

**SVILUPPO E IMPLEMENTAZIONE DELLA RETE LOMBARDA DI CENTRI PER
L'INFORMAZIONE – L'EDUCAZIONE, LA DIAGNOSI PRECOCE, L'INQUADRAMENTO
E IL TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI**

Commissione Salute della Donna

Documento elaborato da

CANDIANI MASSIMO	Coordinatore Area Ginecologica IRCCS Ospedale San Raffaele
SARTORI ENRICO	Coordinatore Area Ginecologica ASST Civili di Brescia
PELLEGRINI EDDA	DG Welfare – U.O. Polo Ospedaliero
ARDIGHIERI LAURA	ASST CIVILI di Brescia
BARTIROMO LUDOVICA	IRCCS Ospedale San Raffaele
BIGNARDI TOMMASO	ASST Grande Ospedale Milanese –Niguarda
BINI MAURIZIO	ASST Grande Ospedale Milanese–Niguarda
DI MATTEI VALENTINA E.	IRCCS Ospedale San Raffaele
DI MEO SIMONETTA	ASST CIVILI di Brescia
FERRARI STEFANO	IRCCS Ospedale San Raffaele
GHEZZI FABIO	ASST Sette Laghi Varese
GIUSSY BARBARA	IRCCS Ca' Granda Policlinico di Milano
LANDONI FABIO	ASST di Monza
LEVI SETTI PAOLO EMANUELE	IRCCS Istituto Clinico Humanitas di Rozzano
MERONI MARIO	ASST Grande Ospedale Milanese - Niguarda
NOSENZO MARIA ANTONIETTA	O.N.D.A.
PASSONI PAOLO	ASST di Monza
ROVELLI NADIA	ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo
SANTAGOSTINI MONICA	A.E.N.D.O.
SPINILLO ARSENIO	IRCCS San Matteo di Pavia
VERCELLINI PAOLO	IRCCS Ca' Granda Policlinico di Milano
ZALTIERI MANUELA	Presidente Ordine Assistenti Sociali

INDICE

1.	Obiettivo	4
2.	Endometriosi: inquadramento clinico ed epidemiologia	4
3.	Indagine conoscitiva regionale	5
4	Il modello organizzativo Hub & Spoke per la Rete Regionale Endometriosi	8
	<i>a1) I centri Spoke della Rete Regionale Endometriosi</i>	
	<i>a2) Requisiti strutturali e organizzativi di un centro spoke</i>	
	<i>b1) I centri Hub della Rete Regionale Endometriosi</i>	
	<i>b2) Requisiti strutturali e organizzativi di un centro Hub</i>	
	<i>c) Collegamento tra hub e spoke della rete regionale</i>	
5	Percorso diagnostico-terapeutico	13
	<i>a) Protocolli di lavoro e strumenti gestionali</i>	
	<i>b) Valutazione clinica</i>	
	<i>c) Valutazione strumentale</i>	
	<i>d) Percorsi di valutazione ambulatoriale</i>	
6	Terapia Medica	18
7	Terapia Chirurgica	21
8	Diagnosi istologica	29
9	Dolore pelvico associato ad endometriosi	30
10	Preservazione della Fertilità e Procreazione Medicalmente Assistita	31
11	Relazioni del Centro per la diagnosi e cura della donna affetta da endometriosi	34
12	Programmi di Quality Assurance	34
13	Meeting Multidisciplinare (MDM)	34
14	Comunicazione della diagnosi e informazione	35
15	Didattica e training	35
16	Ricerca	35
17	Volontariato	35
18	Indicatori	36
19	Registro regionale	36
	Letteratura di riferimento	37

Si definisce **endometriosi** la presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina, prevalentemente, ma non esclusivamente, nel compartimento pelvico. Si tratta di una condizione estrogeno-dipendente e infiammatoria cronica che colpisce le donne in età riproduttiva e si associa a dolore pelvico e infertilità. L'endometriosi ha un importante impatto sulla società e il presente documento fornisce indicazioni per lo sviluppo di un modello di assistenza specializzato nella diagnosi e cura dell'endometriosi stessa. L'assistenza si caratterizza per la presenza di un team coordinato e multidisciplinare in grado di garantire quel livello di specializzazione delle cure in grado di ottimizzare la qualità delle prestazioni e della vita delle donne e allo stesso tempo, garantire l'applicazione di percorsi di presa in carico in coerenza con le linee guida internazionali.

1. Obiettivo

L'obiettivo del presente documento è descrivere lo sviluppo e l'implementazione della rete regionale lombarda dei centri per l'informazione – l'educazione, la diagnosi precoce, l'inquadramento e il trattamento dell'endometriosi, ai sensi dell'obiettivo 3 del DDG Welfare 5697/29.04.2022.

2. Endometriosi: inquadramento clinico ed epidemiologia

L'endometriosi è una malattia infiammatoria cronica estrogeno-dipendente, a carattere evolutivo, caratterizzata dalla presenza di isole di endometrio al di fuori della cavità uterina. Tali foci possono impiantarsi e crescere sulla superficie degli organi addominali intraperitoneali, negli spazi retroperitoneali e toracici. Il sanguinamento ciclico delle isole di endometrio ectopico e la conseguente reazione cicatriziale cronica sono la causa principale dei sintomi di presentazione della malattia, che sono tipicamente rappresentati dal dolore mestruale (dismenorrea), da dolori pelvico ciclico e non, dal dolore percepito durante i rapporti (dispareunia) e da sintomi meno comuni legati al coinvolgimento di intestino, vescica e/o del distretto vescico-ureterale. Il dolore può essere cronico e persistente, ma generalmente i sintomi si aggravano durante il periodo mestruale. Alcune donne lamentano astenia e lieve ipertermia, che può accentuarsi in periodo mestruale, e fenomeni depressivi. Molto frequentemente l'endometriosi è associata a condizioni di sub-fertilità ed infertilità di coppia.

Si stima che l'endometriosi interessi il 2-10% delle donne con un picco tra i 25 e i 35 anni e che l'incidenza annuale sia pari a 0.1% tra le donne di età compresa tra 15 e 49 anni. Considerando una prevalenza di endometriosi di 5-10 casi ogni 100 donne in età riproduttiva, si stima che siano circa 100.000-160.000 le donne affette dalla patologia in Lombardia. Essendo l'endometriosi causa di sub-fertilità o infertilità nel 40-50% dei casi, l'impatto della malattia sulla società è notevole e potenzialmente connesso alla riduzione della qualità della vita e a costi diretti e indiretti. La sintomatologia è spesso aspecifica e si stima un ritardo medio di 6.7 anni dall'insorgere della sintomatologia alla diagnosi.

Nel 2007 un network denominato WERF EndoCost Consortium comprendente 12 centri di terzo livello in 10 nazioni supportato dalla World Endometriosis Research Foundation (WERF) ha stimato i costi della malattia associandone una valutazione della qualità della vita delle donne. Dallo studio è

emerso che:

- 16% delle donne riportano problematiche relative al movimento,
- 29% riportano disagi nell'eseguire attività consuete,
- 56% riportano problematiche associate al dolore,
- 36% riportano problematiche associate all'ansia/depressione.

È stato stimato che le donne affette da endometriosi hanno in media un peggioramento della qualità della vita pari al 19% rispetto a persone con stato di salute ottimale e solamente il 24% delle donne non ha riportato alterazioni della propria qualità della vita dopo l'insorgenza della malattia. Costi maggiori sono stati associati ad uno stadio più severo della malattia, alla presenza di sintomatologia pelvica, di infertilità e ad un più alto numero di anni dalla diagnosi. L'endometriosi impatta sulla qualità di vita soprattutto a causa della sintomatologia dolorosa, e dell'impatto sociale e psicologico dovuto a una riduzione della fertilità e della potenziale limitazione nello svolgimento delle attività quotidiane e lavorative. La riduzione della qualità di vita rispetto alla popolazione generale supera le differenze ritenute clinicamente rilevanti come calcolato in base al EuroQol-5D. La qualità di vita, peraltro, è il fattore che maggiormente impatta sui costi: minore è la qualità della vita maggiore è il costo totale e diretto. In termini economici e sociali lo studio stima impatti importanti sulla società:

COSTO ANNUALE/DONNA Valore in € Costi diretti (spese sanitarie) 3.281 Costi indiretti (ridotta produttività) 6.298 Costi totali 9.579

In particolare, i costi diretti per la spesa sanitaria si articolano in:

- ✓ 29% per i costi relativi alla chirurgia
- ✓ 19% per i test diagnostici e di follow up
- ✓ 18% per l'ospedalizzazione
- ✓ 16% per le visite specialistiche
- ✓ 10% per i trattamenti medici.

Usando un modello teorico che consideri la prevalenza della malattia pari al 7%, è possibile estrapolare il costo annuo per endometriosi che in Italia è pari a 9.3 miliardi di €.

3. Indagine conoscitiva regionale

Ai fini dell'elaborazione di questo documento, Regione Lombardia ha promosso nel 2022 una survey con l'obiettivo di effettuare una prima valutazione dell'organizzazione, allo stato attuale, del servizio assistenziale finalizzato alla diagnosi e al trattamento della donna affetta da endometriosi.

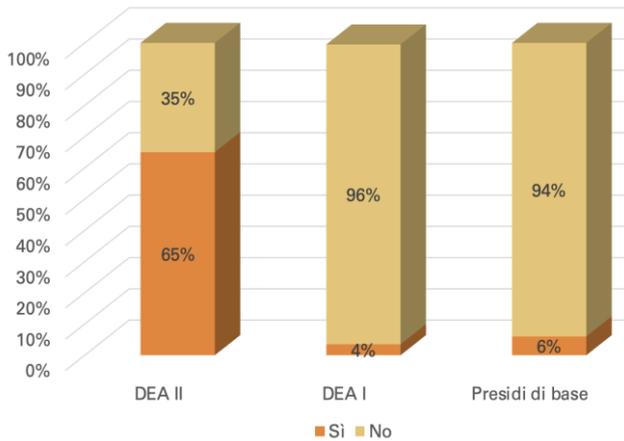
Le risposte di tale survey sono estremamente funzionali sebbene tutte le informazioni auto-fornite debbano essere validate. L'analisi che segue non tiene conto dei Consulenti Familiari.

Alla survey hanno risposto 58 strutture, tutti i 14 DEA II livello/EAS hanno fornito il loro contributo. Tra questi, ben cinque centri (35%) hanno dichiarato di non disporre di un centro di endometriosi formalizzato all'interno dell'Unità operativa, mentre il restante 65% dispone di un centro dedicato. Tale percentuale è intuitivamente e significativamente minore se ci si riferisce ai DEA di I livello (4% ovvero 1 struttura su 28), e ai Presidi di base (6%, ovvero 1 struttura su 16). Le percentuali crescono sensibilmente relativamente alla presenza di un ambulatorio di endometriosi dedicato, anche se non formalizzato: rispettivamente il 78% dei DEA II (11/14), il 29% dei DEA I (8/28) e il 37,5% dei presidi di

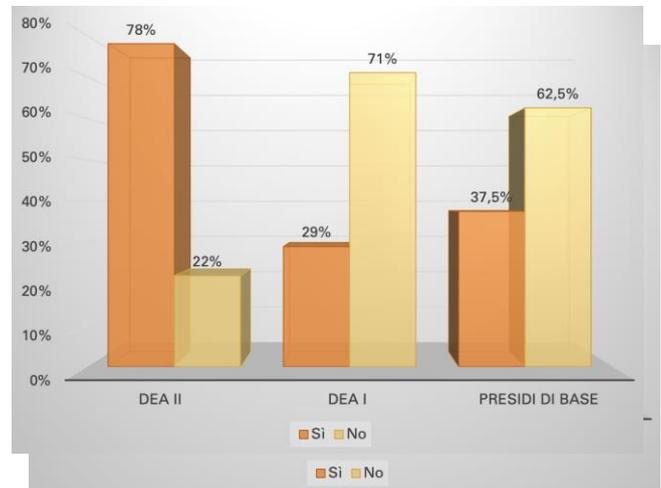
base (6/16) dichiarano di averne uno all'interno della propria struttura.

Le immagini in figura mostrano i dati riportati nel testo, relativamente alla presenza di un centro di endometriosi formalizzato (A) e di un ambulatorio di endometriosi (B):

A



B

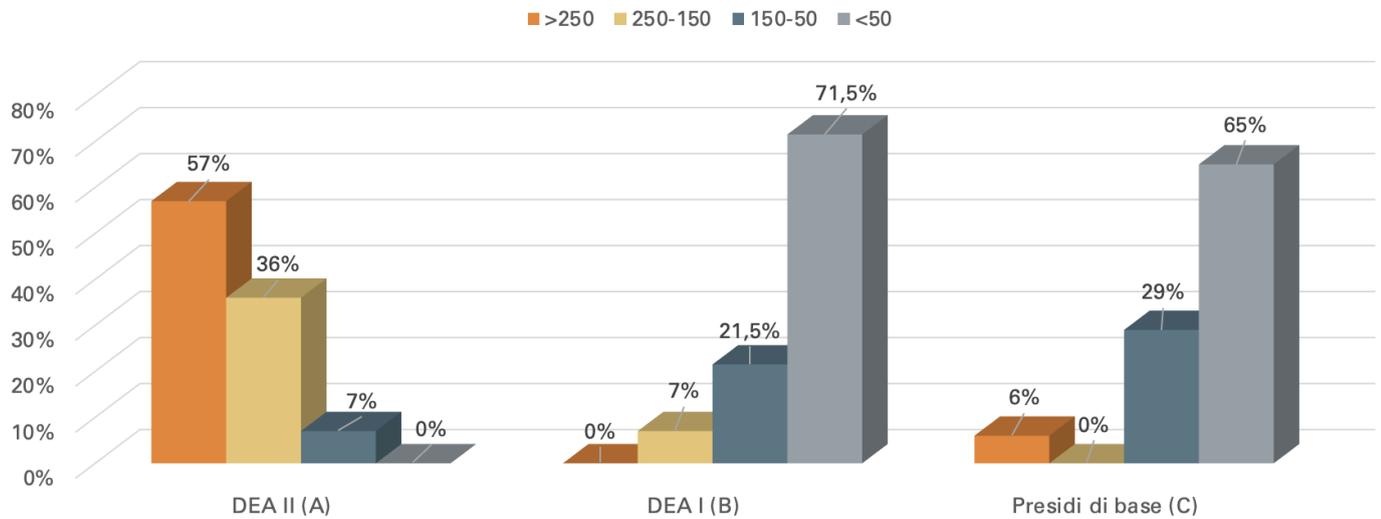


I DEA di II livello hanno dichiarato che il flusso di donne che annualmente giungono alla loro osservazione è > 250 nel 57% dei casi (8/14), compreso tra 150 e 250 pazienti nel 36% (5/14) e < 150 nel restante 7% dei DEA (1/14).

Nell'ambito dei DEA di I livello rispondenti, il 71,5% ha un flusso di donne affette da endometriosi <50 (20/28), il 21,5% compreso tra 50-150 (6/28) mentre solo l'7% (2/28) assiste un numero di donne compreso tra 150-250.

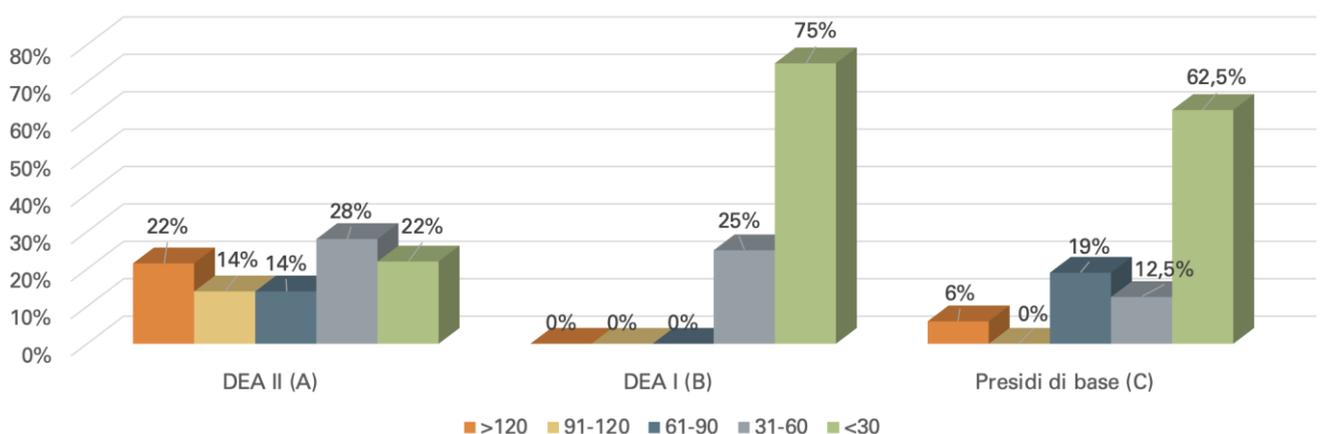
Infine, relativamente ai presidi di base, 1 sola struttura ha dichiarato di assistere più di 250 donne con endometriosi all'anno (6%), mentre il 29% delle strutture ha un flusso di pazienti compreso tra 50-150 (5/17), il restante 65% assiste meno di 50 pazienti con endometriosi all'anno.

Il grafico riportato di seguito riassume i dati relativi al flusso di donne che si rivolge ai DEA II livello (A) ai DEA di I livello (B) e ai presidi di base (C).



Relativamente al trattamento chirurgico, il 78.6% dei DEA di II livello ha dichiarato un numero di casi chirurgici superiore a 40, che rappresenta il limite indispensabile dei centri per endometriosi l'accREDITamento ad hub (11/14). Di questi, solo il 22% (3/14) opera annualmente più di 120 pazienti affette da endometriosi. L'obiettivo della survey è quello di cominciare a valutare quali siano le strutture eventualmente in grado di rispondere ai requisiti necessari per poter parlare di centri "hub and spoke". In base a questi risultati si evince che 9 strutture sarebbero potenzialmente candidabili come hub, sebbene vadano allineate con le caratteristiche dei casi "chirurgici complessi". Relativamente ai centri spoke, sarebbero circa 26 i centri potenziali.

Nei grafici riportati di seguito è illustrato il numero delle procedure chirurgiche per endometriosi dichiarate rispettivamente dai presidi di II livello (A), di I livello (B) e dai presidi di base (C).



4. Il modello organizzativo Hub & Spoke per la Rete Regionale Endometriosi (RRE)

Con il decreto ministeriale 2 aprile 2015 n.70 la struttura e i modelli organizzativi del Sistema Sanitario Nazionale e delle sue reti sono stati ridisegnati. Sono stati delineati modelli organizzativi focalizzati sulla centralità della donna e sul concetto di appropriatezza delle cure e, allo stesso tempo, volti alla razionalizzazione della spesa sanitaria nazionale.

Il modello manageriale Hub & Spoke è ad oggi la risposta più efficace alle esigenze degli enti sanitari, in quanto permette di passare da una concezione mono-specialistica alla realizzazione di un percorso di cura per la donna costruito sui suoi bisogni, in un'ottica multi-specialistica integrata di sistema. Il modello Hub & Spoke (*letteralmente "mozzo e raggi"*) è un modello organizzativo che parte dal presupposto per cui determinate condizioni e malattie complesse necessitano di competenze specialistiche di elevato livello. Tale organizzazione prevede la concentrazione della casistica più complessa in un limitato numero di sedi Hub (centri di riferimento), dove vengono inviate le donne che hanno superato una certa soglia di complessità, e di centri periferici Spoke. Questo modello organizzativo si propone di ottenere un collegamento funzionale fra strutture di diverso livello assistenziale allo scopo di erogare in modo ottimale le cure, nel rispetto dei principi di appropriatezza, adeguata collocazione di risorse e pieno rispetto della sicurezza delle donne. Il riconoscimento di centri Hub non va a discapito dei servizi Spoke perché "piccolo e periferico" non significa meno importante. Al contrario, l'obiettivo è attuare un miglioramento dei servizi territoriali; una riqualificazione di presidi ospedalieri per farli tornare a svolgere un ruolo rilevante nella rete assistenziale e una riqualificazione dei Consultori Familiari. Questo fine è in coerenza con le indicazioni del Ministero della Salute, dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AgeNas) e del Piano nazionale di ripresa e resilienza (Pnrr), che pongono l'accento sul potenziamento dell'area territoriale, in particolare con il coinvolgimento degli specialisti medici e delle ostetriche dei Consultori Familiari.

La definizione di un modello organizzativo Hub & Spoke per la Rete Regionale Endometriosi (RRE) può rappresentare un'occasione importante di razionalizzazione delle cure per una patologia ad elevata prevalenza epidemiologica ed impatto socioeconomico, con la concentrazione delle attività complesse in centri di riferimento. Il livello assistenziale con maggiore prossimità alla donna è costituito dagli specialisti medici e dai sanitari che operano nei Consultori Familiari o nelle ginecologie ospedaliere che pongono il sospetto diagnostico sulla base dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e di indagini strumentali di base.

Successivamente, la donna deve essere indirizzata al centro ospedaliero di riferimento (hub o spoke) in base al tipo di diagnosi e al grado di complessità della malattia, laddove si ravvisi la necessità di ulteriori approfondimenti diagnostici e/o l'eventualità di un intervento chirurgico.

Similmente, qualora il sospetto diagnostico sia posto da altri professionisti (esempio. MMG, medico ostetrico-ginecologo di fiducia in regime non istituzionale) e laddove si ravvisi la necessità di ulteriori approfondimenti diagnostici e/o l'eventualità di un intervento chirurgico, la donna dovrà essere indirizzata nei centri di riferimento (hub & spoke) secondo procedure formalizzate.

Per ogni centro hub a cui accedono donne affette da endometriosi sarà necessario identificare i propri spoke; mentre sia gli hub sia gli spoke dovranno soddisfare i requisiti professionali, strutturali e organizzativi, percorsi assistenziali, nonché procedure di invio dalla struttura spoke all'Hub e viceversa. Tutto ciò al fine di assicurare uniformità regionale di assistenza e qualità di cura, ma anche al fine di garantire sicurezza ed efficacia del trattamento, da rendere più vicino possibile alla residenza della donna.



a1) I centri Spoke della Rete Regionale Endometriosi

Il centro spoke deve essere in grado di assicurare la **presa in carico della donna con endometriosi, la gestione clinico-terapeutica dei casi non complicati ed il follow-up nel tempo**. Se si dovessero presentare problemi più complessi, e secondo un percorso formalizzato, la donna viene indirizzata presso il centro hub in grado di affrontare il problema specifico.

Ai centri spoke afferiscono le donne inviate dai MMG, dagli specialisti dei Consultori Familiari, e dagli specialisti che operano nell'ambito dei servizi ginecologici ambulatoriali e non. Il requisito minimo per un centro spoke ospedaliero è la presenza di un **ambulatorio ginecologico di primo livello**, dove i clinici pongono il primo sospetto diagnostico di endometriosi sulla base dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e dell'esame ecografico di I livello e che adottano un'adeguata accoglienza ed efficacia nella modalità di comunicazione e informazione alla donna. In ambito diagnostico, devono essere garantite indagini strumentali di base (ecografia pelvica trans-addominale e transvaginale).

È auspicabile, ma non requisito necessario, che il centro spoke possa disporre anche di uno specialista esperto nella **diagnostica ecografica** dell'endometriosi. In particolare, in ambito diagnostico-ecografico deve essere garantita un *expertise* minima per la diagnosi delle varie localizzazioni dell'endometriosi, al fine di indirizzare i casi sospetti di endometriosi profonda, candidati ad intervento chirurgico, al centro Hub di riferimento.

Sarà pertanto promossa la partecipazione degli specialisti dei centri spoke ai **percorsi formativi** in ambito di diagnostica ecografica realizzati presso i centri Hub, nell'ambito di un percorso continuo di crescita professionale degli specialisti della rete. È auspicabile, inoltre, ma non requisito necessario, che il centro spoke possa disporre di uno specialista esperto nella **diagnostica dell'infertilità e del potenziale fertile della donna**.

E' raccomandato garantire presso il centro Hub di riferimento la consulenza alle donne con elevato sospetto diagnostico qualora il centro spoke ne formuli la richiesta (esempio mancanza del medico con esperienza nella patologia). Una volta completata la valutazione diagnostica, lo specialista del centro Hub, secondo un percorso strutturato, potrà successivamente rimandare la donna al centro spoke per il successivo follow-up, fornendo le opportune indicazioni diagnostiche e/o terapeutiche.

Dopo una prima diagnosi di endometriosi, sia essa clinica o istologica, è in genere avviato un trattamento di tipo medico-ormonale. Il trattamento ormonale può essere indicato anche nel follow-up dopo intervento chirurgico, con l'obiettivo di ridurre le recidive di dolore nel lungo termine. È di fondamentale importanza che i centri spoke abbiano *l'expertise* necessario per la gestione delle varie terapie mediche per l'endometriosi. I centri spoke devono possedere competenze per la gestione della terapia medica delle donne in follow-up, monitorarne l'efficacia nel tempo, e gestire la comparsa di effetti collaterali ai vari preparati ormonali a disposizione.

Il picco di incidenza dell'endometriosi si verifica tra i 25 e i 35 anni; tuttavia, la patologia può comparire anche in fasce d'età più giovanili. Dati di letteratura evidenziano che fino al 70% delle adolescenti con dolore pelvico

cronico sono risultate affette da endometriosi confermata chirurgicamente. Inoltre, i due terzi delle donne sottoposte a laparoscopia per endometriosi riferiscono che i sintomi dolorosi, suggestivi per endometriosi, sono iniziati in età adolescenziale. In questa fascia d'età, la diagnosi risulta ancor più complessa perché la sintomatologia dolorosa legata all'endometriosi spesso può essere confusa con la presenza della dismenorrea primaria, che si differenzia per l'assenza di una patologia pelvica organica, ma che si presenta fino nel 90% delle ragazze entro 6-12 mesi dal menarca, ed è spesso coincidente con l'inizio dei cicli ovulatori. Inoltre, in età adolescenziale i sintomi di endometriosi possono essere differenti rispetto a quelli dell'adulto, quale per esempio una maggior tendenza a sintomi vasovagali quali nausea e vomito, oltre ad una maggior difficoltà diagnostica per l'impossibilità alla visita ginecologica e all'ecografia transvaginale prima dell'inizio dell'attività sessuale. I centri spoke per l'endometriosi, usufruendo di un'elevata integrazione con il territorio, potrebbero svolgere un ruolo importante nella diagnosi dell'endometriosi nella fascia d'età adolescenziale, riducendo il ritardo diagnostico, che per le donne più giovani può raggiungere i 12 anni.

Il centro spoke con gli specialisti medici e le ostetriche dei Consultori Familiari e con le strutture della "prevenzione" deputate all'offerta socio-sanitaria e in un percorso condiviso strutturato con l'hub, concorrono alla co-progettazione di programmi di educazione e 'awareness' sul tema dell'endometriosi tra le adolescenti, con la collaborazione delle Associazioni di donne.

Il **sospetto di endometriosi** dovrebbe essere preso in considerazione qualora una donna in età fertile si presenti riferendo una o più delle seguenti condizioni:

- ✓ sintomi algici tipici (dismenorrea, dispareunia profonda e dolore pelvico)
- ✓ storia di infertilità
- ✓ sintomi gastrointestinali (meteorismo, dischezia, ematochezia, presenza di muco nelle feci, alvo alterno, stipsi, diarrea) eventualmente esacerbati in prossimità e durante il ciclo mestruale
- ✓ sintomi urinari (pollachiuria, ematuria, disuria) eventualmente esacerbati in prossimità e durante il ciclo mestruale.

La presenza di uno o più criteri sarà sufficiente al medico curante per indirizzare la donna ad un centro della Rete Regionale Endometriosi.

a2) Requisiti strutturali e organizzativi di un centro Spoke

Indispensabili

1. organizzazione interna strutturata per garantire il funzionamento di servizi per le donne affette da endometriosi;
2. ambulatorio ginecologico;
3. servizio di ecografia ginecologica;
4. referente medico, formalmente identificato e con competenze per l'endometriosi;
5. centro di procreazione medicalmente assistita di riferimento individuato, collegato e con accesso facilitato;
6. aggiornamento continuo dei professionisti in merito ai percorsi clinico-assistenziali in base all'evoluzione delle raccomandazioni e delle linee guida nazionali e internazionali;
7. presa in carico di una casistica di almeno 20 casi/anno di endometriosi;
8. rapporto "in-out" con il territorio sotto forma di un network clinico-gestionale formalizzato (ad esempio con le strutture del Distretto, Case di Comunità) e con il proprio centro Hub.

Raccomandati

1. uno o più medici specialisti referenti per l'endometriosi, formalmente identificati, con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'endometriosi, inclusa la gestione medica e la chirurgia laparoscopica;
2. uno o più specialisti referenti per la gestione del dolore pelvico;
3. uno o più specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'infertilità in donne con diagnosi di endometriosi;
4. un'ostetrica dedicata nei processi assistenziali, riabilitativi ed educativi nel campo dell'endometriosi o un infermiere adeguatamente formato;
5. servizio di ecografia ginecologica di II livello;
6. radiologo esperto nell'imaging della pelvi;
7. psicologo clinico formato.

b1) I centri Hub della Rete Regionale Endometriosi

Il centro Hub per la presa in carico della donna affetta dall'endometriosi, diagnosi e cura, rappresenta un modello organizzativo e di assistenza specializzato dove la gestione del percorso della donna è affidato ad un panel di esperti dedicati e con un training specifico. I centri hub si fanno carico degli aspetti formativi propri e per i centri spoke della propria area. Questo deve favorire la condivisione e l'utilizzo di protocolli condivisi e PDTA comuni per l'endometriosi. L'applicazione di protocolli condivisi sia per quanto concerne i trattamenti di tipo medico e chirurgico, sia la corretta stadiazione della malattia al momento della diagnosi, sono stati riportati come elementi fondamentali al fine di attenuare le differenze di qualità di trattamento e migliorare gli outcomes. Per tale ragione, le donne con endometriosi si potranno avvalere di un management specialistico dedicato e assistite in centri che trattano specificamente la malattia.

I centri Hub per la diagnosi e cura della donna affetta da endometriosi si contraddistinguono per definite dimensioni della casistica trattata, attenta organizzazione delle attività, appropriatezza nella gestione della documentazione clinica, adeguata accoglienza ed efficacia nella modalità di gestione della comunicazione clinica e dell'informazione alla donna, promozione di attività formativa e integrazione con progetti di ricerca nazionali e internazionali finalizzati al miglioramento degli standard di cura, l'adozione formale di protocolli di lavoro e di un programma di Quality Assurance (QA) e la promozione e la partecipazione attiva a programmi di audit interno ed esterno.

Tra le attività dei centri hub, vi sono:

- Presa in carico della donna il cui quadro clinico manifesti criteri di complessità e severità clinica che richiedano un'alta formazione ed esperienza, sia in ambito assistenziale, diagnostico e di trattamento;
- Attività diagnostiche di base e complesse, con la possibilità di invio della donna per l'esecuzione di indagini non disponibili nella struttura spoke;

- Attività di consulenze o approfondimenti clinici della donna che accede nella struttura spoke, con eventuale rientro successivo in questa;
- Trattamento chirurgico, in particolare quello laparoscopico avanzato, dei casi di endometriosi profonda più complessa o delle recidive, anche in rapporto alla casistica regionale;
- Follow-up dei casi complessi, e valutazione e selezione dei casi meno complessi da inviare per il follow-up al centro spoke

Definizione di caso complesso:

- ✓ Tutti i casi in cui si ravvisi la necessità di un approfondimento diagnostico
- ✓ Presenza di sintomi severi o non rispondenti alla terapia medica e/o chirurgica
- ✓ Sospetto di endometriosi profonda con interessamento multiviscerale
- ✓ Donne con sospetta endometriosi e infertilità
- ✓ Donne con pregressa chirurgia per endometriosi
- ✓ Donne con recidive dei sintomi o delle lesioni endometriosiche

La presenza di uno o più criteri sarà sufficiente per indirizzare la donna ad un centro Hub della Rete Regionale Endometriosi

b2) Requisiti professionali, strutturali e organizzativi di un centro Hub

Indispensabili

1. coordinatore del panel multidisciplinare, identificato formalmente;
2. ginecologi con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della donna affetta da endometriosi, inclusa la gestione medica e la chirurgia laparoscopica avanzata;
3. chirurgo colon-rettale esperto di endometriosi;
4. urologo esperto di endometriosi;
5. medico esperto di *imaging* radiologico della pelvi;
6. medico esperto di anatomia patologica delle malattie ginecologiche;
7. ostetrica/o dedicata nei processi assistenziali, riabilitativi e educativi nel campo dell'endometriosi o un infermiere adeguatamente formato;
8. psicologo formato nella presa in carico della donna affetta da endometriosi (se non integrato nella struttura, collegato e con accesso facilitato);
9. organizzazione formalizzata per la discussione e la valutazione multidisciplinare dei casi;
10. ambulatorio formalmente dedicato per le donne affette da endometriosi;
11. protocollo condiviso di gestione multidisciplinare del dolore, in particolare con esperienza nella gestione del dolore pelvico;
12. servizio di ecografia ginecologica di II livello;
13. centro di procreazione medicalmente assistita di II livello (se non integrato nella struttura, collegato con accesso facilitato);
14. attività di ricerca nel campo dell'endometriosi;
15. organizzazione di follow-up strutturato;
16. collaborazione con servizi complementari di sostegno offerti dalle Associazioni di donne;
17. organizzazione di eventi formativi per il centro hub e il territorio di competenza, almeno annuale;
18. aggiornamento continuo dei percorsi clinico-assistenziali in base all'evoluzione delle raccomandazioni e delle linee guida nazionali e internazionali;
19. audit periodici degli aspetti clinico-assistenziali e logistico-organizzativi;

20. presa in carico di una casistica di almeno 250 casi/anno di endometriosi, di cui 40 casi/anno complessi (III/IV Stadio secondo la stadiazione chirurgica Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996) documentati;
21. Creazione di un network clinico-gestionale formalizzato con il territorio e con gli spoke;
22. Redazione annuale che comprenda gli indicatori in elenco al capitolo 18 del presente documento.

Raccomandati

1. altri professionisti, in rete, nella presa in carico della donna affetta da endometriosi come gastroenterologo, endocrinologo, fisioterapista, nutrizionista, sessuologo;
2. organizzazione e implementazione dei processi di comunicazione alla popolazione e educazione alla popolazione scolastica.

c) Collegamento tra hub e spoke della rete regionale

Devono essere previste modalità strutturate di interfaccia e confronto costante con i centri della rete regionale, nonché la costruzione di agende dedicate, con la previsione di flussi di percorso interaziendali, per favorire l'invio e il ritorno delle donne tra i vari centri spoke e hub.

La rete deve essere in grado di affrontare eventuali criticità quali, ad esempio, l'instabilità del rapporto di fiducia donna/struttura, ostacoli al ritorno delle donne alle strutture di provenienza, l'upgrade culturale dei professionisti e altri.

E' previsto il monitoraggio sull'applicazione del modello di rete regionale, e la valutazione della qualità delle cure prestate, con particolare riferimento alla verifica periodica dei risultati (monitoraggio degli indicatori definiti nel presente documento).

5. Percorso diagnostico-terapeutico

Il Centro per la diagnosi e cura della donna affetta da endometriosi adotta specifici percorsi di accoglienza. Questa fase avvia l'approccio della persona con la struttura e si caratterizza come momento di ascolto integrato finalizzato all'identificazione del bisogno di salute, all'inquadramento clinico della donna e all'individuazione di rischi.

Le modalità di accoglienza comprendono:

- colloqui/o di accoglienza e di orientamento,
- redazione della documentazione sanitaria,
- impostazione del "caso",
- informazione, comunicazione e condivisione con la donna del percorso,
- programmazione e gestione di visite e consulenze specialistiche,
- avvio ed esecuzione di percorsi già condivisi,
- gestione e supporto per le pratiche di eventuale esenzione per patologia,
- monitoraggio e valutazione in continuo del percorso.

Il Centro adotta formalmente protocolli per l'assistenza, la diagnosi, la terapia e la gestione della donna in tutte le fasi della malattia. Tutti i protocolli o eventuali revisioni devono essere concordati e condivisi dai membri del Team durante le riunioni di audit. Le linee guida di riferimento per la stesura dei protocolli sono definite dalla letteratura evidence-based e dalle società scientifica di riferimento.

I Centri raccolgono dati e informazioni, nel rispetto della normativa vigente, che riflettono i protocolli

adottati e che consentono la gestione clinica dei casi, la conduzione di programmi di ricerca, la valutazione e il monitoraggio dell'attività svolta. È opportuno che i Centri identifichino un data manager con la responsabilità diretta della corretta gestione delle informazioni.

a) **Protocolli di lavoro e strumenti gestionali**

Il Protocollo di lavoro, condiviso all'interno dei Centri esplicita:

- le modalità di accesso per le prime visite con relativi tempi di attesa a seconda delle necessità cliniche/urgenze;
- la sessione di diagnostica clinico-strumentale con tempi di attesa e di refertazione;
- le modalità e caratteristiche della comunicazione della diagnosi e del programma terapeutico che sarà effettuato anche in modo collegiale con gli specialisti del Team;
- le modalità di accesso alle terapie mediche e chirurgiche e le tempistiche.

Il Protocollo è reso disponibile alla donna.

b) **Valutazione clinica**

La valutazione clinica prevede:

- un'accurata **anamnesi** familiare, fisiologica, patologica remota e prossima. Inoltre la storia clinica dovrà essere approfondita in ambito ostetrico-ginecologico e in particolare facendo riferimento a:
 - menarca,
 - caratteristiche del ciclo mestruale,
 - sintomatologia algica (dismenorrea, dispareunia e dolore pelvico),
 - sintomatologia gastrointestinale (diarrea, stipsi, dischezia, meteorismo, mucorrea...),
 - parità,
 - sintomatologia urinaria (pollachiuria, ematuria, disuria),
 - sintomatologia toracica (dolore toracico, disturbi respiratori catameriali),
 - dolore in sede di pregressa ferita chirurgica,
 - storia di infertilità e desiderio di prole,
 - assunzione di terapie ormonali (progestinici, estroprogestinici...).
- **visita ginecologica:** tale valutazione clinica rimane un'indagine irrinunciabile nella definizione dell'inquadramento delle donne affette da endometriosi. La visita ginecologica può comprendere, qualora necessario, anche l'esplorazione rettale e l'esame speculare.

c) **Valutazione strumentale**

Sebbene l'esame obiettivo rappresenti un momento fondamentale della valutazione della donna con endometriosi, esso deve essere integrato con l'impiego di strumenti diagnostici complementari quali l'ecografia ginecologica (transaddominale e transvaginale), l'ecografia transrettale e la risonanza magnetica. La diagnostica strumentale per endometriosi si avvale di strumenti ad elevata accuratezza diagnostica, utili sia per l'inquadramento clinico-diagnostico, sia nel work-up preoperatorio.

▪ **Esame ecografico**

Rappresenta il metodo di imaging di riferimento e di prima linea sia nella diagnosi dell'endometriosi, sia nella pianificazione del management terapeutico, sia nella sorveglianza delle donne affette.

L'ecografia transvaginale è un esame non invasivo, facilmente disponibile e poco costoso, associato al

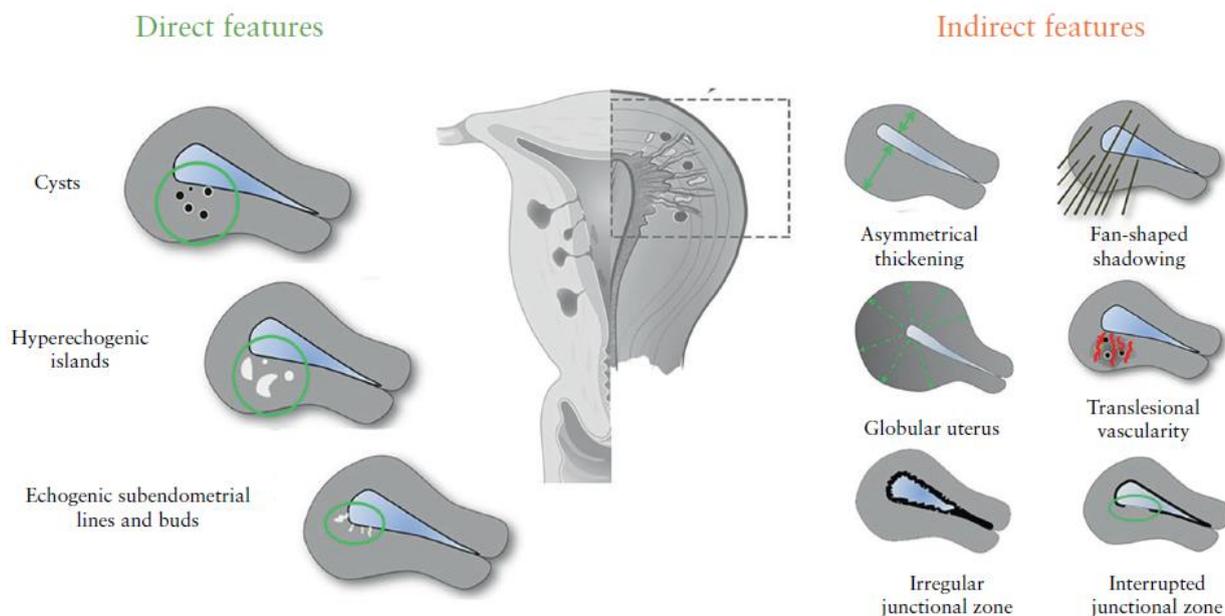
minimo rischio e disagio per la donna. Inoltre, si distingue dagli altri metodi diagnostici per la sua natura dinamica e interattiva. L'attenta manipolazione di una sonda endocavitaria permette all'operatore sanitario di valutare la mobilità e l'elasticità delle strutture pelviche; questa caratteristica consente di fornire una diagnosi più accurata rispetto alla visualizzazione statica degli organi pelvici. L'accuratezza dell'esame ecografico, tuttavia, dipende in larga parte anche dall'esperienza dell'operatore e dalla tecnologia del macchinario utilizzato per svolgere l'esame, ed è per questo motivo che è generalmente consigliato un inquadramento diagnostico, specie se preoperatorio, in un centro di riferimento. È stata elaborata una standardizzazione dell'esame ecografico per l'endometriosi dal gruppo di ricerca International Deep Endometriosis Analysis (IDEA), utile sia al fine di ottenere una diagnosi più precisa che al fine di utilizzare un linguaggio comune tra i centri dedicati alla diagnosi e al trattamento di questa patologia.

Generalmente, si parte suddividendo la pelvi femminile in tre distretti da indagare:

- **Compartimento centrale (utero ed annessi):**

Vanno valutate in prima istanza la mobilità (presenza dello *sliding sign* anteriore e posteriore) e la morfologia dell'utero, e ne va descritta l'ecostruttura al fine di identificare l'eventuale presenza di adenomiosi. Secondo i criteri MUSA l'adenomiosi, ovvero la migrazione e proliferazione di ghiandole endometriali e stroma oltre la membrana basale verso il miometrio, va distinta in focale o diffusa a seconda che interessi meno o più del 50% dello spessore della parete miometriale. Segni ecografici caratteristici diretti sono i seguenti: isole iperecogene, cisti da inclusione miometriali e linee subendometriali iperecogene. Vengono invece definiti segni indiretti della presenza di adenomiosi i seguenti: utero di dimensioni aumentate e morfologia globosa, asimmetria tra le pareti uterine, ecostruttura miometriale disomogenea caratterizzata da aree iper/ipoecogene, strie ipoecogene, l'ipervascolarizzazione miometriale ed irregolarità/interruzione della zona giunzionale. Viene peraltro fortemente consigliato l'utilizzo della tecnologia 3D per ottimizzare la valutazione della zona giunzionale (Figura 5). Ulteriori caratterizzazioni proposte sono la distinzione di adenomiosi del miometrio interno ed esterno, e definizione del suo grado di coinvolgimento uterino in lieve (<25%), moderato (25-50%) o severo (>50%). La presenza di un corpo uterino fisso, retroflesso, con il fondo adeso alla regione retrocervicale assume una conformazione caratteristica detta "*question sign*" che, se identificata, depone per una diagnosi di adenomiosi ed endometriosi del compartimento centrale e posteriore con una sensibilità e specificità del 75% e 93% rispettivamente. Una volta terminata la valutazione dell'utero, si passa alla valutazione della mobilità e morfologia degli annessi. La cisti endometriosa viene descritta come formazione cistica uniloculata (più raramente multiloculata), avascolare, con pareti regolari, e a caratteristico contenuto ground-glass. L'ecografia transvaginale ha dimostrato una grande utilità nella diagnosi e nella differenziazione degli endometriomi dalle altre masse ovariche con una sensibilità variabile e una specificità prossime al 90%. Più raramente può presentare aree solide avascolari (depositi di emosiderina) o vascolarizzate che vanno attentamente indagate al fine di escludere aree di malignità. Bisogna inoltre tener presente che l'aspetto ecografico tipico dell'endometrioma potrebbe variare nelle donne in gravidanza o in età postmenopausale. Se entrambe le ovaie appaiono retrocervicali, fisse e sede di endometriomi bilateralmente si configura un quadro definito "*kissing ovaries*" altamente suggestivo della presenza di endometriosi ovarica. Infine, in presenza di endometriosi della salpinge, si può rilevare una formazione allungata con setti incompleti, a contenuto fluido denso (ematosalpinge) nei casi di patologia endoluminale o con contenuto anecoico (idrosalpinge) a seguito di processi aderenziali.

Figura 5. Segni ecografici diretti ed indiretti di adenomiosi, secondo il consensus dello studio di Delfi (revisione della terminologia MUSA).



- Compartimento anteriore

(vescica, plica vescico-uterina ed ureteri):

L'endometriosi nodulare profonda appare come lesione ipoecogena con margini generalmente irregolari, con o senza effetto bulging nella cavità vescicale. Può interessare lo strato sieroso e la plica vescico-uterina, di aspetto tipicamente ispessito, ipomobile e retratto, la tonaca muscolare o estendersi oltre sino alla tonaca mucosa. È possibile inoltre la valutazione di eventuali dilatazioni di calibro del lume ureterale nel tratto iuxtavescicale e pelvico. In caso di sospetta dilatazione ureterale, è fortemente consigliata la valutazione contestuale dei reni al fine di escludere una idroureteronefrosi silente, descritta nel 50-60% dei casi in cui vi è un coinvolgimento ureterale.

- Compartimento posteriore

(fornice vaginale posteriore, setto retto-vaginale, retto, sigma e legamenti uterosacrali):

Recentemente i segni ecografici caratteristici di endometriosi profonda sono stati definiti dal International Deep Endometriosis Analysis Group (IDEA). Secondo questa classificazione, il nodulo endometriosico si definisce come lesione ipoecogena, a margini irregolari (con morfologie caratteristiche definite a cappello d'indiano o *diablo-like*), generalmente avascolare, che determina infiltrazione delle tonache sierose, muscolari o mucose degli organi circostanti. L'interessamento del solo setto retto-vaginale è in realtà isolato, spesso si accompagna ad un'infiltrazione contestuale del fornice vaginale posteriore e/o del retto, con un'estensione che è più generalmente retroperitoneale. Anche la valutazione dei legamenti uterosacrali in ecografia è utile, essi appaiono come strutture ad ecogenicità aumentata o ipoecogene come espressione dei processi flogistici/fibrotici. All'ecografia transvaginale può essere associata quella transaddominale e, se ritenuto opportuno, quella transrettale al fine di una accurata valutazione degli annessi, della parete

rettale e dei suoi rapporti con il setto retto-vaginale, dei parametri e dei legamenti utero-sacrali che come è noto sono sedi frequentissime di impianto delle forme più profonde di endometriosi. In casi specifici di endometriosi profonda, l'ecografia transrettale ha mostrato sensibilità e specificità del 97% nella diagnosi di malattia che interessa il setto retto-vaginale e rispettivamente dell'80% e del 97% nella valutazione di infiltrazione endometriosica dei legamenti utero-sacrali.

▪ **Risonanza magnetica nucleare**

La risonanza magnetica dovrebbe essere impiegata in modo complementare all'ecografia, in quanto la sua accuratezza diagnostica è sostanzialmente sovrapponibile nella diagnosi dell'endometriosi ovarica, delle localizzazioni retrocervicali, uterosacrali e del setto retto vaginale, ma superiore nel descrivere i quadri severi condizionanti un'obliterazione parziale o completa del cavo del Douglas (66% vs 33%), la presenza di aderenze peritoneali e soprattutto le lesioni che coinvolgono le vie escrettrici renali e quelle più rare in sedi extragenitali.

Per questi motivi l'indagine ecografica ginecologica deve essere considerata la metodica di primo livello in caso di sospetto di malattia pelvica, oltre che per le lesioni annessiali anche per la valutazione delle localizzazioni profonde del comparto anteriore (vescica e tratto pelvico degli ureteri), e del cosiddetto comparto posteriore (setto retto-vaginale, sigma e retto). La risonanza invece è utile per la tipizzazione della lesione nei casi dubbi, per lo studio delle localizzazioni extra-pelviche e nel caso di aderenze.

Sulla base della raccolta anamnestica e dei segni clinici evidenziati alla visita ginecologica e all'ecografia transvaginale la donna verrà avviata al percorso più idoneo per la gestione del suo caso.

d) Percorsi di valutazione ambulatoriale

Primo accesso

Durante il colloquio, il medico, sulla base della raccolta anamnestica e dell'esame obiettivo (comprensivo di ecografia transvaginale o transaddominale/transrettale qualora non sia possibile eseguire l'esame per via transvaginale) indica la necessità di esecuzione ulteriori esami diagnostici (laboratoristici e/o strumentali, consulenze specialistiche), spiegando con chiarezza il rationale della loro esecuzione e le modalità di esecuzione.

Si possono configurare i seguenti scenari:

1. La donna non ha un quadro clinico suggestivo per endometriosi:

Qualora in seguito alla visita specialistica la condizione non sia compatibile con un sospetto clinico/diagnosi di endometriosi, alla donna saranno fornite tutte le informazioni necessarie per proseguire e completare il suo percorso diagnostico in ambito ginecologico (qualora indicato) o presso altre specialità e non presa in carico dal centro dedicato alla malattia endometriosica.

2. La donna ha un quadro clinico suggestivo per endometriosi:

Qualora in seguito alla visita specialistica il quadro clinico conferma l'endometriosi, la donna viene presa in carico dal Centro per la diagnosi e cura della malattia. Verranno prescritti esami di laboratorio e di diagnostica strumentale/di immagini di II^a livello dove indicato.

Parte integrante del percorso di cura è un adeguato counseling in modo da:

- fornire in modo chiaro tutte le informazioni, anche con supporto scritto, sulla patologia

- endometriosica, il suo impatto sullo stato di salute e il potenziale riproduttivo della donna,
- spiegare il rationale per l'esecuzione di ulteriori accertamenti,
- illustrare il possibile management (medico e/o chirurgico) della patologia,
- Impostare un trattamento medico qualora non siano necessari altri accertamenti,
- programmare le visite di follow-up,
- Illustrare i servizi psicologici disponibili e, ove necessario, servizi sociali,
- Illustrare i servizi territoriali disponibili.

Secondo accesso

- Accoglienza della donna e raccordo anamnestico,
- Valutazione degli esami laboratoristici e di diagnostica per immagini,
- Pianificazione e management di cura più adeguata tenendo in considerazione principalmente l'età della donna e il "desiderio" di salute - riproduttivo.

Si potranno configurare i seguenti scenari:

1. La donna sarà curata con terapia medica e saranno programmate le visite di follow-up.

La donna a cui è stata fatta diagnosi di endometriosi e per la quale è indicato il trattamento farmacologico, viene inserita in un percorso di follow-up con i seguenti obiettivi:

- a. Valutare l'efficacia soggettiva della terapia e la presenza di eventuali effetti indesiderati legati al trattamento,
- b. Valutare l'efficacia oggettiva della terapia mediante valutazione anamnestica, visita ed ecografia ginecologica,
- c. In caso di mancata risposta alla terapia di prima linea proporre un secondo trattamento alternativo,
- d. In caso di refrattarietà al trattamento medico considerare e proporre un trattamento chirurgico o di riproduzione assistita secondo l'obiettivo primario della donna (risoluzione dei sintomi algici o desiderio riproduttivo).

2. La donna verrà assegnata ad un percorso chirurgico

3. La donna sarà avviata a un percorso di riproduzione medicalmente assistita

6. Terapia Medica

Dopo una prima diagnosi di endometriosi, sia essa clinica o istologica, è possibile iniziare un trattamento farmacologico. Le opzioni terapeutiche sono dettate da vari fattori, quali la presenza di dolore pelvico (dismenorrea, dispareunia, dolore pelvico non mestruale), il desiderio di concepimento, le individuali preferenze della donna, l'eventuale controindicazione a terapia ormonale, l'età della donna.

▪ **Analgescici:**

Il trattamento analgesico è utile in donne con endometriosi sintomatica, in particolar modo in caso di dismenorrea. L'endometriosi si associa infatti a flogosi endopelvica e si accompagna a produzione di prostaglandine e altri mediatori dell'infiammazione con spiccata attività algogena. Tra i FANS, il naprossene

sodico (al dosaggio di 550 mg *per os* ogni 12 ore) è preferibile per la prolungata durata di azione rispetto ad altri composti della stessa categoria farmacologica.

Gli analgesici possono essere utilizzati da soli o in associazione a trattamenti ormonali (estroprogestinici/progestinici) impiegati nel management del dolore pelvico in donne con endometriosi.

▪ **Trattamenti ormonali:**

Il razionale della terapia ormonale per l'endometriosi è dato dalla natura estrogeno-dipendente della patologia. Lo stato di ipoestrogenismo induce quiescenza degli impianti di endometrio ectopico e riduce la sintomatologia algica associata alla malattia. Tuttavia, i trattamenti ormonali non sono citoriduttivi, e al ripristino dell'ovulazione e dei fisiologici livelli di estrogeni l'endometrio, sia eutopico che ectopico, riprende la sua attività metabolica. Di conseguenza tutti i trattamenti ormonali sono sintomatici e la recidiva del dolore alla sospensione è molto frequente. L'uso di terapie che possono essere somministrate solo per brevi periodi di tempo a causa della presenza di effetti collaterali e/o perché poco tollerate non è quindi di grande beneficio nel management delle donne affette da endometriosi sintomatica. L'endometriosi, per definizione, è una patologia infiammatoria cronica, e quindi anche i trattamenti devono essere protratti per lunghi periodi di tempo. È quindi necessario utilizzare farmaci sicuri, efficaci, ben tollerati, associati a presenza di pochi effetti collaterali, e possibilmente poco costosi.

Le terapie ormonali non sono di beneficio nelle donne con infertilità associata a endometriosi, in quanto non migliorano la prognosi riproduttiva. Non possono inoltre essere utilizzate in donne con desiderio di prole, in quanto interferiscono con l'ovulazione.

Non è raccomandato l'utilizzo di terapia ormonale pre-operatoria per migliorare l'outcome chirurgico. La terapia ormonale (estroprogestinici o progestinici) dovrebbe essere proposta dopo chirurgia nelle donne non desiderose di prole, come misura di prevenzione terziaria della recidiva delle lesioni endometriosiche e del dolore pelvico associato alla malattia.

Gli **estroprogestinici** (per via orale, intravaginale o transdermica) sono da molti anni utilizzati per ridurre i dolori pelvici e la dismenorrea associati ad endometriosi. Gli estroprogestinici utilizzati ciclicamente sono l'unico trattamento per endometriosi che garantisce un regolare sanguinamento uterino mensile. Ciò può essere rilevante a fini psicologici in donne selezionate che non tollerano l'amenorrea. È consigliato l'utilizzo di un estroprogestinico monofasico con il minor dosaggio estrogenico possibile. Se la dismenorrea persiste durante l'assunzione ciclica del farmaco, è fortemente consigliata l'assunzione continua. Infatti, tale modalità di somministrazione, abolendo i sanguinamenti mensili, si è dimostrata efficace nei casi di dismenorrea persistente durante uso ciclico. Inoltre, l'uso continuo di un contraccettivo a basso dosaggio si è dimostrato altrettanto sicuro e ben tollerato rispetto all'uso ciclico. In caso di sanguinamento erratico è opportuno suggerire la sospensione della terapia per 4-7 giorni (tailored cycling).

I **progestinici** sono generalmente ben tollerati, efficaci, hanno un impatto metabolico limitato, una buona costo-efficacia e possono essere utilizzati a lungo termine. Sono efficaci nel controllare i sintomi algici in almeno 2/3 delle donne affette da endometriosi profonda e possono rappresentare una valida alternativa al trattamento chirurgico. L'efficacia dei progestinici è legata all'inibizione dell'ovulazione, alla induzione di decidualizzazione ed atrofia dell'endometrio, alla conseguente amenorrea e al loro effetto antinfiammatorio. Esistono diversi progestinici disponibili in commercio, ma gli unici con specifica indicazione ministeriale sono il noretisterone acetato (dosaggio di 2.5 mg *per os* al die) e il dienogest (2 mg *per os* al die). Anche in questo caso, in caso di sanguinamento erratico è opportuno suggerire la sospensione della terapia per una settimana.

L'uso di un dispositivo intrauterino (IUS) a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS) può essere considerato come una delle opzioni possibili per ridurre la dismenorrea associata a endometriosi. Tuttavia, i dispositivi intrauterini medicati non inibiscono l'ovulazione e non prevengono adeguatamente la recidiva postchirurgica di endometriomi ovarici.

▪ **GnRH-agonisti**

La somministrazione di GnRH-agonisti provoca un'iniziale stimolazione dell'ipofisi con rilascio di gonadotropine, seguita da una drastica riduzione della secrezione di FSH e LH, con conseguente cessazione dell'attività follicolare ovarica, ipoestrogenismo e amenorrea. Tali composti non sono attivi per via orale e vengono somministrati mediante iniezioni depot mensili/trimestrali intramuscolari o sottocutanee o mediante spray nasali.

Il profondo ipoestrogenismo causato dai GnRH-agonisti induce una temporanea regressione degli impianti endometriotici ed una risoluzione sostanziale dei sintomi algici, al punto che una mancata risposta sintomatologica dovrebbe far riconsiderare la diagnosi. Tuttavia, il profondo ipoestrogenismo si associa a sintomatologia simil-menopausale (hot flushes, sudorazioni, insonnia, secchezza vaginale, riduzione della libido). Inoltre, l'utilizzo a lungo termine può indurre demineralizzazione ossea prematura. Per queste ragioni il trattamento con questa classe di farmaci deve prevedere la sistematica combinazione con una cosiddetta "add-back therapy" (progestinici o estroprogestinici a basso dosaggio) per ridurre gli effetti collaterali e prevenire l'osteoporosi iatrogena. I GnRH-agonisti rappresentano quindi una linea terapeutica di seconda scelta, qualora gli estroprogestinici o i progestinici risultino inefficaci, intollerati o controindicati.

▪ **GnRH-antagonisti**

Recentemente sono stati pubblicati studi randomizzati in doppio cieco versus placebo sull'efficacia di alcuni GnRH-antagonisti nel trattamento del dolore pelvico associato ad endometriosi. La formulazione orale (rispetto alla formulazione depot dei GnRH agonisti) rende questa classe farmacologica di interesse nel trattamento di seconda linea del dolore pelvico associato ad endometriosi. Tuttavia, le evidenze di tollerabilità e sicurezza a lungo termine sono limitate, e il profilo di costo-efficacia potrebbe non essere favorevole. In linea generale, le differenze in termini di sicurezza, efficacia e tollerabilità a medio-lungo termine tra GnRH agonisti e antagonisti non sono ben definite. Il costo è molto alto per entrambe le categorie di farmaci.

▪ **Inibitori dell'aromatasi**

L'utilizzo di inibitori dell'aromatasi può essere indicato in donne con dolore associato a endometriosi refrattario ad altri trattamenti medici o chirurgici. Tuttavia, se usati in periodo fertile, gli inibitori dell'aromatasi debbono essere prescritti in combinazione con estroprogestinici, progestinici, o analoghi del GnRH per prevenire un'iperstimolazione ovarica. Gli inibitori delle aromatasi possono essere usati in monoterapia nelle donne postmenopausali con dolore persistente presumibilmente causato da endometriosi

È fondamentale coinvolgere la donna nel processo decisionale e nella scelta della strategia terapeutica, inclusa la selezione del farmaco ritenuto più vantaggioso in base alle diverse condizioni cliniche, stante la necessità di un trattamento medico a lungo termine nel management della donna con endometriosi sintomatica.

Nell'ambito di un contesto di scelte condivise, dev'essere comunque adottato un approccio "stepped-care",

con ricorso a farmaci di seconda linea selettivamente nelle donne che non rispondono, non tollerano o non possono assumere farmaci di prima linea. Oltre a prediligere farmaci di dimostrata sicurezza, questo approccio garantisce la limitazione dei costi-opportunità nella gestione complessiva della malattia endometriosica.

Per una più dettagliata definizione delle indicazioni, livelli di evidenza, modalità di somministrazione dei vari trattamenti si rimanda alle raccomandazioni e linee guida internazionali ESHRE 2022 (Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009) e NICE 2017 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>).

7. Terapia Chirurgica

Il trattamento chirurgico delle lesioni endometriosiche rappresenta un capitolo rilevante nella gestione clinica della donna. È importante ricordare che in molte circostanze non rappresenta un'opzione curativa, ma ha come obiettivo il miglioramento della sintomatologia, il controllo delle complicanze e il miglioramento della qualità della vita della donna. A causa dell'invasività, dei costi e delle possibili complicanze collegate alla chirurgia, il trattamento chirurgico è preferibilmente riservato a donne con dolore pelvico refrattario a terapia medica e riveste un ruolo importante nel trattamento dell'infertilità associata a endometriosi. In aggiunta, l'esplorazione chirurgica permette di porre diagnosi istologica definitiva di endometriosi, di formulare una strategia di trattamento e di programmare una terapia. Il trattamento chirurgico dell'endometriosi richiede operatori specializzati ed esperti, soprattutto quando la malattia è estesa al retroperitoneo, coinvolgendo organi quali l'intestino, la vescica e gli ureteri, e determinando un aumentato rischio di morbilità metachirurgica. Per queste ragioni si ritiene che le donne con diagnosi di endometriosi profonda debbano essere indirizzate a centri di riferimento che possano offrire un trattamento chirurgico altamente specializzato, in un contesto multidisciplinare.

▪ **Valutazione pre-chirurgica**

Ogni donna, per cui sia considerato necessario un intervento chirurgico, viene sottoposta ad una visita preoperatoria dedicata. In questa circostanza il referente *senior* prende visione della condizione, consulta la documentazione clinica della donna e definisce la modalità di intervento chirurgico. L'intervento chirurgico viene effettuato, auspicabilmente, in presenza di tale medico con l'assistenza del personale del centro. La necessità di presenza durante l'intervento di un chirurgo generale e/o di un urologo per competenze specialistiche specifiche è valutata dal referente di maggior esperienza. In tale caso sarà programmata una discussione collegiale del caso e definizione della modalità di intervento chirurgico.

▪ **Percorsi di valutazione per il ricovero per intervento chirurgico**

Tutti le donne, salvo casi particolari (es.: donne ricoverati e provenienti dal Pronto Soccorso), vengono inserite in un percorso di valutazione "pre-ricovero" per l'intervento.

Attività: La donna è accolta dal sanitario che:

- procede all'identificazione attiva della donna;
- procede al posizionamento del braccialetto identificativo;
- procede all'orientamento nella struttura di degenza;
- redige la documentazione sanitaria, per quanto di competenza;
- informa la donna sulle attività che la coinvolgono;

- garantisce le prestazioni assistenziali di competenza;
- garantisce le prestazioni terapeutiche e diagnostiche prescritte;

Attività: il Medico accettante

- ✓ procede alla valutazione della documentazione clinica e della diagnosi del ricovero;
- ✓ procede alla raccolta dell'anamnesi medica ed esegue l'esame obiettivo;
- ✓ procede alla richiesta di eventuali esami laboratoristico-strumentali se ritenuto clinicamente necessario;
- ✓ procede alla prescrizione della terapia medica, se pertinente;
- ✓ effettua la rivalutazione del caso clinico per confermare l'indicazione all'intervento, formalizzandolo nella documentazione sanitaria;
- ✓ garantisce, mediante un adeguato counselling, l'informazione alla donna in merito alla proposta chirurgica e acquisisce il consenso informato.

▪ **Trattamento dell'endometriosi peritoneale**

La laparoscopia operativa rappresenta oggi la tecnica di riferimento nel trattamento chirurgico dell'endometriosi, lo scopo è quello ristabilire normali rapporti anatomici e funzionali tra le strutture e gli organi endopelvici. Come dimostrato da una recente meta-analisi, il trattamento chirurgico laparoscopico sembrerebbe in grado di migliorare il dolore pelvico in donne con endometriosi da lieve a severa se confrontata alla sola laparoscopia diagnostica. Relativamente al trattamento dell'endometriosi peritoneale, la medesima metanalisi afferma che non sembra esserci una chiara superiorità dell'escissione rispetto all'ablazione dei focolai; tuttavia, la tecnica escissionale consente la diagnosi istologica nonché la rimozione di lesioni profonde che, ad una semplice ispezione, potrebbero erroneamente apparire come superficiali. Per tali ragioni si ritiene che, laddove perseguibile, debba essere scelta l'escissione chirurgica dei focolai endometrioidici. Sebbene il trattamento chirurgico riduca il dolore, circa il 20% delle donne va incontro ad interventi chirurgici ripetuti a causa della recidiva dei sintomi. Si stima che tale rischio di recidiva raggiunga anche il 40% nell'arco di 10 anni. Tuttavia, ripetuti trattamenti chirurgici andrebbero evitati, in considerazione della possibile formazione di aderenze addomino-pelviche che rischiano di peggiorare il quadro sintomatologico della donna. I principali fattori di rischio riconosciuti in caso di persistenza o recidiva dei sintomi sono l'escissione incompleta delle lesioni e la mancata adesione alla terapia medica dopo chirurgia. Infatti, al fine di ridurre considerevolmente il rischio di recidiva postchirurgica, le linee guida attuali raccomandano fortemente la terapia ormonale successivamente all'intervento.

▪ **Trattamento dell'endometriosi ovarica**

La corretta strategia terapeutica dell'endometriosi ovarica rappresenta ancora oggi motivo di dibattito nel mondo scientifico. Le opzioni terapeutiche a disposizione sono attualmente la terapia ormonale estroprogestinica/progestinica e il trattamento chirurgico. Il trattamento medico dell'endometrioma consente una temporanea stabilizzazione o riduzione delle dimensioni della cisti. In donne non desiderose di prole, il trattamento chirurgico trova indicazione nel caso in cui la cisti sia sintomatica nonostante terapia medica, nel caso in cui aumenti di dimensioni o in caso di immagini di dubbia interpretazione secondo i criteri ecografici IOTA. Questo per ottenere una diagnosi istologica, soprattutto alla luce delle recenti evidenze di associazioni tra endometrioma e neoplasie ovariche maligne di istologia endometrioidica e a cellule chiare (RR dell'1.9% nelle donne affette da endometriosi vs 1.4% della popolazione generale). Il trattamento chirurgico dell'infertilità associata ad endometriosi può essere preso in considerazione in caso di donne con endometriomi sintomatici, in

quanto è dimostrato che migliori i tassi di concepimento e il numero di gravidanze spontanee. La chirurgia consente, oltre al trattamento dell'endometrioma, il recupero di una più normale anatomia pelvica e soprattutto dei rapporti tubo-ovarici, spesso alterati dalla presenza concomitante di aderenze peri ovariche. La tecnica chirurgica di riferimento per il trattamento della cisti endometriosa è l'enucleazione o cistectomia, associata a migliori outcomes riproduttivi se confrontata alla diatermocoagulazione bipolare della capsula dell'endometrioma o al semplice drenaggio della cisti, a fronte di un minore tasso di recidiva. Tuttavia, sia la diatermocoagulazione della cisti che il drenaggio, sono ormai tecniche desuete e abbandonate. In tempi recenti, relativamente alla classica enucleazione è stata sottolineata una possibile correlazione diretta con la riduzione della riserva ovarica follicolare e che tale riduzione sia sostanzialmente dipendente dall'operatore. L'enucleazione della cisti endometriosa può ridurre la riserva ovarica come è stato dimostrato dalla riduzione dei livelli di ormone antimulleriano (AMH) postoperatorio, anche se sembra non incidere negativamente ed in maniera significativa sulla risposta ovarica alle tecniche di induzione dell'ovulazione. Inoltre, il danno alla riserva ovarica è probabilmente legato anche alla presenza dell'endometrioma di per sé, come dimostra una metanalisi in cui si evidenzia una riduzione dei livelli di AMH nelle donne con endometrioma non operato rispetto a quelle portatrici di cisti ovariche benigne non endometriose. Alla luce di queste criticità, attualmente le linee guida propongono come alternativa terapeutica alla enucleazione tecniche ablative come il LaserCO₂, che consentono il trattamento della sola pseudocapsula cistica con maggiore risparmio del parenchima ovarico sano. Tali nuove tecniche si propongono come alternative alla cistectomia, in quanto consentono di superare gli scetticismi relativi al danno chirurgico ovarico, a fronte di tassi di recidiva a breve termine ed outcomes riproduttivi postchirurgici sovrapponibili, e sono meno dipendenti dall'operatore.

- **Trattamento dell'endometriosi infiltrante**

Per il trattamento chirurgico dell'endometriosi profonda è necessaria un'attenta pianificazione preoperatoria, che consenta allo specialista di informare adeguatamente la donna. In caso di diagnosi preoperatoria di endometriosi profonda (peritoneale, intestinale, vescicale, ureterale) ad elevata complessità chirurgica, la donna andrebbe inviata per competenza ad un centro specializzato nel trattamento di tale patologia che disponga di un team multispecialistico, per evitare trattamenti inadeguati che rappresentano per la donna un fattore di rischio per persistenze, recidive precoci e conseguenti interventi ripetuti.

L'endometriosi profonda coinvolge l'intestino nel 3,7-38% delle donne, le sedi più frequentemente interessate sono il sigma-retto, il colon e l'appendice rispettivamente. Il trattamento conservativo con terapia medica è la prima scelta in assenza di sintomi occlusivi, ma nel caso di resistenza l'intervento chirurgico rappresenta una opzione terapeutica. In tali donne può essere indicato lo shaving del nodulo intestinale, una resezione discoide oppure, nei casi più gravi, una resezione segmentaria con ripristino della continuità intestinale (anastomosi). In quest'ultimo caso, la donna deve essere informata della possibilità (seppur remota) di dover convertire l'intervento alla via laparotomica e dell'eventuale confezionamento di una stomia temporanea.

Il coinvolgimento del distretto vescico-ureterale è descritto nel 3-12% delle donne affette, e le sedi più frequentemente coinvolte sono la vescica, l'uretere ed il rene rispettivamente (con un rapporto di 40:5:1). Come per l'endometriosi profonda del compartimento posteriore, anche in questi casi la terapia medica è indicata in quanto capace di migliorare significativamente la sintomatologia. Nel caso di coinvolgimento ureterale, di solito la scelta chirurgica è inderogabile in quanto oltre ad essere meno responsiva al trattamento medico, è anche connessa ad un rischio più alto di danno organico

funzionale. Il trattamento chirurgico dell'endometriosi urinaria prevede trattamenti conservativi o più demolitivi di escissione delle lesioni, sino a procedure radicali quali ureterocistostomie o nefrectomie totali. Durante il colloquio preoperatorio la donna deve essere informata dettagliatamente dei rischi e delle complicanze possibili legate alle procedure più radicali, oltre che dell'eventuale posizionamento di stent ureterali in sede preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria.

▪ **Isterectomia**

Nelle donne che hanno esaurito il proprio desiderio riproduttivo, con dolore pelvico cronico refrattario a terapia medica o quadri di adenomiosi condizionanti algie pelviche e/o flussi menometrorragici, può essere presa in considerazione l'asportazione dell'utero (isterectomia totale con eventuale annessiectomia bilaterale). Le linee guida raccomandano l'asportazione di tutte le lesioni macroscopicamente visibili durante l'intervento, al fine di minimizzare il rischio di recidiva. Tuttavia, il rischio di persistenza del dolore viene stimato tra il 10 e 15% ed il peggioramento del dolore nel 3-5% dei casi. La conservazione di una o di entrambe le ovaie in caso di isterectomia può essere presa in considerazione nelle giovani donne, ma si accompagna ad un aumentato rischio di re-intervento, sei volte maggiore, se confrontato con le donne che sono state sottoposte ad annessiectomia bilaterale. Quando si opta per un'istero-annessiectomia bilaterale, accettate quindi le ripercussioni sul desiderio di prole, è necessario considerare i rischi connessi alla conseguente menopausa chirurgica, compresi gli effetti sull'apparato cardiovascolare e sulla densità ossea, contestualmente alla valutazione di un possibile percorso di sostegno psicologico. Il trattamento ormonale sostitutivo deve essere considerato nelle donne più giovani, consiste in una terapia estro-progestinica combinata, la quale in base a recenti studi controllati randomizzati determina un incremento del rischio di recidiva solo del 3.5%.

Per una più dettagliata definizione delle indicazioni e dei livelli di evidenza, si rimanda alle linee guida internazionali ESHRE 2022 (Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022 Feb 26;2022(5) e NICE 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73> (5).

▪ **Stadiazione intraoperatoria**

La stadiazione della malattia deve essere effettuata in fase intraoperatoria secondo la classificazione dell'American Society for Reproductive Medicine del 1996 (**Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996**) riportata in Figura 6 (47).

Figura 6. Stadiazione dell'endometriosi in fase intraoperatoria secondo la classificazione dell'American Society for Reproductive Medicine (47).



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____

Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____

Stage III (Moderate) - 16-40

Stage IV (Severe) - >40

Total _____ Prognosis _____

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

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R___%, W___% and B___%. Total should equal 100%.

Per la prognosi riproduttiva, tuttavia, potrà essere preso in considerazione l'Endometriosis Fertility Index riportato in Figura 7 (27).

Figura 7. Stadiazione dell'endometriosi in fase intraoperatoria secondo l'Endometriosis Fertility Index (27).

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	= Mild Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	= Moderate Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	= Severe Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	= Absent or Nonfunctional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

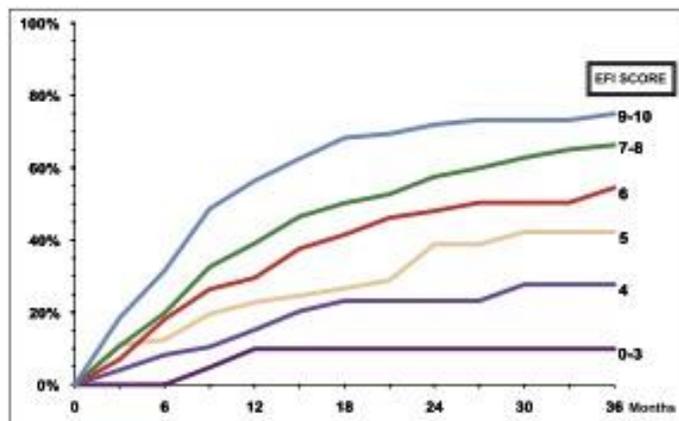
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	=	<input type="text"/>
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

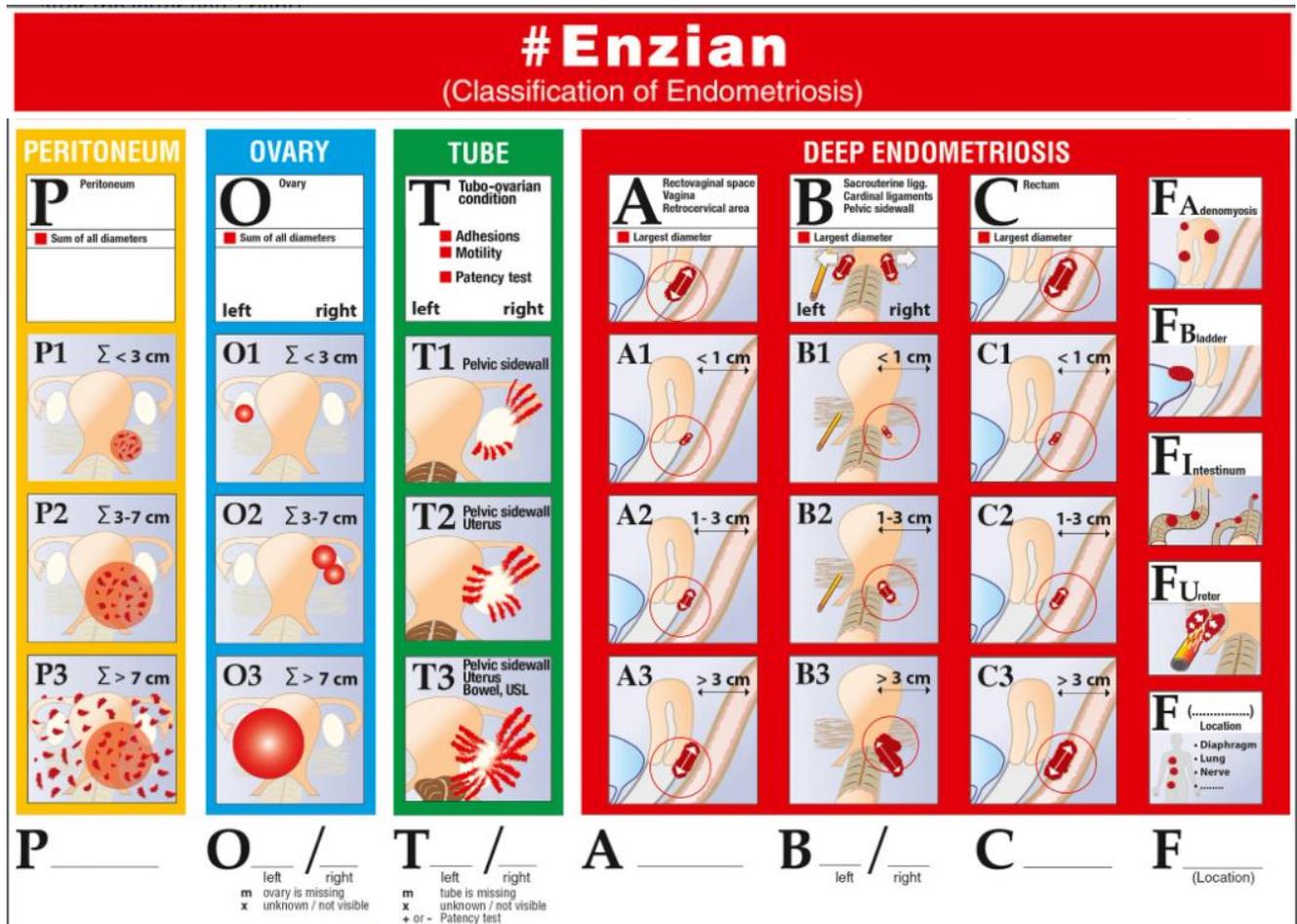
Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	if age is ≤ 35 years	2	<u>LF Score</u>	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	if age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	if age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
<u>Years Infertile</u>	if years infertile is ≤ 3	2	<u>AFS Endometriosis Score</u>	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	if years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	if there is a history of a prior pregnancy	1	<u>AFS Total Score</u>	If AFS total score is < 71	1
	if there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS: <input type="text"/> + <input type="text"/> = <input type="text"/>			Historical Surgical EFI Score		

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Nel caso di endometriosi profonda potrà essere preso in considerazione l'utilizzo dell'ENZIAN score (Figura 8) (24).

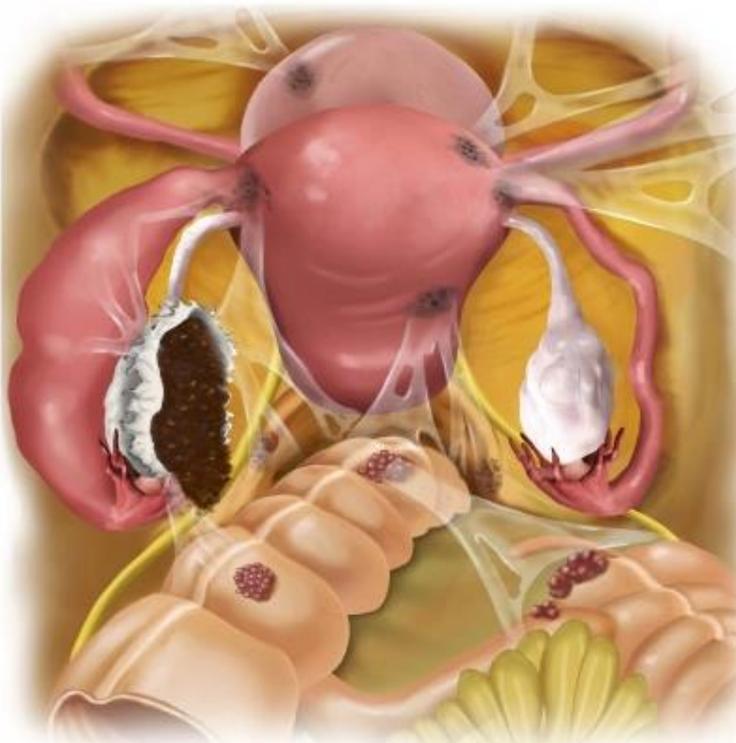
Figura 8. Stadiazione dell'endometriosi secondo l'Enzian score: panoramica degli organi e dei compartimenti interessati (24).



Per descrivere il grado di complessità chirurgica potrà essere preso in considerazione l'utilizzo dell'AAGL (American Association of Gynecologic Laparoscopists) score 2021 riportato in Figura 9 (1).

Figura 9. Sistema di classificazione dell'endometriosi AAGL 2021 basato sulla complessità chirurgica intraoperatoria e sulla sua correlazione con il dolore e l'infertilità (1).

Superficial	Score
< 3 cm	2
≥ 3 cm	4
Vagina (muscularis)	Score
< 3 cm	5
≥ 3 cm	8
Left Ovary	Score
Superficial	2
< 3 cm	5
≥ 3 cm	7
Left Ureter	Score
Extrinsic	6
Intrinsic	8
Hydroureter	9
Left Fallopian Tube	Score
Slight serosal involvement /damage	2
Moderate immobility	4
Severe immobility	6
Complete obstruction	7
Cul-de-sac obliteration	Score
Partial	6
Complete	9
Rectum/ Sigmoid colon	Score
< 3 cm	7
≥ 3 cm	9
Rectovaginal septum	Score
Present	8



Retrocervical	Score
< 3 cm	5
≥ 3 cm	8
Bladder/ detrusor	Score
< 3 cm	5
≥ 3 cm	7
Right Ovary	Score
Superficial	2
< 3 cm	5
≥ 3 cm	7
Right Ureter	Score
Extrinsic	6
Intrinsic	8
Hydroureter	9
Right Fallopian Tube	Score
Slight serosal involvement /damage	2
Moderate immobility	4
Severe immobility	6
Complete obstruction	7
Small bowel/ Cecum	Score
< 3 cm	6
≥ 3 cm	8
Appendix	Score
Present	5

AAGL Endometriosis Stage	Total Score
Stage 1	≤8
Stage 2	9 to 15
Stage 3	16 to 21
Stage 4	>21

▪ **Degenza**

postoperatoria

- valutazione clinica,
- assistenza ostetrica, infermieristica,
- prescrizione e valutazione degli esami di laboratorio,
- gestione clinica postoperatoria secondo le necessità cliniche ma riferendosi, se possibile, alle regole del "fast track",
- gestione assistenziale ostetrica, infermieristica secondo time-band del caso e le regole del fast track assistenziale: mobilitazione precoce, alimentazione precoce, rimozione catetere vescicale, ...,

alla dimissione

- colloquio con la donna e i referenti da Lei individuati,
- redazione della lettera di dimissione,
- prescrizione di farmaci raccomandati,
- pianificazione colloquio "*post dimissione*".

post dimissione

- colloquio per illustrare il significato clinico e prognostico dell'esito dell'esame istologico,
- definizione del programma terapeutico,
- programmazione del follow up,
- definizione del follow-up,
- programmazione della 1^a visita per la presa in carico della donna,
- offerta di colloquio con lo psicologo,
- informativa ed offerta dei supporti delle associazioni delle donne,
- attivazione della rete.

8. Diagnosi istologica

Il patologo è coinvolto nel confermare il sospetto clinico-strumentale di endometriosi, attraverso l'esame istologico dei campioni tissutali prelevati durante l'intervento chirurgico. Nella maggior parte dei casi la diagnosi istologica di endometriosi è relativamente semplice e si basa sull'identificazione nelle sezioni di ematossilina-eosina di strutture morfologiche di origine endometriale (ghiandole, stroma, o entrambi); in casi selezionati (ex prelievi coartati, focolai endometriosici di piccole dimensioni con sola componente stromale) la valutazione morfologica può essere supportata dall'analisi immunoistochimica che permette di confermare la natura ginecologica/endometriosica delle strutture identificate.

L'endometriosi è tuttavia una patologia complessa, ed in casi peculiari può porre dei problemi diagnostici. I focolai di endometriosi possono andare incontro a modificazioni cellulari benigne di natura reattivo-metaplastica che possono mimare una forma tumorale, sia in sede genitale che extra-genitale. Alcune forme aggressive di endometriosi caratterizzate da intrusione vascolare, invasione degli spazi perineurali e coinvolgimento di linfonodi, possono portare ad una diagnosi errata di sarcoma dello stroma endometriale di basso grado.

In queste situazioni in cui si pone una diagnosi differenziale tra endometriosi e neoplasie insorte su endometriosi è necessaria la presenza di un patologo esperto di ginecopatologia e di endometriosi, che sappia discriminare tra le due entità diagnostiche, anche grazie alla disponibilità di un laboratorio di biologia molecolare che possa supportare la diagnosi istologica con metodiche molecolari dedicate.

Qualora non si disponesse di un patologo esperto, è possibile richiedere una seconda opinione a strutture che fanno parte della rete regionale sia da parte della donna direttamente, che da parte del centro cui la donna ha fatto riferimento.

9. Dolore pelvico associato ad endometriosi

Come precedentemente descritto il sintomo caratteristico dell'endometriosi è il dolore pelvico nelle sue diverse accezioni: dismenorrea, dispareunia, dolore pelvico cronico non mestruale. A seconda delle localizzazioni della malattia le donne possono riferire anche dolore alla minzione (disuria) o alla defecazione (dischezia), tipicamente con esacerbazione catameniale.

La dismenorrea ha frequentemente un'origine funzionale, determinata da un'eccessiva produzione intraperitoneale di prostaglandine da parte dell'endometrio ectopico, con conseguente ipertono miometriale e ischemia uterina. Rispetto alla dismenorrea primaria, la dismenorrea associata all'endometriosi tende ad essere più severa e meno responsiva agli anti-infiammatori non-steroidi.

Oltre alla dismenorrea, la dispareunia profonda è tra i disturbi più frequentemente associati all'endometriosi. Tale sintomo è riferito da circa il 30% delle donne. La dispareunia profonda è associata in particolare alla presenza di lesioni infiltranti i legamenti utero-sacrali, il cavo del Douglas, il fornice vaginale posteriore e la parete anteriore del retto. La dispareunia profonda è una forma di dolore a genesi prevalentemente organica, determinata dalla presenza di tessuto fibrotico inestensibile e noduli di endometrio attivo che vengono stimolati dalla pressione esercitata durante il rapporto coitale. In linea generale, la risposta infiammatoria associata alla presenza di endometrio in sede ectopica innesca un'interazione tra cellule e/o mediatori coinvolti nella risposta immunitaria e le fibre nervose. L'esposizione a lungo termine alle citochine pro-infiammatorie e la conseguente attivazione e sensibilizzazione delle fibre nervose sensoriali avvia il trasferimento del dolore al sistema nervoso centrale (SNC). L'ipereccitabilità cronica delle afferenze nervose periferiche induce cambiamenti a lungo termine nella segnalazione del dolore al SNC, contribuendo alla sensibilizzazione dei neuroni nel SNC che produce un'ipereccitabilità di lunga durata in assenza di stimoli nocivi. Questo fenomeno, responsabile dell'insorgere del dolore di tipo cronico, è stato osservato in donne con dolore cronico correlato a patologie molto diverse tra loro, come osteoartrite, fibromialgia, ed è spesso considerato la causa di dolore cronico "inspiegabile".

Oltre al colloquio anamnestico e agli esami clinici, le scale e i questionari per la valutazione del dolore sono strumenti utili e affidabili per valutare l'intensità del dolore vissuto dalla donna con endometriosi.

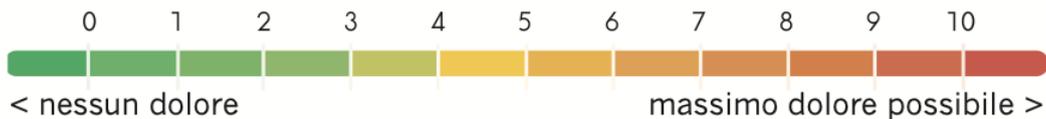
Si intende scale "unidimensionale" la valutazione di una sola dimensione del dolore, ovvero la sua intensità percepita - riferita dalla donna. Non misurano la qualità dell'esperienza dolorosa né differenziano le caratteristiche nocicettive del dolore da quelle neuropatiche, tuttavia le scale del dolore sono strumenti semplici ed efficaci. Le scale del dolore monodimensionali più diffuse sono la Visual Analogical Scale (VAS) e la Numerical Rating Scale (NRS) quest'ultima valuta il dolore con un numero crescente da 0 (nessun dolore) a 10 (il peggior dolore immaginabile).

Le due scale sono comparabili nella valutazione dell'intensità dolore, sebbene autori diversi possano preferire l'una all'altra. La scala NRS è una scala numerica unidimensionale quantitativa di valutazione del dolore a 10 punti e prevede che il sanitario chieda alla donna di esprimere il numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore, da 0 a 10 (0= nessuno dolore; 10=peggiore dolore possibile). La NRS, rispetto alla VAS, è di più immediata somministrazione ed ha la caratteristica di eliminare la necessità della coordinazione visiva e motoria, con maggior possibilità di completamento.

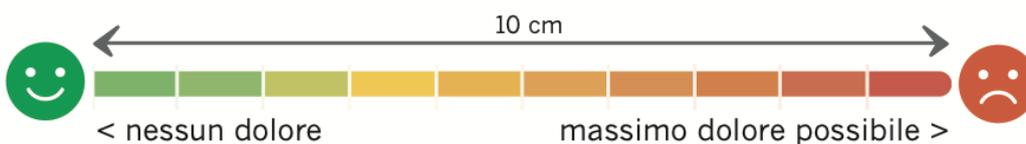
L'uso della NRS per ogni tipo di dolore correlato all'endometriosi (dismenorrea, dispareunia profonda, dolore pelvico cronico non mestruale, disuria, dischezia), può essere di valido aiuto, da un punto di vista sia clinico

che di ricerca, nella valutazione della risposta al trattamento. Cambiamenti clinicamente significativi sono stati definiti come una riduzione di 4 punti della NRS per la dismenorrea e di 2 punti della NRS per il dolore pelvico non mestruale. Qualsiasi scala impiegata, si ricorda che il dolore è un parametro vitale che deve essere sempre rilevato (legge 15 marzo 2010, n.38) a cui dare risposta sanitaria.

SCALE NUMERICHE (NRS)



SCALE ANALOGICHE-VISIVE (VAS)



È raccomandata la valutazione della condizione globale della donna tramite la Patients' Global Impression of Change (PGIC) scale, una scala composta da sette livelli (migliorata moltissimo, molto migliorata, minimamente migliorata, invariata, minimamente peggiorata, molto peggiorata, peggiorata moltissimo). Alla donna viene chiesto se può descrivere, da quando è iniziato il trattamento, la sua impressione su come sia cambiata la sua condizione dolorosa (limitazione dell'attività fisica, emozione e qualità della vita).

Inoltre, è proposta la valutazione della severità della sintomatologia accusata dalla donna tramite la Patients' Global Impression of Severity (PGIS) scale, una scala composta da cinque livelli (nessun dolore, dolore lieve, moderato, severo, molto severo).

10. Preservazione della Fertilità e Procreazione Medicalmente Assistita

L'endometriosi si correla alla difficoltà del concepimento spontaneo ed all'infertilità sia primaria che secondaria per ragioni diverse, tra cui la riduzione dei rapporti per dispareunia e fattori intrinseci ad una patologia infiammatoria che, oltre a reazioni aderenziali e alla riduzione della riserva ovarica, anche in assenza di procedure chirurgiche, rappresenta l'elemento principale o accessorio delle diagnosi di infertilità e delle indicazioni a procedure in vitro in un numero estremamente elevato di coppie. Le donne più giovani, in cui la ricerca di una gravidanza non rappresenta in quel momento l'elemento centrale del progetto di salute riproduttiva, sono a maggior rischio di sviluppare endometriosi severa (3°- 4° stadio) negli anni successivi, durante i quali il desiderio procreativo potrebbe divenire prioritario, trovandosi in una condizione di grave riduzione delle possibilità di concepire.

La preservazione della fertilità, che ha avuto una significativa apertura nelle donne oncologiche e che è

divenuta prassi consolidata nella presa in carico di consulenza, monitoraggio e prelievo sia degli ovociti che del tessuto ovarico, trova un parallelismo di grande significato per donne affette da una patologia spesso così severa a prognosi riproduttiva ancora meno favorevole che nelle donne oncologiche.

Come avvenuto per le donne giovani affette da patologie oncologiche a prognosi favorevole e per le donne sierodiscordanti per patologie infettive, è auspicabile per il futuro una rivalutazione delle NOTA AIFA 74 per poter garantire i farmaci necessari all'induzione dell'ovulazione.

La crioconservazione degli ovociti in alcune classi di donne affette da forme severe di endometriosi e nelle recidive della malattia è il solo atto medico in grado di garantire una probabilità futura di concepire.

Le donne in cui il desiderio riproduttivo rappresenti una priorità per la donna e in cui non vi sia una chiara indicazione chirurgica, o comunque non ci si aspetti un miglioramento in termini di outcome riproduttivo dall'esecuzione di un intervento chirurgico, dovrebbero essere avviate ad un percorso di procreazione medicalmente assistita (PMA). Per le indicazioni specifiche, i test e gli esami che possono far propendere per un percorso di PMA, si rimanda alle linee guida delle Società Scientifiche. Il Centro per la diagnosi e cura dell'endometriosi si relaziona formalmente con la Rete per la Procreazione Medicalmente Assistita e facilita il percorso della donna.

▪ **Donne affette da endometriosi candidabili ad un programma di preservazione della fertilità**
(intesa come deposito cautelativo di ovociti ottenuti mediante ciclo di stimolazione ovarica controllata)

Il dibattito sulla preservazione della fertilità nelle donne affette da endometriosi è aperto da anni ma, solo recentemente, sono stati pubblicati i primi dati ricavati dalla pratica clinica. Il contributo fino ad ora più rilevante è quello fornito da Cobo e colleghi. Gli autori hanno riportato gli esiti del trattamento di preservazione della fertilità in una popolazione di 485 donne. I risultati probabilmente più significativi sono: la quota di donne (43%) che è tornata per scongelare ed utilizzare gli ovociti e l'elevato tasso cumulativo di bambino nato (49% nelle donne non sottoposte a chirurgia, 40.4% nelle donne sottoposte ad enucleazione dell'endometrioma monolaterale e 49.3% nelle donne che erano state sottoposte ad enucleazione di formazioni cistiche ovariche endometriosiche bilaterali). Tali dati costituiscono una prova dell'elevato rischio di infertilità nelle donne affette da endometriosi ed una dimostrazione dell'efficacia della procedura. Raccomandare la preservazione della fertilità sistematicamente a tutte le donne affette da endometriosi è tuttavia prematuro. Da un lato, infatti, non sono disponibili evidenze relative ai risultati della preservazione della fertilità in donne affette da forme lievi della malattia o da endometriosi profonda. Dall'altro, il rapporto rischio/beneficio e la costo-efficacia della tecnica sono ancora poco noti. La preservazione della fertilità appare dunque oggi indicata o nelle donne con una forma di malattia che si associa ad un elevato rischio di infertilità o in quei casi in cui la chirurgia si associa ad un'elevata probabilità di compromissione del patrimonio follicolare. Entrambi tali caratteristiche risiedono in una delle forme più comuni della malattia: l'endometriosi ovarica. Il ciclo di stimolazione ovarica per autoconservazione degli ovociti dovrebbe idealmente essere effettuato prima dell'intervento chirurgico per endometriosi. È stata infatti dimostrato come un'anamnesi positiva per chirurgia ovarica fosse associata ad un recupero di un numero significativamente inferiore di ovociti in donne sottoposte a cicli di preservazione della fertilità.

Sulla base dei dati e delle considerazioni sopraesposti, vengono di seguito proposti i casi in cui appare indicato proporre alle donne affette da endometriosi uno o più cicli di preservazione della fertilità:

1. Età ≤ 38 anni
2. Presenza di endometriomi bilaterali
3. Precedente enucleazione di endometrioma/i monolaterale/i e successiva recidiva omo o controlaterale
4. Precedente enucleazione di endometriomi bilaterali senza o con recidiva omo, contro o bilaterale

Vari fattori paiono influenzare la prognosi riproduttiva ed il tasso cumulativo di ottenere la nascita di un bimbo in relazione al **numero di ovociti utilizzabili**. L'età della donna al congelamento (vitrificazione) degli ovociti è il fattore che maggiormente influenza la prognosi.

Di seguito sono riportati i risultati dello studio condotto da Cobo e collaboratori (15).

≤35 (n = 257)		>35 (n = 228)	
No. of oocytes	CLBR (95% CI)	No. of oocytes	CLBR (95% CI)
3	4.7 (2.3-7.2)	3	4.8 (1.9-7.7)
5	11.5 (7.5-15.7)	5	10.6 (6.4-15.0)
8	28.1 (22.0-34.3)	8	18.7 (12.7-24.9)
10	41.8 (34.7-48.9)	10	24.3 (16.9-31.7)
15	69.4 (61.4-77.4)	15	46.9 (34.4-59.4)
20	90.8 (80.4-101.2)	19	59.2 (43.4-75.2)
22	95.4 (87.2-103.6)	21	79.6 (58.1-101.1)

CI = confidence interval; CLBR = cumulative live birth rate.

≤35 Surgery (n = 140)		≤35 No surgery (n = 120)	
No. of oocytes	CLBR (95% CI)	No. of oocytes	CLBR (95% CI)
3	3.7 (0.5-6.7)	4	4.5 (0.7-8.5)
5	9.4 (4.3-14.4)	5	7.4 (2.5-12.3)
8	26.9 (18.5-35.4)	8	23.1 (14.8-31.4)
10	40.7 (51.1-75.3)	10	36.9 (27.1-46.8)
14	63.2 (51.1-75.3)	15	66.5 (55.8-77.2)
20	83.3 (65.7-100.8)	19	80.9 (68.7-93.3)
		22	85.7 (73.5-97.9)

>35 Surgery (n = 92)		>35 No surgery (n = 133)	
No. of oocytes	CLBR (95% CI)	No. of oocytes	CLBR (95% CI)
3	6.1 (0.9-11.2)	3	4.1 (0.6-7.7)
5	14.3 (6.4-22.1)	6	10.7 (4.9-16.5)
7	22.8 (12.7-32.8)	8	16.6 (8.8-24.4)
10	32.6 (19.0-46.8)	11	29.9 (18.1-41.7)
14	59.6 (38.7-80.5)	15	44.6 (26.7-62.4)
16	67.7 (45.8-89.6)	19	64.4 (38.8-89.9)

CI = confidence interval; CLBR = cumulative live birth rate.

Oltre all'età della donna al momento del congelamento degli ovociti anche una pregressa chirurgia per endometriosi sembrerebbe influenzare anche se in modo meno significativo la possibilità di avere un risultato positivo (CLBR).

Molte coppie accedono direttamente ad un Centro di Procreazione Medicalmente Assistita con una diagnosi di endometriosi o con una patologia associata sia maschile che femminile. I Centri di PMA che non possono garantire una presa in carico complessiva per condizioni che non siano state già oggetto di un percorso di cura (dismenorrea, dispareunia, dolore pelvico cronico etc.) dovrebbero essere inviate per consulenza presso un Centro di Riferimento (Spoke/Hub), che si assocerà al percorso di ricerca della gravidanza.

11. Relazioni del Centro per la diagnosi e cura della donna affetta da endometriosi

Tabella I: Composizione del gruppo multidisciplinare nelle varie fasi del percorso

Stadio del percorso diagnostico	Composizione del gruppo multidisciplinare (tutti i professionisti coinvolti devono avere una specifica esperienza nell'ambito dell'endometriosi)
Visita ambulatoriale	<ul style="list-style-type: none"> ● Specialista medico ostetrico – ginecologo ● Ostetrica/o, Infermiere, dedicata
Valutazione pre-chirurgica	<ul style="list-style-type: none"> ● Coordinatore del gruppo multidisciplinare ● Specialista/i ostetrico – ginecologo con competenze specifiche di diagnosi e trattamento della malattia ed esperienza dei risvolti riproduttivi e dei programmi di preservazione della fertilità e tecniche di PMA ● Ostetrica/o, Infermiere, dedicata
Discussione collegiale preoperatoria (casi complessi)	<ul style="list-style-type: none"> ● Coordinatore del gruppo multidisciplinare ● Specialista medico ostetrico – ginecologo ● Specialista medico radiologo ● Chirurgo generale ● Urologo ● Ostetrica/o, Infermiere, dedicata
Formulazione della diagnosi di endometriosi	<ul style="list-style-type: none"> ● Specialista medico ostetrico – ginecologo ● Radiologo ● Anatomico-patologo
Discussione sulla comunicazione della diagnosi, dell'impostazione terapeutica e del follow-up	<ul style="list-style-type: none"> ● Coordinatore del gruppo multidisciplinare ● Specialista medico ostetrico – ginecologo ● Ostetrica/o, Infermiere, dedicata ● Psicologo

12. Programmi di Quality Assurance

I Centri adottano programmi di Quality Assurance e promuovono percorsi di miglioramento. E' prevista almeno una riunione formale annuale di Audit interno - cui partecipa tutto il team coinvolto nella gestione del Centro - per la valutazione dell'attività svolta, l'analisi dei protocolli e la loro eventuale modifica, la definizione di nuovi protocolli e la valutazione dei risultati raggiunti. Le azioni correttive e di monitoraggio sono opportunamente documentate.

I Centri partecipano alle attività delle Società scientifiche di riferimento e pianificano eventuali percorsi di accreditamento professionale e il mantenimento dei requisiti di questo accreditamento.

13. Meeting Multidisciplinare (MDM)

Quale strumento gestionale qualificante, il Centro adotta l'incontro multidisciplinare (MDM). Tutti i membri del team partecipano all'MDM che si riunisce a cadenza almeno mensile, discute i casi complessi e ne pianifica il trattamento più idoneo in base alle più attuali evidenze e linee guida disponibili. MDM è il momento in cui avviene il confronto tra i vari specialisti in integrazione costante e dove si articola la risposta interdisciplinare concordata per ogni donna al fine di personalizzare il più possibile la proposta di trattamento verificando al contempo l'aderenza ai percorsi condivisi.

14. Comunicazione della diagnosi e informazione

Ogni donna deve essere informata su ogni fase del percorso assistenziale, diagnostico e terapeutico.

La donna ha il diritto di conoscere la sua situazione clinica, di ricevere le informazioni in maniera chiara e comprensibile attraverso un adeguato counselling.

La comunicazione della diagnosi e la pianificazione del trattamento è affidata al medico ostetrico-ginecologo designato, in collaborazione con ostetrica/o, infermiere e psicologo – coadiuvati dal team multidisciplinare specializzato in endometriosi – che incontrano la donna e i referenti da lei individuati, e presentano il percorso terapeutico all'interno del piano di cura.

Dovranno essere individuati criteri generali da seguire durante la comunicazione.

Nell'ottica dell'integrazione sociosanitaria, qualora dall'incontro con la donna e i referenti da lei individuati, si rilevassero bisogni di natura sociale e /o assistenziale derivanti o aggravati dalla patologia, l'équipe multidisciplinare propone alla donna e ai referenti da lei individuati, di consultare il Servizio Sociale Ospedaliero affinché l'assistente sociale possa valutare la situazione ed attivare i supporti più idonei.

Il materiale di supporto deve essere unico e condiviso con le Associazioni di donne e coadiuvato dal gruppo di lavoro dedicato che preveda una riunione formale biennale.

I Centri promuovono l'informazione sul territorio in collaborazione con le Associazioni di volontariato attraverso:

- comunicazioni ed informazioni di percorsi diagnostici e opzioni di trattamento tramite colloqui e incontri;
- disponibilità di sostegno psicologico;
- diffusione del materiale di supporto prodotto dal gruppo di lavoro dedicato;
- informazioni sui diritti della donna e del malato;

Per garantire l'informazione alla donna, è opportuno che i servizi per la diagnosi e cura dell'endometriosi siano disponibili sul sito dell'Ente con i relativi contatti; dovranno inoltre consultabili le attività di collaborazione in rete, con le Associazioni e i Gruppi di volontariato e quant'altro risulti essere opportunamente valorizzabile presso i cittadini e i professionisti.

15. Didattica e training

I Centri partecipano attivamente ai programmi di aggiornamento a livello nazionale e locale; garantiscono la formazione continua dell'équipe e promuovono l'addestramento di nuovi membri.

16. Ricerca

La ricerca è una componente essenziale della attività dei Centri. I Centri promuovono e partecipano a progetti di ricerca innovativi e ne diffondono risultati e ricadute nella pratica clinica.

17. Volontariato

I Centri promuovono la partecipazione delle Associazioni di volontariato alle proprie attività al fine di offrire un servizio che accompagni la donna e i suoi referenti in collegialità con l'équipe.

Le attività di integrazione con il volontariato potranno riguardare:

- ascolto, informazione e aiuto per le donne e i loro referenti da lei individuati;
- raccolta di suggerimenti e consigli;
- promozione di una cultura interdisciplinare del "prendersi cura";
- sostegno alla ricerca clinica;
- promozione della formazione del volontariato;
 - promozione dell'autonomia decisionale;

18. Indicatori

Ai fini del miglioramento della qualità il Centro definisce nel PDTA o in un documento dedicato le strategie per il miglioramento della qualità organizzativa e assistenziale del Centro. Nel documento il Centro definisce gli strumenti, le modalità e le responsabilità atte ad analizzare le criticità rilevate nel percorso diagnostico terapeutico e mettere in atto misure correttive. Il Centro individua i sistemi di monitoraggio per seguire nel tempo le attività che gli sono proprie e le relative responsabilità.

Indicatori di processo

- prevalenza dell'endometriosi,
- N. e % di donne prese in carico annualmente dal gruppo multidisciplinare sul totale delle nuove pazienti,
- N. e % di donne prese in carico che entrano in studi clinici sperimentali profit o no profit,
- N. e % di donne che accedono al centro hub inviate dal centro spoke.

Indicatori di performance

- N. nuove visite per endometriosi
- N. di ricoveri programmati e N. di ricoveri urgenti con diagnosi di endometriosi
- N. di interventi con diagnosi di endometriosi (diagnosi SDO n.617)
- N. di interventi con diagnosi endometriosi profonda (diagnosi SDO n. 617.4; 617.5; 617.8; 617.9)

Indicatori di esito/outcome

- Numero di riammissioni a 30 gg dall'intervento dopo chirurgia per endometriosi
- Numero di riammissioni a 30 gg dall'intervento dopo chirurgia per endometriosi profonda (diagnosi SDO n. 617.4; 617.5; 617.8; 617.9).

19. Monitoraggio:

Registro Regionale Endometriosi (RRE), Cruscotto regionale

Al fine di raccogliere informazioni, monitorare l'applicazione della Rete Regionale Endometriosi e definire linee di intervento programmatiche, viene attivato un tavolo tecnico per identificare le caratteristiche di un Registro regionale endometriosi (RRE) e per la creazione di un cruscotto regionale

Letteratura di riferimento

- 1) Abrao MS, Andres MP, Miller CE, Gingold JA, Rius M, Neto JS, Carmona F. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Nov;28(11):1941-1950.e1.
- 2) Alborzi S, Zahiri Sorouri Z, Askari E, Poordast T, Chamanara K. The success of various endometrioma treatments in infertility: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol* 2019;18:312–322.
- 3) Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD004753. doi: 10.1002/14651858.CD004753.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 23;1:CD004753. PMID: 19370608.
- 4) Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 23;10(10):CD011031.
- 5) Bazot M, Bornier C, Dubernard G, Roseau G, Cortez A, Daraï E. Accuracy of magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography for the prediction of location of deep pelvic endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22:1457–63.
- 6) Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022;2022:hoac009.
- 7) Berlanda N, Vercellini P, Fedele L. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22:320–5.
- 8) Berlanda N, Vercellini P, Somigliana E, Frattaruolo MP, Buggio L, Gattei U. Role of surgery in endometriosis-associated subfertility. *Semin Reprod Med*. 2013;31:133-43.
- 9) Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 2015 Jan-Feb;21(1):136-52. doi: 10.1093/humupd/dmu046. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25180023.
- 10) Candiani M, Ottolina J, Posadzka E, Ferrari S, Castellano LM, Tandoi I, Pagliardini L, Nocun A, Jach R. Assessment of ovarian reserve after cystectomy versus 'one-step' laser vaporization in the treatment of ovarian endometrioma: a small randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2018 Dec 1;33(12):2205-2211.
- 11) Candiani M, Ottolina J, Schimberni M, Tandoi I, Bartiromo L, Ferrari S. Recurrence rate after “One-Step” CO₂ fiber laser vaporization versus cystectomy for ovarian endometrioma: a 3-year follow-up study. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:901–908.
- 12) Candiani M, Ferrari S, Bartiromo L, Schimberni M, Tandoi I, Ottolina J. Fertility Outcome after CO₂ Laser Vaporization versus Cystectomy in Women with Ovarian Endometrioma: A Comparative Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Jan;28(1):34-41. 1.
- 13) Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod* 2018;33:2222-31.
- 14) Cobo A, Giles J, Paoletti S, Pellicer A, Remohí J, García-Velasco JA. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertil Steril* 2020;113:836-44.
- 15) Cobo A, Coello A, de Los Santos MJ, Giles J, Pellicer A, Remohí J et al. Number needed to freeze: cumulative live birth rate after fertility preservation in women with endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2021;42:725-32.
- 16) DiVasta, A.D., et al., Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*, 2018. 218(3): p. 324 e1-324 e11; Martire, F.G., et al., Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertil Steril*, 2020. 114(5): p. 1049-1057.
- 17) 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;(4):CD011031.
- 18) 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;29:400-12.
- 19) Endometriosis Treatment Italian Club. Ovarian endometrioma: what the patient needs. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014 Jul-Aug;21(4):505-16.
 - 20) Endometriosis Treatment Italian Club. How to Manage Bowel Endometriosis: The ETIC Approach. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(4):517-29. 1.
 - 21) Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:655–81. 1.
 - 22) Garavaglia E, Pagliardini L, Tandoi I, Sigismondi C, Viganò P, Ferrari S, Candiani M. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) for predicting spontaneous pregnancy after surgery: further considerations on its validity. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79:113-8. 1.
 - 23) Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, Alcazar JL. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 May;51(5):586-595. doi: 10.1002/uog.18961. PMID: 29154402.
 - 24) Haas D, Chvatal R, Habelsberger A, Wurm P, Schimetta W, Oppelt P. Comparison of revised American Fertility Society and ENZIAN staging: a critical evaluation of classifications of endometriosis on the basis of our patient population. *Fertil Steril.* 2011;95:1574-8.
 - 25) Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, Hehenkamp WJK, Groenman F, De Bruyn C, Rasmussen C, Lazzeri L, Jokubkiene L, Jurkovic D, Naftalin J, Tellum T, Bourne T, Timmerman D, Huirne JAF. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Jul;60(1):118-131. doi: 10.1002/uog.24786. PMID: 34587658; PMCID: PMC9328356.
 - 26) Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD004992.
 - 27) Hobo R, Nakagawa K, Usui C, Sugiyama R, Ino N, Motoyama H, Kuribayashi Y, Inoue M, Sugiyama R. The Endometriosis Fertility Index Is Useful for Predicting the Ability to Conceive without Assisted Reproductive Technology Treatment after Laparoscopic Surgery, Regardless of Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(5):493-498. doi: 10.1159/000480454. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28873380.
 - 28) International Deep Endometriosis (IDEA) group. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):318-32. 1.
 - 29) Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 7;(4):CD001300.
 - 30) Janssen, E.B., et al., Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2013. 19(5): p. 570-82
 - 31) Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28:1552–68.
 - 32) Kaur H, Levinsky E, Colgan TJ. Papillary syncytial metaplasia of fallopian tube endometriosis: a potential pitfall in the diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Jan;137(1):126-9.
 - 33) Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *Eur Urol.* 2017;71(5):790-807.
 - 34) Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci.* 2020 Oct 6;14:590823. doi: 10.3389/fncel.2020.590823. PMID: 33132854; PMCID: PMC7573391.

- 35) Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramón O, Rodríguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril*. 2002;77:303–8.
- 36) Misdraji J, Lauwers GY, Irving JA, Batts KP, Young RH. Appendiceal or cecal endometriosis with intestinal metaplasia: a potential mimic of appendiceal mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2014 May;38(5):698-705.
- 37) Muzii L, Panici PB. Combined technique of excision and ablation for the surgical treatment of ovarian endometriomas: the way forward? *Reprod Biomed Online* 2010;20(2):300–2.
- 38) Muzii L, Marana R, Angioli R, Bianchi A, Cucinella G, Vignali M, Benedetti Panici P, Busacca M. Histologic analysis of specimens from laparoscopic endometrioma excision performed by different surgeons: does the surgeon matter? *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):2116-9.
- 39) Members of the Endometriosis Guideline Core Group, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009.
- 40) NICE guideline. Endometriosis: diagnosis and management. [NG73] 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>.
- 41) Passavanti MB, Pota V, Sansone P, Aurilio C, De Nardis L, Pace MC. Chronic Pelvic Pain: Assessment, Evaluation, and Objectivation. *Pain Res Treat*. 2017;2017:9472925. doi: 10.1155/2017/9472925. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29359045; PMCID: PMC5735788.
- 42) Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, Nagle CM, Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Chang-Claude J, Hein R, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Goodman MT, Moysich K, Kjaer SK, Hogdall E, Jensen A, Goode EL, Fridley BL, Larson MC, Schildkraut JM, Palmieri RT, Cramer DW, Terry KL, Vitonis AF, Titus LJ, Ziogas A, Brewster W, Anton-Culver H, Gentry-Maharaj A, Ramus SJ, Anderson AR, Brueggmann D, Fasching PA, Gayther SA, Huntsman DG, Menon U, Ness RB, Pike MC, Risch H, Wu AH, Berchuck A; Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):385-94.
- 43) Pluchino N, Roman H. Oocyte vitrification offers more space for a tailored surgical management of endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2020;41:753-5.
- 44) Pokrzywinski RM, Soliman AM, Snabes MC, Chen J, Taylor HS, Coyne KS. Responsiveness and thresholds for clinically meaningful changes in worst pain numerical rating scale for dysmenorrhea and nonmenstrual pelvic pain in women with moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril*. 2021 Feb;115(2):423-430. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.013. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33066973.
- 45) Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3146– 54.
- 46) Remorgida V, Ferrero S, Fulcheri E, et al. Bowel endometriosis: presentation, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:461–70.
- 47) Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997; 67:817–21.
- 48) Santulli P, Bourdon M, Koutchinsky S, Maignien C, Marcellin L, Maitrot-Mantelet L et al. Fertility preservation for patients affected by endometriosis should ideally be carried out before surgery. *Reprod Biomed Online* 2021;43:853-63.
- 49) Sato K, Ueda Y, Sugaya J, Ozaki M, Hisaoka M, Katsuda S. Extrauterine endometrial stromal sarcoma with JAZF1/JJAZ1 fusion confirmed by RT-PCR and interphase FISH presenting as an inguinal tumor. *Virchows Arch*. 2007 Mar;450(3):349-53

- 50) Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med.* 2015 Nov;33(6):422-8. doi: 10.1055/s-0035-1567820. Epub 2015 Nov 23.
- 51) Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol.* 2008;111(6):1285-1292.
- 52) Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodsky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T, Falcone T, Graham B, Halis G, Horne A, Kanj O, Kjer JJ, Kristensen J, Lebovic D, Mueller M, Vigano P, Wulschleger M, D'Hooghe T. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod.* 2012;27:1292-9.
- 53) Somigliana E, Benaglia L, Vigano' P, Candiani M, Vercellini P, Fedele L. Surgical measures for endometriosis-related infertility: a plea for research. *Placenta.* 2011;32 Suppl 3:S238- 42.
- 54) Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril.* 2012;98:1531-8.
- 55) Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Fedele L. Postoperative medical therapy after surgical treatment of endometriosis: from adjuvant therapy to tertiary prevention. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21:328-34.
- 56) Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, Busnelli A, Vigano P, Vercellini P. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):486-99
- 57) Somigliana E, Viganò P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M et al. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod* 2015;30:1280-6.
- 58) Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Berlanda N, Vercellini P. Management of Endometriosis in the Infertile Patient. *Semin Reprod Med* 2017;35:31-7.
- 59) Somigliana E, Facchin F, Busnelli A, Benaglia L, Biancardi R, Catavorello A et al. Natural Pregnancy Seeking in Subfertile Women with Endometriosis. *Reprod Sci* 2020;27:389-94
- 60) Somigliana E, Vercellini P. Fertility preservation in women with endometriosis: speculations are finally over, the time for real data is initiated. *Fertil Steril* 2020;113:765-6.
- 61) Streuli I, Benard J, Hugon-Rodin J, Chapron C, Santulli P, Pluchino N. Shedding light on the fertility preservation debate in women with endometriosis: a swot analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;229:172-8.
- 62) Testa AC, Timmerman D, Van Holsbeke C, Zannoni GF, Fransis S, Moerman P, Vellone V, Mascilini F, Licameli A, Ludovisi M, Di Legge A, Scambia G, Ferrandina G. Ovarian cancer arising in endometrioid cysts: ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jul;38(1):99-106.
- 63) Trpkov K, Guggisberg K, Yilmaz A. Arias-Stella reaction as a diagnostic pitfall in a bladder biopsy with endometriosis: case report and review of the pseudoneoplastic bladder lesions. *Pathol Res Pract.* 2009;205(9):653-6.
- 64) Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installé AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De Moor B, Brölmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Sep;46(3):284-98. doi: 10.1002/uog.14806. Epub 2015 Aug 10. PMID: 25652685.
- 65) Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Feb 14. pii: S1521-6934(18)30031-2.

- 66) Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:261-75.
- 67) Vercellini P, Viganò P, Buggio L, Makieva S, Scarfone G, Cribiù FM, Parazzini F, Somigliana E. Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: When is medical or surgical treatment indicated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb 15. pii: S1521-6934(18)30035-X.
- 68) Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul;189(1):98-101. doi: 10.1067/mob.2003.379.
- 69) Yan M, Boulas J, Russell P: Aggressive endometriosis with focal change suggesting early neoplastic transformation. *Pathology*. 2007, 39:450-3;
- 70) Working group of ESGE, ESHRE, and WES, Keckstein J, Becker CM, Canis M, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, Nisolle M, Roman H, Saridogan E, Tanos V, Tomassetti C, Ulrich UA, Vermeulen N, De Wilde RL. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2020 Feb 12;2020(1):hoaa002.
- 71) Yeung P Jr. The laparoscopic management of endometriosis in patients with pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;4:371–83.