G, Alio L, Arena S, Barbasetti di Prun A, Bergamini V, Berlanda N, Busacca M, Candiani M, Centini G, Di Cello A, Exacoustos C, Fedele L, Fuggetta E, Gabbi L, Geraci E, Imperiale L, Lavarini E, Incandela D, Lazzeri L, Luisi S, Maiorana A, Maneschi F, Mannini L, Mattei A, Muzii L, Pagliardini L, Perandini A, Perelli F, Pinzauti S, Porpora MG, Remorgida V, Leone Roberti Maggiore U, Seracchioli R, Solima E, Somigliana E, Tosti C, Venturella R, Vercellini P, Viganò P, Vignali M, Zannoni L, Zullo F, Zupi E; Endometriosis Treatment Italian Club. Adenomyosis: What the Patient Needs.

J Minim Invasive Gynecol. 2016 May-Jun;23(4):476-88

Ballester M, Belghiti J, Zilberman S, Thomin A, Bonneau C, Bazot M, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Surgical and clinical impact of extraserosal pelvic fascia removal in segmental colorectal resection for endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014 Nov-Dec; 21(6):1041-8. doi: 10.1016/j.jmig.2014.04.018.

PubMed PMID: 24858943.

Ballester M, Dubernard G, Wafo E, Bellon L, Amarenco G, Belghiti J, Daraï E. Evaluation of urinary dysfunction by urodynamic tests, electromyography and quality of life questionnaire before and after surgery for deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Aug;179:135-40. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.041. Epub 2014 Jun 5. PubMed PMID: 24965994.

Ballester M, Chereau E, Dubernard G, Coutant C, Bazot M, Daraï E. Urinary dysfunction after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective randomized trial comparing laparoscopy to open surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Apr;204(4):303.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.11.011. PubMed PMID: 21256472.

Ballester M, Roman H, Mathieu E, Touleimat S, Belghiti J, Daraï E. Prior colorectal surgery for endometriosis-associated infertility improves ICSI-IVF outcomes: results from two expert centres. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Feb 22. pii: S0301-2115(16)30056-2. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.020. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26965272.

Barbara G, Facchin F, Buggio L, Somigliana E, Berlanda N, Kustermann A, Vercellini P. What Is Known and Unknown About the Association Between Endometriosis and Sexual Functioning: A Systematic Review of the Literature.

Reprod Sci. 2017 Dec;24(12):1566-1576.

- Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):389-397. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.024. Review. PubMed PMID: 29566851.
- Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A, Somigliana E, Fedele L. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online*. 2014 Nov;29(5):606-11
- Bonneau C, Zilberman S, Ballester M, Thomin A, Thomassin-Naggara I, Bazot M, Daraï E. Incidence of pre-and postoperative urinary dysfunction associated with deep infiltrating endometriosis: relevance of urodynamic tests and therapeutic implications. *Minerva Ginecol*. 2013 Aug;65(4):385-405. Review. PubMed PMID: 24051939.
- Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD008475. doi: 10.1002/14651858.CD008475.pub2. Review
- Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD002122. doi: 10.1002/14651858.CD002122.pub2. Review
- Mauro Busacca, Massimo Candiani, Vito Chiàntera, Cristofaro De Stefano, Alessandra Di Giovanni, Caterina Exacoustos, Lucia Lazzeri, Stefano Luisi, Mario Malzoni, Salvo Micallef, Fabio Parazzini, Valentino Remorgida, Renato Seracchioli, Flavia Sorbi, Michele Vignali, Errico Zupi, Felice Petragli LINEE GUIDA SULLA DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI, SIGO (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia)
- Busacca M, Vignali M. Endometrioma excision and ovarian reserve: a dangerous relation. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009 Mar-Apr;16(2):142-8. doi: 10.1016/j.jmig.2008.12.013. Review.
- Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, Candiani M. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Aug;195(2):421-5.
- Campo S, Campo V, Benagiano G. Infertility and adenomyosis. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:786132.
- Ceccaroni M, Clarizia R, Tebache L Role of nerve-sparing surgery in deep endometriosis. *JEPD*, 2016
- Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G, Ruffo G. Neuro-anatomy of the posterior parametrium and surgical considerations for a nerve-sparing approach in radical pelvic surgery. *Surg Endosc*. 2013 Nov;27(11):4386-94. doi: 10.1007/s00464-013-3043-z. PubMed PMID: 23783554.
- Ceccaroni M, Roviglione G, Rosenberg P, Pesci A, Clarizia R, Bruni F, Zardini C, Ruffo G, Placci A, Crippa S, Minelli L. Pericardial, pleural and diaphragmatic endometriosis in association with pelvic peritoneal and bowel endometriosis: a case report and review of the literature. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2012 Jun;7(2):122-31. doi: 10.5114/wiitm.2011.26758. PubMed PMID: 23256014; PubMed Central PMCID: PMC3516977.
- Ceccaroni M, Roviglione G, Giampaolino P, Clarizia R, Bruni F, Ruffo G, Patrelli TS, De Placido G, Minelli L. Laparoscopic surgical treatment of diaphragmatic endometriosis: a 7-year single-institution retrospective review. *Surg Endosc*. 2013 Feb;27(2):625-32. doi: 10.1007/s00464-012-2505-z. PubMed PMID: 22955897.
- Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, Minelli L, Ruffo G. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc*. 2012 Jul;26(7):2029-45. doi: 10.1007/s00464-012-2153-3. PubMed PMID: 22278102.

- Ceccaroni M, Clarizia R, Cosma S, Pesci A, Pontrelli G, Minelli L. Cyclic sciatica in a patient with deep monolateral endometriosis infiltrating the right sciatic nerve. *J Spinal Disord Tech.* 2011 Oct;24(7):474-8. doi: 10.1097/BSD.0b013e31820fc53b. PubMed PMID: 21945926.
- Ceccaroni M, Clarizia R, Placci A. Pericardial, pleural, and diaphragmatic endometriosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Nov;140(5):1189-90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.064. PubMed PMID: 20951262.
- Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G, Bruni F, Ruffo G, Peters I, De Placido G, Minelli L. Deep rectal and parametrial infiltrating endometriosis with monolateral pudendal nerve involvement: case report and laparoscopic nerve-sparing approach. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Dec;153(2):227-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.07.032. PubMed PMID: 20727663.
- Ceccaroni M, Pontrelli G, Scioscia M, Ruffo G, Bruni F, Minelli L. Nerve-sparing laparoscopic radical excision of deep endometriosis with rectal and parametrial resection. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010 Jan-Feb;17(1):14-5. doi: 10.1016/j.jmig.2009.03.018. PubMed PMID: 20129328.
- Ceccaroni M, Clarizia R, Alboni C, Ruffo G, Bruni F, Roviglione G, Scioscia M, Peters I, De Placido G, Minelli L. Laparoscopic nerve-sparing transperitoneal approach for endometriosis infiltrating the pelvic wall and somatic nerves: anatomical considerations and surgical technique. *Surg Radiol Anat.* 2010 Jul;32(6):601-4. doi: 10.1007/s00276-010-0624-6. Review. PubMed PMID: 20087591.
- Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod.* 2011 Nov;26(11):3000-7.
- Coccia ME, Rizzello F, Cammilli F, Bracco GL, Scarselli G. Endometriosis and infertility Surgery and ART: An integrated approach for successful management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 May;138(1):54-9.
- Chapron C, Pierre F, Harchaoui Y, Lacroix S, Béguin S, Querleu D, Lansac J, Dubuisson JB. Gastrointestinal injuries during gynaecological laparoscopy. *Hum Reprod.* 1999 Feb;14(2):333-7
- Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, Dubuisson JB. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod.* 1998 Apr;13(4):867-72
- De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet.* 2010 Aug 28;376(9742):730-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4. Review.
- Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Monti G, Leonardi D, Bertoldo V, Facchini C, Raimondo D, Villa G, Seracchioli R. Sexual function in women undergoing surgery for deep infiltrating endometriosis: a comparison with healthy women. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2015 Apr 16.
- Di Donato N, Seracchioli R. How to evaluate adenomyosis in patients affected by endometriosis? *Minim Invasive Surg.* 2014;2014:507230
- Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Monti G, Bertoldo V, Mauloni M, Seracchioli R. Do women with endometriosis have to worry about sex? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Aug;179:69-74.
- Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? *Fertil Steril.* 2017 Dec;108(6):931-942.

Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E, Bazot M, Daraï E. Urinary complications after surgery for posterior deep infiltrating endometriosis are related to the extent of dissection and to uterosacral ligaments resection. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:235–40.

Dubernard G, Rouzier R, Piketty M, Bazot M, Daraï E. [Assessment of the urinary side effects after surgery for deep pelvic endometriosis]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007 Apr;35 Suppl 1:S1-7. French. PubMed PMID: 17682229.

Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, Barlow DH, Jacobson TZ. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 3;(4):CD011031. doi: 10.1002/14651858.CD011031.pub2. Review.

Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014 Mar;29(3):400-12

Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 29;(7):CD004695. doi: 10.1002/14651858.CD004695.pub3. Review

Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Nov;215(5):589

Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan;125(1):79-88.

Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis--prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2005 Aug;20(8):2309-16

Landi S, Ceccaroni M, Perutelli A, Allodi C, Barbieri F, Fiaccavento A, Ruffo G, McVeigh E, Zanolla L, Minelli L. Laparoscopic nerve-sparing complete excision of deep endometriosis: is it feasible? *Hum Reprod*. 2006 Mar;21(3):774-81. PubMed PMID: 16449312.

Landi S, Mereu L, Pontrelli G, Stepniewska A, Romano L, Tateo S, Dorizzi C, Minelli L. The influence of adenomyosis in patients laparoscopically treated for deep endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008 Sep-Oct;15(5):566-70

Li YH, De Vries B, Cooper M, Krishnan S. Bowel and bladder function after resection of deeply infiltrating endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014 Jun;54(3):218-24. doi: 10.1111/ajo.12199. Epub 2014 May 21. PubMed PMID: 24845364.

Mabrouk M, Pesci A, Zorzi C, Grassi T, Clarizia R, Stepniewska A, Scioscia M, Zamboni G, Ceccaroni M. Ovarian Reserve Reduction Due to Unintended Excision of Healthy Ovarian Tissue During Endometrioma Surgery: What is the Risk? Analysis of 170 Cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Nov-Dec;22(6S):S173-S174.

Millochau JC, Abo C, Darwish B, Huet E, Dietrich G, Roman H. Continuous Amenorrhea May Be Insufficient to Stop the Progression of Colorectal Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016 Jul-Aug;23(5):839-42

Minelli L, Ceccaroni M, Ruffo G, Bruni F, Pomini P, Pontrelli G, Rolla M, Scioscia M. Laparoscopic conservative surgery for stage IV symptomatic endometriosis: short-term surgical complications. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1218-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.035. PubMed PMID: 19969292.

Minelli L, Fanfani F, Fagotti A, Ruffo G, Ceccaroni M, Mereu L, Landi S, Pomini P, Scambia G. Laparoscopic colorectal resection for bowel endometriosis: feasibility, complications, and clinical outcome. *Arch Surg*. 2009 Mar;144(3):234-9; discussion 239. doi: 10.1001/archsurg.2008.555. PubMed PMID: 19289662.

- Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014 Oct 10;29(10):2190-8
- Nezhat C, Crowgey S, Nezhat F. Videolaseroscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility. *Fertil Steril.* 1989 Feb;51(2):237-40.
- Nordestgaard AG1, Bodily KC, Osborne RW Jr, Buttorff JD Major vascular injuries during laparoscopic procedures. *Am J Surg.* 1995 May;169(5):543-5.
- Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertil Steril.* 2018 Mar;109(3):406-417. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.032. Review. PubMed PMID: 29566853.
- Possover M, Chiantera V. Neuromodulation of the superior hypogastric plexus: a new option to treat bladder atonia secondary to radical pelvic surgery? *Surg Neurol* 2009;72:573–6.
- Possover M, Quakernack J, Chiantera V. The LANN technique to reduce postoperative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery. *J Am Coll Surg* 2005;201:913–7.
- Querleu D, Chapron C, Chevallier L, Bruhat MA. Complications of gynecologic laparoscopic surgery--a French multicenter collaborative study. *N Engl J Med.* 1993 May 6;328(18):1355
- Ruffo G, Scopelliti F, Scioscia M, Ceccaroni M, Mainardi P, Minelli L. Laparoscopic colorectal resection for deep infiltrating endometriosis: analysis of 436 cases. *Surg Endosc* 2010;24:63–7.
- Ruffo G, Stepniewska A, Crippa S, Serboli G, Zardini C, Steinkasserer M, Ceccaroni M, Minelli L, Falconi M. Laparoscopic ileocecal resection for bowel endometriosis. *Surg Endosc.* 2011 Apr;25(4):1257-62. doi: 10.1007/s00464-010-1354-x. PubMed PMID: 20848137.
- Ruffo G, Scopelliti F, Scioscia M, Ceccaroni M, Mainardi P, Minelli L. Laparoscopic colorectal resection for deep infiltrating endometriosis: analysis of 436 cases. *Surg Endosc.* 2010 Jan;24(1):63-7. doi: 10.1007/s00464-009-0517-0. PubMed PMID: 19466489.
- Ruffo G, Scopelliti F, Manzoni A, Sartori A, Rossini R, Ceccaroni M, Minelli L, Crippa S, Partelli S, Falconi M. Long-term outcome after laparoscopic bowel resections for deep infiltrating endometriosis: a single-center experience after 900 cases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:463058. doi: 10.1155/2014/463058. PubMed PMID: 24877097; PubMed Central PMCID: PMC4022010.
- Ruffo G, Crippa S, Sartori A, Partelli S, Minelli L, Falconi M. Management of rectosigmoid obstruction due to severe bowel endometriosis. *Updates Surg.* 2014 Mar;66(1):59-64. doi: 10.1007/s13304-013-0240-1. PubMed PMID: 24288011.
- Ruffo G, Rossini R. The outcomes of laparoscopic resection of bowel endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013 Aug;25(4):302-7. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283630e26. Review. PubMed PMID: 23817230.
- Seracchioli R, Raimondo D, Di Donato N, Leonardi D, Spagnolo E, Paradisi R, Montanari G, Caprara G, Zannoni L. Histological evaluation of ureteral involvement in women with deep infiltrating endometriosis: analysis of a large series. *Hum Reprod.* 2015 Apr;30(4):833-9.
- Seracchioli R, Montanari G, Mabrouk M, Nassif J. Endometriosis: novel models, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int.* 2014;2014:140413

- Salvatores M, Landi S, Ceccaroni M, Fiaccavento A, Zaccoletti R, Barbieri F, Minelli L.
The laparoscopic treatment of bladder endometriosis. A retrospective analysis of 21 cases.
Minerva Ginecol. 2007 Feb;59(1):19-25. English, Italian. PubMed PMID: 17353870.
- Shin JH, Howard FM. Abdominal wall nerve injury during laparoscopic gynecologic surgery: incidence, risk factors, and treatment outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012 Jul-Aug;19(4):448-53. doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.009. Epub 2012 May 3.
- Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S.
Adenomyosis: a systematic review of medical treatment.
Gynecol Endocrinol. 2016 Sep;32(9):696-700
- Scarperi S, Pontrelli G, Campana C, Steinkasserer M, Ercoli A, Minelli L, Bergamini V, Ceccaroni M.
Laparoscopic Radiofrequency Thermal Ablation for Uterine Adenomyosis.
JSLs. 2015 Sep-Dec;19(4).
- Schleedoorn MJ, Nelen WL, Dunselman GA, Vermeulen N; EndoKey Group.
Selection of key recommendations for the management of women with endometriosis by an international panel of patients and professionals.
Hum Reprod. 2016 Jun;31(6):1208-18
- Schonman R, Dotan Z, Weintraub AY, Goldenberg M, Seidman DS, Schiff E, Soriano D.
Long-term follow-up after ureteral reimplantation in patients with severe deep infiltrating endometriosis.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Nov;171(1):146-9.
- Scioscia M, Bruni F, Ceccaroni M, Steinkasserer M, Stepniewska A, Minelli L.
Distribution of endometriotic lesions in endometriosis stage IV supports the menstrual reflux theory and requires specific preoperative assessment and therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Feb;90(2):136-9
- Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, Venturoli S.
Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010 Jan;93(1):52-6.
- Soderstrom RM, Butler JC.
A critical evaluation of complications in laparoscopy.
J Reprod Med. 1973 May;10(5):245-8.
- Soriano D, Adler I, Bouaziz J, Zolti M, Eisenberg VH, Goldenberg M, Seidman DS, Elizur SE.
Fertility outcome of laparoscopic treatment in patients with severe endometriosis and repeated in vitro fertilization failures.
Fertil Steril. 2016 Oct;106(5):1264-1269.
- Soto E, Catenacci M, Bedient C, Jelovsek JE, Falcone T.
Assessment of Long-Term Bowel Symptoms After Segmental Resection of Deeply Infiltrating Endometriosis: A Matched Cohort Study.
J Minim Invasive Gynecol. 2016 Jul-Aug;23(5):753-9.
- Stepniewska A, Grosso G, Molon A, Caleffi G, Perin E, Scioscia M, Mainardi P, Minelli L.
Ureteral endometriosis: clinical and radiological follow-up after laparoscopic ureterocystoneostomy. *Hum Reprod.* 2011 Jan;26(1):112-6
- Stepniewska A, Pomini P, Scioscia M, Mereu L, Ruffo G, Minelli L.
Fertility and clinical outcome after bowel resection in infertile women with endometriosis.
Reprod Biomed Online. 2010 May;20(5):602-9.
- Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, Scioscia M, Guerriero M, Minelli L. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women.
Hum Reprod. 2009 Jul;24(7):1619-25. PubMed PMID: 19357136.

Tan J, Moriarty S, Taskin O, Allaire C, Williams C, Yong P, Bedaiwy MA.
Reproductive Outcomes after Fertility-Sparing Surgery for Focal and Diffuse Adenomyosis: a Systematic Review.
J Minim Invasive Gynecol. 2018 Jan 2
Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F.
Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis.
Fertil Steril. 2018 Mar;109(3):398-405.

Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG.
Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system.
Hum Reprod. 2006 Oct;21(10):2679-85.

Vignali M, Mabrouk M, Ciocca E, Alabiso G, Barbasetti di Prun A, Gentilini D, Busacca M.
Surgical excision of ovarian endometriomas: Does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery.
J Obstet Gynaecol Res. 2015 Nov;41(11):1773-8.

Volpi E, Ferrero A, Sismondi P. Laparoscopic identification of pelvic nerves in patients with deep infiltrating endometriosis. Surg Endosc 2004;18:1109–12.

Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, Setiawan VW, Visvanathan K, Weiderpass E, Adami HO, Black A, Bernstein L, Brinton LA, Buring J, Butler LM, Chamosa S, Clendenen TV, Dossus L, Fortner R, Gapstur SM, Gaudet MM, Gram IT, Hartge P, Hoffman-Bolton J, Idahl A, Jones M, Kaaks R, Kirsh V, Koh WP, Lacey JV Jr, Lee IM, Lundin E, Merritt MA, Onland-Moret NC, Peters U, Poynter JN, Rinaldi S, Robien K, Rohan T, Sandler DP, Schairer C, Schouten LJ, Sjöholm LK, Sieri S, Swerdlow A, Tjonneland A, Travis R, Trichopoulos A, van den Brandt PA, Wilkens L, Wolk A, Yang HP, Zeleniuch-Jacquotte A, Tworoger SS.
Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium.
J Clin Oncol. 2016 Aug 20;34

Whiteside JL, Barber MD, Walters MD, Falcone T. Anatomy of ilioinguinal and iliohypogastric nerves in relation to trocar placement and low transverse incisions. Am J Obstet Gynecol. 2003 Dec;189(6):1574-8; discussion 1578.

Zannoni L, Forno SD, Paradisi R, Seracchioli R.
Endometriosis in Adolescence: Practical Rules for an Earlier Diagnosis.
Pediatr Ann. 2016 Sep 1;45(9):e332-5

Siti informativi per le donne affette da endometriosi

ASSOCIAZIONE PROGETTO ENDOMETRIOSI (APE Onlus)

<https://www.apeonlus.it/>

Patients version of the ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) guidelines, 2014

<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline/Patient-version.aspx>

Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) Patient's Leaflet, 2016

<https://www.rcog.org.uk/en/patients/patient-leaflets/endometriosis/>

Adenomiosi uterina, Endometriosi.

Informazioni sul portale del Ministero Della Salute www.salute.gov.it/portale/donna

Global forum for news and information on endometriosis

<http://endometriosis.org/>