



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

# FLORE

## Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

### Endometriosi e Infertilità

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

*Original Citation:*

Endometriosi e Infertilità / Maria Elisabetta Coccia; Walter Costantini; Valerio Mais; Fabio Parazzini. - STAMPA. - (2003), pp. 49-64.

*Availability:*

This version is available at: 2158/782080 since:

*Publisher:*

Viviani

*Terms of use:*

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

*Publisher copyright claim:*

(Article begins on next page)



SIFES e MR  
Società Italiana di Fertilità e Sterilità  
e Medicina della Riproduzione

LINEE GUIDA

PERCORSI  
DIAGNOSTICO  
TERAPEUTICI  
IN MEDICINA  
DELLA RIPRODUZIONE  
UMANA

Carlo Flamigni  
Maria Elisabetta Coccia

VIVIANI EDITORE



SIFES E MR

Società Italiana di Fertilità e Sterilità  
e Medicina della Riproduzione

LINEE GUIDA

PERCORSI  
DIAGNOSTICO  
TERAPEUTICI  
IN MEDICINA  
DELLA RIPRODUZIONE  
UMANA

Carlo Flamigni  
Maria Elisabetta Coccia

VIVIANI EDITORE

PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI  
IN MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE  
UMANA

*TAVOLI STUDIO SIFES*

Editors: Carlo Flamigni - Maria Elisabetta Coccia

© 2003 SIFES E MR  
SOCIETÀ ITALIANA DI FERTILITÀ E STERILITÀ  
E MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE  
Segreteria: Via Dante n. 15 Bologna  
Tel 051/6360553 - Fax 051/397646  
Web: [www.sifes.org](http://www.sifes.org) - E-mail: [sifes@sifes.org](mailto:sifes@sifes.org)

Publicazione a cura di:  
Viviani Editore s.r.l., Roma

*Progetto grafico*  
Carlo Soldatini  
*Impaginazione*  
Nicoletta Bombino  
Fiorella Foglia  
*Redazione*  
Patrizia Romano

*Fotolito e pre stampa*  
Composit s.r.l., Roma  
*Stampa*  
Edicomprint S.p.A., Roma

Finito di stampare  
10 febbraio 2003

*TAVOLI STUDIO SIFES*

**PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI  
IN MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE UMANA**

**Presidente:** Carlo Flamigni (BO)  
**Coordinamento:** Maria Elisabetta Coccia (FI)

**Membri del Panel**

**PERCORSO DIAGNOSTICO  
DELLA STERILITÀ FEMMINILE**

**Cristofaro De Stefano (AV), Gerardo D'Ambrogio (LE), Paolo Emanuele Levi Setti (MI),  
Roberto Palermo (PA)**

**DIAGNOSI E TERAPIA  
DELLA INFERTILITÀ MASCHILE**

**Giovanni M. Colpi (MI), Mauro Costa (GE), Andrea Lenzi (Roma)**

**FARMACOLOGIA  
DELLA RIPRODUZIONE**

**Eleonora Porcu (BO), Maurizio Guido (Roma), Antonio Lanzone (Roma), Antonio Palagiano (NA)**

**TECNICHE DI RIPRODUZIONE ASSISTITA:  
BASSA E ALTA TECNOLOGIA**

**Andrea Borini (BO), Luca Dal Prato (BO), Carlo Gastaldi (BS), Yoram Meir (TS),  
Filippo Maria Ubaldi (Roma)**

**ENDOMETRIOSI E INFERTILITÀ**

**Maria Elisabetta Coccia (FI), Walter Costantini (MI), Valerio Mais (CA), Fabio Parazzini (MI)**

**INFEZIONI E RIPRODUZIONE**

**Augusto Enrico Semprini (MI), Simona Fiore (MI), Guglielmo Ragusa (MI), Marina Ravizza (MI)**

**GENETICA E RIPRODUZIONE**

**Anna Pia Ferraretti (BO), Daniela Bettio (MI), Giuseppe D'Amato (BA), Antonio Guglielmino (CT),  
Francesca Torricelli (FI)**

**ABORTO RICORRENTE**

**Giorgio Mello (FI), Sara De Carolis (Roma), David Faden (BS), Federico Mecacci (FI)**

**CONTRACCEZIONE**

**Carlo Flamigni (BO), Vincenzina Bruni (FI), Carlo Bulletti (RN)**

**1. PERCORSO DIAGNOSTICO  
DELLA STERILITÀ FEMMINILE**

**Dr. Cristofaro De Stefano**

Diagnostica Medica  
Via Nazionale, 146  
83013 Torrette di Mercogliano (AV)

**Dr. Gerardo D'Ambrogio**  
U.O. Ginecologia e Ostetricia

Presidio Ospedaliero  
"S. Giuseppe da Copertino"  
Via Carmiano Copertino  
73043 Copertino (LE)

**Dr. Paolo Emanuele Levi Setti**  
Istituto Clinico Humanitas  
U.O. Medicina della Riproduzione  
Via Manzoni, 56  
20089 Rozzano (MI)

**Dr. Roberto Palermo**  
Associazione Medici e Biologi  
per la Riproduzione Assistita (AMBRA)  
Via G. De Spuches, 11  
90141 Palermo

**2. DIAGNOSI E TERAPIA  
DELLA INFERTILITÀ MASCHILE**

**Prof. Giovanni M. Colpi**

Direttore del Servizio di Andrologia  
Ospedale S. Paolo - Polo Universitario  
Via Antonio di Rudini, 8  
20100 Milano

**Dr. Mauro Costa**  
Centro di Medicina della Procreazione  
E.O. Ospedali Galliera di Genova  
Mura delle Cappuccine, 14  
16128 Genova

**Prof. Andrea Lenzi**  
Professore Ordinario di Patologia Clinica,  
Servizio di Seminologia ed Immunologia  
della Riproduzione  
Secretary of the Executive Committee  
of the European Academy of Andrology  
Dipartimento di Fisiopatologia Medica,  
Università di Roma "La Sapienza"  
Policlinico Umberto I  
Viale del Policlinico  
00161 Roma

**3. FARMACOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE**

**Dr.ssa Eleonora Porcu**  
Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Ospedale S. Orsola  
Via Massarenti, 13  
40138 Bologna

**Dr. Maurizio Guido**  
Dirigente medico  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Largo Agostino Gemelli, 8  
00168 Roma

**Prof. Antonio Lanzone**  
Professore Associato di Fisiopatologia  
della Riproduzione  
Istituto di Ginecologia ed Ostetricia  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Policlinico Gemelli

Largo Agostino Gemelli, 8  
00168 Roma

**Dr. Antonio Palagiano**

Dipartimento Universitario di Scienze  
Ginecologiche, Ostetriche e della Riproduzione  
II Università degli Studi di Napoli  
Largo Madonna delle Grazie, 1  
80138 Napoli

**4. TECNICHE DI RIPRODUZIONE ASSISTITA:  
BASSA E ALTA TECNOLOGIA**

**Dr. Andrea Borini**  
Tecnobios Procreazione  
Via Dante, 15  
40125 Bologna

**Dr. Luca Dal Prato**  
Tecnobios Procreazione  
Via Dante, 15  
40125 Bologna

**Dr. Carlo Gastaldi**  
Istituto Clinico Città di Brescia  
Gruppo Ospedaliero S. Donato  
Via Bartolomeo Gualla, 15  
25100 Brescia

**Dr. Yoram Meir**  
Servizio Diagnosi e Cura della Sterilità di coppia  
Divisione di Ostetricia e Ginecologia  
I.R.C.C.S. Burlo Garofolo  
Via dell'Istria, 65/1  
34100 Trieste

**Dr. Filippo Maria Ubaldi**  
Medicina della Riproduzione Umana  
European Hospital  
Via Portuense, 700  
00149 Roma

**5. ENDOMETRIOSI E INFERTILITÀ**

**Prof.ssa Maria Elisabetta Coccia**  
Dipartimento di Ginecologia,  
Perinatologia e Riproduzione Umana  
Università di Firenze  
Viale Morgagni, 85  
50134 Firenze

**Prof. Walter Costantini**  
Clinica Mangiagalli  
Via Commenda, 12  
20122 Milano

**Prof. Valerio Mais**  
Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Università di Cagliari  
Ospedale San Giovanni di Dio  
Via Ospedale, 46  
09124 Cagliari

**Dr. Fabio Parazzini**  
Istituto Mario Negri  
Prima clinica ostetrico-ginecologica  
Università di Milano  
Viale Eritrea  
20100 Milano

#### 6. INFEZIONI E RIPRODUZIONE

**Dr. Augusto Enrico Semprini**  
Funzionario Tecnico Università degli Studi di Milano  
Honorary Research Fellow - University College  
of London, UK

Honorary Consultant, Chelsea and Westminster  
Hospital, Fulham Road, London, UK

Ospedale Luigi Sacco  
Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia  
Via G.B. Grassi, 74  
20100 Milano

**Dr.ssa Simona Fiore**  
Clinical Research Fellow,  
University College of London  
Department of Paediatric Epidemiology  
Institute of Child Health  
30 Guilford Street London, UK  
Consulente Ospedale L. Sacco  
Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia  
Via G.B. Grassi, 74  
20100 Milano

**Dr. Guglielmo Ragusa**  
Responsabile Unità Riproduzione Assistita  
Università degli Studi di Milano, DMCO  
Azienda Ospedaliera San Paolo  
Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Via di Rudini, 8  
20142 Milano

**Dr.ssa Marina Ravizza**  
Dirigente Medico  
Università degli Studi di Milano, DMCO  
Azienda Ospedaliera San Paolo  
Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Via di Rudini, 8  
20142 Milano

#### 7. GENETICA E RIPRODUZIONE

**Dr.ssa Anna Pia Ferraretti**  
SISMER

Via Mazzini, 12  
40138 Bologna

**Dr.ssa Daniela Bettio**  
Istituto Clinico Humanitas  
Laboratorio di Citogenetica e Genetica Medica  
Via Manzoni, 56  
20089 Rozzano (MI)

**Dr. Giuseppe D'Amato**  
Unità Operativa di Fisiopatologia  
della Riproduzione Umana  
I.R.C.C.S. "De Bellis Castellana Grotte"  
Ministero della Salute

Viale della Resistenza  
70013 Castellana Grotte (BA)

**Dr. Antonio Guglielmino**  
Unità di Medicina della Riproduzione  
Ass. HERA (onlus)  
Piazza Mancini Battagli, 5  
95126 Catania

**Dr.ssa Francesca Torricelli**  
Azienda Ospedaliera Careggi  
Citogenetica e Genetica Medica  
Viale Morgagni, 85  
50134 Firenze

#### 8. ABORTO RICORRENTE

**Prof. Giorgio Mello**  
Responsabile Centro Riferimento Regionale  
per la Medicina Materno-Fetale  
Dipartimento di Ginecologia,  
Perinatologia e Riproduzione Umana  
Università di Firenze  
Viale Morgagni, 85  
50134 Firenze

**Prof.ssa Sara De Carolis**  
Istituto di Ginecologia ed Ostetricia  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Policlinico Gemelli  
Largo Agostino Gemelli, 8  
00168 Roma

**Dr. David Faden**  
Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Università di Brescia  
Azienda ospedaliera Spedali Civili di Brescia  
Piazzale Spedali Civili, 1  
25123 Brescia

**Dr. Federico Mecacci**  
Dipartimento di Ginecologia,  
Perinatologia e Riproduzione Umana  
Università di Firenze  
Viale Morgagni, 85  
50134 Firenze

#### 9. CONTRACCEZIONE

**Prof. Carlo Flamigni**  
Professore Ordinario di Ginecologia ed Ostetricia  
Università di Bologna  
Presidente SIFES  
Via Dante, 15  
40125 Bologna  
[sifes@sifes.org](mailto:sifes@sifes.org)

**Prof. Vincenzina Bruni**  
Dipartimento di Ginecologia,  
Perinatologia e Riproduzione Umana  
Università di Firenze  
Viale Morgagni, 85  
50134 Firenze

**Dr. Carlo Bulletti**  
Ospedale Infermi  
Viale Settembrini, 2  
47900 Rimini

## INDICE

<b>Prefazione</b> <i>Carlo Flamigni</i>	9
<b>Metodi</b> <i>Maria Elisabetta Coccia</i>	10
<b>PERCORSO DIAGNOSTICO DELLA STERILITÀ FEMMINILE</b> <i>Cristofaro De Stefano, Gerardo D'Ambrogio, Paolo Levi Setti, Roberto Palermo</i>	13
<b>DIAGNOSI E TERAPIA DELLA INFERTILITÀ MASCHILE</b> <i>Giovanni M. Colpi, Mauro Costa, Andrea Lenzi</i>	19
<b>FARMACOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE</b> <i>Eleonora Porcu, Maurizio Guido, Antonio Lanzone, Antonio Palagiano</i>	31
<b>TECNICHE DI RIPRODUZIONE ASSISTITA: BASSA E ALTA TECNOLOGIA</b> <i>Andrea Borini, Luca Dal Prato, Carlo Gastaldi, Yoram Meir, Filippo Maria Ubaldi</i>	41
<b>ENDOMETRIOSI E INFERTILITÀ</b> <i>Maria Elisabetta Coccia, Walter Costantini, Valerio Mais, Fabio Parazzini</i>	49
<b>INFEZIONI E RIPRODUZIONE</b> <i>Augusto Enrico Semprini, Simona Fiore, Guglielmo Ragusa, Marina Ravizza</i>	65
<b>GENETICA E RIPRODUZIONE</b> <i>Anna Pia Ferraretti, Daniela Bettio, Giuseppe D'Amato, Antonio Guglielmino, Francesca Torricelli</i>	73
<b>ABORTO RICORRENTE</b> <i>Giorgio Mello, Sara De Carolis, David Faden, Federico Mecacci</i>	87
<b>CONTRACCEZIONE</b> <i>Carlo Flamigni, Vincenzina Bruni, Carlo Bulletti</i>	97



## PREFAZIONE

Cari Colleghi,

sono personalmente convinto del fatto che la medicina – una disciplina tecnica inevitabilmente fallace, perché empirica e priva di ‘verità scientifiche’ – abbia bisogno soprattutto di ‘consensi’ per agire al miglior livello possibile. Costruire un consenso tra i medici significa incaricare le persone più esperte e più colte di mettere insieme esperienza e cultura su temi specifici e trovare un accordo sui comportamenti più saggi ed equilibrati che tutti i medici dovrebbero adottare, almeno fino al subentrare di nuove informazioni, tanto importanti e tanto utili da costringerci a riprendere in esame i nostri convincimenti del passato e a chiedere agli esperti di elaborare un nuovo consenso.

Questo significa alcune cose importanti: la prima riguarda la fragilità delle nostre conoscenze tecniche e scientifiche. Se sono destinate a cambiare continuamente nel tempo, per effetto delle nuove scoperte e delle nuove acquisizioni, ciò significa che ne dovremmo comunque e sempre fare un uso prudente e discreto, lontano da ogni forma di dogmatismo. Credo che anche il nostro atteggiamento nei confronti delle ‘medicines alternative’ dovrebbe essere meno rigido e sprezzante. In fondo, quello che rimproveriamo loro è la mancanza di prove concrete di efficacia e l’assenza di presupposti teorici convincenti. Ma la nostra letteratura medica, quella della quale siamo tanto orgogliosi, è anch’essa piena di errori, di dichiarazioni destinate a essere corrette, di prove statistiche che poi non si rivelano tali. Se crediamo a occhi chiusi alla nostra letteratura medica, al doppio cieco e al t di Student, dobbiamo inevitabilmente dar credito alla peculiare sperimentazione di Rogerio Lobo, che ha ‘dimostrato’ come i risultati delle fecondazioni assistite possono essere influenzati dall’intervento di gruppi di preghiera.

Nessun nichilismo, naturalmente, solo prudenza. Prudenza e necessità di utilizzare al meglio gli strumenti culturali che abbiamo, aggiornando le nostre conoscenze, perfezionando le nostre linee guida.

Questo tipo di impegno è, a mio avviso, obbligo specifico delle Società Mediche.

L’aziendalizzazione degli ospedali, la costruzione di una medicina che prende sempre più spesso origine ‘nell’ufficio dell’Assessore’ hanno derivate antropologiche negative delle quali nessuno sembra preoccuparsi. Gli amministratori della Sanità si pavoneggiano ogni qual volta riescono a raggiungere un pareggio e si vantano di ogni euro risparmiato. Nessuno di loro dimostra il minimo interesse per i danni che quel pareggio ha procurato, nessuno è interessato a capire sulla pelle di chi quell’euro non è stato speso. L’iniquità di questo Paese in materia di salute è ormai proverbiale. Che i bambini delle periferie delle grandi città corrano grandi rischi di essere sottoposti a interventi inutili, non interessa a nessuno; che la mortalità degli impiegati e degli operai per lo stesso intervento chirurgico sia assolutamente diversa, non è mai oggetto di discussione. A quante persone arrivino in realtà le informazioni necessarie per esercitare una sufficiente tutela nei confronti della propria salute, sembra argomento dei quiz a premio. Le linee guida che vengono predisposte dalle Società Mediche hanno questo privilegio: sono costruite ‘al letto del malato’, un luogo che nell’ufficio dell’Assessore non sembra proprio aver diritto di menzione. Non so per quanto tempo, quelle che abbiamo predisposte per voi potranno essere considerate valide. Speriamo che, anche per poco, possano essere utili a voi e ai vostri pazienti.

Due parole sulla Serono, che è intervenuta generosamente per consentire sia l’incontro dei tecnici sia la pubblicazione degli atti. Per molti motivi, connessi naturalmente con il mio lavoro e con il fatto che ci occupiamo entrambi di ormoni, io e la Serono ci siamo incrociati una miriade di volte, in questi ultimi trent’anni. In molte occasioni siamo andati d’amore e d’accordo; qualche volta abbiamo litigato; spesso mi ha consentito di organizzare un congresso o di pubblicare un libro; mai mi ha chiesto qualcosa in cambio. Le sono naturalmente molto grato.

CARLO FLAMIGNI

## METODI

In quest'ultima decade abbiamo assistito a numerose innovazioni, specie nel settore della diagnosi pre-impianto e nella terapia della sterilità maschile grazie alla ICSI e all'introduzione di molecole ricombinanti, segno di un grande progresso nel settore della biotecnologia farmaceutica. Accanto a ciò, l'imporre della medicina basata sull'evidenza scientifica ha orientato le società a favorire l'applicazione da parte dei medici di comportamenti comuni, basati su criteri di efficacia e di efficienza, portando alla stesura di linee guida.

Abbiamo quindi sentito la necessità di incontrarci, coinvolgendo anche esperti più vicini ad altre società, al fine di un confronto produttivo e con l'obiettivo di definire percorsi diagnostici e terapeutici e di giungere alla stesura di un elaborato redatto, poi, come documento della Società Italiana di Fertilità e Sterilità e Medicina della Riproduzione.

Tutti gli *opinion leaders* hanno programmato il lavoro del gruppo coinvolgendo attivamente gli altri componenti e in particolare ogni gruppo ha:

- effettuato una revisione della letteratura scientifica sull'argomento, dando particolare rilevanza agli articoli con maggiore evidenza scientifica;
- verificato l'esistenza di linee guida di altre società scientifiche nazionali o internazionali;
- costruito scenari clinici mirati a rappresentare il più possibile fedelmente un paziente reale e che derivano dalla combinazione di quei fattori ritenuti importanti per decidere se utilizzare o meno un determinato percorso diagnostico e trattamento.

Con questa modalità ogni gruppo, durante le due giornate, è stato in grado di dare un giudizio sull'appropriatezza o meno dell'uso di un determinato trattamento e/o di un determinato percorso diagnostico. A conclusione delle due giornate è stato redatto l'elaborato in maniera estesa, compresa la bibliografia, con quelle caratteristiche di validità scientifica e clinica che la società richiede.

Nel pomeriggio del secondo giorno ogni *opinion leader* dei vari gruppi ha esposto sinteticamente l'elaborato ('draft') prodotto, mediante presentazione con power point o lucidi con metodi, risultati e conclusioni dell'argomento assegnato.

I tavoli studio organizzati dalla SIFES MR, grazie anche al contributo Serono, sono stati la grande dimostrazione di un 'lavoro di gruppo', democratico, senza schieramenti, tra cultori appassionati della fisiopatologia della riproduzione umana.

Un personale ringraziamento a tutti i membri dei panels per il loro attivo contributo alla realizzazione dei "Percorsi diagnostico-terapeutici in Medicina della Riproduzione Umana".

MARIA ELISABETTA COCCIA

# ENDOMETRIOSI E INFERTILITÀ

MARIA ELISABETTA COCCIA, WALTER COSTANTINI, VALERIO MAIS,  
FABIO PARAZZINI

## INTRODUZIONE

Per endometriosi si intende la presenza ectopica di tessuto endometriale.

Clinicamente, l'endometriosi può essere causa di infertilità, dolore (dismenorrea, dispareunia profonda, dolore pelvico cronico) e/o massa annessiale. Può però rimanere anche del tutto asintomatica.

Si identificano tre prevalenti localizzazioni pelviche: peritoneale (aspetto tipico e atipico), ovarica (a focolai o cistica) e sottoperitoneale o del setto retto-vaginale (tipo 1, 2, 3). Nelle pazienti infertili è possibile ritrovare tutte e tre le localizzazioni.

I sintomi più frequentemente associati con la presenza di endometriosi sono la dismenorrea e il dolore pelvico cronico.

Porre diagnosi di endometriosi può essere difficile per la variabile *presentazione* clinica della patologia e per la possibile sovrapposizione sintomatologica con altre condizioni quali il colon irritabile e la malattia infiammatoria pelvica. Ne consegue che spesso c'è un ritardo tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi di certezza.

La scelta del trattamento dipende da vari fattori:

- età della donna
- desiderio di gravidanza
- precedenti trattamenti
- natura e gravità dei sintomi
- localizzazione e severità della patologia.

## ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

Come analizzato dal Gruppo Italiano di Studio sull'Endometriosi (GISE) vi sono numerose incertezze sulla prevalenza dell'endometriosi nelle varie popolazioni e nessun dato è disponi-

bile sulla frequenza di insorgenza (incidenza) della malattia in un dato periodo<sup>3</sup>.

Le differenze nella prevalenza della malattia raggiungono le 30-40 volte nei vari studi<sup>1-3</sup>. Queste differenze possono in parte essere spiegate da diverse indicazioni all'intervento chirurgico o semplicemente dalla diversa attenzione posta dai chirurghi nell'identificare le lesioni, e dai meccanismi di selezione che portano le pazienti con sospetta endometriosi a rivolgersi a centri specializzati. Vale la pena notare che gli studi finora pubblicati non sono stati condotti su campioni rappresentativi della popolazione generale, ed è difficile paragonare le stime di prevalenza di studi che includono donne con patologie differenti e condotti in centri che applicano diversi criteri diagnostici e hanno differenti livelli di interesse clinico verso l'endometriosi.

Riferendosi alla situazione italiana, un ampio studio comprendente 30 centri distribuiti in tutta la nazione ha dimostrato una prevalenza di endometriosi pelvica del 12% in donne sottoposte a chirurgia per fibromi, applicando criteri uniformi per la diagnosi in tutti i centri<sup>3</sup>. Questa può essere considerata una stima ragionevole della frequenza della malattia.

Con riferimento alla frequenza di endometriosi in donne con sintomatologia dolorosa e infertilità, nel già citato studio italiano delle donne sottoposte a intervento per sterilità il 30% (limiti di confidenza, LC, al 95%, 26-35) avevano endometriosi. Il valore corrispondente era 45% (LC al 95% 39-52), nelle donne con indicazione di dolore pelvico cronico.

Tra le donne con endometriosi e sintomatologia riferibile a "sterilità", il 51% erano allo stadio I, il 22% al II, il 20% al III ed il 7% al IV. Percentuali simili si sono osservate per le indicazioni di fibroma e dolore pelvico, mentre nel gruppo cisti ovariche lo stadio III era, come atteso, frequente<sup>3</sup>.

*Sede*

La maggior frequenza di endometriosi si osserva nel compartimento pelvico posteriore. I legamenti utero-sacrali e il cavo del Douglas sono più frequentemente interessati da endometriosi nelle donne con sterilità e dolore pelvico cronico che in quelle con fibroma o cisti ovarica<sup>3</sup>. Le localizzazioni dell'endometriosi nel compartimento pelvico posteriore possono essere più frequentemente causa di aderenze, che a loro volta sono associate a una maggior frequenza di sterilità o dolore pelvico cronico<sup>9</sup>.

*Pattern temporale di incidenza*

Con riferimento ai pattern temporali, alcuni studi hanno suggerito che la frequenza di endometriosi sia in aumento. I meccanismi di selezione possono essere coinvolti anche nell'interpretazione delle tendenze temporali nella frequenza della malattia come ad esempio una maggior attenzione verso l'endometriosi, che può portare a una maggiore attenzione diagnostica. L'aumento può essere d'altra parte parzialmente spiegato dalle mutate abitudini riproduttive. In assenza di studi ben condotti, il pattern temporale di incidenza dell'endometriosi è ancora sconosciuto.

**FATTORI DI RISCHIO**

L'endometriosi pelvica è rara prima del menarca e tende a diminuire dopo la menopausa<sup>10-11</sup>. La relazione tra età e frequenza di endometriosi non è ben definita sebbene alcuni studi suggeriscano che essa sia più frequente nella quarta decade di vita. Non vi è relazione tra l'età alla diagnosi e la gravità della malattia.

*Classe sociale e razza*

È stata riferita un'augmentata frequenza di endometriosi nelle donne di classe sociale più elevata<sup>11-14</sup>. Tuttavia questo può essere il risultato di un *bias* diagnostico: è possibile, infatti, che vi sia una maggiore attenzione verso il dolore pelvico e l'infertilità nelle donne di classe sociale più elevata.

Il medesimo *bias* diagnostico potrebbe spiegare la maggiore frequenza di malattia nelle donne bianche rispetto alle nere<sup>11</sup>.

*Fattori riproduttivi mestruali*

Ci sono poche informazioni sulla relazione tra storia mestruale e rischio di endometriosi pelvica. Studi epidemiologici condotti negli USA e in Italia hanno suggerito che le donne con menarca precoce, cicli brevi e mestruazioni abbondanti hanno un rischio più elevato<sup>12-14</sup>. Ciò può essere spiegato da una maggiore probabilità di contaminazione pelvica da parte di materiale endometriale mestruale come suggerito dalla teoria del reflusso<sup>15</sup>.

Quanto alla storia ostetrica, dati clinici ed epidemiologici suggeriscono che la parità è inversamente associata al rischio di endometriosi, ma i pochi dati epidemiologici disponibili, in contrasto con la maggioranza dei dati clinici, non hanno in genere mostrato alcuna relazione tra età alla prima gravidanza, aborti spontanei ed endometriosi<sup>13</sup>.

*Uso dei contraccettivi orali*

I dati relativi all'associazione tra assunzione dei contraccettivi orali (CO) ed endometriosi sono contrastanti. In alcuni studi, il rischio di malattia è risultato inferiore tra le assuntrici di CO. Strathy e coll.<sup>4</sup> hanno valutato la prevalenza di endometriosi alla laparoscopia in 100 pazienti infertili ed in 200 controlli fertili accoppiati per età sottoposti a legatura delle tube; il tasso di malattia era inferiore tra le assuntrici di CO. Allo stesso modo, in uno studio caso-controllo condotto negli USA includente donne sane multipare<sup>16</sup>, l'assunzione corrente di CO è risultata protettiva (RR 0.4, 95% CI 0.2-0.7).

In un vasto studio di coorte (Oxford Family Planning Association Study<sup>17</sup>), il tasso di endometriosi era inferiore tra correnti o recenti assuntrici di CO rispetto alle donne che non li avevano mai usati (RR 0.4, 95% CI 0.2-0.7), mentre le donne che avevano sospeso l'assunzione molto tempo prima (più di 2-4 anni) presentavano un rischio aumentato (RR 1.8, 95% CI 1.0-3.1). Un simile andamento del rischio, cioè tasso minore nelle assuntrici correnti ma aumentato nelle ex assuntrici, è stato riportato da due altri studi di coorte: il Royal College of General Practitioners Study ed il Walnut Creek Study<sup>18-19</sup>. In uno studio caso-controllo condotto

in Italia, le donne che riportavano un uso di CO all'anamnesi avevano un rischio aumentato di endometriosi pelvica<sup>20</sup>.

È stato ipotizzato che i CO sopprimano temporaneamente l'endometriosi, ma il precedente utilizzo di CO potrebbe aumentare il rischio di malattia. Probabilmente, il trattamento con CO non cura l'endometriosi, e gli impianti endometriali ectopici sopravvivono, anche se in forma atrofica, pronti a riattivarsi quando la terapia viene sospesa<sup>21</sup>.

La dismenorrea è un frequente sintomo della malattia, e anche una importante indicazione all'uso dei CO. Quindi, il rischio aumentato nelle donne con anamnesi positiva per uso di CO, e nelle ex utilizzatrici in particolare, potrebbe essere dovuto a meccanismi di selezione e a un *bias* di indicazione.

Perciò, prima di trarre ogni inferenza causale, deve essere considerato il ruolo della selezione con altri *bias* nell'interpretazione dei dati epidemiologici a proposito dell'uso di CO ed endometriosi.

#### *Storia familiare*

È stato suggerito che il rischio di endometriosi sia maggiore in donne le cui madri o sorelle siano affette dalla medesima patologia<sup>2-25</sup>, e che la malattia possa essere più grave nelle pazienti con anamnesi familiare positiva<sup>26</sup>.

Tuttavia, questi dati devono essere considerati con cautela, poiché un *bias* di informazione non può essere escluso. Infatti, i casi di endometriosi possono tendere a fornire una storia familiare della malattia più accurata di quanto non facciano i controlli.

#### *Parità e altri punti eziologici*

Gli studi sulle caratteristiche epidemiologiche delle donne affette da endometriosi hanno indicato che le nullipare e le donne con cicli mestruali brevi e mestruazioni abbondanti sono a maggior rischio. Questi dati confortano l'ipotesi del reflusso nell'eziologia della malattia.

Vari altri punti epidemiologici sono ancora poco definiti. In particolare il ruolo dei comportamenti contraccettivi e delle componenti genetiche come determinanti della malattia è controverso.

Infine, studi recenti hanno suggerito che l'esposizione alla diossina possa essere una causa di endometriosi, ma i dati sono scarsi<sup>27</sup>. Se questa osservazione fosse confermata, supporterebbe l'ipotesi che altri fattori ambientali, oltre a quelli ormonali, possano essere associati al rischio di endometriosi.

### FISIOPATOLOGIA DELL'INFERTILITÀ ASSOCIATA ALL'ENDOMETRIOSI

I meccanismi fisiopatologici coinvolti possono essere riassunti in:

- alterazioni anatomiche e occlusioni tubariche
- anovulatorietà
- insufficienza luteinica
- iperprolattinemia
- sindrome del follicolo luteinizzato (L.U.F. Syndrome)
- anomalie della risposta immunitaria
- attivazione della risposta cellulosa-mediata peritoneale
- aumento degli eicosanoidi nel fluido peritoneale
- aumentata incidenza degli aborti spontanei

È da notare che i meccanismi citati possono determinare infertilità sia singolarmente sia in associazione fra loro.

Va comunque ricordato che nelle pazienti infertili con endometriosi devono essere escluse altre cause di infertilità di coppia<sup>28</sup>.

### METODOLOGIA DELLA COMPILAZIONE DELLE LINEE GUIDA

Sono state considerate review e pubblicazioni scientifiche relative agli ultimi 10 anni, oltre che linee guida nazionali ed internazionali (Gruppo Italiano di Studio sull'Endometriosi, Centro Cochrane Italiano, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Sono stati inoltre creati scenari clinici descrittivi di situazioni cliniche reali.

## DIAGNOSI

Sulla base delle attuali evidenze scientifiche risulta che

1. il sospetto diagnostico della presenza della malattia endometriosa deriva da una accurata anamnesi che puntualizzi l'esistenza dei fattori di rischio integrata necessariamente da un esame obiettivo ginecologico
2. la laparoscopia rappresenta il "gold standard" per la diagnosi di certezza dell'endometriosi
3. l'impiego della ecografia transvaginale (TVS) è di valido aiuto nell'evidenziare la presenza di endometriomi ovarici
4. la risonanza magnetica (RMN) può essere di ausilio nella diagnosi dell'endometriosi profonda del setto retto vaginale, mentre mantiene dei limiti nell'identificazione di piccoli impianti endometriocici e di aderenze. Nell'endometriosi ovarica, la RMN non garantisce maggiore accuratezza diagnostica rispetto all'ecografia TVS, oltre a comportare maggiori costi e tempi di esecuzione
5. la valutazione del CA 125 ha un limitato significato nello screening dell'endometriosi, ma può fornire valide informazioni nell'identificazione precoce delle recidive.

Nel rispetto del criterio costo/beneficio può essere proposto l'algoritmo diagnostico riportato in questa pagina.

## CLASSIFICAZIONE

La stadiazione chirurgica dell'endometriosi è indispensabile per pianificare un corretto trattamento e per valutare nel tempo la risposta al trattamento stesso (medico e/o chirurgico).

La classificazione proposta dalla American Society for Reproductive Medicine, aggiornata nel 1996 (cfr. pp. 53-54), si basa sulla localizzazione degli impianti endometriocici, sulla presenza di endometriosi superficiale o profonda e sulla presenza di aderenze velamentose o spesse; in questa classificazione, inoltre, è data importanza anche alle forme atipiche dell'endometriosi peritoneale, che debbono essere segnalate.

Vengono identificati quattro stadi:

STADIO I	minimo
STADIO II	lieve
STADIO III	moderato
STADIO IV	severo

## RACCOLTA ANAMNESI, ESAME OBIETTIVO GINECOLOGICO



ESAMI STRUMENTALI I LIVELLO: ECOGRAFIA TV +/- MARKER (CA 125) \*



ESAMI STRUMENTALI II LIVELLO: LAPAROSCOPIA DIAGNOSTICA

\* Ecografia + Color e/o Power Doppler e/o RMN (in caso di massa annessiale sospetta o sospetto di endometriosi profonda del setto retto-vaginale)



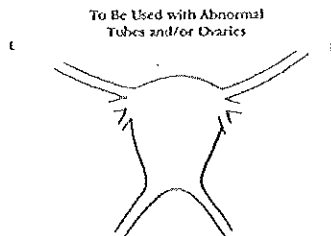
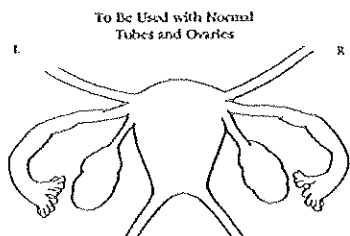
AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE  
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
 Stage I (Minimal) - 1-5      Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_  
 Stage II (Mild) - 6-15      Recommended Treatment \_\_\_\_\_  
 Stage III (Moderate) - 16-40  
 Stage IV (Severe) - >40  
 Total \_\_\_\_\_ Prognosis \_\_\_\_\_

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	4		40
	Complete			
TUBE	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
	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/pink, flame-like, 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: \_\_\_\_\_



Score endometriosis \_\_\_\_\_ Stadio \_\_\_\_\_

Classificazione dell'endometriosi della ASRM

riprodotta per concessione dell'American Society for Reproductive Medicine (Fertility and Sterility 1997; 67, 5: 819)

EXAMPLES & GUIDELINES

STAGE I (MINIMAL)



PERITONEUM		
Superficial Endo	- 1-3cm	- 2
R. OVARY		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
<b>TOTAL POINTS</b>		<b>4</b>

STAGE II (MILD)



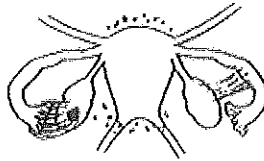
PERITONEUM		
Deep Endo	- >3cm	- 6
R. OVARY		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
L. OVARY		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
<b>TOTAL POINTS</b>		<b>9</b>

STAGE III (MODERATE)



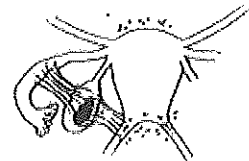
PERITONEUM		
Deep Endo	- >3cm	- 6
CULDESAC		
Partial Obliteration		- 4
L. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
<b>TOTAL POINTS</b>		<b>26</b>

STAGE III (MODERATE)



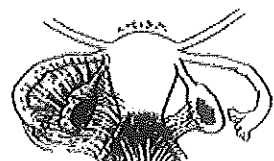
PERITONEUM		
Superficial Endo	- >3cm	- 4
R. TUBE		
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
R. OVARY		
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
L. TUBE		
Dense Adhesions	- < 1/3	- 16*
L. OVARY		
Deep Endo	- < 1cm	- 4
Dense Adhesions	- < 1/3	- 4
<b>TOTAL POINTS</b>		<b>30</b>

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM		
Superficial Endo	- >3cm	- 4
L. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 32**
Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**
L. TUBE		
Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**
<b>TOTAL POINTS</b>		<b>52</b>

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM		
Deep Endo	- >3cm	- 6
CULDESAC		
Complete Obliteration		- 40
R. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
Dense Adhesions	- < 1/3	- 4
L. TUBE		
Dense Adhesions	- >2/3	- 16
L. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
Dense Adhesions	- >2/3	- 16
<b>TOTAL POINTS</b>		<b>114</b>

\*Point assignment changed to 16  
\*\*Point assignment doubled

Determination of the stage or degree of endometrial involvement is based on a weighted point system. Distribution of points has been arbitrarily determined and may require further revision or refinement as knowledge of the disease increases.

To ensure complete evaluation, inspection of the pelvis in a clockwise or counterclockwise fashion is encouraged. Number, size and location of endometrial implants, plaques, endometriomas and/or adhesions are noted. For example, five separate 0.5cm superficial implants on the peritoneum (2.5 cm total) would be assigned 2 points. (The surface of the uterus should be considered peritoneum.) The severity of the endometriosis or adhesions should be assigned the highest score only for peritoneum, ovary, tube or cul-de-sac. For example, a 4cm superficial and a 2cm deep implant of the peritoneum should be given a score of 6 (not 8). A 4cm

deep endometrioma of the ovary associated with more than 3cm of superficial disease should be scored 20 (not 24).

In those patients with only one adnexa, points applied to disease of the remaining tube and ovary should be multiplied by two. \*\*Points assigned may be circled and totaled. Aggregation of points indicates stage of disease (minimal, mild, moderate, or severe).

The presence of endometriosis of the bowel, urinary tract, fallopian tube, vagina, cervix, skin etc., should be documented under "additional endometriosis." Other pathology such as tubal occlusion, leiomyomata, uterine anomaly, etc., should be documented under "associated pathology." All pathology should be depicted as specifically as possible on the sketch of pelvic organs, and means of observation (laparoscopy or laparotomy) should be noted.

Property of the American Society for Reproductive Medicine 1996

For additional supply write to: American Society for Reproductive Medicine,  
1209 Montgomery Highway, Birmingham, Alabama 35216



## TERAPIA

Il trattamento dell'infertilità associata a endometriosi risulta complesso e controverso.

### Trattamento Chirurgico

Negli ultimi 10 anni evidenze scientifiche consigliano l'impiego preferenziale della laparoscopia per il trattamento chirurgico dell'endometriosi in pazienti infertili, indipendentemente dallo stadio della malattia. La chirurgia endoscopica conservativa, soprattutto se completa, aumenta la capacità riproduttiva e riduce la sintomatologia algica, con l'indubbio vantaggio di una minore invasività<sup>29-30</sup>.

La laparotomia va impiegata solo quando necessario.

*I-II Stadio* L'ablazione o escissione dei focolai endometriotici durante la laparoscopia si è dimostrata efficace, aumentando secondo alcuni autori la pregnancy rate<sup>31-32</sup>. Secondo un'altra recente esperienza di uno studio randomizzato tra trattamento e nessun trattamento, a un anno la percentuale di bambini nati è stata pari al 19,6% versus il 22% rispettivamente nel gruppo andato incontro ad ablazione e non. Questi risultati non supportano l'ipotesi che l'ablazione dei focolai migliori considerevolmente la percentuale di fertilità<sup>33</sup>.

*III-IV Stadio* Il trattamento chirurgico dell'endometriosi è efficace nel risolvere l'infertilità poiché permette di correggere le alterazioni dell'anatomia pelvica<sup>34-35</sup>.

### Trattamento Medico

#### *Non associato a chirurgia*

Non è stato evidenziato nessun ruolo della terapia medica nel trattamento dell'endometriosi associata a infertilità.

L'importanza della soppressione ormonale ottenuta attraverso danazolo, medrossiprogesterone acetato o con gestrinone rispetto a trattamento con placebo è stato ampiamente considerata in una review della Cochrane di ben 13 trial controllati randomizzati<sup>36</sup>.

La Odd ratio per il parametro gravidanza è stata pari a 0.83 (95% CI 0.5-1.39). Il significato del trattamento con gestrinone, analoghi del GnRH, o con i contraccettivi orali rispetto al danazolo, è stato valutato: la odd ratio comune nei confronti del danazolo è stata di 1.20 (95% CI 0.85-1.68). Ne consegue che non esistono evidenze tali da supportare l'uso di trattamenti ormonali di tipo soppressivo in caso di endometriosi associata a infertilità. Inoltre, ne deriva che il trattamento medico può essere considerato più dannoso che efficace in quanto, oltre ai relativi effetti collaterali, procrastina la possibilità di concepire.

#### *Associato a chirurgia*

##### 1. Prechirurgico

È stato proposto un trattamento medico prechirurgico allo scopo di rendere più agevole la chirurgia. I risultati riportati sono contraddittori; AA hanno dimostrato il vantaggio della riduzione della dimensione degli endometriomi con pari efficacia tra danazolo e GnRH-a<sup>37</sup>.

##### 2. Postchirurgico

Il trattamento ormonale postchirurgico di tipo soppressivo ha un ruolo, secondo Adamson nei casi di endometriosi III° - IV° stadio prima di cicli IVF o GIFT<sup>32</sup>.

Un recente studio randomizzato non supporta l'uso routinario di 3 mesi di GnRH analoghi in donne sintomatiche con endometriosi III-IV stadio<sup>33</sup>.

### Trattamento di attesa

Il trattamento di attesa dovrebbe essere riservato a donne giovani con endometriosi minima/lieve<sup>38</sup>.

### Procreazione Medicalmente Assistita

#### *Induzione della superovulazione associata a rapporti mirati*

Esistono evidenze scientifiche che dimostrano come l'induzione della superovulazione in pazienti con endometriosi e almeno una tuba pervia abbia effetti positivi significativi solo dopo trattamento chirurgico laparoscopico, spe-

cialmente se l'infertilità ha una durata inferiore ai 5 anni<sup>39</sup>.

*Induzione della superovulazione associata a inseminazione intrauterina/intraperitoneale*

*I-II Stadio* La stimolazione gonadotropinica associata a inseminazioni intrauterine (IUI) è indicata nei casi di endometriosi minima e lieve<sup>32</sup>.

Una review sistematica<sup>40</sup> di comparazione tra IUI associata a superovulazione mediante gonadotropine non mostra un importante miglioramento nell'outcome. Allo stesso tempo due larghi studi randomizzati che mettono a confronto IUI associata a infertilità da endometriosi I-II stadio mostrano un significativo miglioramento della pregnancy rate anche se con risultati meno brillanti di quelli ottenibili nella sterilità inspiegata<sup>41-42</sup>.

Dunque, l'evidenza di questi studi suggerisce che in questi casi la superovulazione mediante gonadotropine associata a IUI rappresenta un trattamento migliore rispetto a IUI senza trattamento (RCOG), rimanendo una ragionevole opzione terapeutica in questi gruppi prima di procedere a FIVET<sup>43</sup>.

*III-IV Stadio* Alcuni autori suggeriscono che sia l'induzione mediante gonadotropine associata a IUI sia la FIVET sono strategie terapeutiche entrambe efficaci nel trattamento dell'endometriosi di III-IV stadio; in particolare i dati mostrano che l'IUI, che è anche meno costosa della FIVET, può essere usata con successo nei casi selezionati con tube aperte<sup>44</sup>.

Da un punto di vista costo/efficacia in donne con tube aperte l'impiego delle tecniche a bassa invasività è proponibile prima della FIVET<sup>45</sup>.

*FIVET*

FIVET e GIFT rappresentano le tecniche di elezione nei casi di fallimento di altre tentativi terapeutici, di età materna avanzata, di sterilità di lunga durata, o in presenza di più fattori di sterilità<sup>32</sup>.

Esistono evidenze scientifiche di non dipendenza dei risultati della FIVET dallo stadio della malattia<sup>46</sup>.

*I-II Stadio* In pazienti con endometriosi minima o lieve la FIVET è efficace quanto nelle pazienti con infertilità da causa tubarica<sup>47</sup>.

*III-IV Stadio* I risultati della FIVET non sembrano influenzati dalla severità dell'endometriosi. Questo suggerisce che la FIVET riesce a compensare il minore potenziale biologico degli ovociti associato all'endometriosi severa<sup>48</sup>.

Una meta-analisi di tutti gli studi pubblicati sull'esito della FIVET in 1070 cicli effettuati in pazienti con endometriosi e confrontati con 2619 cicli eseguiti in caso di fattore tubarico ha mostrato una percentuale di gravidanza significativamente più bassa nel gruppo affetto da endometriosi (26% v 36%,  $p < 0.005$ )<sup>49</sup>. Comunque l'analisi effettuata dal RCOG su un ampio database indica che non ci sono differenze nei risultati<sup>50</sup>.

I risultati della FIVET in pazienti affette da endometriosi e precedentemente trattate per via laparoscopica non differiscono dal gruppo di controllo per fattore tubarico, ma il trattamento farmacologico richiede un numero totale di fiale di gonadotropine sensibilmente più elevato per raggiungere la stessa risposta<sup>51</sup>.

Il trattamento con FIVET ha una migliore prognosi in donne di età superiore ai 32 anni ed è raccomandato in questi particolari casi. Il beneficio di questo trattamento sembra maggiore nelle pazienti che presentano uno stato più avanzato della malattia<sup>52</sup>.

Risulta difficile confrontare le percentuali di gravidanza ottenibili con FIVET con quelli ottenibili con chirurgia endoscopica, in quanto i dati riferibili alla chirurgia sono cumulativi e in particolare espressi in life table analysis o in monthly fecundity format, mentre quelli da FIVET sono riportati per ciclo. La percentuale di successo per ciclo FIVET in caso di endometriosi è stimata pari al 18%. Estrapolando questa percentuale in termini di life table analysis si raggiunge una percentuale di gravidanza del 45% dopo 3 cicli e del 70% dopo 6 cicli. Pertanto occorrerebbero numerosi cicli di FIVET per uguagliare la percentuale di gravidanza riferita alla chirurgia endoscopica con un follow up da 1 a 6 anni<sup>53</sup>.

*ICSI*

La presenza e la severità dell'endometriosi non sembrano influenzare la percentuale di impianto e di gravidanze cliniche nelle pazienti che si sottopongono a ICSI<sup>54</sup>.

Si ritiene pertanto che la presenza di endometriosi in pazienti che si sottopongono a ICSI per causa maschile non abbia un effetto negativo sulle percentuali di fertilizzazione, gravidanza e impianto, nonostante il ridotto numero di ovociti recuperati da queste pazienti<sup>55</sup>.

#### Interferenze dell'endometriosi sui risultati di FIVET e ICSI

##### *Risposta ovarica post trattamento chirurgico per endometrioma*

Da uno studio su 820 cicli analizzati, i risultati del trattamento FIVET in pazienti con endometriosi precedentemente trattate per via endoscopica, comparati a quelli per fattore tubarico, non sono differenti. La percentuale di gravidanza osservata è stata rispettivamente del 37,4% e del 34,6% nei due gruppi<sup>56</sup>.

In un'ampia esperienza del gruppo di Clermont-Ferrand su pazienti affette da endometriosi previamente trattate endoscopicamente mediante cistectomia, il numero degli ovociti e degli embrioni ottenuti non è stato influenzato dalla chirurgia. Viene però segnalato che risulta di rilevante importanza l'esperienza chirurgica dell'operatore, con l'obiettivo di evitare un danno sul tessuto ovarico<sup>57</sup>.

##### *Percentuale di impianto*

Alcuni dati mostrano una percentuale di impianto più bassa nelle pazienti con endometriosi confrontate con le altre. Questo risultato appare legato o a una disfunzione endometriale o a un effetto embriotossico causato dalla malattia endometriosica in sé<sup>58</sup>.

La percentuale di impianto non è influenzata dallo stadio della malattia neppure nei casi severi<sup>59</sup>.

##### *Aborto*

L'endometriosi non è associata a un'aumentata percentuale d'aborto<sup>60</sup>.

##### *Gravidanze*

Non ci sono correlazioni significative tra i vari stadi della malattia e le percentuali di gravidanza, anche se una certa riduzione di queste ultime, per altro non significativa, si osserva nello stadio IV<sup>61,62</sup>.

La FIVET con o senza ICSI offre una percentuale di gravidanza (nati vivi per recupero ovocitario) del 29,1%, dai dati desunti dal registro USA del 1998<sup>63</sup>.

##### *Complicanze*

Sono solitamente legate alla presenza di un endometrioma che viene punto durante prelievo ovocitario<sup>64</sup>.

#### Casi complessi

##### *Pazienti infertili (senza dolore) con recidiva di endometriosi*

In pazienti con stadio III-IV, in cui un primo intervento chirurgico non ha ripristinato la fertilità, la FIVET (due/cicli) offre una percentuale cumulativa di gravidanza significativamente superiore a quella ottenibile entro i 9 mesi successivi al reintervento (evidenza 1c - 1 studio osservativo non randomizzato<sup>65</sup>), ma se è presente un endometrioma è opportuno rimuoverlo chirurgicamente prima di procedere alla stimolazione per FIVET perché

1. l'aspirazione del contenuto di un endometrioma durante il prelievo ovocitario comporta un significativo aumento degli aborti precoci e una diminuzione della percentuale di gravidanza (evidenza 1c - 2 studi osservativi non randomizzati<sup>66,67</sup>)
2. la cistectomia laparoscopica per endometrioma o la vaporizzazione laser laparoscopica della parete dell'endometrioma non riduce il numero degli ovociti e degli embrioni o la percentuale di gravidanza ottenibili con FIVET in queste pazienti rispetto a pazienti con fattore tubarico (evidenza 1c - 2 studi osservativi non randomizzati<sup>68,69</sup>)

##### *Plurifallimenti da PMA (con protocolli standard)*

Nell'ordine si potrebbero proporre

- nuovi cicli di PMA (IUI o FIVET) previa soppressione ipofisaria prolungata con GnRH agonisti (da 6 settimane a 6 mesi) prima di iniziare la somministrazione di gonadotropine, perché questo aumenta la percentuale di gravidanza (evidenza 1b/1c

- 2 studi randomizzati<sup>70-71</sup> + 3 studi osservazionali<sup>72-74</sup>)
- ICSI (previa soppressione ipofisaria prolungata) perché determina una buona percentuale di gravidanza e di gravidanza a termine (evidenza 1c - 3 studi osservazionali<sup>75-77</sup>)
- donazione di ovociti

*Pazienti con endometriosi poor-responders (iporesponsive) da quasi esaurimento funzionale*

Premesso che nella endometriosi III-IV stadio esiste comunque:

- un'alterazione della follicologenesi, per alterazione delle cellule della granulosa (evidenza 1c - 1 studio osservazionale<sup>78</sup>)
- una ridotta riserva ovarica, come deducibile da elevati livelli di E2 e FSH in terza giornata del ciclo (evidenza 1c - 1 studio osservazionale<sup>79</sup>)
- una ridotta risposta alle gonadotropine, con necessità di assumere più fiale di FSH ogni giorno e per più giorni nelle stimolazioni: cosa sempre più evidente al ripetersi dei cicli (evidenza 1c - 3 studi osservazionali<sup>80-81-76</sup>)

nessuno dei trattamenti farmacologici proposti per migliorare la risposta ovarica delle poor-responders (anche senza endometriosi) si è dimostrato efficace

- GnRH antagonisti (evidenza 1A - 2 rct<sup>82</sup>)
- Cessazione precoce dei GnRH agonisti (evidenza 1A - 1 rct<sup>83</sup>)
- FSH ricombinante nella fase luteale precedente (evidenza 1A<sup>84</sup> - 1 rct)
- Concomitanza GH umano biosintetico (evidenza 1A - 6 rct<sup>85</sup>) (rct = studi randomizzati controllati)

Dunque l'unica ipotesi terapeutica praticabile è la donazione di ovociti, perché

1. pazienti poor responders anche con endometriosi severa hanno un'elevata percentuale di gravidanza (migliore rispetto alle insufficienze ovariche precoci) a seguito di donazione di ovociti. (evidenza 1c = 1 studio osservazionale<sup>86</sup>)
2. pazienti con endometriosi e plurifallimenti da PMA hanno le stesse percen-

tuali di gravidanza di altre riceventi se gli ovociti sono donati da donne senza endometriosi (evidenza 1c+ = 2 studi osservazionali, ma uno prospettico e controllato<sup>87-88</sup>)

È da notare che, per tutti i motivi sopra esposti, pazienti con endometriosi accertata non dovrebbero essere impiegate come donatrici in programmi di donazione di ovociti

## SCENARI CLINICI

## CASO 1

Coppia infertile da > 2 anni, con sterilità da causa apparentemente inspiegata dove alla laparoscopia si è riscontrata endometriosi I o II stadio peritoneale e/o ovarica con tube pervie o almeno 1 tuba pervia

	Non tratt.	DTC	DTC + GnRHa per 3 mesi	GnRHA per 3 mesi	PMA (insem. o FIVET)	PMA dopo DTC	PMA dopo DTC + GnRHa
I e II stadio donna età < 35 aa	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	INAPPROPRIATO	INAPPROPRIATO	DISACCORDO	INCERTO	INAPPROPRIATO
I e II stadio donna età > 35 aa	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	INAPPROPRIATO	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	INCERTO	INAPPROPRIATO

## CASO 2

Coppia infertile da > 2 anni, con sospetto di endometrioma dove alla laparoscopia si è riscontrato endometriosi III o IV stadio con tube pervie o almeno una pervia

	Non tratt.	Chirurgia conservativa	Chirurgia conservativa + GnRHa per 3 mesi	GnRHA per 3 mesi	PMA (insem. o FIVET)	PMA dopo Chirurgia conservativa	PMA dopo Chirurgia conservativa + GnRHa
III e IV stadio donna età < 35 aa	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	INCERTO	INAPPROPRIATO	INAPPROPRIATO	DISACCORDO	DISACCORDO
III e IV stadio donna età > 35 aa	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	INCERTO	INAPPROPRIATO	INAPPROPRIATO	DISACCORDO	APPROPRIATO

## CASO 3

Coppia infertile da > 2 anni, con sospetta endometriosi ecografica e clinica dove alla laparoscopia si riscontrano endometriosi III o IV stadio con sindrome aderenziale estesa e compromissione tubarica

	Non tratt.	Chirurgia conservativa	Chirurgia conservativa + GnRHa per 3 mesi	GnRHA per 3 mesi	PMA (FIVET)	PMA dopo Chirurgia conservativa	PMA dopo Chirurgia conservativa + GnRHa <sup>†</sup>
III e IV stadio donna età < 35 aa	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	DISACCORDO	APPROPRIATO	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	APPROPRIATO
III e IV stadio donna età > 35 aa	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	DISACCORDO	APPROPRIATO	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	APPROPRIATO

\* risolvere l'idro-sactopiosalpinge prima della PMA

## CASO 4

Coppia infertile da &gt; 2 anni, con recidiva di endometrioma ovarico ed almeno una tuba pervia

	Non tratt.	Chirurgia conservativa	Chirurgia conservativa + GnRHa per 3 mesi	GnRHa per 3 mesi	PMA (insem. o FIVET)	PMA dopo Chirurgia conservativa + GnRHa	PMA dopo Chirurgia conservativa + GnRHa
donna età < 35 aa	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	DISACCORDO	INAPPROPRIATO	INCERTO	APPROPRIATO	APPROPRIATO
donna età > 35 aa	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	DISACCORDO	INAPPROPRIATO	INCERTO	APPROPRIATO	APPROPRIATO
donna età < 35 aa con sindrome aderenziale estesa	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	DISACCORDO	INAPPROPRIATO	INCERTO	APPROPRIATO	APPROPRIATO
donna età > 35 aa con sindrome aderenziale estesa	INAPPROPRIATO	APPROPRIATO	DISACCORDO	INAPPROPRIATO	INCERTO	APPROPRIATO	APPROPRIATO

## CASO 5

Coppia infertile da &gt; 2 anni plurifallimentare (dopo 3 cicli insem + 2 FIVET) operata precedentemente di endometriosi con piccola recidiva di endometriosi

	Non tratt.	Chirurgia conservativa	Chirurgia conservativa + GnRHa per 3 mesi	GnRHa per 3 mesi	PMA (insem. o FIVET)	PMA dopo Chirurgia conservativa	PMA dopo Chirurgia conservativa + GnRHa	ICSI	OVOD
donna età < 35 aa	DISACCORDO	DISACCORDO	INCERTO	INAPPROPRIATO	DISACCORDO	DISACCORDO	INCERTO	APPROPRIATO	APPROPRIATO
donna età > 35 aa	DISACCORDO	DISACCORDO	INCERTO	INAPPROPRIATO	DISACCORDO	DISACCORDO	INCERTO	APPROPRIATO	APPROPRIATO
donna età < 35 aa con sindrome aderenziale estesa	DISACCORDO	DISACCORDO	INCERTO	INAPPROPRIATO	DISACCORDO	DISACCORDO	INCERTO	APPROPRIATO	APPROPRIATO
donna età > 35 aa con sindrome aderenziale estesa	DISACCORDO	DISACCORDO	INCERTO	INAPPROPRIATO	DISACCORDO	DISACCORDO	INCERTO	APPROPRIATO	APPROPRIATO

Per ogni scenario ogni panelist ha espresso un giudizio su una scala da 1 a 9, ove 1= sicuramente inappropriato, 9= sicuramente appropriato, 5= incerto. Valori intermedi corrispondono a differenti modulazioni rispettivamente del giudizio di inappropriatazza, di incertezza e di appropriatezza.

Nel valutare ogni singola indicazione, ogni membro del panel ha fatto riferimento sia alla propria esperienza e giudizio clinico, sia alle evidenze scientifiche disponibili.

Sono stati giudicati "in accordo" gli scenari in cui tutti giudizi cadevano in una qualunque delle tre "regioni" (tra 1 e 3= inappropriato; tra

4 e 6= incerto; tra 7 e 9= appropriato) nelle quali la scala era suddivisa. In questo modo gli scenari sono stati classificati in tre gruppi a seconda che l'accordo si fosse verificato su di una indicazione giudicata appropriata (tutti i giudizi sono compresi nel range 7-9); inappropriata (tutti i giudizi sono compresi nel range 1-3) oppure incerta (tutti i giudizi sono compresi nel range 4-6). Negli altri casi sono stati giudicati in disaccordo.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 1984; 6: 167.
- <sup>2</sup> Houston DE, Noller KL, Melton LJ III, et al. The epidemiology of pelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 787.
- <sup>3</sup> Gruppo Italiano per lo studio dell'endometriosis. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994; 9: 1158.
- <sup>4</sup> Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, et al. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38: 667.
- <sup>5</sup> Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6: 544.
- <sup>6</sup> Aimakhu VE, Osumkoya BO. Endometriosis externa in Ibadan, Nigeria. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 489.
- <sup>7</sup> Kleppinger RK. One thousand laparoscopies at a community hospital. *J Reprod Med* 1974; 13: 13.
- <sup>8</sup> Falls R, Roseblum G. Endometriosis: a study of 260 private hospital cases. *Am J Obstet Gynecol* 1940; 39: 964.
- <sup>9</sup> Ranney B. Endometriosis III. Complete operations: reasons, sequelae, treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 1137.
- <sup>10</sup> Jenkins S, Olive DL, Hancy AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 335.
- <sup>11</sup> Mangtani P, Booth M. Epidemiology of endometriosis. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47: 84.
- <sup>12</sup> Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *J Am Med Assoc* 1986; 255: 1904.
- <sup>13</sup> Parazzini F, Ferraroni M, Fedele L, et al. Pelvic endometriosis: reproductive and menstrual risk factors at different stages in Lombardy, northern Italy. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 61.
- <sup>14</sup> Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, et al. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 267.
- <sup>15</sup> Sampson JA. The development of the implantation theory for the origin of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1940; 40: 549.
- <sup>16</sup> Sangi-Haghpeykar H, Poindexter III A. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 983.
- <sup>17</sup> Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *Br Med J* 1993; 306: 182.
- <sup>18</sup> Royal College of General Practitioners. Oral Contraceptives and Health: An Interim Report from the Oral Contraceptive Study of the Royal College of General Practitioner. London: Pitman Medical Publishing. 1974: 62.
- <sup>19</sup> Walnut Creek Contraceptive Drug Study. A Prospective Study of the Side Effects of Oral Contraceptive's. Bethesda, MD: National Institute of Health, 1981; 3: 169.
- <sup>20</sup> Parazzini F, Ferraroni M, Bocciolone L, et al. Contraceptive methods and risk of pelvic endometriosis. *Contraception* 1994; 49: 47.
- <sup>21</sup> Nisolle-Pochet M, Casanas-Roux E, Donnez J. Histologic study of ovarian endometriosis after hormonal therapy. *Fertil Steril* 1988; 49: 423.
- <sup>22</sup> Simpson JL, Elias S, Malinak LR, et al. Heritable aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 327.
- <sup>23</sup> Lamh K, Hoffmann RG, Nichols TR. Family trait analysis: a case-control study of 43 women with endometriosis and their best friends. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 596.
- <sup>24</sup> Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 560.
- <sup>25</sup> Moen ME. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 59.
- <sup>26</sup> Malinak LR, Buttram VC, Elias S, et al. Heritable aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 332.
- <sup>27</sup> Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, et al. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod* 1994; 9: 1001.
- <sup>28</sup> Ledger WL. Endometriosis and infertility: an integrated approach. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 64: 33-40, 1999.
- <sup>29</sup> Tokushige M, Suginami H, Taniguchi F, Kitaoka Y. Laparoscopic surgery for endometriosis: a long-term follow-up. *J Obstet Gynaecol Res* 2000 Dec; 26(6): 409-16. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3 (4, Supplement): 44.
- <sup>30</sup> Ruhlmann C, Vetrano R, Bernaldo DG, Basso F, Rolla E, Delger R. Comparison of Laparoscopic versus Conventional Treatment of Ovarian Endometrioma. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3 (4, Supplement): 44.
- <sup>31</sup> Marcoux S, Maheux R, Berube S, et al. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-222.
- <sup>32</sup> Adamson GD. Treatment of endometriosis associated infertility. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15 (3): 263-71.
- <sup>33</sup> Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, Vignali M. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16 (11): 2399-402.
- <sup>34</sup> Lu PY, Ory SJ. Endometriosis: current management. *Mayo Clin Proc* 1995; 70 (5): 453-463.

- <sup>35</sup> Tokushige M, Suginami H, Taniguchi F, Kitaoka Y. Laparoscopic surgery for endometriosis: a long-term follow-up. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26(6): 409-416.
- <sup>36</sup> Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerkhove P. Ovulation suppression vs. placebo in the treatment of endometriosis (Cochrane Review); in *The Cochrane Library* 1999, Issue 3. Oxford. Update Software.
- <sup>37</sup> Rana N, Thomas S, Rotman C, Dmowski WP. Decrease in the size of ovarian endometriomas during ovarian suppression in stage IV endometriosis. Role of preoperative medical treatment. *J Reprod Med* 1996; 41 (6): 384-392.
- <sup>38</sup> Gruppo Italiano di Studio sull'Endometriosi (GISE). Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14 (5): 1332-1334.
- <sup>39</sup> Karabacak O, Kambic R, Gursoy R, Ozeren S. Does ovulation induction affect the pregnancy rate after laparoscopic treatment of endometriosis? *Int J Fertil Womens Med*, 1999, 44: 38-42.
- <sup>40</sup> Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1865-1872.
- <sup>41</sup> Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 780-786.
- <sup>42</sup> Tummon IS, Asher LJ, Martin JSB, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 8-12.
- <sup>43</sup> Singh M, Goldberg J, Falcone T, Nelson D, Pasqualotto E, Attaran M, Agarwal A. Superovulation and intrauterine insemination in cases of treated mild pelvic disease. *J Assist Reprod Genet* 2001, 18 (1): 26-29.
- <sup>44</sup> el Amrani R, Henry-Suchet J, Cornier E, Sarjdine K, Mayenga JM, Loysel T, Belaisch-Allart. Comparison of 2 therapeutic strategies in severe endometriosis, in young women consulting for sterility or pain. II. In the case of infertility, value of ovarian stimulation with intrauterine insemination after surgery. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29 (3): 192-199.
- <sup>45</sup> Van Voorhis BJ, Sparks AE, Allen BD, Stovall DW, Syrop CH, Chapler FK. Cost-effectiveness of infertility treatments: a cohort study. *Fertil Steril* 1997; 67 (5): 830-836.
- <sup>46</sup> Olivennes F, Feldberg D, Liu HC, Cohen J, Moy F, Rosenwaks Z. Endometriosis: a stage by stage analysis: the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64 (2): 392-398.
- <sup>47</sup> Meden-Vrtovec H, Tomazevic T, Verdenik I. Infertility treatment by in vitro fertilization in patients with minimal or mild endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 27 (3-4): 191-193.
- <sup>48</sup> Pal L, Shifren JL, Isaacson KB, Chang Y, Leykin L, Toth TL. Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15 (1): 27-31.
- <sup>49</sup> Landazabal A, Diaz I, Valbuena D, et al. Endometriosis and in-vitro fertilization: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1999; 14 (Abstract Book 1): 181-182.
- <sup>50</sup> Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402-1406.
- <sup>51</sup> Huang HY, Lee CL, Lai YM, Chang MY, Chang SY, Soong YK. The outcome of invitro fertilization and embryo transfer therapy in women with endometriosis failing to conceive after laparoscopic conservative surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4 (3): 299-303.
- <sup>52</sup> Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y, Tanaka T. Benefit of in vitro fertilization treatment for endometriosis associated infertility. *Fertil Steril* 1996; 66 (6): 974-979.
- <sup>53</sup> Campbell JS, Pasta DJ, Adamson GD. Preliminary meta-analysis comparing in vitro fertilization with surgical treatment for moderate and severe endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 2 (4, Supplement): 6-7.
- <sup>54</sup> Bukulmez O, Yarali H, Gurgan T. The presence and extent of endometriosis do not effect clinical pregnancy and implantation rates in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96 (1): 102-107.
- <sup>55</sup> Minguez Y, Rubio C, Bernal A, Gaitan P, Remohi J, Simon C, Pellicer A. The impact of endometriosis in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection because of male infertility. *Hum Reprod* 1997; 12 (10): 2282-2285.
- <sup>56</sup> Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin. *Fertil Steril* 2001 Oct; 76 (4): 662-5.
- <sup>57</sup> Canis M, Poutly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod* 2001; 16 (12): 2583-2586.
- <sup>58</sup> Arici A, Oral E, Bukulmez O, Duleba A, Olive DL, Jones EE. The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale university in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996; 65 (3): 603-607.
- <sup>59</sup> Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control. *Fertil Steril* 2000; 74 (1): 31-34.
- <sup>60</sup> Matorras R, Rodriguez F, Gutierrez de Teran G, Pijoan JJ, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 1998; 77(1): 101-5.
- <sup>61</sup> Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram VC Jr, Canis M, Malinak LR, Schenken RS. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67 (5): 822-829.
- <sup>62</sup> Rinesi L, Morente C, Botti G, Miecchi H, Figueroa Casas PR, Tozzini R. Results of assisted reproductive technologies in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77 (1): 190-192.
- <sup>63</sup> USA results 1998, *Fertil Steril* 2002 Assisted reproductive technology in the United States: 1998 results generated



from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2002; 77 (1): 18-31.

<sup>44</sup> Younis JS, Ezra Y, Laufer N, Ohel G. Late manifestation of pelvic abscess following oocyte retrieval, for in vitro fertilization, in patients with severe endometriosis and ovarian endometriomata. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14 (6): 343-346.

<sup>45</sup> Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1996; 65 (4): 791-795.

<sup>46</sup> Yanushpolsky EH, Best CL, Jackson KV, Clarke RN, Barbieri RL, Hornstein MD. Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective, case-controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15 (4): 193-197.

<sup>47</sup> Suwajanakorn S, Suwajanakorn S, Pruksananonda K, Sereepapong W, Ahnonkitpanit V, Chompurat D, Boonkasemsanti W, Virutamasen P. Effects of contaminated endometriotic contents on quality of oocytes. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 Suppl 1: 371-6.

<sup>48</sup> Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod* 2001; 16 (12): 2583-2586.

<sup>49</sup> Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001; 76 (4): 662-665.

<sup>50</sup> Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57 (3): 597-600.

<sup>51</sup> Kim CH, Cho YK, Mok JE. Simplified ultralong protocol of gonadotropin-releasing hormone agonist for ovulation induction with intrauterine insemination in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1996; 11 (2): 398-402.

<sup>52</sup> Dicker D, Goldman GA, Ashkenazi J, Feldberg D, Voliovitz I, Goldman JA. The value of pre-treatment with gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogue in IVF-ET therapy of severe endometriosis. *Hum Reprod* 1990; 5 (4): 418-420.

<sup>53</sup> Marcus SF, Edwards RG. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 (3): 812-817.

<sup>54</sup> Chedid S, Camus M, Smitz J, Van Steirteghem AC, Devroey P. Comparison among different ovarian stimulation regimens for assisted procreation procedures in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1995; 10 (9): 2406-2411.

<sup>55</sup> Minguez Y, Rubio C, Bernal A, Gaitan P, Remohi J, Simon C, Pellicer A. The impact of endometriosis in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection because of male infertility. *Hum Reprod* 1997; 12 (10): 2282-2285.

<sup>56</sup> Norenstedt SN, Linderth-Nagy C, Bergendal A, Sjoblom P, Bergqvist A. Reduced developmental potential in oocytes from women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18 (12): 644-649.

<sup>57</sup> Bukulmez O, Yarali H, Gurgan T. The presence and extent of endometriosis do not effect clinical pregnancy and implantation rates in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96 (1): 102-107.

<sup>58</sup> Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 73 (2): 344-350.

<sup>59</sup> Hock DL, Sharafi K, Dagostino L, Kemmann E, Seifer DB. Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. *J Reprod Med* 2001; 46 (1): 7-10.

<sup>60</sup> Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J, Gramsbergen J, Barlow D, Kennedy S. Ovarian response to repeated controlled stimulation in in-vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2000; 15 (1): 72-75.

<sup>61</sup> Huang HY, Lee CL, Lai YM, Chang MY, Chang SY, Soong YK. The outcome of in vitro fertilization and embryo transfer therapy in women with endometriosis failing to conceive after laparoscopic conservative surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4 (3): 299-303.

<sup>62</sup> Akman MA, Erden HB, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001; 16 (5): 868-870.

<sup>63</sup> Dirnfeld M, Fruchter O, Yshai D, Lissak A, Ahdut A, Abramovici H. Cessation of gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRH-a) upon down-regulation versus conventional long GnRH-a protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 72 (3): 406-411.

<sup>64</sup> Rombauts L, Suikkari AM, MacLachlan V, Trounson AO, Healy DL. Recruitment of follicles by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle. *Fertil Steril* 1998; 69 (4): 665-669.

<sup>65</sup> Suikkari A, MacLachlan V, Koistinen R, Seppala M, Healy D. Double-blind placebo controlled study: human biosynthetic growth hormone for assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 1996; 65 (4): 800-805.

<sup>66</sup> Remohi J, Vidal A, Pellicer A. Oocyte donation in low responders to conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993; 59 (6): 1208-1215.

<sup>67</sup> Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9 (4): 725-729.

<sup>68</sup> Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000; 74 (1): 31-34.

**Lecture consigliate**

<sup>89</sup> Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.  
Clinical Green Top Guidelines The Investigation and Management of Endometriosis.

<sup>90</sup> Gruppo Italiano di Studio sull'Endometriosi (GISE).  
Linee guida per il trattamento della malattia endometriosa pelvica. Maggio 2002