



# ...UNA STORIA SEMPLICE?!?!

## Giuseppe Ciravolo





# ENDOMETRIOSI

## Definizione



L'endometriosi è definita come presenza di tessuto endometriale (*ghiandolare e stromale*) al di fuori della cavità uterina

*Nonostante i numerosi studi, notevoli controversie rimangono per quanto riguarda l'incidenza, patogenesi, storia naturale, e il trattamento ottimale di questo disturbo.*

# ENDOMETRIOSI

## Epidemiologia



## Estrogeno-dipendente

- Prevalenza stimata del 10% nelle donne in età riproduttiva (50% delle donne con storia di infertilità)
- Più frequente tra i 25 e i 35 anni



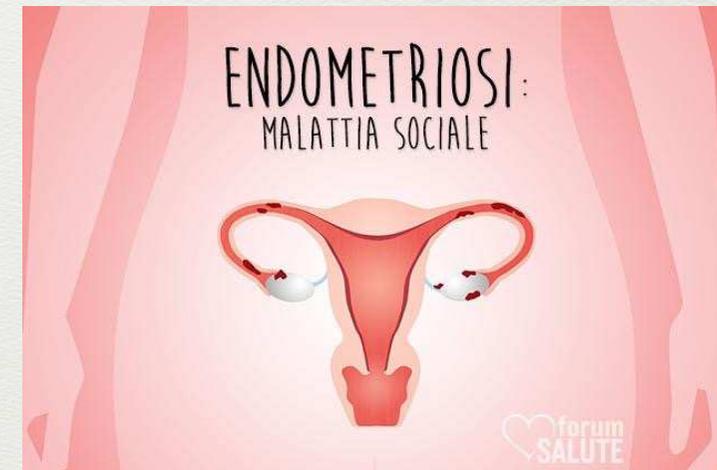
- Association of endometriosis with body size and figure (Hediger ML. 2005)
- Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis (Treloar SA. 2010)
- Epidemiology of endometriosis (B Eskenazi, Marcella L. Warner)
- Reproductive history and endometriosis among premenopausal women (Missmer SA. 2004)
- Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors (Missmer SA. 2004)

# ENDOMETRIOSI



## Fattori di rischio

- Nulliparità
- Menarca precoce
- Cicli brevi
- Mestruazioni abbondanti
- Basso BMI
- Familiarità



## L'endometriosi è considerata una malattia sociale (2005)

- Association of endometriosis with body size and figure (Hediger ML. 2005)
- Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis (Treloar SA. 2010)
- Epidemiology of endometriosis (B Eskenazi, Marcella L. Warner)
- Reproductive history and endometriosis among premenopausal women (Missmer SA. 2004)
- Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors (Missmer SA. 2004)

## Ass. Italiana Endometriosi

L'Associazione Italiana Endometriosi Onlus, prima e unica associazione in Italia, è costituita da e per donne affette da endometriosi e tutte le attività sono finalizzate:



- al sostegno delle donne
- alla diffusione di informazioni corrette e complete circa la patologia sia nella comunità medica sia tra il pubblico in generale
- alla collaborazione con le istituzioni
- alla promozione della ricerca.

L'AIE Onlus fonda le proprie attività su una rigorosa filosofia di indipendenza: l'AIE Onlus ne

VAI AL SITO DI ALESSANDRA GRAZIOTTIN MD | SCRIVICI | DONAZIONI | SITEMAP | ENGLISH | SHARE

Fondazione  
Alessandra Graziottin onlus  
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

News | Registrazione | Aggiornamenti scientifici | Flash dalla ricerca medica | Medical Channel | Ricerca sc

Cosa vuoi sapere su...

- Vestibolite vulvare
- Endometriosi
- Vaginismo
- Dolore pelvico cronico

La Fondazione

- Mission
- Presidente
- Comitato Scientifico
- Comitato Culturale
- Sede e organizzazione
- Donazioni
- Corsi e simposi
- Patrocini

Area divulgativa

scegli una parola chiave

Vai alla ricerca avanzata

Il dolore e la medicina

In primo piano  
accettare».

Il motto delle volontarie di Ape Onlus è "Io non sono la mia malattia": una dichiarazione d'intenti, l'endometriosi vince se la vediamo come una nemica indomabile che ci accompagna in ogni istante, come

Associazione Italiana Endometriosi  
Dal 1999 informa, sostiene, promuove

LA MALATTIA | FARE PARTE DELL'AIE | AREA RISERVATA | Web | Sito | Ricerca... | Ricerca

...: Home ... | Registrazione | Login

Punto di riferimento per milioni di donne colpite da endometriosi  
Insieme a sanitari, scienziati, istituzioni per vincere la malattia

## Associazione Endometriosi



venerdì 1 aprile 2016

### *Le donne con endometriosi a più alto rischio malattie cardiache e infarto*

**Le donne giovani, al di sotto dei 40 anni, sono più a rischio infarto del miocardio e malattie cardiache quando sono affette dall'endometriosi, la malattia che colpisce l'utero delle donne in età fertile**

**BOSTON - Le donne con endometriosi pare siano anche più a rischio di malattie cardiache e di essere vittime di un infarto del miocardio. Questo l'avvertimento che giunge dall'American Heart Association e uno studio pubblicato sulla rivista *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*.**

SITO

www.assoendometriosi.it



Etichette

- Cause (2)
- Chi siamo (3)
- Come aiutarci (8)
- Cosa è l'endometriosi (1)
- Festività (1)
- Idee solidali (1)
- Le Vostre Storie (19)
- Parliamo anche di... (159)

# ENDOMETRIOSI

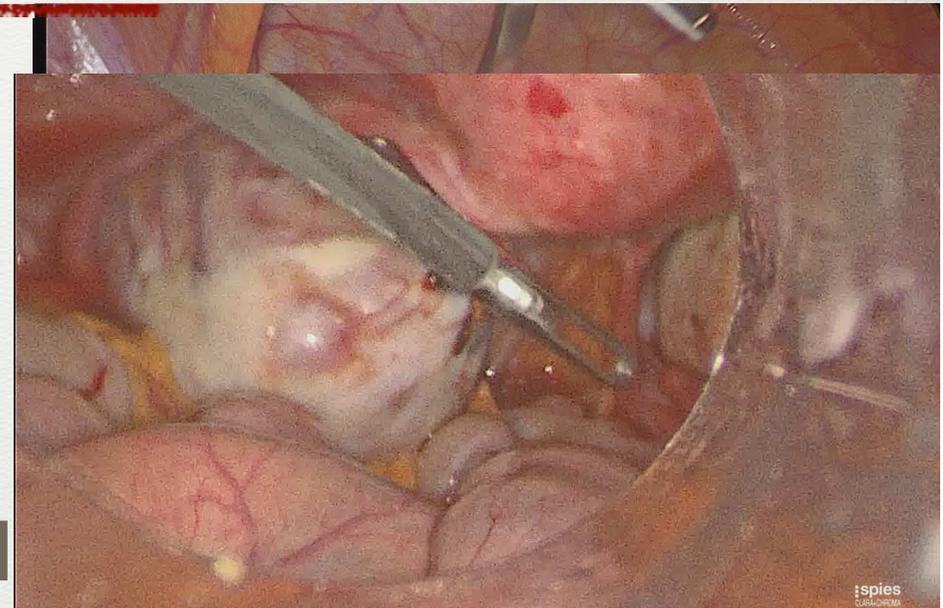
## Tipologie



- Endometriosi superficiale

- Endometriosi ovarica

- Endometriosi profonda



Infiltrazione peritoneale >5mm.  
Considerate lesioni attive e  
fortemente associate al dolore  
pelvico. (Koinckx 1994;  
*Fauconnier an Chapron, 2005*)



# ENDOMETRIOSI

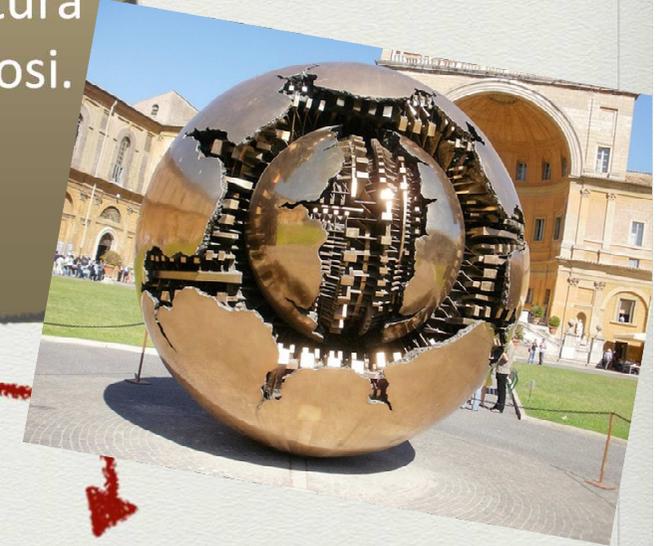


La formazione dell'endometrioma determina un'inflammazione a livello della corteccia ovarica, questa flogosi provoca un'alterazione della struttura a livello della corteccia che si manifesta con fibrosi.

- **Endometriosi ovarica**

- **Endometriosi profonda infiltrante**

---



# Televoter: quale sintomo vi induce a sospettare l'endometriosi?

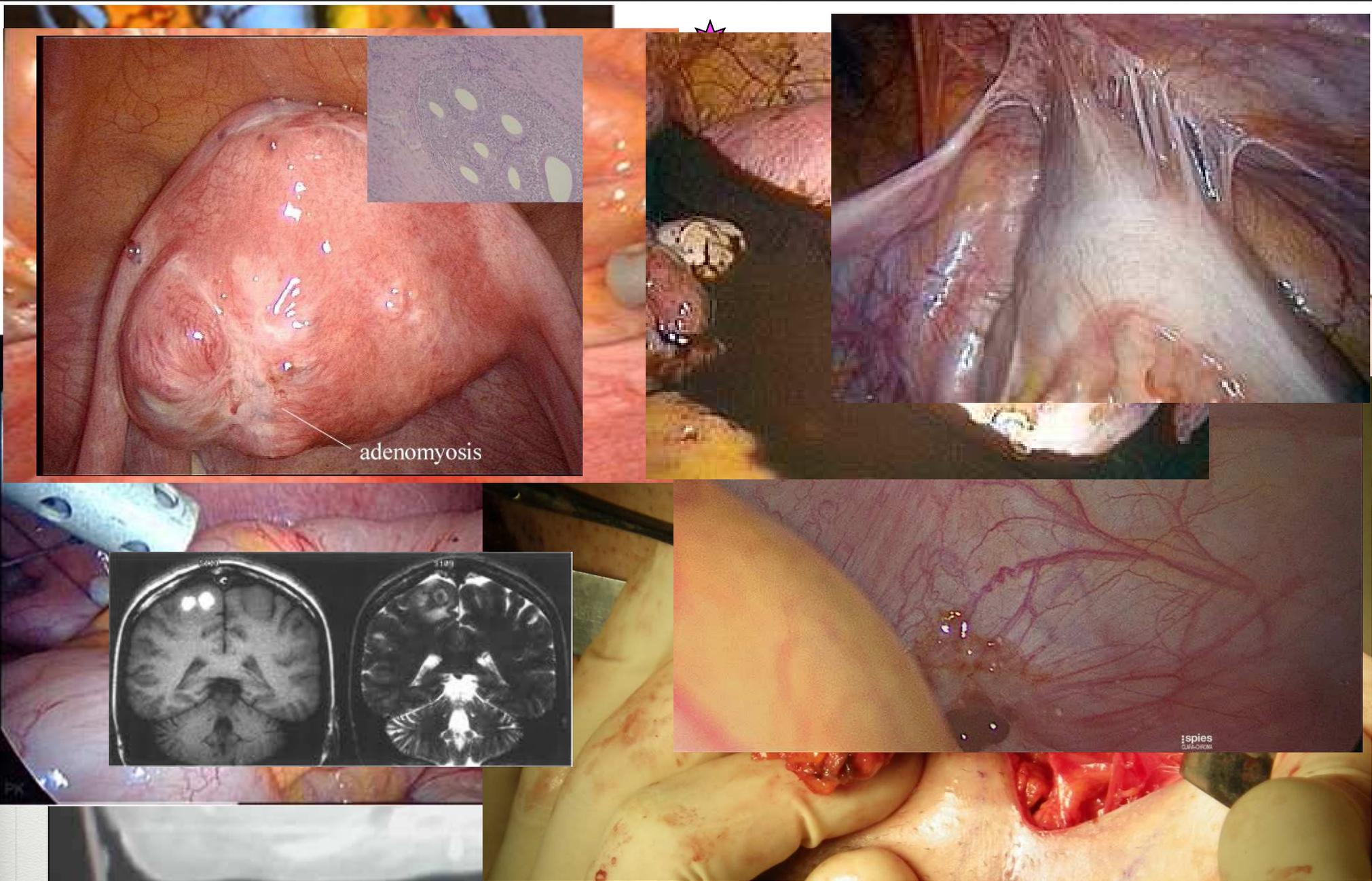
**1. Dismenorrea**

**2. Dispareunia**

**3. Dolore pelvico cronico**

**4. Disuria**

**5. Dischezia**



from "CHIRURGIA LAPAROSCOPICA DELLA PELVI FEMMINILE"  
Anatomia e Tecnica chirurgica  
A Chiari, G Ciravolo, G La Rosa, G Pignata, M Rosati, F Ruotolo

# ENDOMETRIOSI



## Definizione

## PATOGENESI

1919

1921

TEORIA DI MEYER

TEORIA DI SAMPSON

ME

# FATTORE

TO

# IMMUNOLOGICO

Trasformazione  
dipende  
peritoneali in cellule epiteliali  
Mulleriane

Si basa su studi che dimostrano  
la comune derivazione  
embriologica degli organi pelvici  
dalla cavità celomatica

endometriali  
disseminate da mestruazioni  
retrograde per via trans-tubarica,  
via linfatica, via ematica o  
deposizione iatrogena  
(presuppone la presenza di altri  
fattori permissivi l'impianto e lo  
sviluppo di cellule  
enometriosiche)

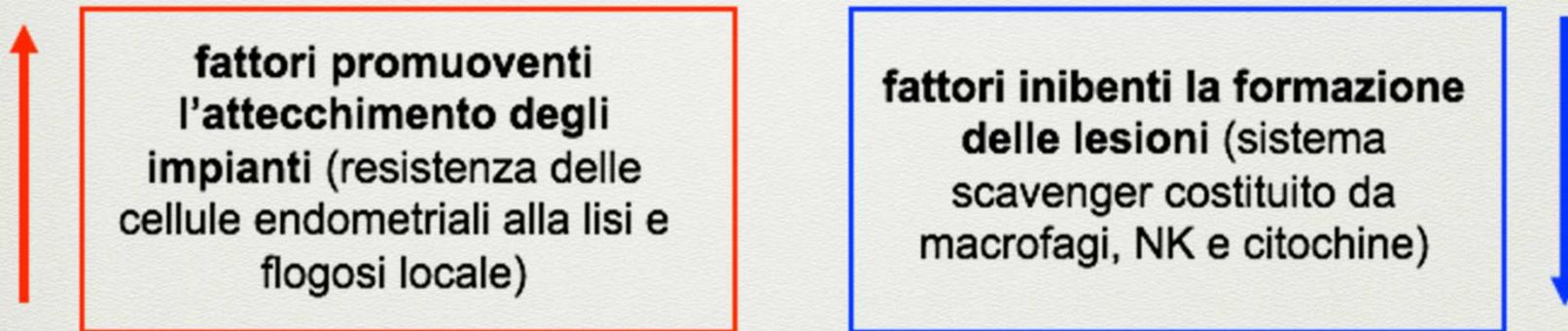
# ENDOMETRIOSI

## Definizione PATOGENESI



### FATTORE IMMUNOLOGICO

Nelle paziente con endometriosi è dimostrato uno squilibrio tra:



Alterazioni sia nell'immunità cellulo-mediata che in quella umorale.

Secrezione di citochine e cellule infiammatorie in cavità peritoneale che favoriscono la proliferazione degli impianti e la neoangiogenesi

- Immunologic aspects of human endometriosis (Steele RW. 1984)
- Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium (Oosterlynck DJ. 1991)
- The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis (Dmowski WP. 1994)
- Oxidative stress and peritoneal endometriosis (Van Langendonck A. 2002)
- Role of cytokines in endometriosis (Harada T. 2001)

# ENDOMETRIOSI

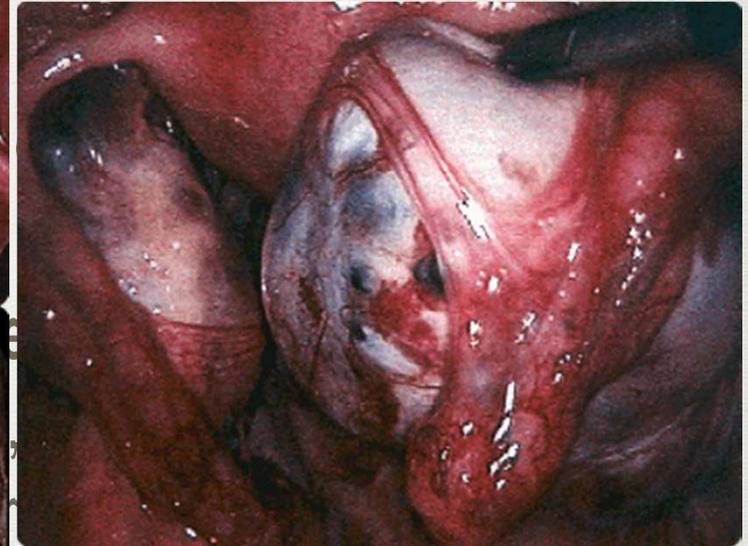
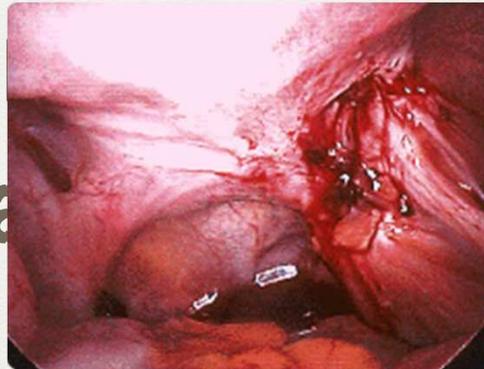
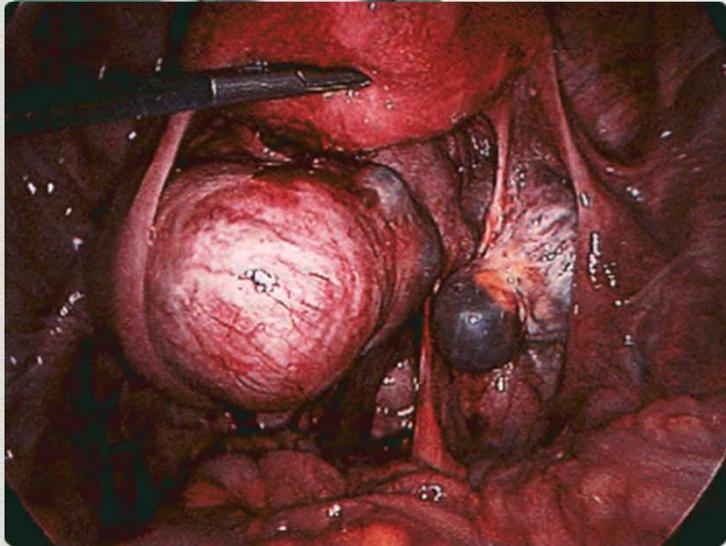
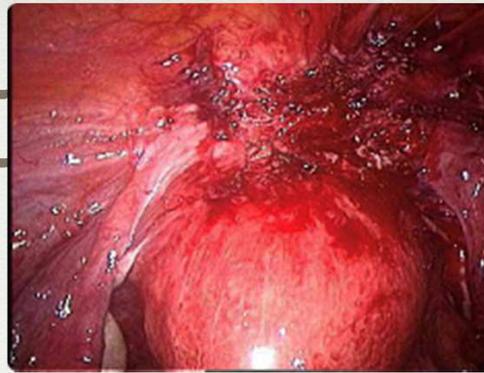


- Fino al 40% delle adolescenti con anomalità del tratto urinario
- Fino al 50% delle donne con infertilità
- Fino al 70% delle donne e adolescenti con dolore pelvico cronico

- Dovey S, Sanfilippo J. Endometriosis and the adolescent. Clin Obstet Gynecol 2010; 53:420.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 1997; 24:235.
- Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. J Reprod Med 1982; 27:156.
- Goldstein DP, deCholnoky C, Emans SJ, Leventhal JM. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. J Reprod Med 1980; 24:251.
- Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. J Pediatr Adolesc Gynecol 1996; 9:125.
- Laufer MR, Goitein L, Bush M, et al. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. J Pediatr Adolesc Gynecol 1997; 10:199.



# ENDOMETRIOSI



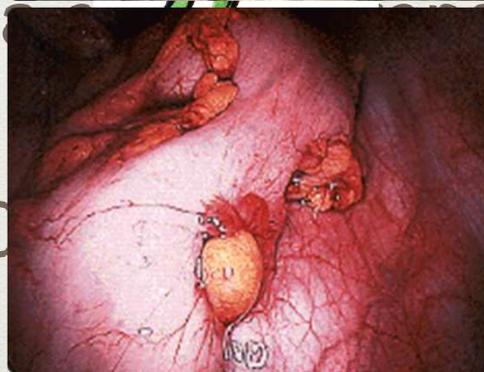
dell'apparato urinario  
della

rosi, assottigliamento  
(le)

**LPS diagnostica**

Dosaggio del C

(CA19.9, HE4).



# Routine vs. expert-guided transvaginal diagnosis of endometriosis:

1,2,3,4 Innie Chen,<sup>2,3,4</sup> Sukhbir Sony Singh<sup>3,4,5</sup>

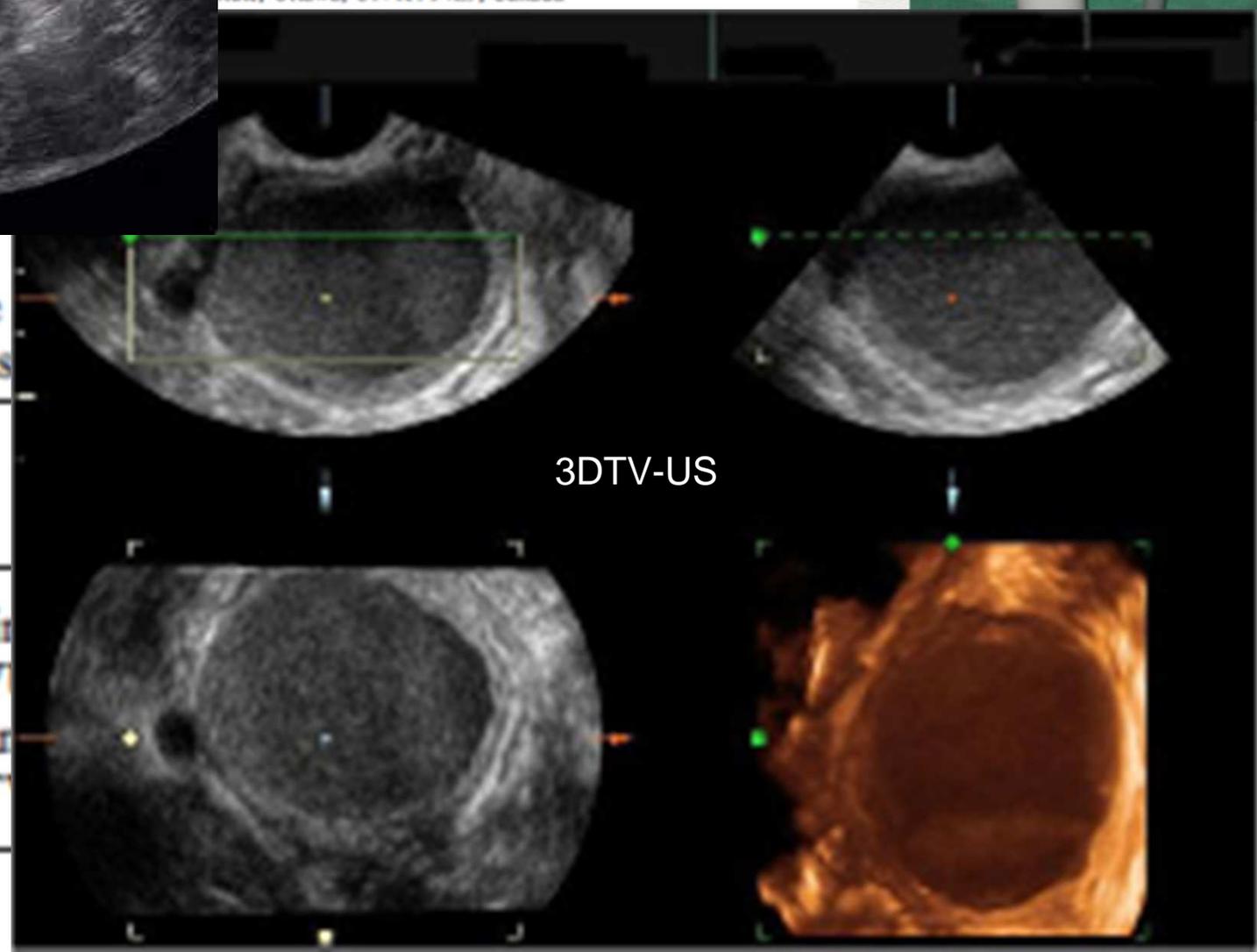
1111 Bay Street, Ottawa, ON K1H8L6, Canada  
 2111 St. Patrick Street, Ottawa, ON K1Y4E9, Canada



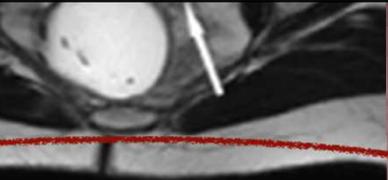
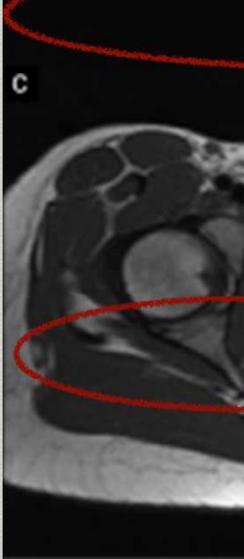
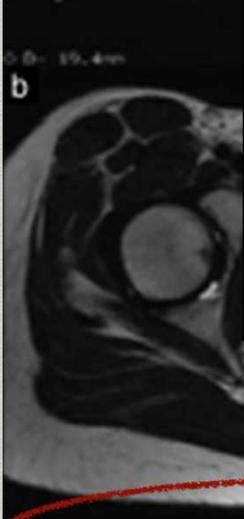
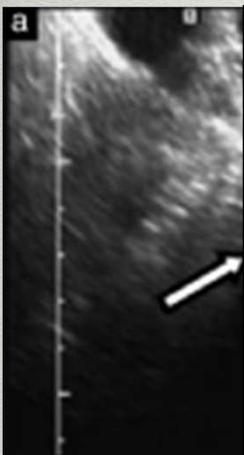
**Table 2. Routine transvaginal ultrasound**

**Modality**

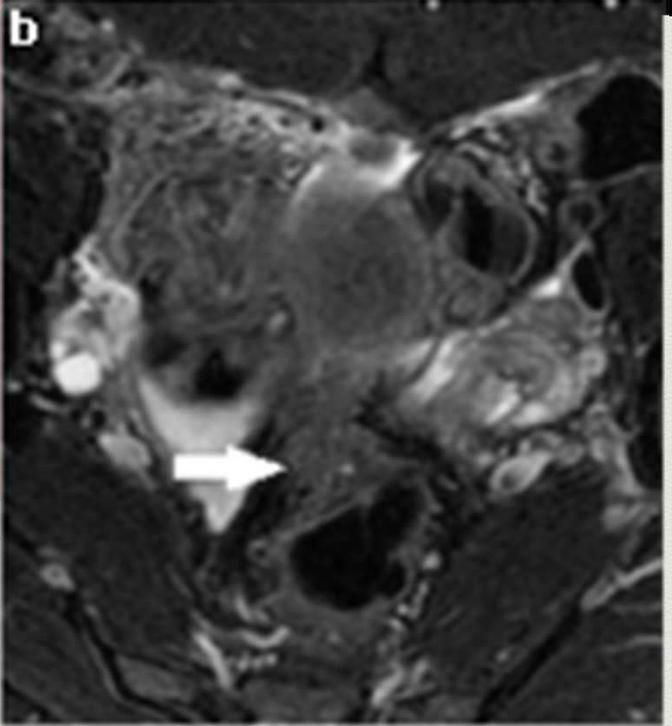
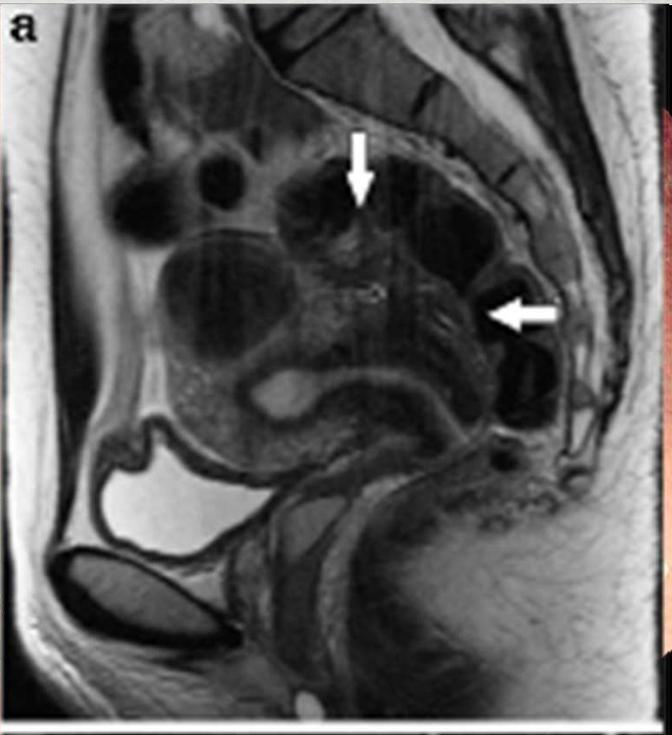
Routine transvaginal ultrasound (TVUS)  
 Expert-guided transvaginal ultrasound (ETUS)



3DTV-US



Sex:      Age:  
 D. O. Birth:      1/09/2009  
 13:36:48  
 CVP: A1/1  
 n:4 Gr:N  
 More than  
 of rectos  
 by deep  
 physician:  
 comment:



zienti con storia clin  
 i endometriosi veso  
 rietale;

# ENDOMETRIOSI

## Diagnosi

- **prove urodinamiche:** nelle pazienti che hanno un'anamnesi positiva disturbi minzionali e nelle pazienti candidate al trattamento chirurgico per endometriosi profonda, sia come valutazione preoperatoria che, quando indicato dalla clinica, postoperatoria;
- eventuali consulenze specialistiche (es. chirurgica, urologica) a completamento diagnostico o in previsione di un trattamento multidisciplinare;
- dosaggio FSH, E2, AMH e conta follicolare in condizioni basali in pazienti con endometriomi che dovranno essere sottoposte a intervento di enucleazione degli stessi.

# Value of diagnostic procedures in rectovaginal endometriosis

Mandy MANGLER, Natalie MEDRANO, Julia BARTLEY, Sylvia MECHSNER, Dorothee SPEISER, Achim SCHNEIDER and Christhardt KÖHLER

*Department of Gynecology, Charité Campus Mitte, Berlin, Germany*

2013

**Table 1** Accuracy of imaging techniques in rectovaginal endometriosis

Examination tool	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Rectovaginal examination	0.92	0.32	0.68	0.72
Rectal endosonography	0.44	0.70	0.65	0.44
CA 125	0.42	0.81	0.79	0.45
MRI of the pelvis	0.41	0.83	0.87	0.50
Transvaginal ultrasound	0.20	0.79	0.61	0.38
Rectosigmoidoscopy	0.03	0.92	0.33	0.39

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.



# ENDOMETRIOSI



## ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

### LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

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"/>

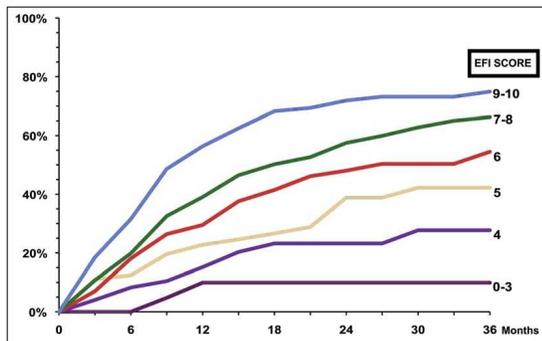
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

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	LF Score	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		
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	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	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1		
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0		
<b>Total Historical Factors</b>			<b>Total Surgical Factors</b>				
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



gnosi

AZIONI

EFI Score

ASRM Score

Chapron et al. 2003

### DIE classification

A: Anterior DIE

A1: Bladder

P: Posterior DIE

P1: Uterosacral ligament

P2: Vagina

P3: Intestine

Solely intestinal location

Without vaginal infiltration (V-)

With vaginal infiltration (V+)

Multiple intestinal location

USL = uterosacral ligament.

# Quando preferire il trattamento medico?



## Prima Linea

1- In donne in età fertile con sintomatologia dolorosa che non desiderano gravidanza nell'immediato

2- Se chirurgia controindicata o rifiutata

## Seconda Linea



3- Prevenire e curare le recidive

# Consensus on current management of endometriosis Montpellier 2013: medical management



## PRIMA LINEA

FANS  
Estroprogestinici  
Progestinici



## SECONDA LINEA

Analoghi del GnRH con add back therapy  
LNG-IUD  
Non oral combined hormonal contraceptives (cerotto/anello)  
Danazolo and gestrinone

## TERZA LINEA

Inibitori delle Aromatasi (anastrozolo, letrozolo)  
Modulatori selettivi recettori  
progesterone (mifepristone, asoprisnil)  
GnRH antagonisti  
Farmaci Antiangiogenici

# Trattamento dell'endometriosi: estroprogestinici

## PRIMA LINEA



### PRO

Rallentamento progressione  
Utilizzabili a lungo termine  
Basso costo

### CONTRO

Effetti collaterali

Inibizione funzionamento ovarico

Ipoestrogenismo



↓ Impianti ectopici

↓ stato infiammatorio

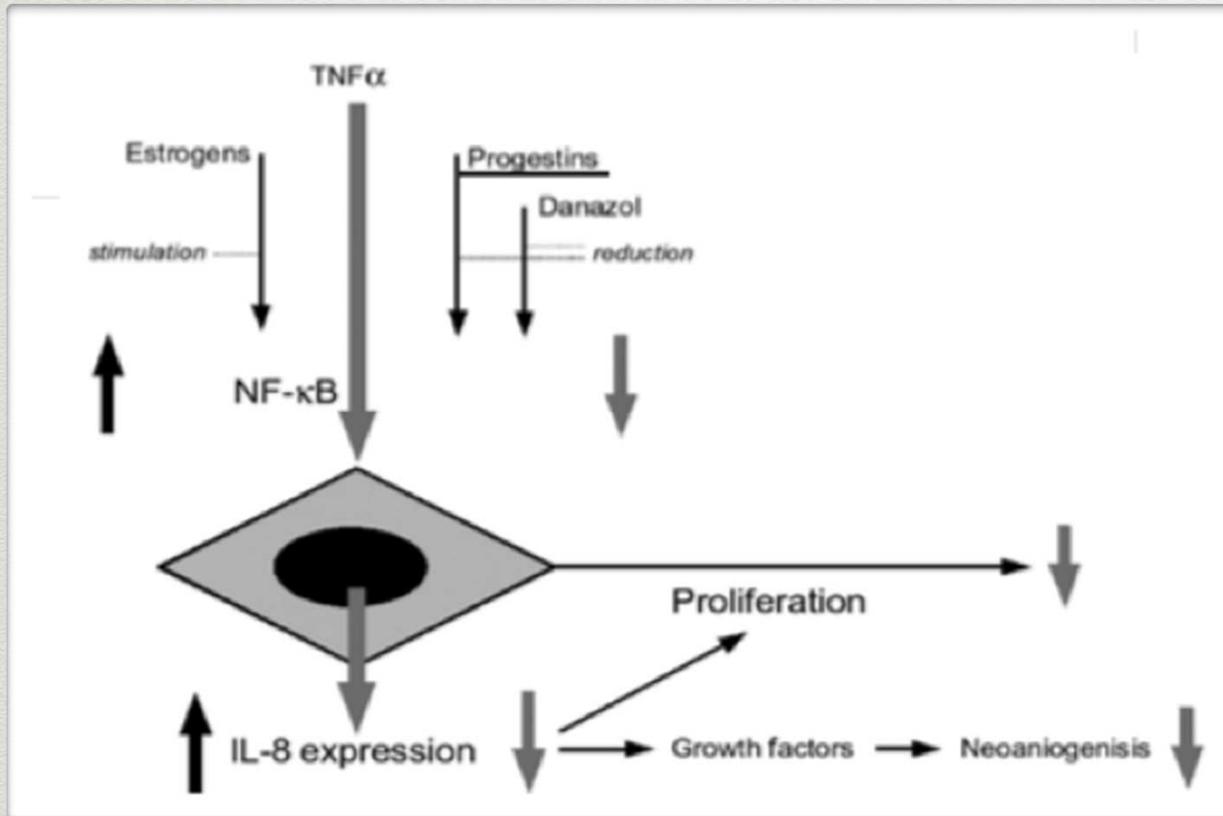
SPEDALI CIVILI DI BRESCIA  
AZIENDA OSPEDALIERA



Sistema Sanitario Regione Lombardia

# Trattamento dell'endometriosi: progestinici

## FIRST LINE



**PRO**

Efficacia a lungo termine  
Basso costo

**CONTRO**

Spotting  
Cefalea  
Gonfiore

Desogestrel  
Medrossiprogesterone acetato  
Noretisterone acetato  
Dienogest

# Endometriosi e progestinici: DIENOGEST

## PRIMA LINEA

### Effetti Antiestrogenici

La moderata inibizione della secrezione delle gonadotropine conduce ad una modesta riduzione nella produzione endogena di estradiolo provocando decimazione del tessuto endometriale ed atrofia delle lesioni endometriotiche

### Effetti Antiproliferativi

Inibizione della proliferazione del tessuto endometriale

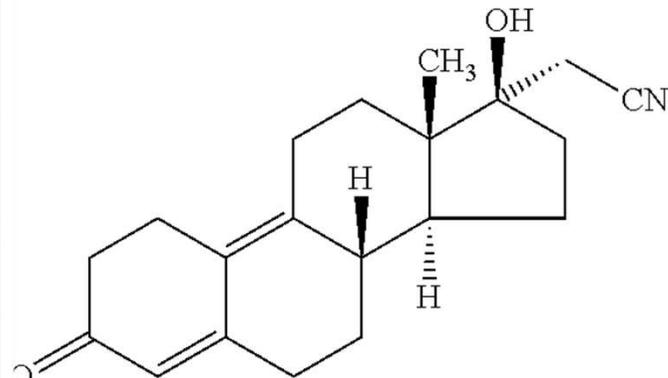
### Effetti antinfiammatori

Modifica dei makers proinfiammatori

### Effetti antiangiogenetici

La somministrazione orale nei topi provoca soppressione dell'angiogenesi

## MECCANISMO D'AZIONE



# Endometriosi e progestinici: DIENOGEST



## PRIMA LINEA

- Dienogest alla dose di 2mg die ha un'efficacia, un profilo di sicurezza e tollerabilità che è favorevole per l'utilizzo a lungo termine.
- L'intensità del dolore si riduce progressivamente.

### Effetti collaterali:

- Anormale sanguinamento uterino
- cefalea
- gonfiore
- mastodinia



Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long term dienogest treatment. Petraglia F, Arch Gynecol Obstet. 2012

- Il trattamento a lungo termine con dienogest per oltre 1 anno è provato essere efficace e sicuro.
- Ovarian chocolate cysts sono ridotte anche dopo un utilizzo a breve termine di dienogest.

# Trattamento dell'endometriosi : GnRH analoghi

## SECONDA LINEA



PRO

Elevata efficacia

CONTRO

Effetti collaterale  
Add-back therapy  
Costo elevato  
Efficacia a breve termine

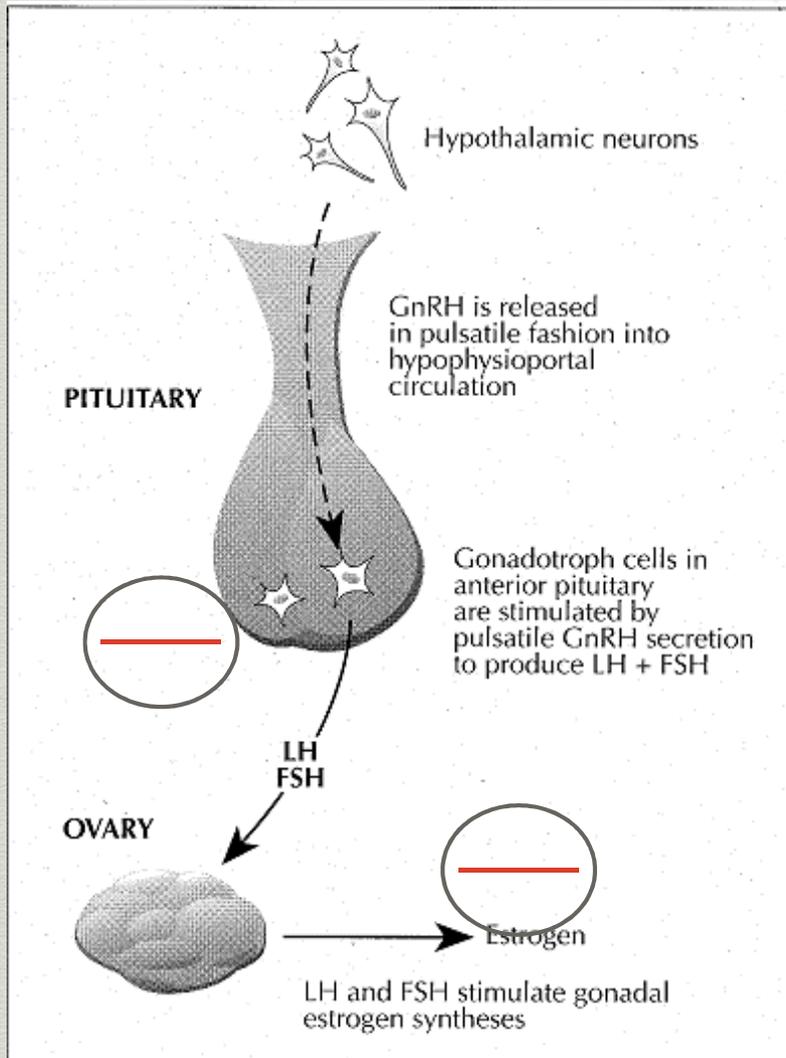


Figure 4: Pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) from the hypothalamus. LH = Luteinizing hormone; FSH = Follicle-stimulating hormone

Gli impianti endometriali subiscono una riduzione significativa durante la terapia, ma tornano alle dimensioni originarie entro 6 mesi dalla sospensione.

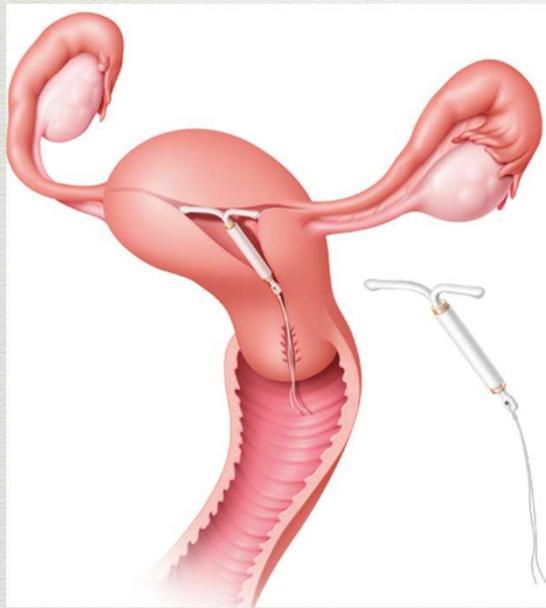
MENOPAUSA IATROGENA

# Trattamento dell'endometriosi : LNG - IUD

SECONDA LINEA



PRO



Nessuna modifica dei livelli di estrogeni  
Utile nel post operatorio  
Controllo del dolore (endometriosi rettovaginale)  
Minori effetti collaterali rispetto agli altri progestinici  
Basso costo

CONTRO

52 mg Levonorgestrel  
Effective for 5 years

Metrorragia  
Infezioni

Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery, Cochrane Database Syst Rev. 2013

# Trattamento dell'endometriosi : DANAZOLO



## SECONDA LINEA

### PRO

Danazolo è efficace nel trattare sintomi e segni dell'endometriosi (evidence level Ib)

### CONTRO

Effetti androgenici

- La somministrazione vaginale di danazolo è efficace nel trattamento dell'endometriosi rettovaginale.
- Alla dose tra 100 e 200 mg die da sollievo dei sintomi, riduzione del flusso mestruale, riduzione della dimensione delle lesioni.

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA  
AZIENDA OSPEDALIERA



Regione Lombardia  
Silvano Santoro

# Trattamento dell'endometriosi: ANTAGONISTI GnRH

## TERZA LINEA



- Legame competitivo con recettore per GnRH
- Soppressione immediata e reversibile della secrezione di gonodotropine con riduzione conseguente dei livelli di estrogeni

Il trattamento con Elagolix 150 mg die è associato con una riduzione statisticamente significativa di:

- Dismenorrea
- Dolore pelvico non mestruale
- Dispareunia
- ➔ • Miglioramento della qualità di vita

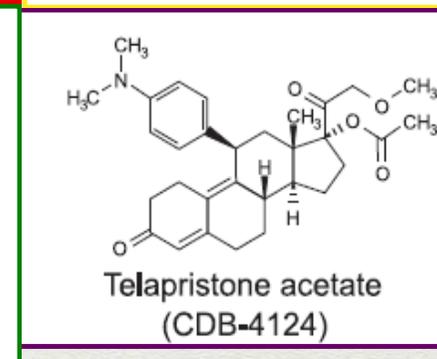
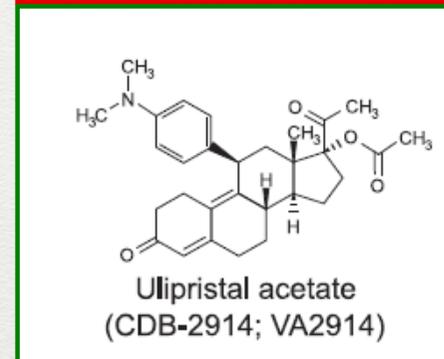
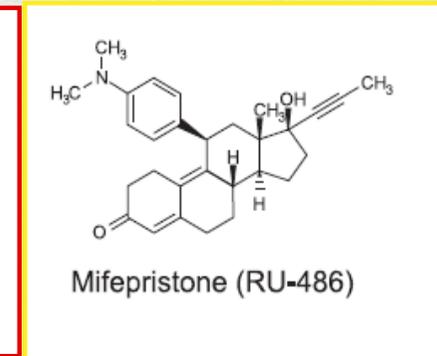
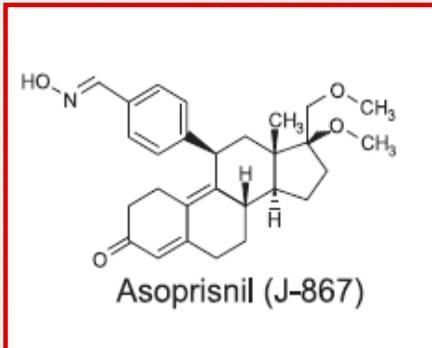
Profilo di sicurezza e tolleranza accettabile per un trattamento di 24 settimane

# Trattamento dell'endometriosi: SPRM

## TERZA LINEA

### Selective progesterone receptor modulator

- Ligandi del recettore per il progesterone che esplicano sia attività agonista che antagonista.
- In assenza del progesterone, questi agiscono come deboli progestinici; in presenza del progesterone mostrano deboli attività antiprogestiniche in parecchi tessuti ed in particolare nell'endometrio



RU-486  
Esmya

Solo due farmaci sono autorizzati a tale scopo in ginecologia:

- Mifepristone
- Ulipristal Acetato



# Trattamento dell'endometriosi: SPRM

## TERZA LINEA

RU-486

Mifepristone 50mg al dì migliora il dolore e stimola la regressione degli impianti endometriosici.

Treatment of endometriosis with mifepristone, Fertil Steril , Kettel LM, 2014

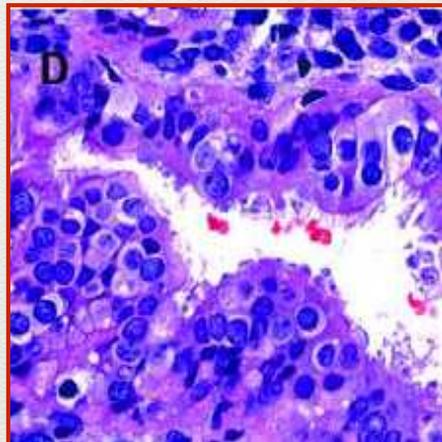
J-867

Asoprisnil a 5 mg-10mg-15 mg al dì, riduce significativamente il dolore pelvico, la dismenorrea ed ha un profilo di sicurezza e tollerabilità durante un periodo di trattamento di 3 mesi.

Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil, Chwalisz, Fertil Steril , 2004.

### Side effects

Cefalea  
Dolore addominale  
PAECs

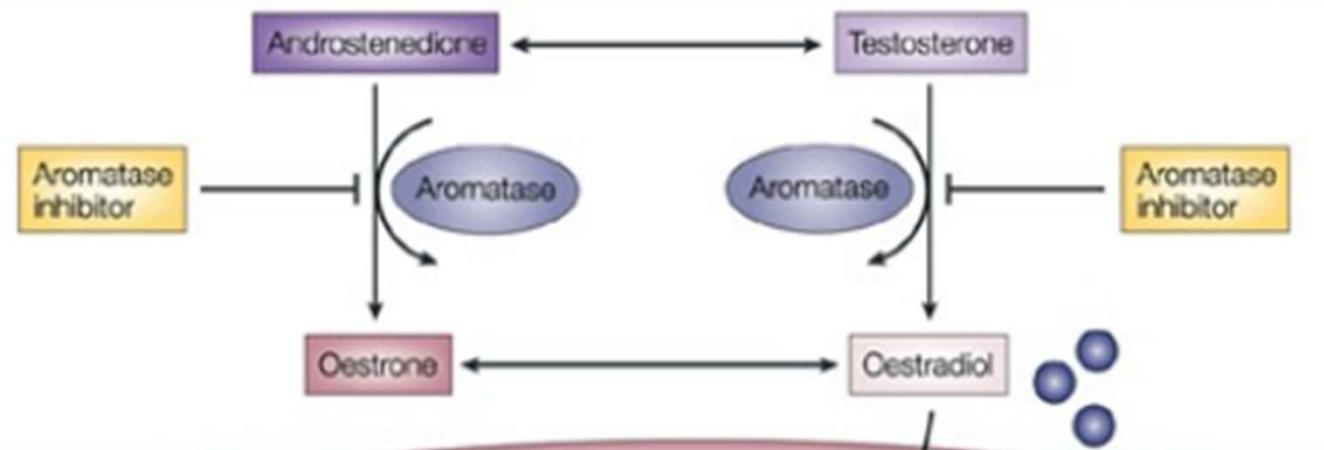


Ghiandole con dilatazioni cistiche di varie dimensioni.  
Endometrio debolmente proliferativo.

# Trattamento dell'endometriosi: INIBITORI DELLE AROMATASI



## THIRD LINE



Espressione inappropriata delle aromatasi negli impianti endometriali ectopici come accade nei tumori.

Arimidex

Anastrozolo

Femara

Letrozolo

## Effetti collaterali

Cefalea

Vampate

Sbalzi d'umore

Mialgie

Sanguinamento vaginale

Are aromatase inhibitors effective in endometriosis treatment?, Donnez, 2014.

# Trattamento dell'endometriosi:

## INIBITORI DELLE AROMATASI

### TERZA LINEA

#### **ESHRE guideline: management of women with endometriosis<sup>†</sup> 2014**



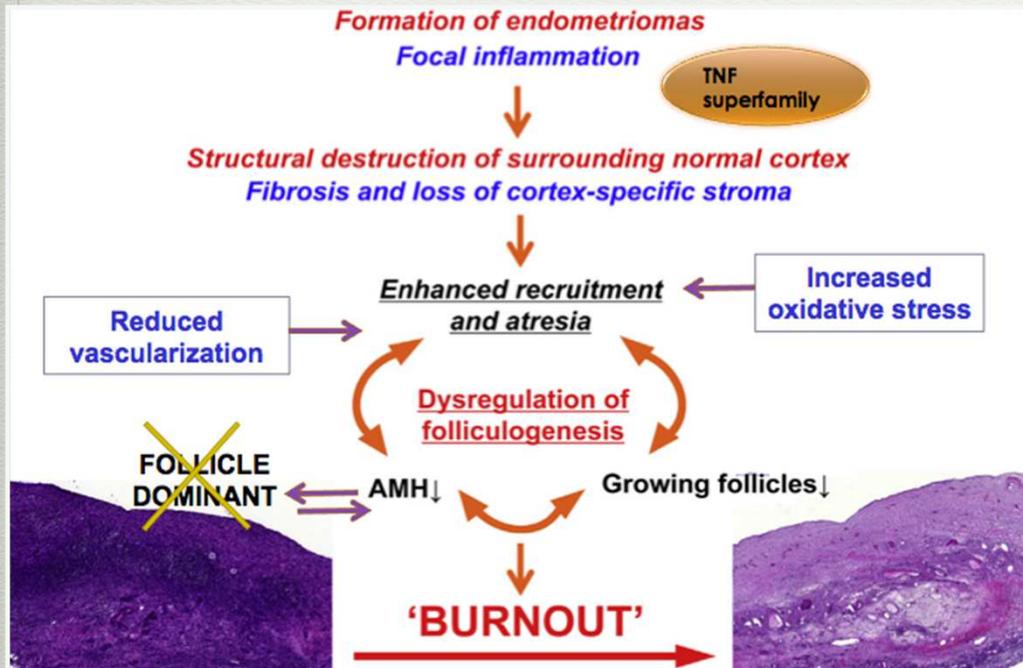
In donne con dolore da endometriosi rettovaginale, refrattario ad altre terapie mediche o chirurgiche, si può considerare la prescrizione di **inibitori delle aromatasi** in combinazione con **contraccettivi orali, progestinici o analoghi del GnRH,** dal momento che ridurrebbero il dolore associato all'endometriosi stessa.

A causa degli effetti collaterali, gli inibitori delle aromatasi dovrebbero essere prescritti alle pazienti dopo aver escluso qualsiasi opzione medica o chirurgica.

## NOT HORMONAL FUTURE

### INFIAMMAZIONE

- Anti TNF $\alpha$  (Chron)
- Inibitori COX2



### Inibitori fattori di crescita:

- Ab antiVEGF (bevacizumab)
- Statine
- Cabergoline

### Immunomodulatori:

- pentossifillina

### NEOANGIOGENESI