

Management del dolore pelvico nella paziente con endometriosi

Ilaria Arena, Irene Melis, Gian Benedetto Melis, Stefano Angioni
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, DIVISIONE DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA
UNIVERSITÀ DI CAGLIARI

ABSTRACT

{ITA} L'endometriosi è una malattia caratterizzata dal dolore pelvico cronico, che interessa giovani donne in età fertile. Essa può presentarsi con varia gravità ed estensione, determinando una disfunzione nella qualità di vita della paziente più o meno importante. Considerata la complessità della patologia, il management del dolore pelvico nella paziente affetta da endometriosi deve comprendere un approccio multidisciplinare alla paziente e alla patologia. Il clinico si può avvalere di svariate terapie mediche o chirurgiche, e dovrà bilanciare adeguatamente i rischi e i benefici di ciascuna decisione terapeutica, in accordo con i desideri riproduttivi della paziente, la sua età, la sua storia clinica, i suoi sintomi.

{ENG} Endometriosis affects young women of childbearing age, and it is characterized by chronic pelvic pain. It may occur with a wide range of severity and extension, causing a decrease in patient's quality of life. Considering the complexity of the disease, the management of pelvic pain in patient with endometriosis should include a multidisciplinary approach to patient and pathology. The clinician can rely on a variety of medical and/or surgical therapies, and must properly balance the risks and benefits of each treatment decision, in accordance with the reproduction wishes, the age, the medical history and the symptoms of the patient.

INTRODUZIONE

L'endometriosi è conosciuta già dalla fine del XIX secolo, ma nonostante questo rimane ancora oggi una malattia la cui eziopatogenesi è ancora non del tutto compresa [1]. Viene definita dalla presenza eterotopica di ghiandole simil-endometriali e stroma, sensibili alle stimolazioni ormonali, e per questo motivo l'endometriosi è una malattia tipica dell'età fertile della donna. Può localizzarsi in varie sedi pelviche (più raramente extrapelviche) e si presenta macroscopicamente in 3 forme differenti: come endometrioma ovarico, come endometriosi superficiale, come endometriosi profonda infiltrante il peritoneo per almeno 5mm [2]; quest'ultima forma può andare ad interessare organi come l'intestino, la vescica, l'uretere, il plesso sacrale.

Quando clinicamente manifesta, il sintomo che caratterizza l'endometriosi è il dolore pelvico cronico: secondo la definizione del Royal College of Obstetrician and Gynaecologist è definito tale "un dolore intermittente o costante, localizzato al basso addome, che duri da almeno 6 mesi". Il dolore cronico dell'endometriosi può però assumere varie sfaccettature: dismenorrea, dispareunia, dolore cronico intermestruale, sintomi intestinali e sintomi urinari [3]. L'intensità di tali sintomi è scarsamente correlata alla severità della patologia e, solo nel caso della endometriosi infiltrante, sono correlabili alla localizzazione dei focolai endometriosisici stessi.

Questa ampia varietà nella presentazione clinica dell'endometriosi, ne rende complicata la diagnosi [4]. Infatti, ancora oggi la diagnosi definitiva della endometriosi è considerata la visualizzazione diretta laparoscopica, corredata o meno dall'e-

same istologico. Tuttavia una diagnosi può essere sospettata sulla base dell'anamnesi, della visita ginecologica, di strumenti di imaging come l'ultrasonografia transvaginale e la risonanza magnetica, e di marker sierici specifici come il CA125 [5] [6]. Una diagnosi differenziale deve comunque essere sempre presa in considerazione, dal momento che possono essere altre le cause del dolore pelvico, o coesistere insieme all'endometriosi. Il dolore pelvico cronico sperimentato dalla paziente affetta da endometriosi può essere così invalidante da determinare un impatto negativo sulla sua vita personale, di relazione sociale e lavorativa, con costi svantaggiosi sia per la paziente in termini di qualità di vita e risvolti psicologici, sia per la società in termini di costi sanitari e assenza dal lavoro [7].

Si tratta quindi di una malattia assai complessa, e per questo motivo l'approccio alla paziente con endometriosi sintomatica è ancora oggi una sfida.

TERAPIA MEDICA

La terapia medica è un utile strumento nel management del dolore pelvico della paziente affetta da endometriosi, consentendo il controllo della sintomatologia algica e inibendo la proliferazione dei focolai. L'approccio terapeutico all'endometriosi non può ovviamente prescindere dai meccanismi patogenetici identificati sin'ora [Fig. 1]

In accordo con la teoria etiologica della mestruazione retrograda e dei micro sanguinamenti nei focolai endometriosisici, le cellule desquamate con la mestruazione e il ferro contenuto nel sangue, trasportati nella cavità peritoneale, determinano una infiammazione cronica. Alla base della stimolazione al-

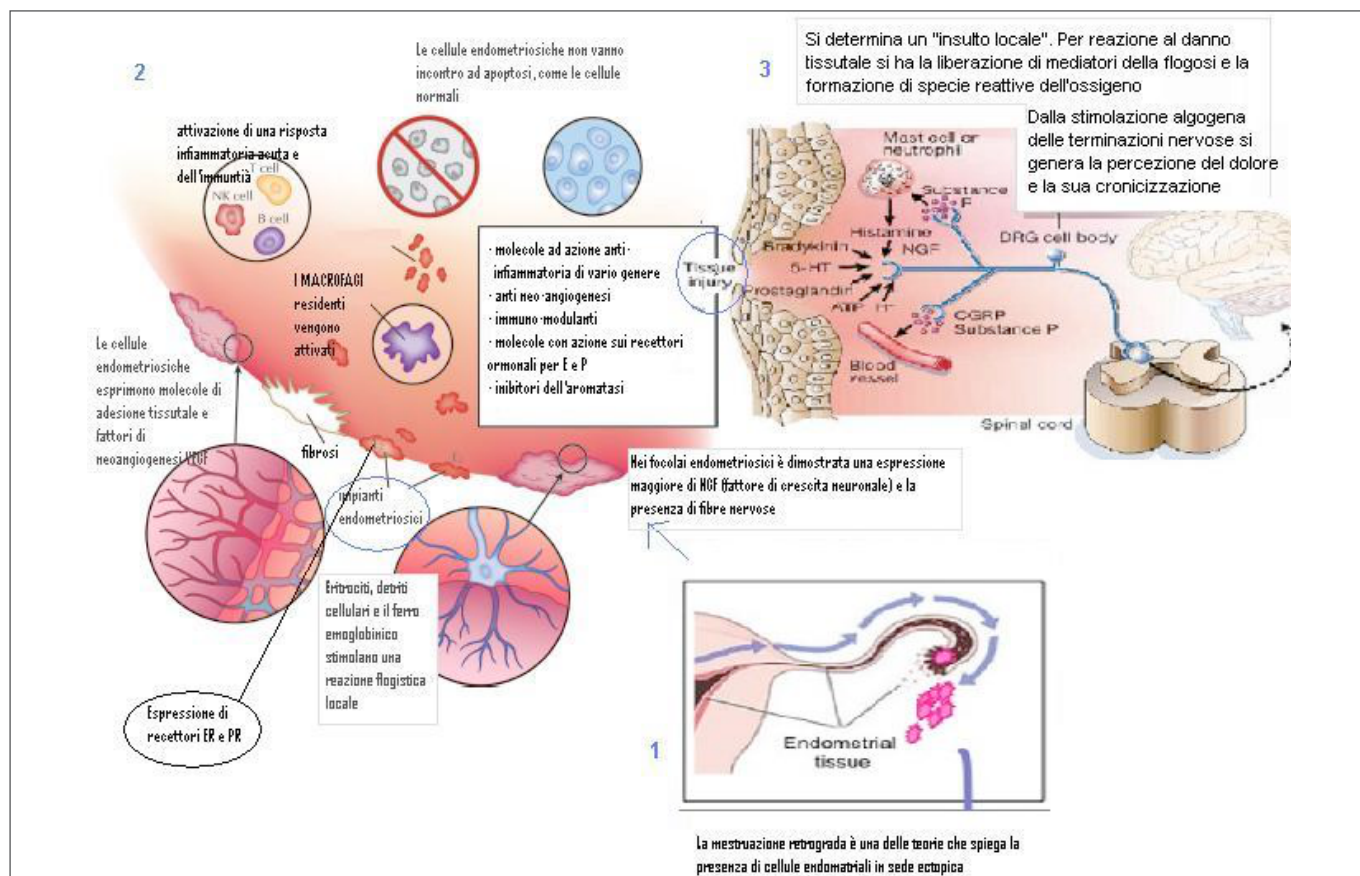


Figura 1 - Meccanismi patogenetici del dolore nell'endometriosi (Modificata da Clinical Management of Endometriosis, Falcone T et al., Obstet Gynecol 2011 e Endometriosis, a disease of the macrophage, Capobianco A et al., Front Immunol 2013)

gogena ci sarebbe quindi un microambiente infiammatorio: iperpressione dell'enzima COX-2 e liberazione di prostaglandine (PGs); liberazione di citochine pro infiammatorie (TNF α , IL1, IL6); liberazione di sostanze chemotattiche per macrofagi; produzione di metallo-proteinasi che degradano la matrice extracellulare; liberazione di vari fattori di crescita, tra cui il VEGF; liberazione di sostanze neuro-modulanti come il fattore NGF o la sostanza P, perpetuazione della risposta infiammatoria e infine liberazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) [8] [9]. D'altro canto, la presenza di recettori ormonali nel tessuto endometrioso ha da sempre spinto all'utilizzo di terapie ormonali che potessero inibire la stimolazione estrogenica proliferativa sull'endometriosi [10].

Un ulteriore aspetto indagato nella endometriosi è la sua relazione con il tessuto nervoso, ormai ampiamente dimostrata da oltre una decade. Le lesioni endometriose, in particolare profonde, hanno un rapporto con le fibre nervose e ciò è dimostrato dalla espressione del fattore di crescita neurale NGF (nerve growth factor), che è inoltre un mediatore del dolore, stimola la produzione di Sostanza P e altri mediatori del dolore, e quindi appare coinvolto nella iperalgesia indotta dalle lesioni endometriose [11].

IL PRESENTE

Le terapie attualmente a nostra disposizione sono [Tabella 1]:

» *Analgesici:* I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) agiscono sulla ciclo-ossigenasi bloccando la produzione di prostaglandine, coinvolte nel meccanismo etiologico dell'infiammazione e del dolore. Sono

efficaci nel trattamento del dolore acuto nel 70% dei casi, ma non sono scevri da effetti collaterali anche severi, come le emorragie del tratto gastro intestinale [12].

» *Danazolo:* è un debole androgeno, efficace nel trattamento della endometriosi. Alle dosi di 400-800mg/die determina anovularietà e amenorrea, bloccando la produzione ipofisaria di gonadotropine, e di conseguenza la steroidogenesi ovarica. In conseguenza dei bassi livelli di estrogeni che determina, agisce inducendo atrofia del tessuto endometriale (e di quello endometrioso). Inoltre riduce la produzione di lipoproteine ad alta densità, riduce la produzione di SHBG (sexual Hormones Binding Protein) a livello epatico, e spiazza il testosterone dal legame con la stessa SHBG, aumentando così la concentrazione di testosterone libero e determinando così effetti collaterali androgenici importanti, quali aumento di peso, edema, riduzione delle dimensioni del seno, pelle grassa, acne, irsutismo, abbassamento della tonalità della voce. Inoltre il danazolo induce una certa insulino-resistenza, pertanto non è indicato in donne affette da diabete. La somministrazione orale, gravata da troppi effetti collaterali è stata dunque abbandonata per la via di somministrazione vaginale, che è risultata più vantaggiosa e ha dimostrato opportunità terapeutiche per l'endometriosi profonda del setto retto vaginale [13]

» *Contraccettivi estro-progestinici combinati monofasi-*

ci: rappresentano il trattamento di prima scelta per la loro maneggevolezza, efficacia, per gli scarsi effetti collaterali e il basso costo anche se vengono utilizzati off label nel trattamento dell'endometriosi. Possono essere somministrati nel regime classico ciclico o preferibilmente in regime continuo, offrendo in tal modo una maggiore efficacia nel trattamento della dismenorrea [14]. Sono stati utilizzati anche nel trattamento della endometriosi profonda intestinale pre-intervento con beneficio, dopo 12 mesi di trattamento, sui sintomi algici (dismenorrea, dispareunia, dischezia, non-menstrual pain) e sulle dimensioni del nodulo valutate eco graficamente [15]. Possono essere utilizzati nel post-operatorio di pazienti operate per endometriosi, per prevenire le recidive della patologia e della sintomatologia, ed in particolare a seguito di escissione di endometrioma ovarico si sono dimostrati efficaci nella prevenzione della recidiva della dismenorrea [16] [17]. Dobbiamo ricordare che i contraccettivi estroprogestinici combinati possono essere controindicati in caso di anamnesi positiva per la presenza di fattori di rischio per TVP (età >35aa, diabete mellito, storia familiare o personale di TVO, obesità, fumo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, immobilizzazione, anomalie dei fattori della coagulazione Fattore V Leiden, mutazione G20210A Protrombina, positività per anticorpi anticardiolipina) [18] o patologia tumorale ormono-sensibile.

» *Progestinici*: l'utilizzo dei progestinici è una valida alternativa all'utilizzo del CO combinato, nei casi in cui questi ultimi siano controindicati. Sono stati utilizzati negli anni diversi progestinici, e in varie formulazioni di somministrazione (orale, parenterale, intrauterina, sottocutaneo). Uno di questi, approvato in varie nazioni, è il Medrossiprogesterone Acetato 100 mg/giornalieri, che risulta efficace nel ridurre la sintomatologia algica dell'endometriosi dopo 12 mesi di trattamento, ma determina la comparsa di molti effetti collaterali (incremento ponderale, acne, gonfiore, depressione e perdite ematiche). Le somministrazioni depot invece non si sono dimostrate efficaci e inoltre sono associati a numerosi effetti collaterali [19]

» Il desogestrel si è dimostrato di pari efficacia rispetto al CO combinato e con la comparsa però di perdite ematiche inattese e aumento ponderale in circa il 20% delle pazienti [20]. Un altro progestinico usato off-label nel trattamento della endometriosi è il ciproterone acetato, con attività antiandrogenica, che ha dimostrato efficacia paragonabile ai contraccettivi orali combinati [21]. Recentemente è stato introdotto nella terapia dell'endometriosi il dienogest, un progestinico somministrato oralmente al dosaggio di 2mg giornalieri. Questo progestinico presenta una emivita di 10 ore, inibisce l'ovulazione e riduce i livelli estrogenici, creando un effetto ipotrofico decidualizzante sull'endometrio e

Tabella 1 - Terapie mediche attualmente in uso

Classe	Molecole	Vantaggi	Svantaggi
Analgesici FANS	Ibuprofene, Ketoprofene, Ketorolac	Efficaci nel 70% dei casi	aumentato rischio di emorragie gastrointestinali
Androgeni	Danazolo	Efficace sulla proliferazione del tessuto endometriosico	(sommministrato per os) aumento ponderale, acne, irsutismo, seborrea, insulino-resistenza
Estroprogestinici combinati	- Etinilestradiolo (30 o 20 mcg) oppure Estradiolo Valerato - Progestinico (Levonorgestrel, Desogestrel, Etonogestrel, Gestodene, Drospirenone, Clor-madinone Acetato, NOMAC)	Effetto contraccettivo Maneggevoli Basso costo Efficaci, in particolare sulla dismenorrea quando somministrati nel regime in continuo Efficaci sulla recidiva della malattia e dei sintomi post intervento	Usati off label nel trattamento dell'endometriosi Effetto contraccettivo Rischio di TVP, in presenza di fattori di rischio Spotting
Progestinici	Medrossiprogest. Ac. 100mg/di Desogestrel 75 mg/die Dienogest 2 mg/die IUD-Levonorgestrel	Efficaci sui sintomi Possibile l'uso in pazienti con fattori di rischio per TVP	Spotting
GnRH-analoghi	Leuprorelina Triptorelina Goserelina	Efficace sui sintomi e sulla recidiva di malattia Somministrazione mensile o trimestrale	Riduzione densità minerale ossea Effetti vasomotori Calo della libido Secchezza vaginale Azione Contraccettiva
Integratori con azione modulatrice dell'infiammazione	Palmitoiletanolamide + transpolidatina	Effetti collaterali e controindicazioni praticamente assenti Non hanno effetto contraccettivo	Costo elevato Efficacia non validata da ampi studi clinici

sull'endometriosi. In studi animali presenta anche un effetto anti-infiammatorio e antiangiogenetico. Negli studi sino ad ora eseguiti ha dimostrato maggiore efficacia del placebo e pari efficacia rispetto al leuprolide acetato 3,75 (GnRHa) nel controllare la sintomatologia dolorosa in pazienti con endometriosi, rivelando rispetto agli agonisti del GnRH minori effetti collaterali da ipoestrogenismo [22]. L'effetto più comune riportato con questo progestinico è la comparsa del bleeding che però tende a ridursi con il tempo, inoltre, diversamente da altri progestinici proposti, il dienogest ha una sensibile attività antiandrogenica che comporta quindi meno effetti collaterali [23].

- » Tra i progestinici, dobbiamo infine menzionare quelli a somministrazione intrauterina, cioè lo IUD medicato con Levonorgestrel, che può rimanere in sede con rilascio del farmaco per 5 anni. In vari studi RCT è stata dimostrata la sua efficacia nel prevenire la ricorrenza del dolore pelvico in pazienti sottoposte a trattamento laparoscopico conservativo per endometriosi, rispetto al gruppo di controllo che non ha ricevuto alcun trattamento post-operatorio [24]. In uno studio l'uso dello IUD con Levonorgestrel nel trattamento post operatorio è stato confrontato all'uso di GnRHa, dimostrando pari efficacia nella prevenzione della recidiva della sintomatologia [25]
- » *Integratori di Palmitoiletanolamide e transpolidatina*: il primo, prodotto anche fisiologicamente nel corso delle flogosi, controlla il tono degranulatorio del mastocita, è dotato pertanto di attività antiinfiammatoria, immunomodulante, analgesica, neuro protettiva; il secondo è una sostanza vegetale con azione antiossidante e antagonizzante la perossidazione delle membrane lipidiche, in tal modo contrastando la degranolazione del mastocita che alimenta la cascata infiammatoria nella genesi del dolore cronico indotto dall'endometriosi (e non solo). Secondo i primi studi, sarebbe efficace sul dolore cronico [26]
- » *Analoghi del GnRH (gonadotropin releasing hormones)*: esercitano una down-regulation e una desensitizzazione sui recettori del GnRH stesso, determinando una soppressione cronica della produzione di gonadotropine (LH, FSH), quindi dell'attività ovarica, creando una situazione di ipoestrogenismo simile a quella della menopausa. Questa riduzione degli estrogeni circolanti impedisce una stimolazione proliferativa sull'endometriosi, con una alta efficacia sui sintomi algici [27]. Tuttavia gli effetti collaterali di questa terapia sono importanti: secchezza vaginale, sintomi vasomotori ("vampate di calore"), alterazioni dell'umore e della libido, aumento di peso e soprattutto riduzione della densità minerale ossea. Per ridurre la presenza di tali effetti collaterali si possono aggiungere delle terapie ormonali di accompagnamento, note come "add-back therapy", come il tibolone, oltre ad una integrazione di calcio e di vitamina D3 [28]. A causa di questi importanti effetti collaterali, gli analoghi del GnRH vengono usati come seconda scelta.

IL FUTURO

Dalla comprensione dei meccanismi patogenetici derivano inoltre nuove prospettive nelle terapie che potrebbero essere disponibili in futuro per l'endometriosi. Al momento vari farmaci sono oggetto di studi in vitro, altri invece sono già disponibili come terapie per altre patologie e si studia la loro possibile applicazione nell'endometriosi. Vale la pena qui ricordare:

- » *farmaci con attività anti-angiogenesi* (Rapamicina, Romidepsina inibitore della deacetilasi istonica, Epirgallocatechina gallata contenuta nel the verde, Bevacizumab, Dopamina e i suoi agonisti, come la cabergolina) [29];
- » *gli acidi grassi omega 3* (EPA- Acido eicosapentenoico; DHA- acido docosaesaenoico), i quali hanno sicuramente una attività anti-ossidante e potrebbero pertanto interferire sul meccanismo dell'infiammazione cronica e dello stress ossidativo [30];
- » *le statine*, che tutti conosciamo come farmaci regolatori delle dislipidemie, sono molecole che inibiscono l'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi, e possiedono dunque una attività anti-ossidante intrinseca. Oltre a questa proprietà anti-ossidante, le statine risultano capaci di inibire la proliferazione delle cellule stromali endometriali e riducono i livelli di metallo proteinasi. Potrebbero dunque avere un ruolo nel controllo della proliferazione dei focolai endometriosici [31]
- » agonisti del sistema cannabinoide, che sono modulatori del sistema immunitario [32]
- » *SERM* (modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni), si legano in maniera specifica ai recettori per gli estrogeni ma esplicano una azione differente – agonista o antagonista – a seconda del tessuto target. Sembra che, su modelli animali, che alcuni SERM (ex raloxifene) siano in grado di antagonizzare lo stimolo proliferativo estrogenico sui focolai endometriosici [33]
- » *SPRM* (modulatori selettivi del recettore per il progesterone), si legano in maniera specifica ai recettori del Progesterone ed esplicano una azione agonista o antagonista a seconda del tessuto bersaglio. Tra questi troviamo il mifepristone e asoprisnil. Inducono amenorrea attraverso una inibizione selettiva sulla proliferazione endometriale, senza deprivazione sistemica di estrogeni, e sopprimono la produzione locale di prostaglandine, agendo verosimilmente così sul dolore [34]
- » Inibitori delle metalloproteinasi, enzimi con attività litica sulla matrice extracellulare, la cui azione sarebbe necessaria per l'impianto del tessuto endometriosico [35]
- » *la pentossifillina*, ha azione immuno-modulatrice e antiinfiammatoria, che è stata introdotta nella terapia dell'endometriosi con lo scopo di poter dare sollievo dal dolore alla paziente e allo stesso tempo non inibire l'ovulazione. Tuttavia gli studi condotti sin'ora sulla pentossifillina non hanno evidenziato alcun vantaggio, né in termini di gravidanza, né di pain-relief [36]
- » *inibitori dell'aromatasi* (letrozolo, resveratrolo), inibiscono l'aromatasi P450, enzima responsabile della

conversione del testosterone e androstenedione in estradiolo ed estrone, determinando quindi una ridotta produzione locale di estrogeni. In questo modo inibiscono la stimolazione proliferativa sui focolai endometriosici. hanno come effetto collaterale una riduzione della massa minerale ossea. Secondo alcuni studi, gli inibitori dell'aromatasi risultano efficaci sulla sintomatologia, determinando una riduzione significativa degli score del dolore, quando somministrati in associazione ad una terapia EP o solo progestinica che da sola non ha sortito efficacia, come se i due farmaci assieme avessero un effetto sinergico [37] [38].

» *Atosiban*, un antagonista dell'ossitocina; sulla scorta del riscontro di recettori per l'ossitocina nei focolai endometriosici peritoneali e nelle cisti endometriosiche, e dalla consapevolezza che il legame dell'ossitocina al suo recettore determina la produzione di PG-E2, che è un potente stimolatore della produzione di aromatasi nello stroma endometriale, è stato ipotizzato che l'uso dell'*atosiban* potesse determinare un blocco di questo segnale locale nei focolai endometriosici, con riduzione quindi degli estrogeni locali e quindi degli stimoli proliferativi. Ciò è stato applicato ad un modello animale, con il riscontro dell'efficacia dell'*atosiban* nel determinare la riduzione nelle dimensioni degli impianti endometriosici, rispetto al gruppo di controllo [39].

Appare chiaro come, da una parte siano già disponibili ampie scelte terapeutiche mediche per il trattamento del dolore correlato all'endometriosi, dall'altra che ci sia ancora molta strada da percorrere.

E' evidente inoltre che le pazienti che abbiamo di fronte non sono tutte uguali solo in quanto affette da endometriosi: esse hanno età differente, desiderio di procreazione o di contraccezione diverso l'una dall'altra, anamnesi differenti, precedenti chirurgici diversi, sistemi di metabolizzazione dei farmaci e sintomi diversi. Ogni paziente sarà unica nelle sue caratteristiche cliniche e dovrà essere valutata come tale, scegliendo non la terapia migliore, ma la terapia più indicata per lei.

Inoltre, l'endometriosi non è sempre uguale: alcune pazienti saranno sintomatiche, ma altre no pur avendo l'endometriosi; in alcuni casi troveremo pazienti con endometriosi superficiale, in altri casi pazienti con endometriosi profonda coinvolgente l'uretere o l'intestino; potremmo avere pazienti con sindromi aderenziali severe e rapporti anatomici tuba-ovaio sovvertiti magari desiderose di prole, altre volte solo pazienti con un endometrioma ovarico.

Come scritto da Roman, le obiezioni da sempre opposte all'uso della terapia medica sono diverse:

la terapia farmacologica è solo sintomatica e non curativa; può determinare un ritardo nella diagnosi definitiva; la maggior parte delle terapie mediche in uso hanno un effetto contraccettivo, che mal si combina con il problema dell'infertilità spesso associato in queste pazienti e con la ricerca della gravidanza; non è scevra da effetti collaterali; alla sospensione della terapia medica è verosimile attendersi una ripresa della malattia e dei sintomi [40].



Figura 2 Indicazioni al trattamento chirurgico

TERAPIA CHIRURGICA

Le indicazioni alla terapia chirurgica del dolore pelvico in pazienti affette da endometriosi sono anch'esse di non facile classificazione. [Figura 2]

Sicuramente una terapia chirurgica sarà indicata in quelle pazienti in cui vi sia un dubbio diagnostico di endometriosi, sintomatiche, non responsive ad una terapia medica. Infatti il dolore pelvico cronico è una delle principali cause di ricorso alla laparoscopia diagnostico-operativa, e l'endometriosi rappresenta una delle cause di CPP più frequentemente riscontrate [41]

E' dibattuto il ricorso alla chirurgia nel caso di diagnosi di endometrioma ovarico. Infatti, se da una parte è dimostrato che la presenza dell'endometrioma riduce il tasso di ovulazione spontanea, secondo studi più recenti sembrerebbe che per endometriomi < 3 cm le ovaie portatrici dell'endometrioma rispondano allo stesso modo rispetto a quelle non affette, quando sottoposte a cicli di stimolazione per IVF o ICSI. Secondo le linee guida dell'ESHRE 2005 l'endometrioma ovarico andrebbe quindi trattato chirurgicamente quando > 4cm. Sicuramente occorre tenere in considerazione che la chirurgia dell'ovaio può comportare una perdita di riserva ovarica, e potrebbe esserci una recidiva dell'endometriosi con necessità di nuovi trattamenti chirurgici sull'ovaio. Per quanto riguarda la tecnica chirurgica utilizzata lo stripping della cisti risulta superiore alle altre tecniche se vengono considerati come outcome il dolore post intervento, la recidiva della malattia, il tasso di gravidanza spontanea dopo intervento ma aumenta il rischio di danneggiamento della riserva ovarica rispetto alla diatermo-coagulazione o laser vaporizzazione della capsula. Un buon compromesso è l'utilizzo della tecnica proposta recentemente da Donnez (escissione dell'80% della capsula e laser vaporizzazione della sua porzione ilare) o la tecnica proposta da Litta che evita la coagulazione dell'ovaio residuo dopo escissione della cisti e controlla l'emostasi con una sutura [42-43].

Tra tante controversie, emerge invece chiaramente da tutta la

letteratura scientifica la necessità del trattamento chirurgico in caso di endometriosi profonda infiltrante sintomatica non responsiva alla terapia medica [44-45]. Il trattamento chirurgico avrà lo scopo di eliminare sintomi come il dolore cronico, migliorare possibilmente la fertilità, ma soprattutto quello di salvaguardare la funzione d'organo. A tal proposito un atteggiamento radicale, cioè l'escissione quanto più completa possibile dell'endometriosi macroscopicamente identificabile (e studiata pre-chirurgicamente) sembra la soluzione migliore in termini di riduzione delle recidive della malattia, pain-relief e qualità di vita della paziente [46]. Infatti la causa principale per la ricorrenza della malattia sembrerebbe essere una chirurgia escissionale incompleta e pertanto si dovrebbe sempre indirizzare la paziente ad un centro con una adeguata competenza [47]. D'altra parte una esagerata radicalità si è rivelata negli ultimi anni pericolosa proprio per la stessa funzionalità d'organo che vogliamo salvaguardare nella nostra paziente; alcune pazienti sottoposte a chirurgia radicale estesa hanno poi presentato problemi permanenti di ritenzione urinaria, con necessità di auto-cateterismo vescicale, o disfunzione intestinale e disturbi sessuali [48]. La chirurgia radicale dell'endometriosi profonda infatti va spesso ad interessare il setto retto-vaginale e i legamenti utero-sacrali, che non sono delle strutture inerti, ma sono invece sede di fibre nervose sensitive e simpatiche e fibre parasimpatiche, del plesso ipogastrico inferiore dei nervi splanchnici, responsabili delle funzioni di ritenzione-svuotamento vescicale e della funzionalità sessuale e rettale. Questo è il motivo che ha indotto vari chirurghi ad introdurre il concetto di Nerve-Sparing nel trattamento della endometriosi profonda, traslitterandolo dall'esperienza nel campo della chirurgia oncologica radicale, nel tentativo di ridurre queste complicanze post operatorie a lungo termine affatto trascurabili nelle pazienti giovani affette da endometriosi [49]. A questo proposito è ancora vivo il dibattito sull'approccio ai noduli endometrioidici profondi con la resezione intestinale piuttosto che con un trattamento più conservativo come l'asportazione del solo nodulo (per shaving o con resezione discoide), con alcuni autori come Konickx che propone la resezione discoide per i noduli rettali, e invece la resezione intestinale per i noduli del sigma occludenti, o come Roman che parimenti suggerisce un approccio conservativo sul retto, guidato dalla necessità di trattare i sintomi intestinali della paziente e non dalla radicalità della exeresi della patologia, in assenza di studi clinici che comprovino la maggiore efficacia e sicurezza di un trattamento rispetto all'altro [50]. In caso di endometriosi profonda del compartimento posteriore, occorre sempre ricordare la possibilità di interessamento ureterale, che spesso avanza silenzioso ma può comportare gravi danni per la funzionalità renale; per tale ragione va quindi sistematicamente verificata la presenza di interessamento delle vie urinarie nel sospetto di endome-

triosi profonda infiltrante [51-52].

TERAPIE "NON CONVENZIONALI"

L'approccio ad una patologia così variabile e complessa e invalidante, il cui sintomo principe di presentazione è il dolore cronico, può davvero fermarsi solo alla scelta tra terapia medica o chirurgica o combinazioni di queste?!

Per un medico è spesso difficile riconoscere l'impatto psicologico del dolore nella paziente che ha davanti a sé, nonostante i meccanismi della cronicizzazione del dolore siano ben noti.

La percezione del dolore, integrata delle emozioni ed esperienze afferenti dal sistema limbico, la rendono una esperienza unica e complessa. A questa esperienza del dolore, va aggiunta l'esperienza dell'infertilità spesso associata all'endometriosi e che può alterare a vari livelli la percezione che la donna ha di sé e della malattia. Per questo motivo un approccio terapeutico adeguato all'endometriosi non può prescindere da una attenta valutazione psicologica della paziente. Una terapia psicologica nell'affrontare il vissuto del dolore e l'iter terapeutico spesso complicato a cui devono sottoporsi queste pazienti è necessario per affrontare e "curare" tutti gli aspetti di una malattia complessa come l'endometriosi, che si associa spesso a sintomi ansiosi e depressivi, scaduta percezione della qualità di vita, alterazioni della sessualità delle pazienti [53].

Non possiamo infine trascurare l'avvento delle medicine alternative nella nostra pratica quotidiana, ed in particolare l'uso dell'Agopuntura, riconosciuta anche dall'OMS efficace nel trattamento del dolore e della dismenorrea. Tuttavia le evidenze della sua efficacia nella terapia del dolore endometrioid-correlato nella letteratura scientifica sono ancora limitate [54].

CONCLUSIONI

Dopo questo excursus, possiamo concludere che il management del dolore pelvico nella paziente affetta da endometriosi deve comprendere un approccio multidisciplinare alla paziente e alla patologia. E' possibile che un trattamento chirurgico complesso debba avvalersi della collaborazione di specialisti della chirurgia addominale e urologica o che un trattamento medico possa essere impostato insieme alla collaborazione di uno specialista di terapia antalgica e dolore cronico, senza dimenticare la figura professionale dello psicologo che può certamente influire nel migliorare l'alleanza terapeutica medico-paziente e quindi il successo di un percorso diagnostico-terapeutico complesso.

Il medico ginecologo dovrà valutare con cura e bilanciare adeguatamente i rischi e i benefici di ciascuna decisione terapeutica, in accordo con i desideri riproduttivi della paziente, la sua età, la sua storia clinica, i suoi sintomi e l'approccio clinico deve quindi essere obbligatoriamente personalizzato.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Locci R, Nisolle M, Angioni S, Foidart JM, Munaut C. Expression of the gamma 2 chain of laminin-332 in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;26:94.
2. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53:978-83
3. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications, *Hum Reprod Update*, 2005;11:595-606
4. Melis GB, Guerriero S, Paoletti AM, Angioni S, Piras B, Palomba M, Mais V. La diagnosi di endometriosi. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia* 2005;27:293-296
5. Socolov R, Butureanu S, Angioni S, Sindilar A, Boiculese L, Cozma L, Socolov D. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154:215-7
6. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, Virgilio B, Angioni S, Melis GB. Diagnostic value of transvaginal "tenderness-guided" ultrasonography for the prediction of location of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2008;23:2452-7
7. Minson FP, Abrão MS, Sardá Júnior J, Kraychete DC, Podgaec S, Assis FD Importance of quality of life assessment in patients with endometriosis *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34:11-5
8. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinoidaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286: 99-103.
9. Carvalho LF, Samadder AN, Agarwal A, Fernandes LF, Abrão MS. Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:1033-40
10. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, Tokunaga H, Utsunomiya H, Yin P, Luo X, Lin Z, Imir G, Thung S, Su EJ, Kim JJ. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2010;28:36-43
11. V. Anaf, Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17:895-1900
12. Rakhila H, Carli C, Daris M, Lemyre M, Leboeuf M, Akoum A, Identification of multiple and distinct defects in prostaglandin biosynthetic pathways in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis *Fertil Steril*. In Press DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.016
13. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2007;88:789-94
14. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG, Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen *Fertil Steril* 2003;80:560-563
15. Ferrari S, Persico P, Di Puppo F, Vigano P, Tandoi I, Garavaglia E, Giardina P, Mezzi G, Candiani M. Continuous low-dose oral contraceptive in the treatment of colorectal endometriosis evacuate by rectal endoscopic ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:699-703
16. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;94:464-71.
17. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frasca C, Elmakky A, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:2729-35
18. Reid RL, Westhoff C, Mansour D, de Vries C, Verhaeghe J, Boschitsch E, Gompel A, Birkhäuser M, Krepelka P, Dulicek P, Iversen OE, Khamoshina M, Dezman LV, Fruzzetti F, Szarewski A, Wilken-Jensen C, Seidman D, Kaaja R, Shapiro S. Oral contraceptives and venous thromboembolism consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010;36:117-22
19. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *The Cochrane Collaboration*. 2012
20. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, Calonaci F, Gabbanini M, Mazzini M, Petraglia F. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;135:188-90
21. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:52-61
22. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis *Int J Womens Health*. 2011;3:175-184
23. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285:167-73.
24. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for Pelvic Endometriosis-Related Pain. *Obstet Gynecol* 2012;119:519-26
25. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas S K, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertility and Sterility* 2011;95:492-6.
26. Cobellis L, Castaldi AM, Giordano V, Trabucco E, De Franciscis P, Torella M, Colacurci N. Effectiveness of the association

- micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 2011;158:82-86
27. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD008475
 28. Surrey ES Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: what do the data show? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22:283-8.
 29. Machado DE, Abrao MS, Berardo PT, et al. Vascular density and distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum. *Fertil Steril* 2008;90:148-55
 30. Novembri R, Luisi S, Carrarelli P, et al. Omega 3 fatty acids counteract IL-8 and prostaglandinE2 secretion induced by TNF-alpha in cultured endometrial stromal cells. *J Endometriosis* 2011;3:34-9
 31. Esfandiari N, Khazaei M, Ai J, et al. Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis. *Fertil Steril* 2007;87:257-62
 32. Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol* 2005;5:400-11.
 33. Kulak J Jr, Fischer C, Komm B, Taylor HS. Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator,
 34. causes regression of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology* 2011;152:3226-32
 35. Chwalisz K, Garg R, Brenner RM, et al. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): a novel therapeutic concept in endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002;955:373-88
 36. Rocha AL, Reis FM, Petraglia F. New trends for the medical treatment of endometriosis. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2012; 21:905-919.
 37. Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database of systematic review*. 2012;1:CD007677
 38. Maia HJ, Haddad C, Pinheiro N, Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int J Women's Health* 2012;4:543-549
 39. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, et al. Letrozolo combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:3033-3041
 40. Simsek Y, Celik O, Karaer A, Gul M, Yilmaz E, Koc O, Colak C, Zengin S, Aydin NE. Therapeutic efficiency of Atosiban, an oxytocin receptor blocking agent in the treatment of experimental endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:777-83
 41. Roman H, Sanguin S, Puscasiu L, Medical treatment of endometriosis: an obligation rather than a mere option! *Gynecol Obstet Fertil*. 2012 May; 40:320-5
 42. Howard FM. The role of laparoscopy in the evaluation of chronic pelvic pain: pitfalls with a negative laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1996;4:85-94
 43. Jadoul P, Kitajima M, Donnez O, Squifflet J, Donnez J. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art? *Fertil Steril* 2012;98:556-63.
 44. Litta P, D'Agostino G, Conte L, Saccardi C, Cela V, Angioni S, Plebani M. Anti-Müllerian hormone trend after laparoscopic surgery in women with ovarian endometrioma. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:452-4.
 45. Angioni S, Arena I, Melis I, Melis GB. Deep endometriosis management. *Revista Medico-Chirurgicala. Soc. Med. Iasi* 2009;113:21-26
 46. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril*. 2012;98:564-71
 47. Angioni S, Peiretti M, Zirone M, Palomba M, Mais V, Gomel V, Melis G.B. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Human Reproduction* 2006; 21:1629-1634.
 48. Borghese B, Santulli P, Streuli I, Lafay-Pillet MC, de Ziegler D, Chapron C. Recurrence of pain after surgery for deeply infiltrating endometriosis: How does it happen? How to manage? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. In Press DOI:10.1016/j.jgyn.2012.11.009
 49. Kavallaris A, et al., Follow-up of dysfunctional bladder and rectum, after surgery of a deep infiltrating rectovaginal endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:1021-6
 50. Kavallaris A, Banz C, Chalvatzas N, Hornemann A, Luedders D, Diedrich K, Bohlmann M. Laparoscopic nerve-sparing surgery of deep infiltrating endometriosis: description of the technique and patients' outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:131-5
 51. Roman H, Vassiliev M, Gourcerol G, Savoye G, Leroi AM, Marpeau L, Michot F, Tuech JJ. Surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum: pleading for a symptom-guided approach *Hum Reprod*. 2011;26:274-281.
 52. Ballester M, Santulli P, Bazot M, Coutant C, Rouzier R, Darai E. Preoperative evaluation of posterior deep-infiltrating endometriosis demonstrates a relationship with urinary dysfunction and parametrial involvement. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:36-42.
 53. Nezhat C, Paka C, Gomaa M, Schipper E. Silent loss of kidney secondary to ureteral endometriosis *JLS* 2012;16:451-455.
 54. Sepulcri R de P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;142:53-6.
 55. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9: CD007864.