

ORIGINAL ARTICLE

Endometriosi: Il parere del ginecologo

Riccardo Marana¹, Antonella Lecca¹, Antonella Biscione¹ e Ludovico Muzii²

¹ Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italia

² Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università Campus BioMedico, Roma - Italia

Endometriosis: The gynecologist's opinion

Endometriosis is defined as the presence of glands and stroma outside the uterine cavity. Endometriosis affects 7-10% of women of reproductive age, 60% of women with pelvic pain, and up to 50% of women with infertility. Etiology and pathogenesis of the disease are still unclear, with the theory of retrograde menstruation, and possibly associated cofactors, as the most important. The definitive method to diagnose endometriosis is visualization at surgery, preferably at laparoscopy, with histology confirmation of disease. The revised classification of the American Society for Reproductive Medicine is used to stage the disease and determine the patient's prognosis. The treatment of the disease depends on the patient's age, associated symptoms, and disease stage. Medical or surgical therapy may be used in case of pain associated with endometriosis, whereas surgery is the mainstay of treatment in case of endometriosis-associated infertility.

KEY WORDS: ???

PAROLE CHIAVE: ???

Accepted: May 25, 2012

INTRODUZIONE

Si definisce endometriosi la presenza ectopica di tessuto endometriale, nelle sue componenti ghiandolare e stromale, in sedi differenti dalla cavità uterina. Rappresenta una delle più comuni patologie ginecologiche interessando il 7-10% delle donne in età riproduttiva, il 25-50% delle donne sterili ed il 60% delle pazienti con dismenorrea secondaria. Si stima inoltre che dal 30 al 50% delle donne con endometriosi siano sterili (1).

L'endometrio in sede ectopica va incontro alle stesse modificazioni cicliche dell'endometrio eutopico nelle varie fasi del ciclo mestruale.

Le sedi interessate dall'endometriosi sono, in ordine di frequenza: ovaie, legamenti utero-sacrali, cavo del Douglas,

peritoneo pelvico, salpingi, retto, sigma, vescica e, più raramente, polmone, diaframma, ombelico, cicatrici chirurgiche.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

L'eziologia e la patogenesi dell'endometriosi sono sempre state enigmatiche, dalla prima descrizione fino ad oggi.

La teoria dell'impianto di Sampson è attualmente la più accettata. Durante la mestruazione la maggior parte del flusso mestruale è liberato dalle contrazioni uterine in vagina attraverso il canale cervicale; una piccola parte del flusso mestruale, insieme a frustoli di endometrio, giunge

fisiologicamente in cavità peritoneale attraverso le tube in quasi tutte le donne con cicli ovulatori attraverso un processo definito "mestruazione retrograda"(2). Secondo la teoria dell'impianto la mestruazione retrograda, può potenzialmente causare l'impianto e la crescita di tessuto endometriale in sede ectopica endoaddominale. La mestruazione retrograda di per se, tuttavia, non può giustificare lo sviluppo di endometriosi, ma devono essere presenti meccanismi addizionali; sono stati proposti:

- aumento della quantità di mestruazione retrograda dovuto ad ostacoli del normale deflusso attraverso canale cervicale e vagina o a diminuito tono muscolare a livello della giunzione utero-tubarica;
- alterazioni del sistema immunitario (diversi studi hanno dimostrato che la ridotta attività delle cellule T citotossiche e delle cellule natural killer (NK) sembra giocare un ruolo essenziale nella sopravvivenza, nell'impianto e nella proliferazione delle cellule endometriali nel peritoneo in donne con endometriosi) (3);
- modifiche a livello dell'endometrio eutopico delle pazienti con endometriosi rispetto all'endometrio di pazienti non affette da endometriosi (nell'endometrio normale l'aromatasi P450 non è espressa, tuttavia questo enzima, che converte i precursori androgeni in estrogeni, è stato riscontrato nell'endometrio di donne con endometriosi. Gli elevati livelli locali di estrogeni determinerebbero un aumento significativo della contrattilità dell'utero con conseguente aumento della pressione intrauterina. L'iperperistalsi dell'utero e l'aumentata pressione intrauterina sarebbero responsabili dell'aumentato trasporto trans-tubarico di ghiandole endometriali nella cavità peritoneale) (4-6).

La teoria di Mayer propone che l'endometriosi si stabilisce a seguito della trasformazione ormono-dipendente di cellule peritoneali in cellule di tipo mulleriano (7). Infine la teoria dell'induzione è una combinazione delle due precedenti teorie e afferma che la differenziazione in tessuto endometriale di cellule indifferenziate sia guidata da fattori biochimici endogeni o immunologici (8).

La teoria della disseminazione linfatica/ ematica può giustificare la presenza di endometriosi in sedi distanti (endometriosi pleurica, endometriosi ombelicale).

E' stata ripetutamente descritta la tendenza familiare all'endometriosi e studi sulla predisposizione genetica hanno evidenziato che particolari anomalie genetiche possono contribuire allo sviluppo della stessa (9).

GENETICA

Il coinvolgimento della genetica nella fisiopatologia dell'endometriosi è stato suggerito da Frey. La predisposizione familiare è stata dimostrata in campioni clinici e di popolazione e negli studi condotti sui gemelli (10-11).

Le caratteristiche ereditarie dell'endometriosi sono state riconosciute più di 10 anni fa quando, in uno studio, il rischio di endometriosi è stato riportato maggiore di 6 volte tra le donne con parenti di primo grado affette da endometriosi rispetto a quelle pazienti con parenti non affetti (12).

L'endometriosi è ereditata in maniera poligenica, con una prevalenza del 4-9% in parenti di primo grado (13). Grazie all'utilizzo della linkage analysis diversi geni con un potenziale biologico sono stati suggeriti in alcuni studi; alcuni di essi codificano per enzimi di detossificazione e possono aumentare la suscettibilità a stimoli ambientali. Polimorfismi dei componenti del complesso del recettore per la diossina e nei geni correlati alla detossificazione, insieme conferiscono una suscettibilità importante per gli stadi avanzati di endometriosi.

L'endometriosi è una malattia estrogeno-dipendente. Gli impianti ectopici di endometrio esprimono recettori per gli estrogeni (ER) divenendo quindi suscettibili all'azione degli stessi. È possibile che variazioni genetiche risultanti in un aumento dell'effetto degli estrogeni sulla lesione endometriosa possano facilitare lo sviluppo della malattia. I polimorfismi del gene del ER sono associati all'aumentata suscettibilità all'endometriosi.

Polimorfismi dell'ER- α rappresentano quindi un fattore di rischio per l'endometriosi e rappresentano inoltre un fattore di rischio per l'endometriosi ricorrente, in quanto legato ad un'aumentata attività del ER stesso (14).

Polimorfismi in geni che codificano per citochine e proteine immunomodulatrici sono anch'essi implicati nella patogenesi dell'endometriosi. È stato dimostrato che donne affette da endometriosi differiscono nell'espressione di alcuni geni quali quelli delle heat-shock proteins, fibronectina, elastasi e toll-like receptor. I toll like receptor (TLRs) sono strettamente correlati alle patologie autoimmuni e recentemente un polimorfismo del Toll-like receptor-4 A896G (D299G) è stato associato allo sviluppo di endometriosi.

Le metallo proteinasi della matrice (MMP) sono un gruppo di enzimi che degradano la matrice extracellulare; questi enzimi partecipano alle alterazioni istologiche dell'endometrio durante il ciclo mestruale, generalmente con una maggiore espressione durante la fase proliferativa e me-

struale e una ridotta espressione durante la fase secretiva. Grazie alla loro azione sulla matrice extracellulare questi enzimi consentono alle cellule endometriali di invadere il peritoneo e sviluppare una lesione endometriosa (3).

L'endometriosi è associata ad un più alto tasso di carcinoma dell'ovaio. I geni associati alla trasformazione maligna, in particolare con il carcinoma a cellule chiare dell'ovaio, sono molti: PTEN, APC, p53, chinasi polo-like, Emi1 e K-RAS.

Una recente meta-analisi di 13 studi caso-controllo sul carcinoma ovarico ha confermato che l'endometriosi è associata ad un aumento del rischio, statisticamente significativo, di insorgenza di un carcinoma a cellule chiare – OR 3.05 (95% CI 2.43-3.84)-, carcinoma endometriode – OR 2.4 (95% CI 1.67-2.48)- e di carcinoma sieroso di basso grado – OR 2.11 (95% CI 1.39-3.20) (15).

La patologia molecolare è in ogni caso complessa ed eterogenea e include percorsi multipli di sviluppo, spesso legati alle alterazioni genetiche dovute allo stress ossidativo.

INFIAMMAZIONE

L'endometriosi è associata ad un aumento dell'attività infiammatoria. In diversi studi è stato osservato un aumento dei marcatori dell'infiammazione nel siero e nel fluido peritoneale. Il fatto che il dolore pelvico, sintomo frequente di endometriosi, sia alleviato da farmaci antiinfiammatori, avvalorata la tesi che l'infiammazione cronica sia coinvolta nella patogenesi della malattia.

Tossine ambientali come la diossina, possono indurre una reazione endometriale simil-infiammatoria che può promuovere lo sviluppo dell'endometriosi (16).

L'endometriosi è spesso associata ad estese aderenze pelviche, determinate dall'aumento locale, nell'endometriosi, di IL-1 che attiva la proliferazione dei fibroblasti (17).

DIAGNOSI

Per una diagnosi certa di endometriosi la laparoscopia con prelievo mirato delle lesioni sospette per conferma istologica rimane il *gold standard* (18).

Relativamente alla diagnosi istologica, nel passato veniva tradizionalmente richiesta, per una diagnosi di certezza, la presenza contemporanea di ghiandole e stroma. L'American College of Obstetrics and Gynecology ha poi mo-

dificato nel 1999 i criteri necessari per la conferma di tale diagnosi, richiedendo la presenza di due o più tra quattro reperti istologici: la presenza di epitelio endometriale, la presenza di ghiandole endometriali, la presenza di stroma endometriale, la presenza di macrofagi carichi di emossiderina (19). Il Ca 125, una glicoproteina della famiglia delle mucina, è un importante biomarker comunemente utilizzato per la valutazione diagnostica e prognostica del carcinoma epiteliale dell'ovaio; esso può raggiungere valori superiori alla norma anche nell'endometriosi, particolarmente negli stadi III e IV, tuttavia non è specifico per la malattia endometriosa (20).

STADIAZIONE DELL'ENDOMETRIOSI

Si possono distinguere macroscopicamente le lesioni endometriosiche in superficiali, profonde e cistiche. Nelle lesioni superficiali l'approfondimento peritoneale è, per definizione, inferiore a 5 mm; esse comprendono le "subtle lesions", a loro volta divise in polipoidi, vescicali e "flame like", e le lesioni tipiche, "a polvere da sparo", di colore bluastro, con possibile presenza di un'area biancastra fibrosa perilesionale (18).

Le lesioni profonde sono caratterizzate da un approfondimento peritoneale superiore a 5 mm.

L'estensione in profondità delle lesioni a carico della plica vescico-uterina può determinare il coinvolgimento della vescica, mentre l'espansione laterale delle lesioni profonde a carico del Douglas può determinare il coinvolgimento ureterale.

Le lesioni profonde a livello dell'ovaio assumono l'aspetto di cisti endometriosiche o endometriomi, la cui prevalenza, nelle pazienti con endometriosi, è del 17-44%. Il sanguinamento mestruale ciclico che avviene all'interno di queste cisti, tipicamente circoscritte da una pseudocapsula fibrosa, a seguito della degradazione dei pigmenti ematici nel tempo, determina la caratteristica consistenza da cui deriva il termine di "cisti cioccolato".

La Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis, approvata nel 1985, stabilisce dei punteggi a seconda di determinati reperti, e la somma di questi punti determina la severità della malattia. Lo stadio I (punteggio 1-5) rappresenta la malattia minima, lo stadio II (6-15) la malattia lieve, lo stadio III (16-40) la malattia moderata e lo stadio IV (punteggio >40) la malattia severa (21).

ENDOMETRIOSI INTESTINALE

È presente in una percentuale tra il 5 ed il 12% delle pazienti con endometriosi. Le sedi più comuni di endometriosi intestinale sono il retto e la giunzione retto-sigmoidea, che insieme rappresentano il 70-93% delle lesioni intestinali. Il setto retto-vaginale, l'appendice, il cieco e l'ileo distale possono essere anch'essi interessati dall'endometriosi in una percentuale variabile rispettivamente tra 12,3-18%, 2-3 % e 2-16% (22).

ENDOMETRIOSI DEL TRATTO URINARIO

Il coinvolgimento del tratto urinario è raro (1-2% delle pazienti con endometriosi); di queste, il coinvolgimento riguarda la vescica nell'84% dei casi (23).

SINTOMATOLOGIA

Per quanto riguarda la sintomatologia, la patologia potrà essere diagnosticata in pazienti con dolore pelvico cronico (dismenorrea, dispareunia, coliche pelviche), in pazienti sterili, o in pazienti asintomatiche. La dismenorrea ha tipicamente caratteristiche di dismenorrea secondaria, ovvero con carattere peggiorativo nel corso del tempo. Non sempre l'estensione della patologia endometriosa è in relazione alla severità dei sintomi (24).

TERAPIA

La condotta terapeutica in caso di endometriosi dipenderà dai sintomi ad essa associati, dallo stadio della malattia, dall'età e dal desiderio di prole della paziente.

Nel caso di dolore pelvico cronico, le opzioni terapeutiche potranno essere di terapia medica o di terapia chirurgica. In caso di sterilità, invece, poiché tutte le terapie mediche disponibili inibiscono l'ovulazione, la terapia potrà essere soltanto chirurgica. In caso di pazienti asintomatiche, si potrà optare per una condotta d'attesa, o per l'intervento chirurgico in determinate situazioni.

La terapia medica, a parte la terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei mirata al controllo dei sintomi, consiste nell'utilizzo di farmaci che inibiscono l'ovulazione, e con essa inibiscono anche la proliferazione dell'endometrio

ectopico. Più frequentemente vengono somministrati la pillola estroprogestinica, il solo progestinico, o gli analoghi del GnRH. La terapia chirurgica, sia essa per via laparotomica o, molto più spesso, per via laparoscopica, sarà mirata alla rimozione di tutte le lesioni endometriosiche visibili. In caso di endometriosi associata a dolore pelvico, una meta-analisi di studi randomizzati, pubblicata dalla Cochrane Collaboration (25) ha dimostrato come il trattamento chirurgico, eseguito in laparoscopia, riduca in maniera significativa il dolore pelvico associato alla malattia, in tutti gli stadi di endometriosi. Una seconda meta-analisi di studi randomizzati, pubblicata dalla Cochrane Collaboration (26), ha dimostrato come la terapia medica con analoghi del GnRH riduca significativamente il dolore associato ad endometriosi rispetto al placebo o a nessun trattamento. La riduzione del dolore è simile a quella ottenuta con il danazolo, ma con effetti collaterali meno tollerati per il danazolo. Una terza meta-analisi del Cochrane (27) ha dimostrato come, anche con l'uso della pillola estroprogestinica, si possano ottenere significative riduzioni del dolore pelvico associato ad endometriosi, seppure di minore entità rispetto alla terapia con analoghi del GnRH. La pillola estroprogestinica è però associata a minori effetti collaterali, per cui il suo uso a lungo termine è maggiormente utilizzato nella pratica clinica. È possibile combinare i due approcci, quello chirurgico e quello medico, per una maggiore efficacia terapeutica. La terapia medica può essere somministrata prima della chirurgia, ma minori evidenze in letteratura ne raccomandano l'uso, oppure dopo la chirurgia, con numerosi studi che ne dimostrano l'efficacia. Una meta-analisi del Cochrane (28) dimostra come la terapia combinata medico-chirurgica possa essere efficace, in particolare sulla ricorrenza della patologia. Negli ultimi anni, diversi studi, non inclusi in quest'ultima meta-analisi, hanno dimostrato come la pillola estroprogestinica dopo chirurgia laparoscopica, somministrata sia in terapia ciclica, con i sette giorni classici di interruzione, che in maniera continua, senza i sette giorni di interruzione, porti ad una ridotta incidenza di ricorrenza dei sintomi associati ad endometriosi, come pure ad un ritardo del tempo di ricorrenza (29-31). In caso di endometriosi associata a sterilità, diverse meta-analisi del Cochrane, come pure le linee guida della European Society of Human Reproduction and Embryology (32), hanno dimostrato come la terapia medica non abbia efficacia nel migliorare i tassi di gravidanza successivi al trattamento, e pertanto non è raccomandata. Una meta-analisi del Cochrane (33), basata su due studi randomizzati,

ha dimostrato come invece il trattamento chirurgico dell'endometriosi minima e lieve porti a tassi di gravidanza significativamente superiori rispetto alla semplice laparoscopia diagnostica senza trattamento. Negli stadi più avanzati, pur in assenza di studi randomizzati, le bassissime percentuali di gravidanza ottenibili con la condotta d'attesa, e quelle intorno al 40-50% ottenibili dopo terapia chirurgica in studi non controllati, portano a raccomandare la terapia chirurgica come l'unica opzione terapeutica praticabile per tali pazienti (32).

In caso di endometriosi asintomatica, in teoria non dovrebbe essere effettuato alcun trattamento. In realtà, però, in caso di cisti endometriosiche ovariche, poiché la natura benigna di queste formazioni può essere accertata solo con l'esame istologico, si ritiene indicato l'intervento chirurgico in caso di endometriomi superiori a 3-4 cm di diametro, pur in assenza di sintomi (33), per identificare quei rari casi (circa l'1%) di carcinoma ovarico inatteso.

Recentemente sono state sollevate alcune perplessità sul trattamento chirurgico della cisti endometriosica, in quanto l'asportazione chirurgica della capsula della cisti determinerebbe inavvertitamente l'asportazione di tessuto ovarico sano, insieme al tessuto endometriosico, poiché non esiste un vero piano di clivaggio tra tessuto endometriosico e tessuto sano. L'asportazione di questo tessuto potrebbe portare ad una menopausa precoce, in particolare in caso di localizzazione bilaterale delle cisti (34). Studi del nostro gruppo hanno però dimostrato che, seppure in circa la metà dei casi venga asportato tessuto ovarico insieme alla capsula della cisti endometriosica, questo tessuto ovarico in realtà non è funzionalmente normale, bensì alterato dalla

patologia endometriosica (35). In tale contesto, quindi, l'asportazione della capsula dell'endometrioma non determinerebbe, in mano di chirurghi esperti, un danno aggiuntivo all'ovaio (36). La tecnica chirurgica dello "stripping" resta dunque, anche in base ai dati di una metanalisi del Cochrane, che confronta lo stripping con la metodica della fenestrazione e coagulazione (37), la metodica di elezione per il trattamento della cisti endometriosica.

La terapia chirurgica, per quanto irrinunciabile in caso di cisti endometriosica, è comunque gravata da un tasso di recidive di circa il 7%-12% a due anni (38), e addirittura fino a 40-50% a 5 anni (39). La recidiva non rappresenta, solitamente, una persistenza di malattia, se non nei casi di chirurgia subottimale, ma è determinata dal fatto che la paziente, a causa del persistere delle cause predisponenti alla patologia, può presentare la comparsa di nuove lesioni. Come detto, al fine di ridurre, o dilazionare nel tempo, la possibilità di recidiva, la condotta terapeutica adottata solitamente è quella di far seguire all'intervento chirurgico una terapia medica con analoghi del GnRH a breve termine (26, 28), o una terapia con pillola estroprogestinica a più lungo termine (28, 29-31, 40).

Disclaimers

The authors have no proprietary interest with regard to this article.

Indirizzo degli Autori:
Riccardo Marana. MD
Dipartimento per la Tutela della Salute
della Donna e della Vita Nascente,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy
r.marana@tiscali.it

BIBLIOGRAFIA

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM): Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;86, Suppl. 4:S156-160.
2. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* 1927;3(2):93-110.
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-99.
4. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(1):174-9.
5. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, Fushiki S, Osawa Y, Honjo H. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod*. 1997;57(3):514-9.
6. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):752-62.
7. Fujii S. Secondary mullerian system and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(1):219-225.
8. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinouadaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of

- genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 May 1. [Epub ahead of print]
9. Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995;12(1):32-34.
 10. Treloar SA et al. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril* 1999;1(4):701-710.
 11. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril.* 1997;68(5):941-2.
 12. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30(1):41-61.
 13. dos Reis RM, de Sá MF, de Moura MD, Nogueira AA, Ribeiro JU, Ramos ES, Ferriani RA. Familial risk among patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16(9):500-3.
 14. Luisi S, Galleri L, Marini F, Ambrosini G, Brandi ML, Petraglia F. Estrogen receptor gene polymorphisms are associated with recurrence of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;85(3):764-6.
 15. 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;13(4):385-94.
 16. Bruner-Tran KL, Yeaman GR, Crispens MA, Igarashi TM, Osteen KG. Dioxin may promote inflammation-related development of endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;89(5 Suppl):1287-98.
 17. Zorio E, Gilabert-Estellés J, España F, Ramón LA, Cosín R, Estellés A. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem.* 2008;15(9):923-9.
 18. Marana R, Paparella R, Ferrari S, Pompa G, Paparella P, Vellone VG, Zannoni GF. Laparoscopic diagnosis of peritoneal endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2008;60(6):552-4.
 19. ACOG Practice Bulletin No. 11: Medical management of endometriosis. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. *Obstet Gynecol.* 1999;94(6):1-14.
 20. Lanzone A, Marana R, Muscatello R, Fulghesu AM, Dell'Acqua S, Caruso A, Mancuso S. Serum CA-125 levels in the diagnosis and management of endometriosis. *J Reprod Med.* 1991;36(8):603-7.
 21. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril.* 1985;43(3):351-2.
 22. Wills HJ, Reid GD, Cooper MJ, Morgan M. Fertility and pain outcomes following laparoscopic segmental bowel resection for colorectal endometriosis: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(3):292-5.
 23. Kumar S, Tiwari P, Sharma P, Goel A, Singh JP, Vijay MK, Gupta S, Bera MK, Kundu AK. Urinary tract endometriosis: Review of 19 cases. *Urol Ann.* 2012;4(1):6-12.
 24. Muzii L, Marana R, Pedullà S, Catalano GF, Mancuso S. Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhea and the presence of typical or atypical lesions. *Fertil Steril.* 1997;68(1):19-22.
 25. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD001300.
 26. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;(12):CD008475.
 27. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD001019.
 28. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003678.
 29. Muzii L, Maneschi F, Marana R, Porpora MG, Zupi E, Bellati F, Angioli R, Benedetti Panici P. Oral estroprogestins after laparoscopic surgery to excise endometriomas: continuous or cyclic administration? Results of a multicenter randomized study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(2):173-8.
 30. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frascà C, Elmakky A, Venturoli S. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2729-35.
 31. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):159-70.
 32. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2698-704.
 33. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD001398.
 34. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, et al: Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:421-425.
 35. Muzii L, Bianchi A, Croce C, Mancini N, Benedetti Panici P. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* 2002;77:609-614.
 36. 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;95(6):2116-9.

37. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD004992.
38. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C, Bianchi S. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180 (3 Pt 1):519-23.
39. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 2009;15(4):441-61.
40. Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):588-92.

Fig. 1 - Lesione fibrosa pre-vescicale con vescicole blu a polvere da sparo.
Fig. 2 - Impianto di vescicole rosse sul legamento utero-sacrale di destra.
Fig. 3 - Cisti endometriose bilaterali, del diametro di 7 cm a sinistra e 4 a destra.
Fig. 4 - Endometriosi del setto retto-vaginale.

