

## NOVITÀ' IN TEMA DI TRATTAMENTI MEDICI DELL'ENDOMETRIOSI

*Stefano Luisi, Francesco Calonaci, Sandro Razzi, Raffaele Battista, Lucia Lazzeri, Massimo Mazzini, Felice Petraglia*

Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione,  
Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Siena

### Introduzione

L'endometriosi è una patologia ginecologica cronica, multifattoriale, caratterizzata dalla presenza di cellule endometriali al di fuori dell'utero. Questa patologia è tipica dell'età fertile e colpisce prevalentemente donne di età compresa tra la seconda e terza decade di vita, con un'incidenza del 16%, che può raggiungere il 30% in donne affette da infertilità. Attualmente è considerata una patologia sociale, spesso però misconosciuta e sottodiagnosticata. Si calcola infatti che nella maggior parte dei casi trascorrono diversi anni tra la comparsa dei sintomi, la diagnosi e la conseguente terapia.

Il trattamento medico dell'endometriosi si basa sul concetto che il tessuto endometriale ectopico è modulato dagli ormoni sessuali. La strategia terapeutica che viene utilizzata è quella di creare: 1) un clima ormonale ipoestrogenico atto a ridurre il trofismo delle lesioni endometriosiche, 2) indurre una pseudo-deciduallizzazione attraverso trattamenti progestinici oppure estroprogestinici. Le nuove opzioni terapeutiche nel trattamento medico dell'endometriosi si basano sugli stessi principi, ma utilizzano nuovi meccanismi d'azione. Fra queste nuove opzioni abbiamo i modulatori dei recettori per il progesterone (SPRMs), i progestinici somministrati per via locale e gli inibitori

dell'aromatasi. Inoltre, per il controllo del dolore pelvico sono stati utilizzati gli inibitori selettivi per la cicloossigenasi-2 (COX-2).

### Modulatori dei recettori per il progesterone

I modulatori dei recettori per gli estrogeni (SPRMs) sono farmaci che possono produrre uno dei tre seguenti effetti (1):

1. TIPO I: ligandi che prevengono od attenuano il legame fra il progesterone e l'elemento di risposta al progesterone (2); agendo come antagonisti puri del progesterone. Un esempio di questo tipo di ligandi è rappresentato dagli steroidi configurati 13-a come l'onapristone e lo ZK135,695.

2. TIPO II: ligandi che promuovono il legame fra i recettori del progesterone ed il DNA degli elementi di risposta, ma la loro capacità di alterare l'espressione genica è altamente variabile e potrebbe essere sito-specifica (3). Un certo numero di molecole attuali si possono comportare in questo modo: RU486 (Mifepristone), ZK137,316, e gli SPRMs (J867, J956, J912, J1042) anche conosciuti come mesoprogestinici.

3. TIPO III: ligandi che promuovono il legame fra i recettori per il progesterone e gli elementi di

risposta al progesterone; la trascrizione non avviene in nessuna circostanza.

Quindi, i ligandi di tipo I o di tipo III agiscono come antagonisti puri, mentre i ligandi di tipo II agiscono come agonisti parziali o antagonisti, a seconda della dose, della presenza od assenza del progesterone sul sito d'azione. Ad oggi, solo i ligandi di tipo II sono stati utilizzati nel trattamento dell'endometriosi.

Gli antagonisti del progesterone e gli agonisti-antagonisti determinano atrofia endometriale nel modello animale. Tuttavia il meccanismo d'azione è completamente differente. Sembra che soprattutto l'antagonista RU-486 determini una degenerazione periarteriolare delle arterie endometriali spiraliformi con conseguente atrofia endometriale. Anche gli agonisti parziali determinano una diminuzione del numero e del calibro delle arterie spirali, ma non c'è evidenza di nessuna degenerazione periarteriolare (1).

Il Mifepristone (RU-486) fu il primo ad essere usato per il trattamento dell'endometriosi. La posologia giornaliera di questo farmaco oscilla fra i 50 mg e i 100 mg, con effetti collaterali che comprendono effetti vasomotori (vampate), affaticamento, nausea ed alterazioni transitorie dei valori delle transaminasi epatiche. Non è stato riportato nessun effetto sul profilo lipidico o sulla densità minerale ossea. La capacità del Mifepristone di produrre una regressione delle lesioni endometriotiche è stata variabile e sembra dipendere dalla durata del trattamento. Studi clinici della durata di due mesi su modelli murini (4) e di tre mesi su modelli umani (5) non sono riusciti a produrre la regressione della malattia. Tuttavia, sei mesi di terapia determinano una

visibile diminuzione della malattia nelle donne trattate (6). Dati non controllati suggeriscono la possibile efficacia sul dolore associato all'endometriosi, sebbene i numeri dei soggetti studiati siano piccoli (5). Nessun dato è stato ancora raccolto sull'aumento della fertilità.

I mesoprogestini sono antagonisti parziali del progesterone ed inoltre in alcuni tessuti si comportano come il progesterone. Questo effetto misto di agonismo-antagonismo potrebbe dimostrare che uno SPRM possa inibire la crescita endometriale senza indurre gli effetti sistemici del progesterone, come la tensione mammaria, la depressione e la ritenzione dei liquidi.

Il Mesoprogesterone J867 (asoprisnil), attualmente nella terza fase degli studi clinici, è già stato utilizzato in studi in vitro nel trattamento dei leiomiomi e dell'endometriosi (7) ed i risultati clinici iniziali hanno suggerito l'efficacia nel ridurre il dolore con minimi effetti collaterali (8).

Un altro recente studio ha rilevato l'efficacia di un progestinico, il desogestrel, sul dolore pelvico associato all'endometriosi. Un miglioramento significativo è stato osservato sia sul dolore pelvico che sulla dismenorrea dopo 6 mesi di trattamento, ed è stata osservata anche una parallela diminuzione dei livelli sierici di CA-125 ( $p < 0.001$ ) (9). Il Desogestrel potrebbe rappresentare quindi una terapia sicura e a basso costo per il trattamento del dolore pelvico ricorrente dopo chirurgia conservativa per endometriosi di stadio I-II.

### **Uso locale dei Progestinici**

Negli ultimi anni nuove vie per la somministrazione ormonale sono divenute di uso corrente.

In particolare, la somministrazione locale (intrauterina o vaginale) di estrogeni, progestinici o estrogeno-progestinici è stata descritta per la terapia ormonale sostitutiva, per la contraccezione e la menorragia. Per le donne affette da endometriosi, ci sono adesso nuovi dati sull'uso locale dei progestinici (levonorgestrel e danazolo).

#### *Levonorgestrel intrauterino*

Il Levonorgestrel intrauterino (LNG-IUS) esercita un'azione sull' endometrio, che diventa atrofico ed inattivo senza sopprimere l'ovulazione. Infatti, è stato dimostrato che il LNG-IUS determina una diminuzione nella proliferazione endometriale ed un aumento dell' apoptosi nelle ghiandole e nello stroma endometriale (10).

Questa struttura a forma di T, include un serbatoio posizionato lungo il braccio verticale che contiene 52 mg di LNG. Il tasso di rilascio è di 20 µg/die ed il dispositivo può essere lasciato in sede per al massimo 5 anni. Inoltre, le linee guida di riferimento del Royal College degli ostetrici e dei ginecologi ha affermato che grazie all'uso di questo dispositivo medicato intrauterino il controllo del dolore è mantenuto per almeno 3 anni (11, 12). La somministrazione intrauterina di LNG, con la sua distribuzione diretta sui tessuti pelvici, determina una concentrazione locale maggiore rispetto ai livelli plasmatici. Sebbene un assorbimento sistemico sia sempre presente, determinando alcuni effetti collaterali, l'assorbimento locale sembra avere un'efficacia superiore con effetti collaterali limitati aumentando la compliance della paziente in particolar modo durante il trattamento di lunga durata (13, 14). Questo sistema medicato sembra alleviare

la dismenorrea correlata all' endometriosi ricorrente ed il dolore pelvico cronico associato all' endometriosi profonda. Il suo uso dopo chirurgia conservativa per endometriosi sintomatica, riduce significativamente il rischio a medio termine di ricorrenza della dismenorrea moderata o severa ed offre un più alto grado di soddisfazione alla paziente.

Questi risultati sono probabilmente dovuti sia allo stato di amenorrea/ipomenorrea che si viene a creare, che all'atrofia endometriale indotta nella maggior parte delle donne dall'azione del levonorgestrel liberato localmente.

L'uso del LNG-IUS rappresenta un reale avanzamento anche nel trattamento dell' adenomiosi (15). L'efficacia del LNG-IUS nel trattamento dell' adenomiosi è data dalla decidualizzazione, dalla successiva conseguente marcata atrofia dell' endometrio e dall' azione diretta dell'ormone sui foci adenomiosici (16). Il LNG-IUS è stato indicato inoltre per indurre una down-regulation dei recettori estrogenici sia nei compartimenti ghiandolari che stromali dei tessuti endometriali, prevenendo una ulteriore stimolazione da parte degli estrogeni e portando all' atrofia ed al restringimento dei foci adenomiosici (17).

#### *Danazolo intrauterino.*

Il danazolo somministrato per via orale è stato comunemente usato nel trattamento medico del dolore associato all' endometriosi, ma il suo uso è limitato pesantemente dalla severità degli effetti collaterali, in special modo nelle terapie di lunga durata, con una conseguente bassa compliance della paziente. Di conseguenza, una somministrazione locale, intrauterina o vaginale,

sembra rappresentare un'opzione realmente attraente.

È ormai noto che il danazolo agisce direttamente sul tessuto endometriotico in vitro ed in vivo inibendo la sintesi del DNA ed inducendo l'apoptosi.

Dal momento che, il tessuto adenomiotico nel miometrio si collega direttamente alla superficie dell'endometrio ed alla cavità uterina attraverso i dotti delle ghiandole endometriali, il danazolo somministrato all'interno della cavità uterina viene trasportato direttamente al tessuto adenomiotico e successivamente nei tessuti vicini.

Dati promettenti sono stati riportati riguardo ad un dispositivo intrauterino al danazolo in donne affette da adenomiosi (18). Infatti, in queste pazienti l'inserzione di questo dispositivo intrauterino medicato ha mostrato la sua efficacia non solo nella remissione della dismenorrea e della ipermenorrea, ma è risultato anche efficace in pazienti infertili, permettendo il concepimento dopo la sua rimozione (18).

In un recente studio, abbiamo valutato prospettivamente l'efficacia del rilascio intrauterino continuo di danazolo per migliorare la dismenorrea, il dolore pelvico cronico e la dispareunia associati alla endometriosi moderata o severa (19). Sono state incluse nello studio 18 donne con una diagnosi istologica di endometriosi eseguita dopo trattamento laparoscopico per la presenza di cisti ovariche o sterilità inspiegata associata a dismenorrea, dolore pelvico cronico o dispareunia. Tutte le pazienti avevano sospeso qualsiasi trattamento medico fino a 2 mesi prima dell'arruolamento e nessuna di loro aveva immagini ultrasonografiche transvaginali caratteri-

stiche per endometriosi. Un sistema intrauterino danazolo-caricato contenente 400 mg di danazolo (Fuji Latex, Tokyo, Giappone) è stato inserito nella cavità uterina in anestesia locale, entro 7 giorni dal ciclo mestruale ed il dispositivo è stato quindi mantenuto per 6 mesi senza alcuna terapia medica aggiuntiva.

L'intensità della dismenorrea, della dispareunia e del dolore pelvico cronico è stata valutata il primo giorno del mese per 6 mesi, usando una scala analogica visiva del dolore (punteggio  $\geq 6$  = dolore moderato o severo). Tutte le pazienti arruolate hanno avuto un punteggio consistente con dolore moderato o severo.

L'analisi statistica ha incluso l'analisi della varianza (ANOVA) per la ripetizione di misure attraverso il post-hoc test con risultato statisticamente significativo con  $p < 0.05$ .

Tutte le pazienti hanno completato il follow-up. La dismenorrea, la dispareunia ed il dolore pelvico cronico hanno dimostrato una diminuzione statisticamente significativa già dopo il primo mese di terapia ( $p < 0.01$ ), con un effetto persistente per 6 mesi (Figura 1). L'unico effetto collaterale riferito è stato lo spotting durante il primo mese di applicazione in due casi. In un solo caso la IUS è stata rimossa e riposizionata successivamente dopo 2 mesi a causa della sua dislocazione.

Questi risultati dimostrano che questo sistema intrauterino rilasciante danazolo, rappresenta un trattamento efficace e conservativo per il miglioramento di tutti i sintomi dolorosi associati all'endometriosi e per il controllo della menorragia associata all'adenomiosi.

### *Danazolo vaginale*

La somministrazione vaginale di danazolo, attraverso l'utilizzo di un anello vaginale, è stata testata con risultati incoraggianti in pazienti con endometriosi profonda (20).

Inoltre, la somministrazione di un gel per via vaginale, contenente danazolo (100 mg/die in 0,2 ml) per 4 mesi, ha effettivamente ridotto la dismenorrea ed il dolore pelvico associato all'endometriosi in 24 donne (21).

In uno studio prospettico eseguito presso la nostra clinica, è stata dimostrata l'efficacia nella somministrazione di danazolo per via vaginale, nel trattamento di donne affette da endometriosi profonda ricorrente. In 21 pazienti affette da endometriosi profonda, dopo aver eseguito il trattamento laparoscopico, è stata somministrata una dose di 200 mg die di danazolo in cpr per via vaginale per 12 mesi, ed è stato valutato dopo tre e sei mesi il loro stato di benessere attraverso una scala visiva per il dolore, una valutazione ultrasonografica e il profilo ematochimico completo. La dismenorrea, la dispareunia ed il dolore pelvico cronico sono diminuiti significativamente dopo già tre mesi di terapia ( $p < 0.01$ ) e sono scomparsi dopo sei mesi di trattamento ( $p < 0.01$ ) senza alterazione nei parametri metabolici e trombofilici e con pochi effetti collaterali locali riferiti (Figura 2). Inoltre grazie allo studio ultrasonografico con sonda transvaginale e transrettale è stata dimostrata anche una diminuzione nel volume dei noduli presenti nel setto retto-vaginale (Figura 3) (22). In conclusione, la somministrazione locale di danazolo, sia intrauterino che vaginale, ha dimostrato di essere un trattamento efficace e

conservativo nella dismenorrea, nel dolore pelvico cronico e nella dispareunia associate all'adenomiosi ed alla endometriosi profonda. Non da meno, la somministrazione intrauterina di Levonorgestrel ha dimostrato una buona efficacia, effetti collaterali limitati e una buona compliance per la paziente nel trattamento a lungo termine per endometriosi. Infine, come vantaggi aggiuntivi, LNG-IUS non determina ipoestrogenismo, divenendo il trattamento di prima scelta nei casi di dolore pelvico cronico associati all'endometriosi in donne che non desiderano una gravidanza.

### **Gli inibitori dell'aromatasi**

Nelle donne affette da endometriosi esistono altre due importanti fonti estrogeniche: il tessuto periferico e le cellule endometriosiche. I tessuti periferici come il tessuto adiposo ed i fibroblasti cutanei hanno la capacità di convertire gli androgeni in quantità significative di estrogeni (23). Inoltre, grandi quantità di estrogeni possono essere prodotte localmente all'interno dell'endometrio ectopico con un meccanismo apocrino (24) attraverso l'espressione dell'enzima aromatasi (24). Questo enzima, non espresso nell'endometrio normale, è stimolato dalle prostaglandine E2 (PGE2); la risultante produzione estrogenica stimola a sua volta la produzione di prostaglandine E2, facendo aumentare ancora di più il livello estrogenico.

Questo enzima rappresenta quindi un evidente obiettivo terapeutico, e gli inibitori dell'aromatasi sono stati testati in topi affetti da endometriosi, con buoni successi (24).

Inoltre sono stati pubblicati tre case reports sull'argomento: l'utilizzo di anastrozolo in una donna in post-menopausa affetta da endometriosi severa (25, 26); l'utilizzo di letrozolo in una paziente di 31 anni ovariectomizzata per endometriosi ricorrente (27); l'utilizzo di letrozolo in una paziente in post-menopausa affetta da endometrioma pelvico ricorrente (28).

Tuttavia, la possibile perdita ossea enfatizza la necessità di porre attenzione nell'utilizzo di questa classe di farmaci e rinforza la necessità di eseguire studi clinici più ampi per determinare la loro efficacia e sicurezza.

#### **Inibitori selettivi della Cicloossigenasi-2**

La Cicloossigenasi (COX) è una proteina enzimatica, coinvolta nella sintesi delle PGE2 dal PGG2 ed esiste in due isoforme, COX-1 e COX-2.

La COX-2 è espressa nel normale epitelio ghiandolare endometriale, così come nell'endotelio vascolare, mostrando alcuni suoi cambiamenti durante il ciclo mestruale, diminuendo durante la fase proliferativa e raggiungendo il picco massimo durante nella fase secretiva dell'endometrio. L'espressione della COX-2 è stata recentemente dimostrata nelle cellule endometriali ectopiche in concentrazioni più alte rispetto all'endometrio eutopico (29).

Il rilascio di PGs nella cellula endometriale ectopica sembra essere coinvolto nella patogenesi dell'endometriosi, e alte concentrazioni di prostaglandine sono state trovate nel liquido peritoneale di queste pazienti.

Farmaci antinfiammatori non steroidei non selettivi (NSAIDs) inibiscono la sintesi di prostaglan-

dine ad entrambi i livelli, COX-1 e COX-2, ed il loro uso per il trattamento dell'endometriosi è stato largamente studiato.

Nostri recenti studi hanno testato l'efficacia nel controllo del dolore con la somministrazione, in pazienti affetti da endometriosi media, di COX-2 inibitori specifici. I nostri risultati suggeriscono che un COX-2 inibitore specifico, somministrato al dosaggio minimo, è efficace contro i sintomi del dolore pelvico (dismenorrea, dispareunia e dolore pelvico cronico) associati all'endometriosi. Dall'altro lato il blocco dell'angiogenesi nei foci endometriosici può essere responsabile di un effetto a lungo termine nella prevenzione delle ricadute della malattia.

In conclusione, anche se questi risultati preliminari e le relative ipotesi devono essere confermate in un largo numero di pazienti, la somministrazione di inibitori specifici della COX-2 è sicura ed appare utile nel controllo del dolore associato all'endometriosi (30).

#### **Conclusioni**

Negli ultimi anni, la ricerca rivolta a chiarire i meccanismi dell'endometriosi, ha sviluppato nuovi trattamenti medici, ed infatti, sono state studiati non solo nuovi farmaci, ma anche nuove vie di somministrazione per gli ormoni. La somministrazione intrauterina e/o vaginale di progestinici, quali il levonorgestrel ed il danazolo, sembra rispondere ad alcuni problemi relativi al trattamento dell'endometriosi per lunga durata in termini di efficacia e tollerabilità.

Il trattamento medico dell'endometriosi è significativamente influenzato dalla poca tollerabilità e dai numerosi effetti collaterali sistemici. Infatti,

sebbene esista già un ampio spettro di terapie mediche, la scelta terapeutica dipende dalla preferenza della paziente dopo una appropriata informazione riguardo i rischi, gli effetti collaterali ed i costi.

Le linee guida ESHRE per la diagnosi ed il trattamento dell' endometriosi, riguardo al trattamento ormonale di questa patologia pelvica, affermano che "la soppressione della funzione ovarica per sei mesi riduce il dolore associato all' endometriosi" e di conseguenza le terapie ormonali studiate (contraccettivi orali combinati, danazolo, gestrinone, medrossiprogesterone acetato, levonorgestrel ed agonisti del GnRH) sono equamente efficaci, ma i loro effetti collaterali ed i costi sono differenti.

## Bibliografia

- 1 Chwalisz K, Brenner RM, Fuhrmann UU, et al. Antiproliferative effects of progesterone antagonist and progesterone receptor modulators on the endometrium. *Steroids* 2000; 65: 741-51.
- 2 Klein-Hitpass L, Cato ACB, Henderson K, et al. Two types of antiprogestins identified by their differential action in transcriptionally active extracts from T47D cells. *Nucleic Acids Research* 1991; 19: 1227–1233
- 3 Elger W, Bartley J, Schneider B, et al. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonist and antagonistic activity. *Steroids* 2000; 65: 713–723.
- 4 Tjaden B, Galetto D, Woodruff JD & Rock JA. Time-related effects of RU486 treatment in experimentally induced endometriosis in the rat. *Fertility and Sterility* 1993; 59: 437.
- 5 Kettel LM, Murphy AA, Mortola JF, Liu JH, Ulmann A & Yen SSC. Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestone RU486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertility and Sterility* 1991; 56: 402.
- 6 Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, et al. Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486). *Fertility and Sterility* 1996; 65: 23–28.
- 7 Madauss KP, Grygielko ET, Deng SJ, Sulpizio AC, Stanley TB, Wu C, Short SA, Thompson SK, Stewart EL, Laping NJ, Williams SP, Bray JD. A structural and in vitro characterization of Asoprisnil : a selective progesterone receptor modulator. *Molecular Endocrinology* 2007; 21 :1066-1081.
- 8 DeManno D, Elger W, Garg R, Lee R, Schneider B, Hess-Stumpp H, Schubert G, Chwalisz K. Asoprisnil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids*. 2003;68:1019-1032
- 9 Razzi S, Luisi S, Ferretti C, De Simone S, Sartini A, Mazzini M, Petraglia F. Use of a minipill containing desogestrel in the treatment of recurrent endometriosis-associated pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 (in press)
- 10 Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001;16:2103-8.
- 11 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Guidelines n. XX, 2005. The investigation and management of endometriosis.
- 12 Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20:789-93.
- 13 Vercellini P, Vigano P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device



- in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:359-65.
- 14 Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993-8.
  - 15 Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999;60:173-5.
  - 16 Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997;68:426-9.
  - 17 Critchley HOD., Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 1998;13:1210-17.
  - 18 Igarashi M, Abe Y, Fukuda M, Ando A, Miyasaka M, Yoshida M, Shawki OA. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertil Steril* 2000;74:412-413.
  - 19 Cobellis L, Razzi S, Fava A, Severi FM, Igarashi M, Petraglia F. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;82:239-240.
  - 20 Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, Ibuki. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1952-1956.
  - 21 Janicki TI, Dmowsky WP. Intravaginal danazol significantly reduces chronic pelvic pain in women with endometriosis. Supplement to the Journal of the Society for Gynecologic Investigation (SGI) 2004 Annual Meeting, abs n. 266.
  - 22 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, in press.
  - 23 Bulun SE. Aromatase in aging women. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1999; 17: 349-358.
  - 24 Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K & Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Human Reproduction Update* 2000; 6: 413-418.
  - 25 Kupker W, Felberbaum RE, Krapp M, Schill T, Malik E, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2002; 5:12-16.
  - 26 Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 1998;69:709-713.
  - 27 Razzi S, Fava A, Sartini A, De Simone S, Cobellis L, Petraglia F. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *BJOG*. 2004; 111:182-184

- 28 Fatemi HM, Al-Turki HA, Papanikolaou EG, Kosmas L, De Sutter P, Devroey P. Successful treatment of an aggressive recurrent post-menopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Reprod Biomed Online*. 2005;11:455-457.
- 29 Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001;16:561–566.
- 30 Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, Gioffre W, Mazzini M, Petraglia F. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;116:100-2.