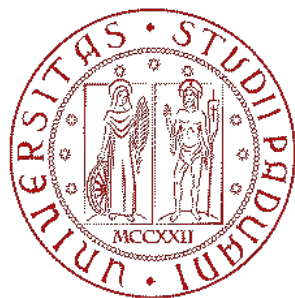


1222 • 2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Prof. Giorgio Perilongo

CLINICA GINECOLOGICA E OSTETRICA

Direttore: Prof. Roberto Tozzi

TESI DI LAUREA:

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX: DALLA CHIRURGIA
ALLA VALUTAZIONE CLINICO-STRUMENTALE

RELATORE: prof. Carlo Saccardi

CORRELATORE: dott. Marco Noventa

LAUREANDA: Veronica Meggiato

Anno Accademico 2021/2022

SOMMARIO

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	5
Classificazione.....	5
Epidemiologia	10
Patogenesi	11
Clinica.....	15
Diagnosi	17
Terapia.....	24
SCOPO DELLO STUDIO	30
Outcomes	30
MATERIALI E METODI	31
Studio statistico	35
RISULTATI	36
DISCUSSIONE	41
CONCLUSIONE	48
BIBLIOGRAFIA	49

1. ABSTRACT

Background: L'Endometriosis Fertility Index (EFI) è uno score validato per la stima delle probabilità di concepimento spontaneo in seguito al trattamento chirurgico dell'endometriosi. Poiché si tratta di uno score post-operatorio, il suo ruolo nel management non chirurgico della paziente affetta da endometriosi è, ad oggi, sconosciuto: colmare questa lacuna assume oggi maggior rilevanza, dato il ridimensionamento del ruolo della chirurgia nella diagnosi e nel trattamento dell'infertilità endometriosi-correlata.

Scopo dello studio: l'obiettivo di questo studio è quello di valutare se l'EFI possa essere stimato accuratamente anche prima dell'intervento chirurgico esclusivamente attraverso indagini clinico-strumentali, al fine di ottenere un miglior management della paziente affetta da infertilità endometriosi-correlata.

Materiali e metodi: le pazienti afferite all'ambulatorio "Dolore pelvico cronico ed Endometriosi" della Clinica Ginecologica Ostetrica dell'Azienda Ospedale-Università di Padova tra gennaio 2019 e maggio 2022 sono state reclutate nello studio sulla base di precisi criteri di inclusione: diagnosi clinico-strumentale di endometriosi, assenza di sintomatologia dolorosa correlata, infertilità ed età. L'EFI è quindi stato calcolato in tre momenti: ecografia, laparoscopia diagnostica e al termine dell'intervento chirurgico di bonifica pelvica.

Gli score così calcolati sono successivamente stati confrontati al fine di valutare la concordanza tra classi cliniche EFI ecografiche e post-chirurgiche (outcome primario). È stata inoltre valutata la concordanza tra punteggi EFI ecografici e post-chirurgici, tra punteggi EFI ecografici e laparoscopici, tra classi cliniche EFI ecografiche e laparoscopiche (outcomes secondari).

Risultati: i punteggi EFI ecografici e laparoscopici non differiscono significativamente ($p=0,589$), a differenza di quanto emerso per i punteggi EFI ecografici e post-operatori ($p<0,01$). La concordanza tra classi cliniche EFI ecografiche e laparoscopiche è elevata: 100% (5) per l'EFI basso, 71.4% (5) per l'EFI intermedio e 66.7% (6) per l'EFI alto. Per quanto riguarda la concordanza tra classi cliniche EFI ecografiche e post-chirurgiche la concordanza si riduce al 20% (1) per

l'EFI basso, al 14,3% (1) per l'EFI intermedio, mentre rimane elevata per l'EFI alto (88,9% (8)).

Conclusioni: l'elevata concordanza tra i punteggi e le classi EFI ecografiche e laparoscopiche suggerisce non sia necessario proporre l'intervento ai soli fini diagnostici. Osservando la ridotta concordanza tra le classi EFI ecografiche e post-chirurgiche, inoltre, si può confermare che le indagini clinico strumentali non possano sostituirsi completamente alla chirurgia nel trattamento dell'infertilità endometriosi-correlata. È tuttavia possibile individuare le classi per cui l'intervento chirurgico è maggiormente opportuno: le pazienti con EFI ecografico intermedio possono trarre un considerevole beneficio clinico sottoponendosi a chirurgia; le pazienti con EFI ecografico basso, nonostante il miglioramento del quadro anatomico, non migliorano sensibilmente le proprie chances di concepimento spontaneo, pertanto si suggerisce di proporre già in prima linea di intraprendere un percorso di procreazione medicalmente assistita. Per le pazienti con EFI ecografico elevato, infine, l'intervento non ha apportato significativi miglioramenti anatomici e clinici, pertanto, la chirurgia non risulta indicata.

1.2 ABSTRACT (ENG)

Background: The Endometriosis Fertility Index (EFI) is a validated score estimating the probability of spontaneous conception after the surgical treatment of endometriosis. Since it is a post-operative score, its role in the non-surgical management of the patient is still unknown: filling this gap becomes now more important, given the downsizing of the role of surgery in the diagnosis and treatment of endometriosis-related infertility.

Objective: the aim of this study is to evaluate whether EFI can be accurately estimated before surgery exclusively through clinical-instrumental investigations, in order to obtain a better management of endometriosis-related infertility.

Materials and methods: Between January 2019 and May 2022 patients referred to the "Chronic Pelvic Pain and Endometriosis" clinic of the Obstetric Gynecological Clinic of the Hospital-University of Padua were recruited into the study based on specific inclusion criteria: clinical-instrumental diagnosis of endometriosis, absence of related painful symptoms, infertility and age. The EFI was therefore calculated in three stages: ultrasound exam, diagnostic laparoscopy and at the end of the pelvic surgery.

The scores calculated were then compared to assess the agreement between ultrasound and post-surgical EFI clinical classes (primary outcome). The concordance between ultrasound and post-surgical EFI scores, between ultrasound and laparoscopic EFI scores, between ultrasound and laparoscopic EFI clinical classes (secondary outcomes) was also evaluated.

Results: Ultrasound and laparoscopic EFI scores did not differ significantly ($p = 0.589$), unlike ultrasound and postoperative EFI scores ($p < 0.01$). The concordance between ultrasound and laparoscopic EFI clinical classes is elevated: 100% (5) for low EFI, 71.4% (5) for intermediate EFI and 66.7% (6) for high EFI. As it regards the concordance between ultrasound and post-surgical EFI clinical classes, it is reduced to 20% (1) for low EFI, to 14.3% (1) for intermediate EFI, while it remains elevated for high EFI (88.9% (8)).

Conclusions: The high agreement between ultrasound and laparoscopic EFI classes and scores suggests that it is not necessary to suggest surgery for diagnostic purposes only. Furthermore, observing the reduced agreement between ultrasound and post-surgical EFI classes, it can be confirmed that clinical-instrumental investigations cannot completely replace surgery in the management of endometriosis-related infertility. However, it is possible to identify the classes for which surgery is most appropriate: patients with intermediate ultrasound EFI can obtain considerable clinical benefit by undergoing surgery; patients with low ultrasound EFI, despite the improvement of the anatomical situation, do not significantly improve their chances of spontaneous conception, therefore it is suggested to undergo assisted reproductive technology (ART) since the beginning. Finally, for patients with high ultrasound EFI, the operation did not bring significant anatomical and clinical improvements, therefore, surgery is not indicated.

2. INTRODUZIONE

L'endometriosi è una patologia infiammatoria cronica e ricorrente definita come la presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina [1]. La crescita del tessuto endometrioso è estrogeno-dipendente [2]: questa patologia viene infatti diagnosticata prevalentemente nelle donne in età fertile e tende a regredire negli stati di amenorrea e menopausa.

L'endometriosi è una patologia dalle caratteristiche estremamente eterogenee, sia per quanto riguarda la localizzazione delle lesioni, sia per quanto riguarda le manifestazioni cliniche. Il 20-25% delle donne affette è asintomatica, mentre la maggior parte delle pazienti riferisce sintomi quali dolore, che può assumere diverse caratteristiche (dolore pelvico cronico, dismenorrea, dispareunia, dischezia e disuria), ed infertilità. In alcuni casi si tratta di una patologia fortemente invalidante dal punto di vista fisico, psicologico, sessuale e relazionale: nonostante ciò a livello sociale e lavorativo vi è una scarsa consapevolezza dei disagi determinati da questa patologia [3].

Così come la sintomatologia, la localizzazione del tessuto endometrioso può essere molteplice: più frequente è il coinvolgimento delle ovaie, del peritoneo pelvico e del setto retto-vaginale; più di rado vengono coinvolte sedi extra-pelviche quali diaframma, pleura e pericardio [4].

2.1 Classificazione

2.1.1 Classificazione rASRM (revised American Society for Reproductive Medicine)

L'endometriosi viene divisa in quattro stadi (I-IV) sulla base della classificazione dell'American Fertility Society (AFS), oggi nota come American Society for Reproductive Medicine (ASRM): questo sistema di classificazione è stato ampiamente rivisto nel corso degli anni.

Il primo modello di stadiazione proposto, l'American Fertility Society score (AFS score), risale al 1979 [5]: si tratta di uno score cumulativo che, sommando i

punteggi attribuiti a diversi rilievi intra-operatori, classifica l'endometriosi in quattro stadi: lieve (I, da 1 a 5 punti), moderato (II, da 6 a 15 punti), severo (III, da 16 a 30 punti) ed esteso (IV, dai 31 ai 54 punti). Le caratteristiche valutate sono la dimensione delle lesioni endometriosiche di ovaie, peritoneo e tube e l'estensione delle aderenze nelle suddette regioni.

L'AFS score è stato ampiamente criticato: tra i suoi principali limiti vi è la scarsa correlazione tra lo stadio e la severità delle manifestazioni cliniche, compresa l'infertilità. [6]

Tale score è stato quindi rivisitato nel 1985: i quattro stadi sono stati rinominati come minimo (I, da 1 a 5 punti), lieve (II, da 6 a 15 punti), moderato (III, da 16 a 40 punti) e severo (IV, superiore a 40 punti). In questa versione dell'AFS score non vengono considerate le lesioni endometriosiche delle tube, mentre si introduce la distinzione tra endometriosi superficiale e profonda.

Nel 1996, l'AFS score è stato rinominato "revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM) classification" [7].



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 Prognosis _____
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____

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%.

Additional Endometriosis: _____ Associated Pathology: _____

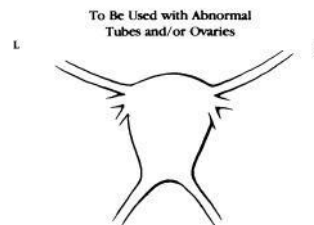
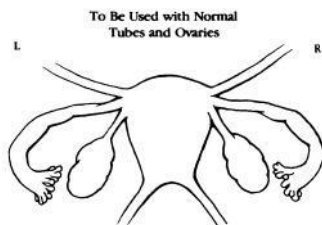


Figure 1 Classificazione rivisitata dell'American Society for Reproductive Medicine (rASRM) per l'endometriosi (1997).

2.1.2 Endometriosis Fertility Index (EFI)

Poiché la classificazione rASMR, nonostante le revisioni, si è rivelata essere scarsamente efficace nel predire il tasso di gravidanza nelle pazienti infertili affette

da endometriosi, è stato ideato un secondo sistema classificativo: l'Endometriosis Fertility Index (EFI) [8].

L'Endometriosis Fertility Index è uno score post-operatorio che, sulla base dei dati anamnestici (*historical factors*) e del quadro anatomico valutato al termine dell'intervento chirurgico (*surgical factors*), stima le probabilità di concepimento spontaneo a 36 mesi dall'intervento chirurgico.

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

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

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="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input style="border: 1px dashed black;" 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		
Total Historical Factors			Total Surgical Factors				
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input style="border: 2px solid black;" type="text"/>
			Historical		Surgical		EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

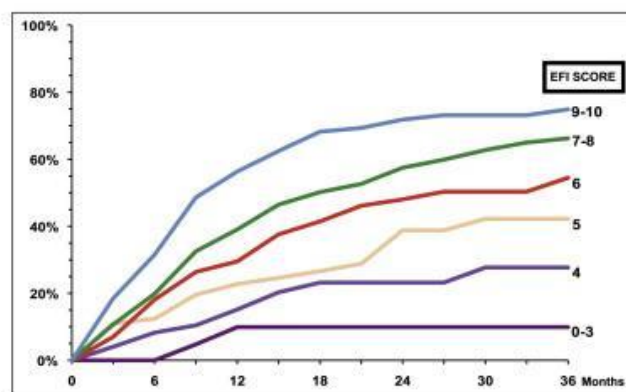


Figure 2 Endometriosis fertility index (Adamson et al, 2009).

Per quanto riguarda la componente anamnestica si considerano l'età della paziente, gli anni di infertilità ed eventuali gravidanze pregresse, attribuendo a ciascuna voce un punteggio sulla base di quanto indicato in *Figura 2*.

Per quanto riguarda gli aspetti post-chirurgici, vengono sommati i punteggi ottenuti da tre diverse classificazioni:

- Least Function Score (LFS): il punteggio viene calcolato al termine della chirurgia e prevede una valutazione bilaterale della funzionalità di ovaie, fimbrie e tube, attribuendo a ciascun elemento un punteggio da 0 (assente) a 4 (nessun rilievo patologico). Poiché la possibilità di gravidanza è dettata dalla funzionalità di questi tre elementi in successione, per ciascun lato si prende il punteggio più basso; successivamente si sommano i punteggi del lato destro e sinistro, ottenendo l'LFS totale (*Figura 2*).

I valori così ottenuti vengono suddivisi in tre classi di rischio; a ciascuna è attribuito un punteggio utile al calcolo dell'EFI:

- LFS elevato (7-8) → 3 punti;
 - LFS intermedio (4-6) → 2 punti;
 - LFS basso (1-3) → 0 punti.
- AFS endometriosis score: assegna un punteggio alle lesioni endometriosiche di ovaio e peritoneo sulla base delle dimensioni e dell'estensione in profondità (*Figura 1*).

I valori così ottenuti vengono suddivisi in due classi di rischio; a ciascuna classe è attribuito un punteggio utile al calcolo dell'EFI:

- AFS endometriosis score < 16 → 1 punto;
 - AFS endometriosis score ≥ 16 → 0 punti;
- AFS total score: oltre al punteggio attribuito alle lesioni endometriosiche nel precedente score, si valutano anche l'obliterazione del cavo del Douglas e la presenza di aderenze a livello di tube e ovaie.

I valori così ottenuti vengono suddivisi in due classi di rischio; a ciascuna classe è attribuito un punteggio utile al calcolo dell'EFI:

- AFS total score < 71 → 1 punto;
- AFS total score ≥ 71 → 0 punti.

Alla componente anamnestica può essere attribuito un punteggio massimo di 5 punti, così come alla componente chirurgica: l'Endometriosis Fertility Index, quindi, può assumere un valore compreso tra 0 e 10. [8]

L'utilizzo di tale score nel management della paziente con infertilità endometriosi-correlata è fortemente raccomandato dalle più recenti linee guida della Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia (ESHRE), in quanto ampiamente validato, facilmente riproducibile e poco costoso. [9]

Numerosi studi hanno proposto un diverso management della paziente infertile sulla base dell'EFI: nel più recente di questi [10], condotto presso un grosso centro di ricerca e successivamente citato dalle stesse linee guida ESHRE 2022 [9], il percorso terapeutico suggerito è:

- Classe clinica EFI alta (7-10): ricerca di una gravidanza spontanea per 12 mesi e, solo in caso di fallimento, inizio di un percorso di procreazione medicalmente assistita (PMA);
- Classe clinica EFI intermedia (5-6): ricerca di una gravidanza spontanea per soli 6 mesi, prima di intraprendere un percorso di PMA;
- Classe clinica EFI bassa (0-4): inizio di un percorso di PMA.

2.2 Epidemiologia

La prevalenza e l'incidenza dell'endometriosi nella popolazione generale sono difficili da stimare, in quanto fino a gennaio 2022 la diagnosi poteva essere posta solo in seguito alla visualizzazione delle lesioni in corso d'intervento chirurgico: ciò determinava un inevitabile bias, in quanto le pazienti sottoposte a chirurgia rappresentano solamente una porzione ristretta della popolazione realmente affetta. Si ritiene infatti che la prevalenza dell'endometriosi nella popolazione generale sia sottostimata, in quanto alcune pazienti, per ragioni socio-economiche o perché asintomatiche o paucisintomatiche, sono meno motivate a sottoporsi all'intervento [11].

Generalmente si stima che il 6-10% di donne in età fertile sia affetta da endometriosi, per un totale di circa 190 milioni di persone colpite in tutto il mondo [3].

La prevalenza stimata dell'endometriosi, tuttavia, varia a seconda della popolazione considerata: si attesta attorno al 4% tra le donne asintomatiche che vanno incontro a laparoscopia per sterilizzazione tubarica, ma sale fino al 20% tra le donne infertili e al 25% delle le pazienti ospedalizzate per dolore pelvico [12].

Tabella I: Prevalenza di endometriosi tra pazienti sottoposte a intervento chirurgico

	Totale	Pazienti con endometriosi		Range %
	n	n	%	%
Dolore pelvico	2400	588	24,5%	4,5-82,0
Infertilità	14371	2812	19,6%	2,1 – 78,0
Sterilizzazione tubarica	10634	433	4,1%	0,7-43,0

Table I Prevalenza dell'endometriosi diagnosticata mediante intervento chirurgico, suddivise per indicazione all'intervento (Eskenazi et al, 1997).

2.3 Patogenesi

L'eziopatogenesi dell'endometriosi è caratterizzata da una complessa interazione tra fattori ormonali, immunologici, pro-infiammatori e pro-angiogenetici. Ad oggi, tuttavia, manca un'ipotesi patogenetica univoca e sufficiente a spiegare i diversi fenotipi e le molteplici localizzazioni della patologia [2].

Le teorie diagnostiche maggiormente accreditate sono la mestruazione retrograda, la metaplasia celomatica e le metastasi linfonodali benigne.

2.3.1 Ipotesi patogenetiche

1) Mestruazione retrograda

Tale ipotesi suggerisce che, durante la mestruazione vi sia un flusso retrogrado di cellule endometriali sfaldate che attraverso le tube di Falloppio giungono in cavità pelvica, dove si depositano. Si è osservato che in seguito a due cicli di inoculazione di tessuto mestruale autologo in animali da laboratorio, il 100% dei modelli ha sviluppato lesioni endometriosiche. A supporto di tale ipotesi vi è anche l'evidenza

che alcune condizioni ostruenti, quali alterazioni congenite, imene imperforato o stenosi cervicali iatrogene, le quali possono favorire la comparsa di mestruazione retrograda, sono predisponenti allo sviluppo di endometriosi [2].

Tale fenomeno, tuttavia, sembra non essere sufficiente a spiegare da solo l'eziopatogenesi dell'endometriosi: fenomeni di mestruazione retrograda si verificano nel 76-90% delle donne con tube di Falloppio preservate, ma non tutte loro sviluppano poi la patologia. Questa ipotesi non riesce nemmeno a spiegare la comparsa di endometriosi in pazienti pre-pubere o in presenza di amenorrea [2].

2) Metaplasia celomatica

L'ipotesi della metaplasia celomatica sostiene che specifiche cellule del peritoneo addominale, sia viscerale che parietale, vadano incontro a transdifferenziazione, assumendo impropriamente il fenotipo delle cellule endometriali: si ipotizza che siano stimoli di tipo biochimico, ormonale (estrogeni) e immunologico ad indurre tale trasformazione [13].

3) Metastasi linfonodali benigne

La teoria della disseminazione linfatica è stata proposta per spiegare la presenza di lesioni endometriosiche e/o tessuto endometriale nei vasi linfatici, nei linfonodi e in siti rari, come i polmoni.

A supporto di tale ipotesi, è stata osservata un'aumentata densità dei vasi linfatici e un'elevata attività di linfoangiogenesi a livello del tessuto endometriale eutopico nelle donne con endometriosi, rispetto ai controlli sani: ciò potrebbe favorire l'ingresso del tessuto endometriale nella circolazione linfatica, oltre che l'impianto e la crescita delle lesioni [14].

2.3.2 Fattori favorenti l'impianto e lo sviluppo della lesione

- Ormoni

L'endometriosi è una patologia estrogeno-dipendente: è infatti raro rivenire lesioni endometriosiche in età prepubere o post-menopausale. Risulta quindi

evidente il ruolo chiave degli ormoni steroidei nella crescita e nel mantenimento dei focolai endometriosisici [2].

A livello del tessuto endometriosisico ectopico le cellule sono caratterizzate da un fenotipo pro-proliferativo: ciò è dovuto all'aumentata responsività locale agli estrogeni. Oltre a ciò, vi è anche un'elevata resistenza al progesterone: a differenza di quanto avviene a livello dell'endometrio eutopico, durante la fase secretiva del ciclo mestruale le lesioni continuano a proliferare per effetto degli estrogeni, che non vengono adeguatamente contrastati dallo stimolo progestinico: tale resistenza sembra essere dovuta ad una minor espressione dei recettori del progesterone o ad una minor funzionalità degli stessi [2].

– Stress ossidativo e infiammazione

L'infiammazione ROS-correlata riveste un ruolo primario nel mantenimento e nella progressione dell'endometriosisi e dei sintomi ad essa correlati [2].

Nel liquido peritoneale delle donne affette da endometriosisi sono stati rilevati aumentati livelli di ferro, dovuti al catabolismo dell'emoglobina, di acqua libera e di altri elettroliti: tutto ciò concorre ad un aumento degli stimoli pro-infiammatori e della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Lo stimolo pro-infiammatorio, inoltre, induce il reclutamento di linfociti e macrofagi che, a loro volta, rilasciano citochine che promuovono la crescita endoteliale e l'infiammazione: si viene quindi a creare un circolo vizioso che alimenta e automantiene il microambiente infiammatorio e pro-ossidante che caratterizza le lesioni endometriosisiche. [2]

– Disfunzione immunologica

Alla luce di una maggior prevalenza dell'endometriosisi tra le donne affette da altre patologie autoimmuni, si è sospettato che una disfunzione immunologica potesse avere un ruolo nella patogenesi della malattia [15].

Le cellule endometriosisiche ectopiche sembrano infatti avere la capacità di modulare l'espressione del proprio complesso HLA I, acquisendo la capacità di eludere le cellule del sistema immunitario e sfuggendo alla lisi cellulo-mediata. Le cellule infiammatorie e le cellule endometriosisiche, inoltre, producono elevate

quantità di citochine e VEGF, i quali promuovono la proliferazione cellulare e la neo-angiogenesi. [16].

Nelle donne affette da endometriosi quindi, oltre ad una ridotta eliminazione delle cellule ectopiche, vi è anche la formazione di un microambiente che ne promuove l'impianto e la crescita [2].

– Genetica

Alterazioni genetiche, sia acquisite che ereditarie, giocano un ruolo nello sviluppo e nella progressione della patologia endometriosica: sono stati individuati numerosi polimorfismi genetici, coinvolgenti diversi loci e diverse regioni cromosomiche alla base della patologia. Alle diverse alterazioni genetiche, inoltre, sembra essere associato un diverso fenotipo patologico [2]

Il ruolo della genetica nell'eziopatogenesi dell'endometriosi è stato sospettato a partire da studi di aggregazione familiare, i quali hanno evidenziato come l'incidenza della patologia sia maggiore tra familiari di primo grado e tra gemelli omozigoti [17].

L'endometriosi ha un pattern di ereditarietà poligenetico: tra i geni più frequentemente coinvolti da polimorfismi vi sono quelli che codificano per enzimi detossificanti, per il recettore degli estrogeni e per fattori che regolano la risposta immunitaria innata. Nelle pazienti affette dalla patologia, quindi, le cellule endometriosiche, hanno una maggior capacità di aderire al peritoneo e di eludere la risposta immunitaria [18].

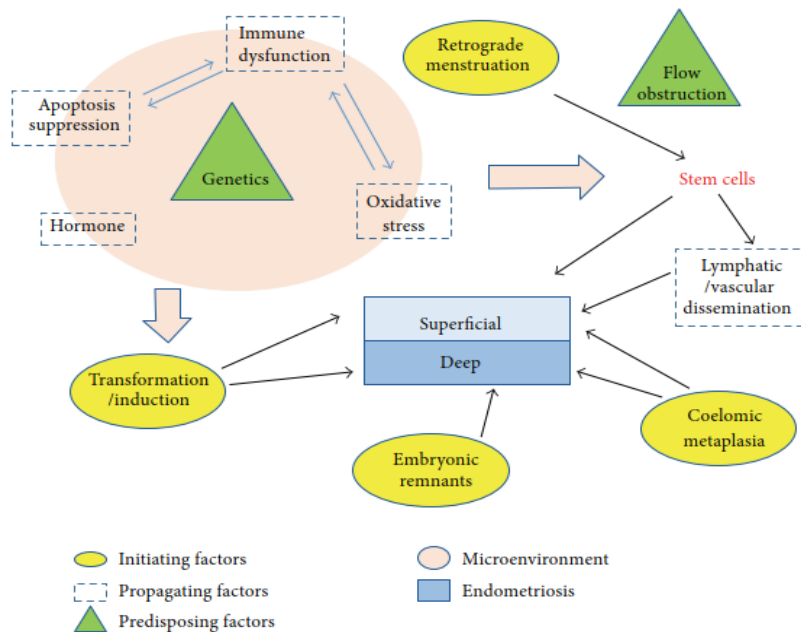


Figure 3 Patogenesi dell'endometriosi (Sourial et al., 2014)

2.4 Clinica

I sintomi più comunemente riferiti dalle pazienti affette da endometriosi sono: dismenorrea (60-80%), dolore pelvico cronico (40-50%), dispareunia (40-50%), infertilità (30-50%), irregolarità mestruali e/o spotting premestruale (10-20%) [3].

In alcuni casi, inoltre, le pazienti lamentano sintomi gastrointestinali (1-2%), come tenesmo, dischezia, ematochezia, costipazione o diarrea, e sintomi urologici (1-2%), quali disuria, pollachiuria ed ematuria. Manifestazioni più rare sono: nausea, astenia cronica, letargia, dolore oppressivo a livello della colonna lombosacrale o delle gambe. Infine, qualora la patologia coinvolga organi extra-addominali, possono essere riscontrati anche sintomi quali emottisi e dolore toracico, spesso ad andamento ciclico [3].

L'intensità della sintomatologia è variabile: in alcuni casi (20-25%) la patologia è asintomatica, mentre per altre pazienti si tratta di una condizione estremamente invalidante. La severità della sintomatologia, in assenza di interventi terapeutici, tende ad aumentare negli anni, fino a raggiungere il suo picco intorno alla quinta decade, per poi regredire, almeno parzialmente, con la menopausa [19].

La presentazione clinica dell'endometriosi è quindi estremamente eterogenea ed aspecifica, caratterizzata da sintomi che vengono spesso primariamente riferiti ad altre patologie ginecologiche, urologiche o gastrointestinali: da un lato la clinica, in alcuni casi, è sovrapponibile, dall'altro il coinvolgimento di questi organi è effettivamente frequente nelle pazienti affette da endometriosi. [20]

2.4.1 Infertilità

L'infertilità, accanto alla sintomatologia dolorosa, è una delle problematiche principali riferite dalle pazienti affette da endometriosi. L'endometriosi si associa con elevata frequenza all'infertilità e può frequentemente esserne la causa principale: si stima infatti che il 25-50% delle donne infertili sia affetti da endometriosi e che circa il 30-50% delle donne con endometriosi sia infertile [3].

– Patogenesi dell'infertilità

I meccanismi patogenetici con cui l'endometriosi determina sub-fertilità sono numerosi e agiscono sinergicamente tra loro.

Uno dei principali meccanismi alla base dell'infertilità endometriosi correlata è la distorsione dell'anatomia pelvica: la presenza di estese aderenze che coinvolgono la pelvi e i tessuti peritubarici, infatti, determina un alterato rilascio dell'ovocita da parte dell'ovaio, inibisce la cattura dell'ovocita da parte della tuba e il suo trasporto [3].

Lo stesso microambiente infiammatorio che contribuisce allo sviluppo e al mantenimento della patologia, inoltre, sembrerebbe avere effetti avversi anche sulla funzione dell'ovocita, degli spermatozoi, dell'embrione e delle tube di Falloppio. Per giunta, lo stesso pattern di contrattilità uterina associato ad un maggior rischio di mestruazione retrograda, quindi alla stessa patogenesi dell'endometriosi, sembra interferire con l'adesione dell'embrione all'endometrio. [3]

Anche l'endometrio eutopico, nella paziente affetta, potrebbe essere disfunzionale: sono infatti state evidenziate una ridotta espressione dell'integrina $\alpha\beta$ e del ligando endometriale dell'L-selectina, una proteina che riveste il trofoblasto sulla superficie della blastocisti e ne media l'impianto [3].

2.5 Diagnosi

L'endometriosi rimane, tutt'oggi, una patologia di difficile diagnosi: in media, una paziente consulta sette medici prima di ottenere una diagnosi, con un ritardo medio di 6.7 anni rispetto all'insorgenza dei sintomi [21].

Alla base di tale ritardo diagnostico vi possono essere sia cause riferibili alla paziente, come l'imbarazzo, la tolleranza al dolore o la tendenza a considerare

parafisiologici sintomi quali la dismenorrea e la dispareunia, sia fattori imputabili ai medici curanti, soprattutto se non specialisti, i quali spesso sottovalutano i sintomi o li attribuiscono ad altre patologie ginecologiche, urologiche e gastrointestinali. La difficoltà riscontrata dal personale sanitario nel riconoscere tempestivamente la patologia è imputabile, oltre che alla sintomatologia aspecifica e all'assenza di biomarcatori umorali affidabile, anche ad un'effettiva scarsa conoscenza della patologia [1].

Il sospetto diagnostico di endometriosi si basa solitamente sulla storia della paziente e dai sintomi da essa riferiti; tuttavia, uno dei sintomi più comunemente riferiti dalle pazienti affette, il dolore pelvico cronico, è associato anche ad altre patologie ginecologiche, come l'adenomiosi, ma anche urologiche e gastrointestinali: si rende necessaria un'accurata diagnosi differenziale [22].

L'esame clinico è spesso poco informativo, sebbene in alcuni casi possa rilevare segni quali dolorabilità alla palpazione di utero, annessi o del fornice vaginale posteriore, noduli dei legamenti utero-sacrali ed eventuali masse pelviche [23].

L'esame strumentale di primo livello è l'ecografia, sia transaddominale che transvaginale: quest'ultima, sebbene molto utile per la visualizzazione della cavità uterina e di eventuali endometriomi, non permette un'accurata valutazione dei focolai endometriosisici superficiali e della malattia peritoneale. In alcuni casi, il quadro può essere approfondito mediante l'esecuzione di ulteriori indagini

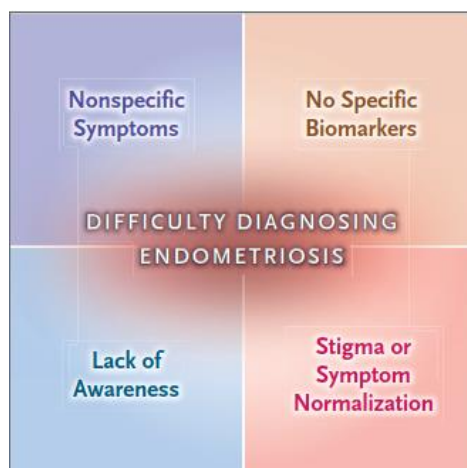


Figure 4 Difficoltà nella diagnosi di endometriosi (K. E. Nnoaham et al., 2011)

strumentali, come la risonanza magnetica (RMN) e la tomografia assiale computerizzata (TAC) [23].

Nonostante la disponibilità dei test sopracitati, fino all'uscita delle linee guida ESHRE 2022, la laparoscopia, accompagnata da biopsia ed esame istologico, rimaneva il gold standard, nonché l'unica tecnica accettata per la conferma diagnostica di endometriosi [9].

2.5.1 Esame obiettivo

L'esame obiettivo della paziente affetta da endometriosi comprende l'ispezione e la palpazione dell'addome, oltre che l'ispezione vaginale con speculum e la palpazione bimanuale: ciò permette di valutare la mobilità uterina, la presenza di masse intrapelviche o la dolorabilità degli annessi. La palpazione digitale rettovaginale, inoltre, permette di individuare la presenza di masse o infiltrazione del retto-sigma [9].

L'esame clinico non è sufficiente a porre diagnosi di endometriosi né ad escluderne la presenza in pazienti con sintomatologia sospetta: alla luce del basso costo e del basso rapporto rischio/beneficio, la valutazione obiettiva rimane comunque uno strumento utile, al quale far seguire ulteriori indagini strumentali maggiormente accurate [9].

2.5.2 Biomarkers

Nel corso degli anni sono stati condotti numerosi studi volti ad identificare dei biomarcatori umorali o istologici capaci di sostituirsi alla laparoscopia nella diagnosi di endometriosi: ad oggi, tuttavia, non è ancora noto alcun marker capace di confermare o escludere la presenza della malattia [9].

Tra i biomarcatori più studiati vi è il Cancer Antigen 125 (CA125), una glicoproteina ad alto peso molecolare, fisiologicamente espressa dall'endometrio, così come da tutti i tessuti che derivano dall'epitelio celomatico e mulleriano [24].

Un aumento dei livelli ematici (≥ 30 unità/ml) del CA125 è suggestivo di endometriosi (Sp: 93%; Se: 52%); la sensibilità diagnostica, inoltre, aumenta in presenza di patologia di grado moderato o severo (Se:63%, 95% CI 47–77%),

rispetto a casi di malattia lieve (Se: 24%, 95%CI 19–32%) [25]. Data la bassa sensibilità, quindi, l'elevazione dei livelli sierici di CA125 non può sostituire le metodiche invasive nella diagnosi dell'endometriosi: poiché un test negativo non permette di escludere la patologia, le attuali linee guida non ne consigliano l'uso, se non come esame di screening in pazienti con sintomi suggestivi o come ausilio nella diagnosi differenziale, dato anche il basso costo e l'elevata disponibilità del test [9].

2.5.3 Imaging

Le indagini strumentali comunemente impiegate nella diagnosi di endometriosi sono l'ecografia, sia transaddominale che transvaginale, e la risonanza magnetica.

2.5.3.1 Ecografia

L'ecografia è un esame operatore-dipendente: al fine di rendere i risultati dei diversi studi comparabili e riproducibili, nel 2016 è stato formulato "the IDEA (International Deep Endometriosis Analysis) Group statement", un consenso che mira a standardizzare la metodologia da seguire durante l'esame ecografico e la terminologia da utilizzare nella descrizione dei diversi fenotipi della malattia endometriosica [26].

Lo scopo dell'ecografia, in una paziente con sospetta endometriosi, è quella di spiegare la sintomatologia, localizzare eventuali lesioni e stimarne la prima dell'intervento chirurgico o della terapia medica. Secondo il protocollo IDEA la valutazione ecografica deve essere comprensiva di quattro step fondamentali:

1) Valutazione dell'utero e degli annessi

In questa fase vanno ricercati l'eventuale presenza di endometriomi ovarici, di adenomiosi e la mobilità dell'utero.

Per quanto riguarda la descrizione degli endometriomi, è necessario segnalarne la presenza/assenza, il numero e l'aspetto ecografico; quest'ultimo deve essere riportato secondo la terminologia indicata dallo IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) Group [26]. L'aspetto ecografico tipico di un endometrioma è quello di una massa annessiale con ecogenicità ground glass omogenea, uni- o multiloculare (da uno a quattro

concamerazioni), color score di 1 o 2, priva di estroflessioni papillari vascolarizzate. Sono tuttavia possibili altre presentazioni, come descritto nella *Figura 3*.

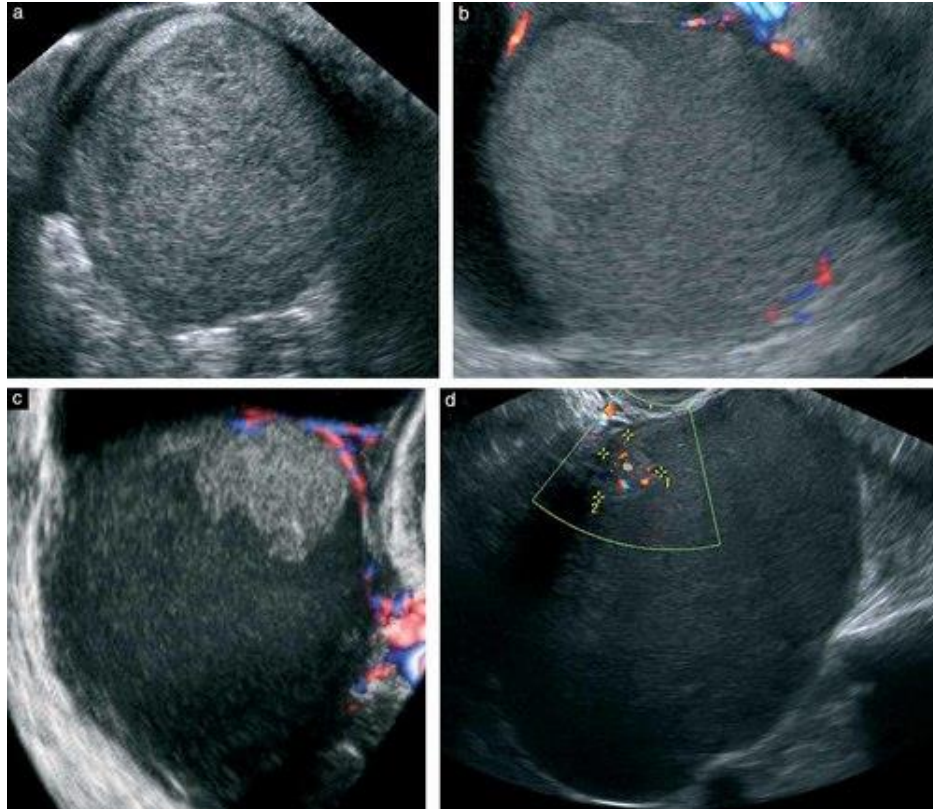


Figura 5 (A) Immagine di un “endometrioma tipico”: cisti uniloculare, ad ecogenicità groundglass omogenea, pareti regolari e spesse. (B) endometrioma che si presenta come una cisti uniloculare con ecogenicità groundglass eterogenea e minimo flusso nella parete della cisti. (C) endometrioma uniloculare, con parete spessa e una proiezione papillare, priva di vascolarizzazione interna; (D) endometrioma uniloculare con una proiezione papillare dotata di vascolarizzazione interna. (Van Holsbeke et al, 2010)

Gli endometriomi ovarici, inoltre, si associano spesso ad altre lesioni endometriosiche, come noduli di endometriosi profonda o aderenze. Il segno delle “kissing ovaries” è particolarmente suggestivo della severità della patologia e della presenza di estese aderenze pelviche: nelle pazienti con kissing ovaries il coinvolgimento di intestino e tube è molto più frequente rispetto alle pazienti prive di questo segno (18,5% vs 2,5% e 92,6% vs 33%, rispettivamente) [27].

2) Valutazione dei “soft markers” ecografici

Con il termine “soft markers ecografici” si intende la presenza di dolorabilità sito-specifica e la fissità degli annessi.

La mobilità degli annessi e l’eventuale presenza di aderenze può essere valutata esercitando una pressione tra l’utero e l’ovaio, osservando se l’ovaio è fissato medialmente all’utero, lateralmente alla parete pelvica o ai legamenti uterosacrali. Combinando alla pressione esercitata con l’ecografo anche la palpazione addominale, è possibile individuare anche la presenza di aderenze tra gli annessi e le strutture circostanti, quali il legamento largo, il cavo del Douglas, la vescica, il retto o il peritoneo parietale [26].

In questa fase è importante anche segnalare l’eventuale presenza di idrosalpinge o ematosalpinge, in quanto la normale anatomia delle tube può essere distorta fino all’occlusione dalla presenza di aderenze o foci endometriosisici [26].

3) Coinvolgimento del cavo del Douglas

Questo step mira ad individuare l’eventuale obliterazione, totale o parziale, del cavo del Douglas. Attraverso una serie di manovre si va a valutare la presenza dello “sliding-sign posteriore”, ovvero lo scorrimento dell’intestino rispetto alla parete posteriore dell’utero: se questo segno è negativo, il cavo del Douglas è obliterato [26].

4) Valutazione dei compartimenti anteriore e posteriore

Per completare l’ecografia è necessario, infine, indagare la presenza di noduli di endometriosi profonda (DIE) nei compartimenti anteriore e posteriore.

Per la valutazione del compartimento anteriore la sonda è posizionata nel fornice vaginale anteriore: si osservano le pareti vescicali e si descrive la presenza di eventuali noduli. Per facilitare lo studio ecografico la vescica deve essere leggermente piena [26].

Per valutare il coinvolgimento del compartimento posteriore, ovvero del rettosigma, la sonda ecografica viene invece posizionata a livello del fornice posteriore e lentamente estratto dalla vagina [26].

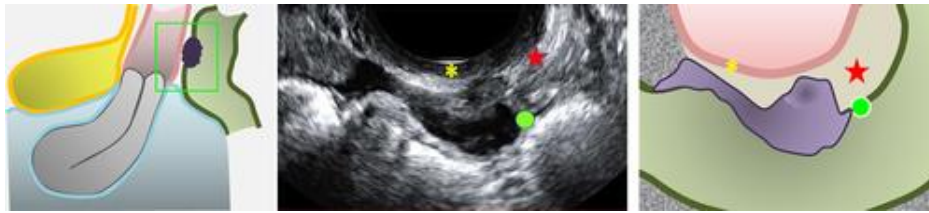


Figure 6 DIE della parete rettale anteriore, infiltrante il setto retto-vaginale. (Guerriero et al. 2016)

2.5.3.2 Risonanza Magnetica Nucleare

Nei casi in cui l'ecografia non fosse dirimente o in cui fossero necessarie ulteriori informazioni pre-operatorie, la risonanza magnetica nucleare (RMN) è l'esame di secondo livello più indicato.

I foci di endometriosi profonda appaiono in RMN come aree ipointense o iperintense nelle sequenze T1 or T2, localizzate a livello del toro uterino, dei legamenti utero-sacrali, della vagina, del rettosigma, del setto retto-vaginale, del cavo del Douglas, della vescica, dei parametri e del legamento rotondo [28].

2.5.4 Laparoscopia diagnostica

La visualizzazione diretta delle lesioni endometriotiche in corso di laparoscopia diagnostica, confermata dall'esame istologico del materiale prelevato, è considerata il gold standard per la diagnosi di endometriosi: tale concetto è stato introdotto per la prima volta nelle linee guida ESHRE nel 2005 [29] e solo nell'ultima versione delle linee guida, pubblicata nel 2022 [9], è stato messo in discussione.

Da un lato la laparoscopia diagnostica è un esame costoso, invasivo e non scevro da complicanze, dall'altro la testimonianza fotografica – raccolta in corso di intervento – della presenza delle lesioni potrebbe rappresentare un sollievo psicologico importante per le pazienti, che spesso hanno alle spalle una lunga storia di sintomatologia dolorosa da causa misconosciuta. Inoltre, la laparoscopia

permette anche di condurre eventualmente, nel corso del medesimo intervento, anche la bonifica della pelvi da tutte le lesioni endometriosiche visibili [30].

2.5.5 Confronto tra le tecniche di imaging e la laparoscopia diagnostica

Le diverse tecniche di imaging sono state confrontate con la laparoscopia diagnostica seguita da conferma istologica, mostrando sensibilità e specificità diverse a seconda delle caratteristiche della lesione da individuare [31]: è emerso che, per quanto riguarda l'endometriosi profonda e dell'ovaio, le tecniche di imaging hanno un'accuratezza diagnostica simile alla chirurgia, mentre per le forme superficiali di malattia la laparoscopia diagnostica registra sensibilità e specificità superiori rispetto a RMN ed EUS [32].

In caso di lesioni superficiali della pelvi, infatti, l'ecografia transvaginale ha dimostrato avere una buona specificità (95%), ma una scarsa sensibilità (65%); per la risonanza magnetica, invece, sia la sensibilità (79%) che la specificità (72%) si sono rilevate modeste.

Al contrario, le indagini strumentali si sono dimostrate accurate nell'identificazione degli endometriomi ovarici, con valori di sensibilità e specificità sovrapponibili per ecografia transvaginale (specificità 96% e sensibilità 93%) e risonanza magnetica (specificità 91% e sensibilità 95%) [31].

Per quanto riguarda la diagnosi di endometriosi profonda, infine, la capacità di ecografia e risonanza magnetica di individuare lesioni endometriosiche profonde dipende, oltre che dall'abilità del clinico, anche dalla localizzazione specifica delle stesse: l'accuratezza minore è stata registrata per focolai di malattia a livello dei legamenti uterosacrali e della vagina [33], mentre per l'endometriosi profonda del rettosigma sia la risonanza magnetica che l'ecografia hanno sensibilità (90%) e specificità (96%) elevatissime e pressoché sovrapponibili [34].

È quindi possibile sostituire l'imaging alla chirurgia come gold standard nella diagnosi dell'endometriosi?

Oggigiorno, nella pratica clinica, qualora vi fosse sospetto di endometriosi, supportato da clinica e da imaging suggestivi, si tende a somministrare una terapia

ormonale empirica: in caso di miglioramento della sintomatologia, la diagnosi di endometriosi diviene la più probabile [35].

Sulla base di quanto discusso, le linee guida ESHREE 2022 [9], ritengono che sia la laparoscopia diagnostica che l'imaging combinato ad una buona risposta al trattamento empirico possano essere ritenuti affidabili nella diagnosi di endometriosi: non vi è attualmente evidenza della superiorità di un approccio rispetto all'altro, pertanto il percorso diagnostico andrebbe personalizzato e discusso con ciascuna paziente.

2.6 Terapia

La terapia dell'endometriosi si pone due principali obiettivi: il trattamento del dolore e il trattamento dell'infertilità [9].

Gli approcci disponibili per il trattamento del dolore endometriosi-correlato comprendono le terapie mediche, sia ormonali che non, e la terapia chirurgica.

Per quanto riguarda il trattamento dell'infertilità endometriosi correlata, si possono distinguere due diverse strategie: terapie mediche e chirurgiche volte ad aumentare le possibilità di gravidanza spontanea e tecniche di procreazione medicalmente assistita.

Nonostante i diversi trattamenti disponibili, tuttavia, l'endometriosi rimane una patologia incurabile nella maggior parte delle pazienti: le terapie mediche sono sintomatiche, non citoriduttive, e spesso la sintomatologia si ripresenta al cessare del trattamento; allo stesso modo, le lesioni spesso recidivano anche dopo l'intervento chirurgico [36].

2.6.1 Terapia medica

– Analgesici

L'uso di farmaci analgesici nel controllo del dolore associato all'endometriosi è contemplato dalle linee guida ESHRE 2022 [9], nonostante l'evidenza scientifica sia lieve, soprattutto alla luce della loro ampia disponibilità. Non sono infatti disponibili studi di qualità che permettano di stabilire se i FANS siano efficaci nel trattare il dolore endometriosi correlato [37]. Per quanto riguarda il trattamento

del dolore cronico, gli specialisti della Terapia Antalgica spesso ricorrono anche a farmaci ad azione centrale (antidepressivi triciclici, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina e anticonvulsivanti), i quali non hanno tuttavia dimostrato di essere significativamente superiori al placebo [38].

– Terapia ormonale

Il razionale alla base della terapia medica per l'infertilità endometriosi-correlata è che, trattandosi di una patologia estrogeno-dipendente, la soppressione ovarica iatrogena possa ridurre l'attività della malattia, riducendo il dolore e preservando la fertilità delle pazienti, aumentando così le loro chances riproduttive alla sospensione del trattamento.

I farmaci attualmente utilizzati appartengono a diverse categorie: progestinici, anti-progestinici, pillole estroprogestiniche, GnRH agonisti, GnRH antagonisti e inibitori delle aromatasi [9].

Per quanto riguarda il trattamento dell'infertilità non è emerso nessun aumento significativo nelle probabilità di gravidanza spontanea tra le pazienti sottoposte a trattamento e nessuna differenza di efficacia tra i diversi farmaci studiati [39]: non è quindi indicato per le donne affette da endometriosi e alla ricerca di una gravidanza, di sottoporsi a un trattamento ormonale di soppressione ovarica, ritardando così i tentativi di concepimento.

Per quanto riguarda il controllo della sintomatologia dolorosa, invece, la terapia ormonale si è dimostrata efficace.

In particolare, vengono utilizzati:

a) Pillola estroprogestinica

La pillola estroprogestinica si è rivelata efficace nel trattamento delle diverse forme di dolore associate ad endometriosi, con un aumento complessivo della qualità di vita (QoL) riferito dalle pazienti trattate [40].

Inoltre, sembra che l'assunzione continua della pillola sia più efficace nel prevenire la dismenorrea (RR 0.24; 95%CI 0.06-0.91), rispetto allo schema di assunzione ciclico tipicamente consigliato per scopi contraccettivi [41].

Ala luce di ciò, si raccomanda la prescrizione di pillole anticoncezionali combinate per il trattamento del dolore endometriosi-correlato, eventualmente anche con assunzione continua [9].

a. Progestinici e anti-progestinici

Progestinici e anti-progestinici si sono dimostrati efficaci nel controllare il dolore endometriosi correlato, pertanto le linee guida ESHRE 2022 raccomandano il loro utilizzo nel trattamento delle pazienti affette da endometriosi.

Poiché non è stata evidenziata la superiorità di un principio attivo rispetto ad un altro per quanto riguarda l'efficace controllo del dolore [42], la scelta del farmaco deve essere volta a minimizzare gli effetti collaterali, prescrivendo quindi il farmaco meglio tollerato da ciascuna paziente [9].

b. GnRH agonisti e GnRH antagonisti

I farmaci GnRH agonisti agiscono legandosi e attivando il recettore del gonadotropin-releasing hormone delle cellule ipofisarie: l'attivazione prolungata di tale recettore porta alla sua desensibilizzazione e alla conseguente soppressione del rilascio di gonadotropine. Al contrario, i farmaci GnRH antagonisti, legandosi ai medesimi recettori, inibiscono direttamente la trasduzione del segnale e la successiva secrezione di gonadotropine [43].

Nonostante la buona efficacia dei farmaci [44], i dati sul dosaggio e la durata del trattamento ottimali sono ancora insufficienti, pertanto tale terapia viene consigliata dalle linee guida ESHRE 2022 solamente in seconda linea, dopo il fallimento della terapia con estroprogestinici o progestinici.

c. Inibitori delle aromatasi

I farmaci inibitori delle aromatasi sono utili nella riduzione del dolore endometriosi correlato [45]. Tuttavia, dati i numerosi effetti collaterali di questa terapia, quali secchezza vaginale, vampate e riduzione della densità ossea, questi farmaci dovrebbero essere prescritti solamente in seguito al fallimento delle altre opzioni

terapeutiche farmacologiche e chirurgiche, eventualmente in combinazione alle stesse [9].

2.6.2 Terapia chirurgica

L'obiettivo del trattamento chirurgico dell'endometriosi è l'escissione di tutti i focolai endometriosisici visibili e la lisi di eventuali aderenze, con il ripristino della normale anatomia pelvica [30]. L'approccio laparoscopico, se confrontato all'intervento a cielo aperto, garantisce una minor incidenza di complicanze, una degenza più breve e migliori risultati estetici, pertanto dovrebbe essere preferito [30].

La maggior parte degli studi concorda nell'evidenziare una riduzione del dolore mestruale e non-mestruale (dolore pelvico cronico), della dispareunia e un generale aumento della qualità di vita in seguito all'intervento [46]. Il trattamento chirurgico, inoltre, offre la possibilità di ridurre la sintomatologia dolorosa, evitando gli effetti collaterali di un trattamento medico prolungato [47]. D'altra parte, il rischio di ricorrenza dei sintomi è elevato, specialmente tra giovani donne ed adolescenti: nel 54% delle pazienti operate per endometriosi il dolore si ripresenta [46].

Il trattamento chirurgico dell'endometriosi prevede diversi approcci possibili: dal drenaggio delle cisti endometriosisiche alla loro escissione o ablazione, fino a interventi più radicali, quali l'isterectomia, l'annessiectomia e/o la resezione di tratti di intestino. L'intervento, oltre alla rimozione dei focolai endometriosisici, prevede anche l'adesiolisi e, talvolta, se necessario al controllo del dolore, l'interruzione laparoscopica di determinate pathway nervose.

Sono stati condotti diversi studi su quale potesse essere la tecnica migliore per il trattamento dell'endometriosi: da una recente metanalisi [48] è emerso che l'escissione delle lesioni è significativamente superiore alla loro ablazione in quanto a efficacia nella riduzione della dismenorrea, del dolore pelvico cronico, della dispareunia e della dischezia.

Per quanto riguarda il trattamento dell'endometrioma, l'escissione laparoscopica della cisti si è rivelata più efficace rispetto al drenaggio o all'ablazione, in quanto

si è registrato una minor probabilità di recidiva sia dell'endometrioma (OR 0.41 CI 0.18-0.93), sia di sintomi quali dismenorrea (OR 0.15 CI 0.06-0.38), dispareunia (OR 0.0 CI 0.01-0.51) e dolore pelvico non-mestruale (OR 0.10 CI 0.02-0.56) [49].

Nel trattamento del dolore endometriosi-associato, è stata discussa anche l'efficacia di abbinare alla rimozione delle lesioni e delle aderenze anche l'interruzione di determinate pathways nervose pelviche: in particolare la neurectomia presacrale ha dimostrato di essere associata ad un controllo maggiore di dismenorrea, dispareunia e dolore pelvico cronico rispetto alla sola rimozione delle lesioni endometriosiche, pur essendo gravata da possibili gravi effetti collaterali quali emorragia, costipazione e incontinenza urinaria [50].

Per quanto riguarda il ruolo della chirurgia nel trattamento dell'infertilità endometriosi-correlata, ad oggi le evidenze di un effettivo beneficio clinico sono limitate: nonostante alcuni studi attestino che il trattamento chirurgico incrementi le chances riproduttive [30, 51], non sono disponibili studi comparativi che paragonino le probabilità di concepimento spontaneo prima e dopo l'escissione chirurgica di endometriomi ovarici e lesioni endometriosiche profonde [9].

A partire dall'ultima versione delle linee guida ESHRE, quindi, la sola infertilità non rappresenta più un'indicazione all'intervento chirurgico, il quale dovrebbe essere ponderato sulla base di altri fattori compresenti, quali la presenza o l'assenza di sintomatologia dolorosa, l'età della paziente, un'anamnesi positiva per pregressa chirurgia pelvica, la riserva ovarica residua e, infine, la stima dell'EFI. [9]

La stima pre-operatoria dell'EFI, infatti, è utile a personalizzare il percorso terapeutico per la paziente, aiutando nella scelta tra chirurgia o procreazione medicalmente assistita [8].

2.6.3 Procreazione medicalmente assistita

Le pazienti con infertilità endometriosi-associata con endometriosi di stadio ASRM I/II hanno le stesse probabilità di successo delle pazienti infertili per altra causa: non si è infatti registrata nessuna significativa riduzione della probabilità di impianto, di gravidanza clinica e di neonati nati vivi [52]. Per le pazienti con stadio

ASRM III/IV le percentuali di impianto, gravidanza clinica e nati vivi sono leggermente inferiori [52].

Un secondo studio, che ha coinvolto 27 294 pazienti sottoposte a PMA, di cui 7496 erano affette da endometriosi, ha evidenziato come la patologia non comprometta l'outcome riproduttivo delle pazienti, sebbene si registrino in media un minor numero di ovociti prelevati e maggior rischio di cancellazione del ciclo di trattamento [53].

In conclusione, la maggior parte degli studi condotti non evidenziano un impatto negativo dell'endometriosi sulle probabilità di successo delle tecniche di PMA, valutata in termini di percentuale di nati vivi, nonostante la risposta ovarica e le probabilità di gravidanza clinica possano essere minori: si raccomanda quindi di proporre quest'opzione terapeutica alle pazienti affette da infertilità endometriosi-correlata [9].

3. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo studio è indagare se l'Endometriosis Fertility Index (EFI) calcolato tramite le sole indagini clinico-strumentali, quali la visita ginecologica e l'ecografia transvaginale, possa rappresentare una stima accurata dell'EFI post-chirurgico, già ampiamente validato.

3.1 Outcomes

L'outcome primario indagato è la concordanza tra la classe clinica EFI calcolata durante l'ecografia e quella post-chirurgica.

Gli outcomes secondari indagati sono:

- la concordanza tra il punteggio EFI ecografico e post-chirurgico
- la concordanza tra il punteggio e la classe clinica EFI calcolati durante l'ecografia e durante la laparoscopia diagnostica;
- individuare eventuali classi cliniche EFI per cui la chirurgia può essere evitata, in quanto non necessaria o non risolutiva.

4. MATERIALI E METODI

La popolazione oggetto di studio è composta dalle pazienti afferite all'ambulatorio "Dolore pelvico cronico ed endometriosi" dell'Unità Operativa Complessa di Ginecologia e Ostetricia dell'Azienda Ospedale-Università di Padova (AOUPD) da gennaio 2019 a maggio 2022.

Tutte le pazienti giunte all'ambulatorio sono state sottoposte a colloquio con raccolta dei dati anamnestici, visita ginecologica ed ecografia transvaginale.

I criteri di inclusione per lo studio sono stati:

- età compresa tra i 18 e i 42 anni;
- diagnosi clinico strumentale di endometriosi;
- infertilità, definita come l'assenza di concepimento dopo 12 mesi di regolari rapporti sessuali completi e non protetti, in assenza di altre cause di infertilità, maschile o femminile, note;
- pazienti asintomatiche o paucisintomatiche.

Per le pazienti che rispettavano suddetti criteri è quindi stato calcolato l'EFI ecografico, sulla base dei dati clinico-anamnestici (età, parità e anni di infertilità) raccolti durante la visita ambulatoriale e sui rilievi dell'ecografia transvaginale svolta nella medesima sede.

Le ecografie transvaginali sono state eseguite e refertate da due operatori esperti secondo le indicazioni del protocollo IDEA [26], al fine di fornire dati più accurati e standardizzati possibile. Tutte le valutazioni ecografiche sono state svolte utilizzando l'ecografo GE Voluson S10 con sonda transvaginale 7.5-9 MHz.

L'EFI ecografico è stato calcolato a partire dal modello introdotto da Adamson et al. [8] per il calcolo dell'EFI post-operatorio (*Figura 2*), modificato come riportato nella *Tabella II*, in quanto alcuni dati necessari al calcolo dello score, come la pervietà delle tube, lo stato delle fimbrie o la presenza di focolai endometriosisi superficiali sono difficilmente stimabili attraverso la sola ecografia transvaginale:

le lesioni non visualizzabili durante le indagini clinico-strumentali sono state considerate non patologiche.

Tabella II: Endometriosis Fertility Index (EFI) modificato

Dato clinico-strumentale	LFS	Lesioni endometriosiche rASRM	Aderenze rASRM
Tuba non visualizzabile	4	/	/
Idrosalpinge (ecografia)	0	/	/
Ovaio adeso lateralmente all'utero (ecografia)	3	1	/
Endometrioma (ecografia)			
< 1 cm	3	4	/
1-3 cm	3	16	/
> 3 cm	2	20	/
Soft markers* (ecografia/esplorazione vaginale)	/	4	4
DIE (ecografia/esplorazione vaginale)	/	4-6	/
Frozen Douglas (sliding sign assente ± noduli profondi)	/		40

Table II rASRM, revised American Society for Reproductive Medicine; LFS, least function score per tube, fimbrie o ovaio;

*Soft markers nell'esplorazione vaginale: dolorabilità alla palpazione del legamento utero-sacrale o del fornice posteriore/anteriore/laterale in assenza di nodularità;

Soft markers ecografici: dolorabilità alla pressione della sonda sul legamento uterosacrale o sul fornice anteriore/posteriore/laterale; aderenze visibili; free fluid.

Le pazienti candidate ad intervento chirurgico sono quindi state operate presso la sala operatoria dell'U.O.C. di Ginecologia e Ostetricia dell'AOUPD da due operatori esperti, sempre secondo le linee guida della Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia (ESHRE).

Sono quindi state escluse dallo studio:

- pazienti non candidabili o che hanno scelto di non sottoporsi ad intervento chirurgico presso il nostro centro;
- pazienti nelle quali non siano stati rimossi tutti i focolai di endometriosi e tutte le aderenze visibili;
- pazienti nelle quali si sia reso necessario praticare un intervento demolitivo (salpingectomia bilaterale) che ne compromettesse la fertilità.

Nelle pazienti sottoposte ad intervento chirurgico e non rispondenti ai criteri di esclusione sopracitati, quindi, sono stati calcolati l'EFI laparoscopico e l'EFI post-operatorio.

L'EFI laparoscopico è stato calcolato sulla base dei dati anamnestici raccolti nel corso della visita ambulatoriale e del quadro registrato durante la laparoscopia diagnostica. La pervietà delle tube, utile al calcolo del Least Functioning Score (LFS), è stata valutata grazie al test cromatografico con blu di metilene. I dati emersi dalla successiva fase operativa dello stesso intervento non sono stati considerati in questa fase.

Per il calcolo dell'EFI laparoscopico sono state utilizzate le informazioni ricavate in corso di intervento chirurgico, in seguito riconfrontate con gli atti operatori e, ove disponibile, con la documentazione fotografica sullo stato pre-operatorio della pelvi.

L'EFI post-operatorio corrisponde allo score post-chirurgico descritto per la prima volta nel 2010 [8] e successivamente validato da diversi studi esterni [54]. Tale score descrive lo stato della pelvi dopo che tutte le lesioni endometriose visibili e le aderenze sono state chirurgicamente rimosse. L'EFI post-operatorio è stato calcolato sulla base dei rilievi al termine dell'intervento chirurgico, in seguito riconfrontato con gli atti chirurgici e, ove disponibile, con la documentazione fotografica sullo stato post-operatorio della pelvi.

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

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

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="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<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
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

Figure 2 Adamson. Endometriosis Fertility Index (EFI) surgery form. *Fertil Steril*, 2009.

Tutte le pazienti hanno firmato il consenso informato per l'utilizzo delle informazioni cliniche in forma anonima per motivi di ricerca scientifica.

In conclusione, ciascuna paziente è quindi stata valutata in tre diversi momenti: durante l'ecografia, durante la laparoscopia diagnostica e al termine dell'intervento chirurgico. Le fasi diagnostica ed operativa rappresentano due momenti successivi del medesimo intervento chirurgico.

Al termine di ciascuna fase, per ciascuna paziente, è stato calcolato l'EFI sulla base dei dati raccolti:

- EFI ecografico modificato (mEFI ecografico), calcolato sulla base dei dati anamnestici, dei rilievi della visita ginecologica e dell'imaging ecografico;

- EFI laparoscopico modificato (mEFI laparoscopico), calcolato sulla base dei dati anamnestici e del quadro riscontrato durante la laparoscopia diagnostica;
- EFI post-operatorio, calcolato sulla base dei dati anamnestici e del quadro residuo al termine della laparoscopia operativa.

Sono successivamente stati confrontati le classi cliniche e i punteggi ecografici e post-operatori e le classi cliniche e i punteggi EFI ecografici e laparoscopici.

La concordanza tra classi cliniche stata definita come l'appartenenza dei due punteggi EFI score confrontati allo stesso range di valori:

- EFI alto (7-10)
- EFI intermedio (5-6)
- EFI basso (0-4)

4.1 Studio statistico

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SPSS Statistics (Chicago – IL – USA) versione 28.

I dati categorici sono stati espressi come valore assoluto (percentuale), mentre i dati continui, in virtù della scarsa numerosità campionaria, sono stati espressi come mediana [differenza interquartile 25° percentile – 75° percentile].

Le variabili continue sono state confrontate mediante test di Kruskal-Wallis a campioni indipendenti, mentre le variabili categoriche sono state analizzate con test del Chi quadrato.

Il livello di significatività è stato posto con $p < 0.05$.

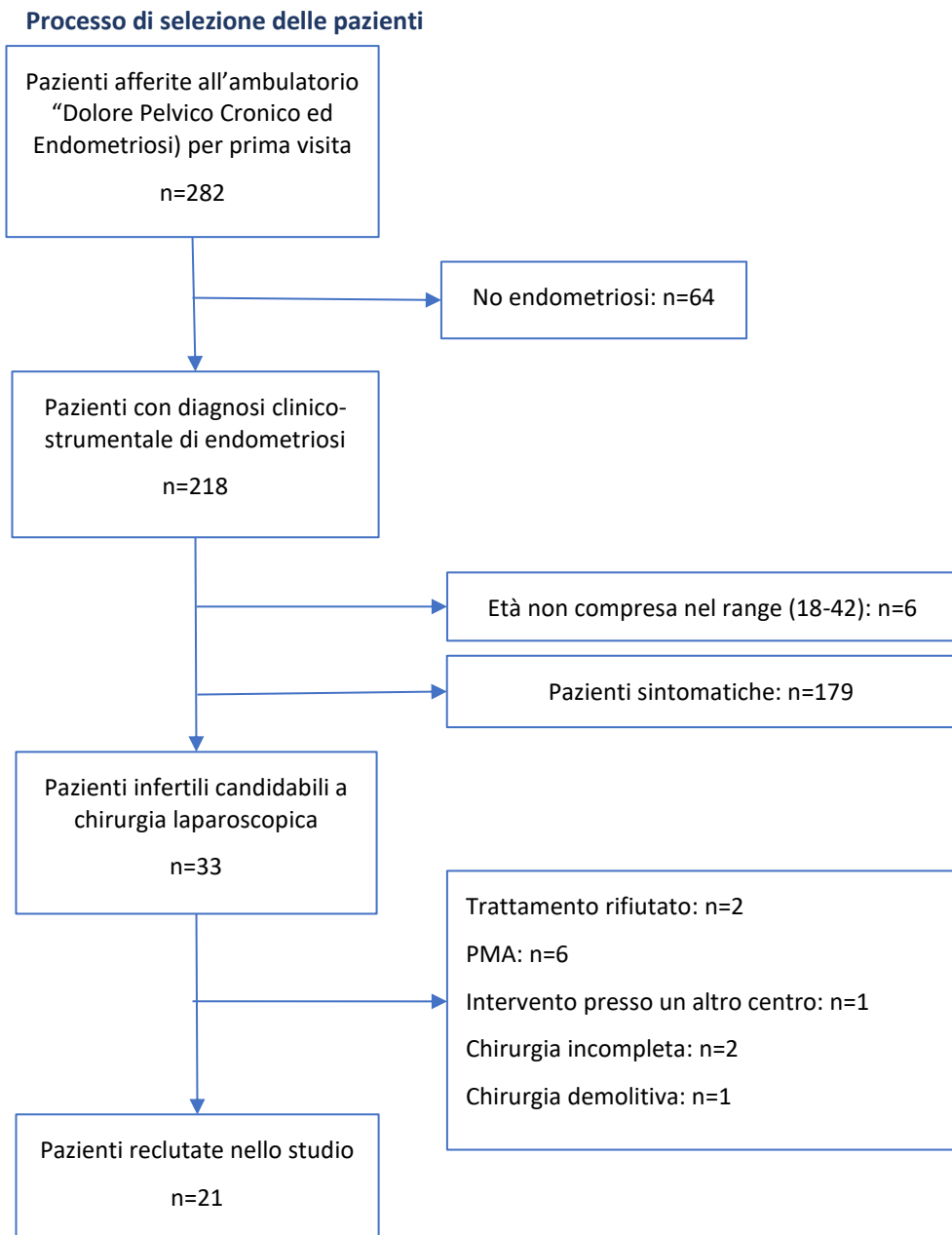
5. RISULTATI

Tra gennaio 2019 e maggio 2022 sono afferite all'ambulatorio "Dolore pelvico cronico ed endometriosi" dell'U.O.C. di Ginecologia e Ostetricia dell'AOPD 282 pazienti per prima visita, di cui 218 (77,3%) hanno ricevuto una diagnosi clinico-strumentale di endometriosi.

La popolazione in esame è stata ulteriormente selezionata, come illustrato dal *Flow chart 1*. In particolare, tra le 218 pazienti affette da endometriosi, 6 (2,75%) sono uscite dallo studio poiché non rientravano nel range d'età considerato, mentre 179 (82,11%) sono state escluse poiché sintomatiche: sono state reclutate nello studio 33 (15,14%) pazienti infertili affette da endometriosi e paucisintomatiche.

Sono inoltre state successivamente escluse dallo studio 8 (3,66%) pazienti che hanno rifiutato l'intervento: 2 (0,92%) pazienti hanno rifiutato qualsiasi forma di trattamento, mentre in 6 (2,75%) hanno preferito intraprendere sin da subito un percorso di procreazione medicalmente assistita (PMA). Una paziente (0,46%) ha preferito sottoporsi ad intervento presso un altro centro. Sono infine uscite dallo studio 2 (0,92%) pazienti nelle quali si è scelto di non rimuovere tutte le lesioni laparoscopicamente visibili e 1 paziente (0,46%) per la quale si è reso necessario un intervento demolitivo.

Sono quindi state incluse 21 (4,41%) pazienti nello studio.



Flow chart 1

L'età mediana della popolazione studiata è di 34 anni [28,50-41,50]. Tra le pazienti reclutate nello studio 17 (80,95%) erano nullipare; 16 (76,19%) pazienti del medesimo gruppo, inoltre, avevano cercato una gravidanza spontanea senza successo per più di 3 anni.

Il valore mediano dell'EFI score è stato 6,00 [4,50-7,00] all'ecografia, 6,00 [4,00-7,00] alla laparoscopia diagnostica e 7,00 [6,00-9,00] al termine dell'intervento chirurgico.

Dall'analisi della varianza condotta sui valori mediani è emerso che non vi è differenza statisticamente significativa tra i punteggi EFI ecografici e laparoscopici ($p=0,589$), mentre tra EFI ecografico e post-operatorio, così come tra EFI laparoscopico e post-operatorio, vi è differenza statisticamente significativa ($p<0,01$).

Tabella III: Confronto tra punteggi EFI ecografico, laparoscopico e post-operatorio

	Mediana
mEFI eco	6,00 [4,50-7,00]
mEFI LPS	6,00 [4,00-7,00]
EFI post-operatorio	7,00 [6,00-9,00]

Table III *EFI, Endometriosis Fertility Index; mEFI eco, EFI ecografico modificato; mEFI LPS, EFI laparoscopico modificato.*

Dall'analisi della varianza:

mEFI eco – mEFI LPS: $p=0,589$

mEFI eco – EFI post- operatorio: $p<0,01$

mEFI LPS – EFI post-operatorio: $p<0,01$

L'ecografia ha dimostrato di essere molto meno sensibile nell'individuare eventuali disfunzione tubariche rispetto al test cromatografico svolto in corso di laparoscopia diagnostica: solo il 17,6% (3) delle lesioni tubariche è stata diagnosticata già in fase ecografica (*Tabella IV*).

Tabella IV: Concordanza tra ecografia e laparoscopia nell'individuare disfunzioni tubariche

Disfunzione tubarica	Destra		Sinistra		Totale	
	n	%	n	%	n	%
Laparoscopia (totale)	6	35,3%	11	64,7%	17	100%
Ecografia	1	5,9%	2	11,8%	3	17,6%
Lesioni non individuate all'ecografia	5	29,4%	9	52,9%	14	82,3%

Table IV *È stata definita "Disfunzione tubarica" la presenza di una tuba a cui è stato attribuito un Least Functioning Score (LFS) < 4.*

La distribuzione è siginificativa ($p<0,01$)

È stata valutata la concordanza clinica tra le classi cliniche EFI calcolate al momento dell'ecografia e della laparoscopia diagnostica, i cui risultati sono riportati nella *Tabella V*: è emersa una concordanza del 100% in presenza di un EFI basso (5 su 5), del 71,4% per l'EFI intermedio (5 su 7) e del 66,7% per l'EFI elevato (6 su 9).

Tabella V: Concordanza tra classe clinica EFI ecografica e laparoscopica

			Classe clinica EFI laparoscopico			
			EFI basso	EFI intermedio	EFI alto	Totale
Classe clinica EFI ecografico	EFI basso	n	5	0	0	5
		%	100,0%	0,0%	0,0%	100%
	EFI intermedio	n	1	5	1	7
		%	14,3%	71,4%	14,3%	100%
	EFI alto	n	0	3	6	9
		%	0,0%	33,3%	66,7%	100%
	Totale	n	6	8	7	21
		%	28,6%	38,1%	33,3%	100%

Table V *EFI, endometriosis Fertility Index. EFI basso:0-4, EFI intermedio: 5-6, EFI alto: 7-10.*

La distribuzione è significativa ($p < 0,01$)

È stata inoltre valutata la concordanza clinica tra le classi cliniche EFI ecografiche e post-operatorie, i cui risultati sono riportati nella *Tabella VI*.

Tabella VI: Concordanza tra classe clinica EFI ecografica e laparoscopica

			Classe clinica EFI post-operatorio			
			EFI basso	EFI intermedio	EFI alto	Totale
Classe clinica EFI ecografico	EFI basso	n	1	4	0	5
		%	20,0%	80,0%	0,0%	100%
	EFI intermedio	n	0	1	6	7
		%	0,0%	14,3%	85,7%	100%
	EFI alto	n	0	1	8	9
		%	0,0%	11,1%	88,9%	100%
	Totale	n	1	6	14	21
		%	28,6%	38,1%	33,3%	100%

Table VI *EFI, Endometriosis Fertility Index. EFI basso:0-4, EFI intermedio: 5-6, EFI alto: 7-10.*

La distribuzione è statisticamente significativa ($p < 0.01$)

6. DISCUSSIONE

Secondo le recenti linee guida ESHRE 2022 [9], l'infertilità endometriosi-correlata non rappresenta più un'indicazione all'intervento chirurgico di per sé: data l'assenza di studi comparativi che valutino le possibilità di concepimento spontaneo con o senza la bonifica chirurgica, non è infatti possibile stabilire se l'intervento sia opportuno per il solo trattamento dell'infertilità. Le stesse linee guida, infatti, raccomandano che la scelta di effettuare o meno l'operazione chirurgica consideri anche altri fattori, quali la presenza di sintomatologia dolorosa, eventuale chirurgia pelvica pregressa, riserva ovarica residua, presenza di altre cause di infertilità, età e preferenze della paziente e, infine, stima dell'EFI.

Secondo le linee guida ESHRE 2022, inoltre, la laparoscopia diagnostica seguita da conferma istologica non è più indispensabile per la diagnosi di endometriosi: l'imaging suggestivo accompagnato ad una risposta al trattamento empirico (contraccettivi ormonali) si è infatti dimostrato ugualmente accurato.

In seguito al ridimensionamento del ruolo della chirurgia per quanto riguarda la diagnosi di endometriosi e il trattamento dell'infertilità ad essa correlata, questo studio si prefigge l'obiettivo di indagare se l'Endometriosis Fertility Index, uno score post-operatorio ideato per stimare le probabilità di concepimento spontaneo nelle pazienti affette dopo l'intervento, possa essere stimato accuratamente già pre-chirurgicamente.

Dal confronto tra i punteggi EFI ecografici e laparoscopici non è emersa alcuna differenza significativa ($p=0.589$). Allo stesso modo, anche la concordanza tra le classi cliniche EFI ecografiche e laparoscopiche è risultata elevata (*Tabella V*).

Alcune espressioni fenotipiche dell'endometriosi considerate nel calcolo dell'EFI post-operatorio, come le lesioni peritoneali superficiali o lo stato delle tube, sono difficilmente valutabili durante la visita ginecologica e l'ecografia: nonostante ciò, l'EFI ecografico non differisce significativamente dall'EFI laparoscopico. Questa apparente incongruenza può essere spiegata considerando diversi fattori:

- La presenza di lesioni endometriosiche superficiali, sia ovariche che peritoneali, ha un peso minimo nel calcolo dell'rASRM score (revised

American Society for Reproductive Medicine score, *Figura 1*), in quanto attribuiscono da 1 a 4 punti, a differenza delle lesioni profonde – spesso ben visualizzabili ecograficamente – le quali sono associate a punteggi da 4 a 20, a seconda delle dimensioni [7].

- Lo stato delle tube è scarsamente valutabile all'ecografia: tra i 17 casi di disfunzione tubarica individuati in corso di laparoscopia diagnostica, solo 3 (17,6%) erano già stati correttamente classificati durante le indagini clinico-strumentali (*Tabella IV*). Grazie all'ecografia transvaginale è infatti possibile individuare quadri di idrosalpinge ed ematosalpinge, i quali rappresentano una forma di estremo coinvolgimento tubarico. Tali manifestazioni, tuttavia, rappresentano soltanto una percentuale minoritaria delle lesioni tubariche associate all'endometriosi: utilizzando il riscontro di queste lesioni come marker per la diagnosi ecografica delle lesioni tubariche endometriosi-correlate, i valori di sensibilità e specificità del test si attestano al 12% e al 99%, rispettivamente [55].

Questo limite potrebbe essere superato in futuro grazie all'introduzione nella valutazione clinico-strumentale della sonosalpingografia: tale esame ha infatti dimostrato avere una maggior sensibilità (65%) ed un'elevata specificità (83%) nella valutazione della pervietà tubarica [56].

La difficoltà nell'individuare le lesioni tubariche, tuttavia, ha avuto un peso limitato nel calcolo dell'mEFI ecografico: nella maggior parte dei casi, infatti, la disfunzione tubarica si associava ad una lesione dell'ovaio di pari o maggiore severità; pertanto, tra i 14 (82,3%) casi misconosciuti dall'ecografia, in 10 (58,8%) lo stato delle tube non ha influito nel calcolo dell'LFS totale.

Questo dato trova riscontro anche in letteratura, in quanto la prevalenza delle lesioni tubariche cresce all'aumentare della severità della patologia (stadio I, 0%; stadio II, 26.09%; stadio III, 35.00%; stadio IV, 39.62%): il coinvolgimento isolato della tuba, in assenza di concomitanti lesioni ovariche, è pertanto molto raro [57]. Il coinvolgimento tubarico, inoltre, è presente nel 92% dei casi di "kissing ovaries", un quadro particolarmente severo e facilmente individuabile all'esame ecografico [27]. Secondo un

recente studio [55], infine, qualora l'ecografia non fosse riscontrato alcun segno di idrosalpinge, aderenze periannessiali o endometrioma, il coinvolgimento tubarico è assente nel 97% dei casi.

Alla luce di queste considerazioni, l'ecografia si è dimostrata uno strumento accurato e non inferiore alla laparoscopia diagnostica nella stima dell'EFI prima della bonifica della pelvi: considerando i costi, i rischi e i tempi di convalescenza associati all'intervento chirurgico, seppur limitati dall'approccio laparoscopico, da quanto emerge dal nostro studio non è necessario procedere invasivamente ai soli fini diagnostici, in quanto l'mEFI può essere valutato accuratamente già con le sole indagini clinico-strumentali.

Per quanto riguarda invece il confronto tra i punteggi EFI ecografici e post-chirurgici, così come tra i punteggi EFI laparoscopici e post-chirurgici, la differenza è statisticamente significativa ($p < 0,01$): il valore mediano degli EFI post-chirurgici è pari a 7 [6,00-9,00], incrementato di un'unità rispetto alla mediana degli EFI ecografici, pari a 6,00 [4,50-7,00], e laparoscopici, pari a 6,00 [4,00-7,00].

Allo stesso modo, anche la concordanza tra classi cliniche EFI ecografiche e post-operatoria è ridotta (Tabella VI): in particolare si è osservato come la concordanza sia pari al 20% (1 su 5) per l'EFI basso, al 14,3% (1 su 7) per l'EFI intermedio e all'88,9% (8 su 9) per l'EFI alto.

L'intervento chirurgico è stato quindi efficace nel migliorare la classe EFI in 10 (47,7%) pazienti: in particolare 4 (80%) pazienti con EFI basso e 6 (85,7%) pazienti con EFI intermedio sono passate alla classe clinica successiva grazie all'intervento chirurgico.

Il beneficio del cambio di classe in termini classificativi non corrisponde tuttavia ad un pari beneficio clinico.

Sebbene 4 (80%) pazienti con classe clinica EFI bassa all'ecografia, grazie all'intervento chirurgico, abbiano migliorato la propria condizione anatomica, venendo attribuite alla classe EFI intermedia, il beneficio clinico ottenuto è ridotto: sottoponendosi all'intervento, non scevro da complicanze intra e post-operatorie, queste pazienti hanno ottenuto l'indicazione a ricercare una gravidanza spontanea per 6 mesi, prima di essere eventualmente indirizzate verso la PMA. Poiché il tasso

cumulativo di concepimento spontaneo dopo sei mesi di regolari rapporti non protetti è del 75% tra la popolazione generale [58] e minore del 2-10% per mese per le pazienti affette da endometriosi [3], tale intervallo potrebbe essere insufficiente. Si rischia quindi che l'intervento chirurgico, invece che aumentare realisticamente le possibilità di concepimento spontaneo, rappresenti piuttosto un ulteriore ritardo per l'inizio del percorso di PMA, oltre che uno stress psicofisico per la paziente. Si deve inoltre considerare che dal momento in cui viene posta l'indicazione alla chirurgia alla data dell'effettivo intervento, nel nostro centro trascorrono in media due mesi: elemento che contribuisce a ritardare ulteriormente il momento dell'effettivo concepimento, spontaneo o meno.

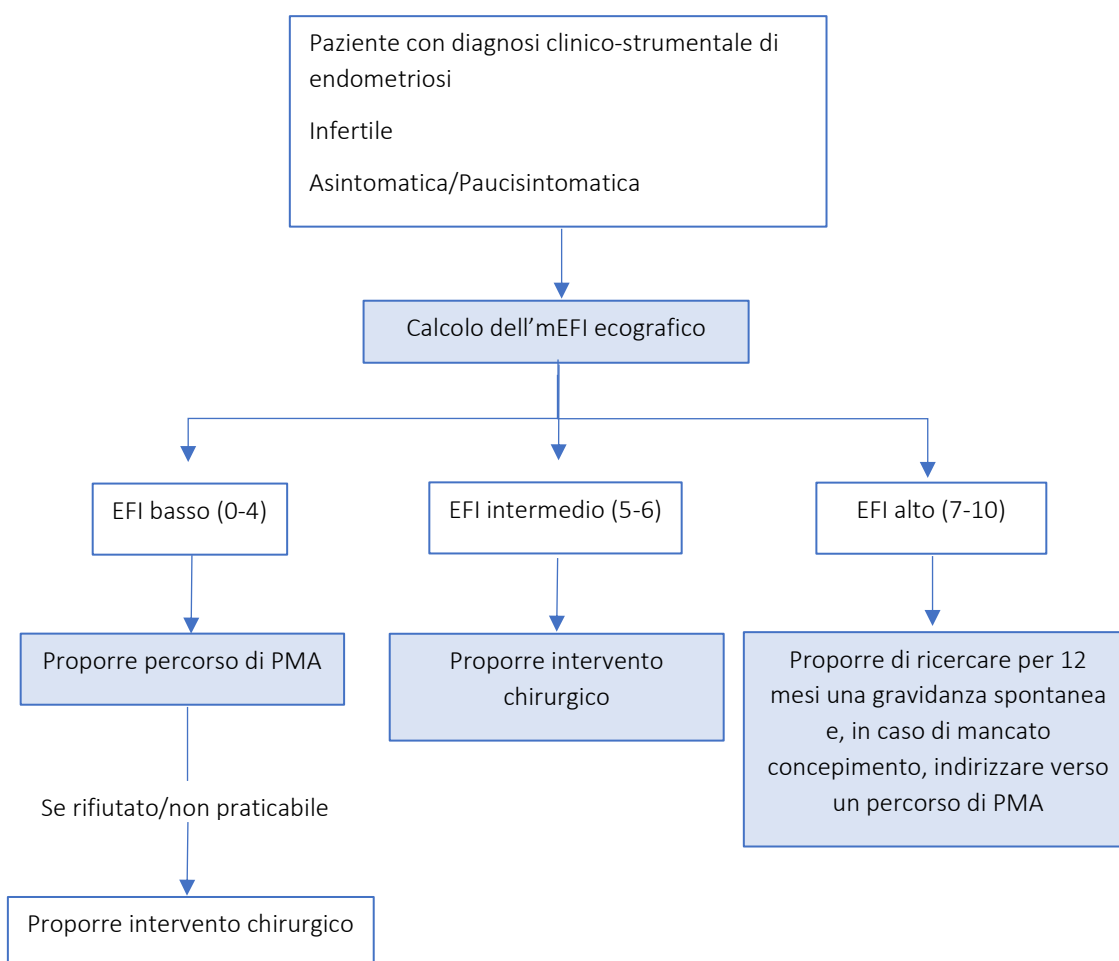
Nelle pazienti con classe clinica EFI bassa all'ecografia, anche in seguito ad intervento chirurgico ottimamente eseguito, il beneficio clinico è stato quindi minimo. È auspicabile valutare caso per caso l'opportunità dell'intervento chirurgico, suggerendo in prima linea di intraprendere sin da subito un percorso di PMA e riservando la chirurgia alle pazienti che rifiutino o che non possano essere sottoposte a tale trattamento.

Sei (85,7%) pazienti con classe clinica EFI intermedia all'ecografia, in seguito ad intervento chirurgico, sono passate alla classe clinica successiva. In questo caso, tuttavia, il miglioramento non è stato solamente anatomico e classificativo, ma si è tradotto anche in un sostanziale beneficio dal punto di vista clinico: l'attribuzione, in seguito all'intervento, ad una classe EFI alta prevede che alle pazienti sia suggerito di ricercare per 12 mesi una gravidanza spontanea, prima di ricorrere a PMA. Tale intervallo di tempo, il medesimo utilizzato nella definizione stessa di infertilità, tra la popolazione generale è sufficiente all'ottenimento di un concepimento spontaneo nel 90% dei casi [58]: in caso di EFI intermedio all'ecografia è quindi opportuno suggerire alla paziente di sottoporsi all'intervento chirurgico per il trattamento dell'infertilità, in quanto le possibilità di ottenere una gravidanza spontanea prima di iniziare il percorso di PMA sono maggiori.

A differenza delle casistiche discusse finora, la concordanza tra classi cliniche EFI alte all'ecografia e post-intervento è pari all'88,9% (8 su 9 pazienti). Le pazienti attribuite a questa classe nel corso delle indagini clinico-strumentali, infatti,

avrebbero ricevuto le stesse indicazioni terapeutiche poste in seguito all'intervento: ricercare una gravidanza spontanea per 12 mesi e, in caso di fallimento, sottoporsi a PMA. Dai nostri dati emerge, quindi, che per le pazienti con classe clinica EFI alta all'ecografia non vi sia un beneficio clinico sostanziale in termini di percorso terapeutico consigliato, pertanto non è raccomandabile porre in prima battuta l'indicazione.

Proposta di trattamento in base all'mEFI ecografico



Flow chart 2. Percorso terapeutico suggerito sulla base dell'mEFI ecografico rilevato grazie alle indagini clinico-strumentali

Questo studio ha una serie di limitazioni che devono essere considerate nell'interpretare i risultati. In primo luogo, la scarsa numerosità campionaria: il numero ridotto di pazienti reclutate è frutto di una stringente selezione della popolazione inizialmente coinvolta (*Flow chart 1*). L'obiettivo che questo studio si poneva, ovvero valutare se fosse possibile ridimensionare e personalizzare le indicazioni chirurgiche nel trattamento dell'endometriosi, era tuttavia piuttosto ambizioso e innovativo: si è quindi scelto di condurre uno studio pilota, il quale verrà auspicabilmente replicato in futuro coinvolgendo un maggior numero di pazienti, eventualmente con un disegno di studio di tipo randomizzato e controllato, in modo che possa essere attribuito un maggior livello di evidenza alle nostre conclusioni. L'accuratezza della valutazione clinico-strumentale, inoltre,

potrebbe essere incrementata in studi futuri grazie all'introduzione della sonosalpingografia.

Un limite alla riproducibilità dello studio, inoltre, è che esso è stato condotto presso un centro di riferimento regionale per la diagnosi e il trattamento delle patologie ginecologiche: le ecografie sono state eseguite da operatori esperti, mentre non si può assumere che lo stesso livello di accuratezza sia ripetibile anche in contesti periferici. Tale limite è in parte superato dall'applicazione del protocollo IDEA per l'esecuzione e la refertazione dell'ecografia, in modo da rendere questo esame, che per definizione è operatore-dipendente, il più riproducibile e standardizzato possibile.

7. CONCLUSIONE

L'Endometriosis Fertility Index (EFI) ecografico differisce significativamente dall'EFI post-operatorio: le indagini clinico-strumentali, quindi, non possono sempre rappresentare una stima accurata del quadro al termine della chirurgia. Al contrario, si è osservato come l'EFI ecografico e l'EFI laparoscopico non differiscano significativamente: nella nostra casistica non è quindi opportuno procedere all'intervento chirurgico ai soli fini diagnostici, in quanto l'mEFI può essere valutato accuratamente già con le sole indagini clinico-strumentali.

Analizzando la concordanza tra le classi cliniche EFI ecografiche e post-operatorie, inoltre, è stato possibile individuare per quali classi la chirurgia possa essere evitata, poiché non necessaria o non risolutiva: l'intervento di bonifica laparoscopica, infatti, ha dimostrato di apportare un significativo beneficio clinico solo nelle pazienti di classe clinica EFI ecografica intermedia. Per quanto riguarda le pazienti di classe EFI ecografica bassa, nonostante il miglioramento del quadro anatomico, l'intervento chirurgico non migliora significativamente le chances di concepimento spontaneo e pertanto non è raccomandabile come trattamento di prima linea. Si è infine registrata un'elevata concordanza tra le classi cliniche EFI alte, calcolate all'ecografia e dopo l'intervento: in queste pazienti l'approccio terapeutico proposto non varia dopo la chirurgia, pertanto essa non è ritenuta necessaria.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Zondervan, K.T., C.M. Becker, and S.A. Missmer, *Endometriosis*. N Engl J Med, 2020. 382(13): p. 1244-1256.
2. Sourial, S., N. Tempest, and D.K. Hapangama, *Theories on the pathogenesis of endometriosis*. Int J Reprod Med, 2014. 2014: p. 179515.
3. Bulletti, C., et al., *Endometriosis and infertility*. J Assist Reprod Genet, 2010. 27(8): p. 441-7.
4. Giudice, L.C., *Clinical practice. Endometriosis*. N Engl J Med, 2010. 362(25): p. 2389-98.
5. *Classification of endometriosis. The American Fertility Society*. Fertil Steril, 1979. 32(6): p. 633-4.
6. Hasson, H.M., *Classification for endometriosis*. Fertil Steril, 1981. 35(3): p. 368-9.
7. *Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996*. Fertil Steril, 1997. 67(5): p. 817-21.
8. Adamson, G.D. and D.J. Pasta, *Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system*. Fertil Steril, 2010. 94(5): p. 1609-15.
9. Group, T.m.o.t.E.G.C., et al., *ESHRE guideline: endometriosis†*. Human Reproduction Open, 2022. 2022(2).
10. Tomassetti, C., et al., *Estimation of the Endometriosis Fertility Index prior to operative laparoscopy*. Hum Reprod, 2021. 36(3): p. 636-646.
11. Shafrir, A.L., et al., *Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. 51: p. 1-15.
12. Eskenazi, B. and M.L. Warner, *Epidemiology of endometriosis*. Obstet Gynecol Clin North Am, 1997. 24(2): p. 235-58.
13. Gruenwald, P., *Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls*. Obstet Gynecol Clin North Am, 1942. 44: p. 470.
14. Jerman, L.F. and A.J. Hey-Cunningham, *The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature*. Biol Reprod, 2015. 92(3): p. 64.
15. Sinaii, N., et al., *High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis*. Hum Reprod, 2002. 17(10): p. 2715-24.

16. Semino, C., et al., *Role of major histocompatibility complex class I expression and natural killer-like T cells in the genetic control of endometriosis*. Fertil Steril, 1995. 64(5): p. 909-16.
17. Moen, M.H., *Endometriosis in monozygotic twins*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1994. 73(1): p. 59-62.
18. Augoulea, A., et al., *Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress*. Arch Gynecol Obstet, 2012. 286(1): p. 99-103.
19. *Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi*. Hum Reprod, 1994. 9(6): p. 1158-62.
20. *ACOG Practice Bulletin No. 51. Chronic pelvic pain*. Obstet Gynecol, 2004. 103(3): p. 589-605.
21. Nnoaham, K.E., et al., *Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries*. Fertil Steril, 2011. 96(2): p. 366-373 e8.
22. Bulun, S.E., *Endometriosis*. N Engl J Med, 2009. 360(3): p. 268-79.
23. Parasar, P., P. Ozcan, and K.L. Terry, *Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management*. Curr Obstet Gynecol Rep, 2017. 6(1): p. 34-41.
24. Sasamoto, N., et al., *Evaluation of CA125 in relation to pain symptoms among adolescents and young adult women with and without surgically-confirmed endometriosis*. PLoS One, 2020. 15(8): p. e0238043.
25. Hirsch, M., et al., *Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis*. BJOG, 2016. 123(11): p. 1761-8.
26. Guerriero, S., et al., *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): p. 318-32.
27. Ghezzi, F., et al., *"Kissing ovaries": a sonographic sign of moderate to severe endometriosis*. Fertil Steril, 2005. 83(1): p. 143-7.
28. Bazot, M. and E. Darai, *Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques*. Fertil Steril, 2017. 108(6): p. 886-894.

29. Kennedy, S., et al., *ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis*. Human Reproduction, 2005. 20(10): p. 2698-2704.
30. Bafort, C., et al., *Laparoscopic surgery for endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 10: p. CD011031.
31. Nisenblat, V., et al., *Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2: p. CD009591.
32. Wykes, C.B., T.J. Clark, and K.S. Khan, *Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review*. BJOG, 2004. 111(11): p. 1204-12.
33. Bazot, M., et al., *Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis*. Fertil Steril, 2009. 92(6): p. 1825-33.
34. Moura, A.P.C., et al., *Accuracy of transvaginal sonography versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis: Systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2019. 14(4): p. e0214842.
35. Kuznetsov, L., et al., *Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance*. BMJ, 2017. 358: p. j3935.
36. Vercellini, P., et al., *Endometriosis: pathogenesis and treatment*. Nat Rev Endocrinol, 2014. 10(5): p. 261-75.
37. Brown, J., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 1: p. CD004753.
38. Horne, A.W., et al., *Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2020. 396(10255): p. 909-917.
39. Hughes, E., et al., *Ovulation suppression for endometriosis*. The Cochrane database of systematic reviews, 2007. 2007(3): p. CD000155-CD000155.
40. Grandi, G., et al., *Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review*. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2019. 24(1): p. 61-70.
41. Muzii, L., et al., *Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol, 2016. 214(2): p. 203-211.
42. Brown, J., S. Kives, and M. Akhtar, *Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 2012(3): p. Cd002122.

43. Ortmann, O., J.M. Weiss, and K. Diedrich, *Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action*. *Reprod Biomed Online*, 2002. 5 Suppl 1: p. 1-7.
44. Brown, J., A. Pan, and R.J. Hart, *Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(12): p. CD008475.
45. Ferrero, S., et al., *Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review*. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 2011. 9: p. 89-89.
46. Kim, S.H., et al., *Update on the treatment of endometriosis*. *Clin Exp Reprod Med*, 2013. 40(2): p. 55-9.
47. Avraham, S. and D.S. Seidman, *Surgery versus pharmacological treatment for endometriosis*. *Womens Health (Lond)*, 2014. 10(2): p. 161-6.
48. Pundir, J., et al., *Laparoscopic Excision Versus Ablation for Endometriosis-associated Pain: An Updated Systematic Review and Meta-analysis*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017. 24(5): p. 747-756.
49. Hart, R.J., et al., *Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD004992.
50. Proctor, M.L., et al., *Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(4): p. CD001896.
51. Hodgson, R.M., et al., *Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis*. *Fertil Steril*, 2020. 113(2): p. 374-382.e2.
52. Hamdan, M., et al., *Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 2015. 125(1): p. 79-88.
53. Murta, M., et al., *Endometriosis does not affect live birth rates of patients submitted to assisted reproduction techniques: analysis of the Latin American Network Registry database from 1995 to 2011*. *J Assist Reprod Genet*, 2018. 35(8): p. 1395-1399.
54. Vesali, S., et al., *Endometriosis fertility index for predicting non-assisted reproductive technology pregnancy after endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis*. *BJOG*, 2020. 127(7): p. 800-809.
55. Stepniewska, A.K., et al., *Role of ultrasonographic parameters for predicting tubal involvement in infertile patients affected by endometriosis: A retrospective cohort study*. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 2021. 50(10): p. 102208.

56. Swart, P., et al., *The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis*. Fertil Steril, 1995. 64(3): p. 486-91.
 57. Qi, H., et al., *Reassessment of prevalence of tubal endometriosis, and its associated clinicopathologic features and risk factors in premenopausal women received salpingectomy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X, 2019. 4: p. 100074.
 58. Taylor, A., *ABC of subfertility: extent of the problem*. BMJ, 2003. 327(7412): p. 434-6.
-