

Riproduzione medica assistita ed endometriosi

11

G. Scarselli, F. Rizzello, G. Bracco, M. E. Coccia

INTRODUZIONE

Malgrado tutte le indagini svolte sull'endometriosi, non disponiamo ancora di un preciso quadro epidemiologico di tale patologia. Le differenze nella prevalenza della malattia raggiungono le 30–40 volte nei vari studi, mentre nessun dato è disponibile sulla incidenza della malattia in un dato periodo¹⁻⁷. La necessità di ricorrere a procedure invasive per la diagnosi di endometriosi, rende particolarmente difficoltose le indagini epidemiologiche su campioni rappresentativi della popolazione generale. Le diverse indicazioni all'intervento chirurgico, la diversa attenzione posta dai chirurghi nell'identificare le lesioni, i meccanismi di selezione che portano le pazienti con sospetta endometriosi a rivolgersi a centri specializzati, rendono complesso il paragone tra le stime di prevalenza di cui disponiamo.

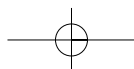
In letteratura il riscontro di endometriosi nelle donne infertili è stimato pari al 4.5–33%⁸. Per quanto riguarda la situazione italiana, uno studio epidemiologico da parte del Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi (GISE) ha esaminato la diversa prevalenza della malattia in relazione all'indicazione all'intervento. La prevalenza di endometriosi pelvica del 12% in donne sottoposte a chirurgia per fibromi, può essere considerata una stima ragionevole della frequenza della malattia³. Le donne sottoposte ad intervento per sterilità presentavano endo-

metriosi nel 30% dei casi (limiti di confidenza, LC, al 95%, 26–35), mentre quelle con dolore pelvico cronico, il 45% (LC al 95% 39–52). Nell'ambito delle donne con endometriosi e sterilità, il 51% erano allo stadio I, il 22% al II, il 20% al III ed il 7% al IV.

Non è ancora stata chiarita la correlazione eziopatogenetica tra endometriosi ed infertilità soprattutto nei primi stadi di malattia. Le aderenze, le occlusioni tubariche, il sovvertimento dell'anatomia pelvica, giocano un ruolo importante nel determinare la sterilità negli stadi III e IV. Numerose teorie hanno tentato di spiegare il meccanismo biologico di questa potenziale riduzione della fertilità tra cui: alterazioni dell'attività ovarica, del liquido peritoneale e anomalie immunologiche⁹.

Nelle pazienti infertili con endometriosi, desiderose di gravidanza, sono stati proposti negli anni, diversi approcci (terapia d'attesa, terapia medica, trattamento chirurgico o combinato medico-chirurgico, le tecniche di procreazione assistita).

Il 37.4% delle pazienti con endometriosi lieve ottiene la gravidanza attraverso l'expectant management post diagnosi. Tuttavia, la possibilità di successo scende al 3.1% nelle forme più severe di malattia. Il solo approccio medico si è dimostrato efficace in una percentuale di casi variabile dal 29.2% al 47.2%, in relazione al grado di severità dell'endometriosi, mentre l'ablazione chirurgica delle lesioni endometriosiche risulta in una



ENDOMETRIOSI: FISIOPATOLOGIA E CLINICA

pregnancy-rate del 41.3–51.8% in pazienti con endometriosi avanzata^{10,11}.

Le tecniche di riproduzione assistita costituiscono una valida opzione di trattamento nelle pazienti con endometriosi, anche nei casi in cui i suddetti approcci non abbiano fornito un esito favorevole. L'induzione della superovulazione, associata o meno ad inseminazione, migliora l'assetto endocrino, corregge le disfunzioni ovariche e facilita il trasporto degli spermatozoi. La FIVET, come noto, è una procedura più complessa in grado di correggere non solo le disfunzioni endocrino-ovulatorie ma anche anomalie del pick-up oocitario e del trasporto di gameti¹².

L'inseminazione è proponibile con successi favorevoli (15–37.4%) nei primi stadi di malattia in casi con almeno una tuba pervia, mentre la FIVET rappresenta sempre più la tecnica primaria negli stadi avanzati della malattia^{13,14}.

Da alcune evidenze degli studi in questi casi la superovulazione mediante gonadotropine associate ad IUI rappresenta un trattamento migliore rispetto alla IUI senza trattamento (RCOG), rimanendo una ragionevole opzione terapeutica in questi gruppi prima di procedere a FIVET.

La questione su un'eventuale influenza dell'endometriosi sull'outcome della FIVET non è ancora del tutto risolta, dal momento che alcuni autori sostengono un'associazione negativa mentre altri non hanno evidenziato alcuna associazione. Esistono alcune evidenze scientifiche di non dipendenza dei risultati FIVET dallo stadio della malattia. Questo suggerisce che la FIVET riesce a compensare il minore potenziale biologico degli ovociti associato all'endometriosi severa. Recentemente due metanalisi di studi pubblicati sull'esito della FIVET, hanno mostrato una percentuale di gravidanza significativamente più bassa nel gruppo affetto da endometriosi^{15–18}.

La presenza e la severità dell'endometriosi non sembrano influenzare la percentuale di impianto e di gravidanze cliniche nelle pazienti che si sottopongono a ICSI¹⁹. Si ritiene pertanto

che la presenza di endometriosi in pazienti che si sottopongono ad ICSI per causa maschile non abbia un effetto negativo sulle percentuali di fecondazione, gravidanza ed impianto nonostante il ridotto numero di ovociti recuperati da queste pazienti²⁰.

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^{21,22}. La FIVET con o senza ICSI offre una percentuale di gravidanza (take home baby per pick-up) del 29.1%, dai dati desunti dal registro USA del 1998²³.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'outcome del ciclo FIVET e/o ICSI in pazienti affette da endometriosi confrontandole, inoltre, con un gruppo di controllo caratterizzato dalle pazienti sottoposte a FIVET/ICSI per fattore tubarico. Per individuare un possibile effetto dell'endometriosi in relazione alla severità della malattia, sia le FIVET che le ICSI sono state studiate in base allo stadio al momento della diagnosi. Abbiamo osservato, inoltre, le possibili implicazioni della presenza di lesioni endometrioidiche residue sulla FIVET.

MATERIALI E METODI

Abbiamo valutato retrospettivamente 227 casi di pazienti infertili, con storia di endometriosi pelvica, sottoposte a tecniche di riproduzione assistita presso il Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana dell'Università di Firenze nel periodo compreso tra gennaio 1993 ed ottobre del 2003.

Nell'ambito del campione selezionato, la maggior parte aveva eseguito una FIVET (n. pazienti 188, pari all'82.8%), 22 (9.7%) erano state sottoposte ad ICSI, 9 (4.0%) ad una FIVET-ICSI, 8 pazienti (3.5%) avevano eseguito tecniche diverse (TET, MESA). La stadiazione dell'endometriosi è stata eseguita, sulla base delle relazioni chirurgiche, seguendo i criteri della r-ASRM (revised-American Society for

Reproductive Medicine). Gli stadi I e II sono stati rapportati al III-IV. Le caratteristiche delle pazienti sono illustrate in Tabella 1.

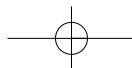
La maggior parte delle pazienti sottoposte ad ICSI (17/22, 77.2%) aveva come fattore di sterilità, oltre che l'endometriosi anche quello maschile, mentre 4 pazienti (4/22, 18.2%) erano poor-responder e una paziente si è sottoposta ad ICSI dopo fallimento da 2 cicli FIVET.

Tutte le pazienti avevano subito un intervento per endometriosi (n. 225, 99.1%), ad eccezione di due (0.9%) nelle quali la diagnosi di endometriosi era stata eseguita nel corso dei monitoraggi ecografici durante la stimolazione ovarica, poi confermata dall'esame del liquido cistico aspirato. L'approccio chirurgico di scelta è stato quello laparoscopico operativo in 123 (54.7%) casi e diagnostico in 52 (23.1%). La chirurgia laparotomica ha riguardato solo 50 pazienti (22.1%). Le pazienti con endometriosi minima e lieve sono state trattate chirurgicamente nella metà dei casi (Tabella 2).

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'outcome di cicli di FIVET e ICSI nelle pazienti con storia di endometriosi ed infertilità. Abbiamo analizzato i cicli effettuati in queste donne in relazione alla severità della malattia, alla presenza o meno di recidiva di malattia. I cicli FIVET effettuati nelle donne con diagnosi di endometriosi, sono stati analiticamente esaminati in rapporto a quelli eseguiti in un gruppo di controllo di donne con fattore tubarico di infertilità omogeneo; infatti le pazienti prese in considerazione rispondevano ai seguenti requisiti in entrambi i gruppi: età ≤ 35 anni; assenza di patologie o malformazioni uterine e/o ovariche, disordini dell'ovulazione, endocrinopatie, patologie autoimmuni e spermogramma del partner nella norma in accordo ai criteri del WHO. Successivamente abbiamo preso in esame le sole pazienti con diagnosi di endometriosi al III e IV stadio ed analizzato i risultati in relazione alla presenza o meno di endometrioma al momento della FIVET. Per valutare, inoltre, l'impatto

Tabella 1 Caratteristiche cliniche delle pazienti operate di endometriosi

	<i>Totale pazienti con endometriosi</i>		<i>FIVET</i>	<i>ICSI</i>	<i>FIVET-ICSI</i>	<i>Altre</i>
Num. tot	227	100%	188	22	9	8
Stadio I	62	27.3%	83	4	6	6
Stadio II	37	16.3%				
Stadio III	40	17.6%	105	18	3	2
Stadio IV	88	38.8%				
Età media (aa)		33.4 \pm 3.8	33.4 \pm 3.9	33.4 \pm 3.0	34.1 \pm 3.4	32.0 \pm 4.0
Sterilità primaria (num.)	192	84.6%	157	22	7	6
Sterilità secondaria (num.)	35	15.4%	32	0	2	1
Anni di sterilità (media)		4.4 \pm 2.9	4.5 \pm 2.9	3.5 \pm 3.4	4.5 \pm 3.5	5.2 \pm 3.6
Tempo trascorso dall'ultimo trattamento medico-chirurgico (anni)	2.5 \pm 2.7		2.4 \pm 2.6	3.6 \pm 3.4	2.8 \pm 2.6	1.4 \pm 2.0



ENDOMETRIOSI: FISIOPATOLOGIA E CLINICA

dell'endometriosi sui cicli ICSI, abbiamo valutato i risultati ottenuti con tale tecnica nelle pazienti con endometriosi in relazione allo stadio.

I cicli ICSI sono stati studiati solo in base allo stadio della malattia endometriosa. Abbiamo analizzato i seguenti parametri: unità di FSH-LH utilizzate per la stimolazione ovarica; giorni di stimolazione; 17β estradiolo; follicoli osservati ecograficamente il giorno in cui è stata indotta l'ovulazione; ovociti recuperati durante il pick-up; ovociti inseminati e fertilizzati; embrioni ottenuti e trasferiti; fertilization rate, embrioni trasferiti; gravidanze. Le gravidanze sono state valutate in termini di pregnancy-rate assoluta (positività ematica per le β -hCG) e clinica (evidenziazione di una camera gestazionale embrionata).

Le analisi statistiche sono state eseguite usando il software SPSS versione 10.1.0, $p < 0.5$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

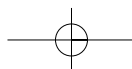
Nelle 227 pazienti infertili con diagnosi di endometriosi studiate, sono state osservate gravidanze 41 gravidanze (18.1%), di cui 22 nei casi di endometriosi minima-lieve (22/99, 22.2%), 19 negli stadi più severi (19/128, 14.8%). La più alta percentuale di gravidanze è stata registrata tra le donne sottoposte a FIVET (35/188, 18.6%), rispetto alle pazienti sottoposte ad altre tecniche (ICSI 18.2%; FIVET-ICSI 11.1%; MESA, TESA 12.5%). Gli stadi più lievi di malattia, hanno raggiunto pregnancy-rate più elevate (Tabella 3).

Tabella 2 Cicli FIVET ed ICSI effettuati nelle pazienti operate di endometriosi

						<i>FIVET</i>	<i>ICSI</i>	<i>FIVET-ICSI</i>	<i>Altre</i>
						186	22	9	8
Laparoscopia operativa	123	54.7%	Stadi I-II	47	38.2%	38	3	3	3
			Stadi III-IV	76	61.8%	57	15	3	1
Laparoscopia diagnostica	52	23.1%	Stadi I-II	49	94.2%	43	1	2	3
			Stadi III-IV	3	5.8%	3	0	0	0
Laparotomia	50	22.2%	Stadi I-II	2	4.0%	1	0	1	0
			Stadi III-IV	48	96.0%	44	3	0	1
Operate per endometriosi	225	100%	Stadi I-II	98	43.6%	82	4	6	6
			Stadi III-IV	127	56.4%	104	18	3	2

Tabella 3 Pregnancy-rate nelle pazienti con endometriosi

	<i>Totale gravidanze</i>		<i>FIVET</i>	<i>ICSI</i>	<i>FIVET-ICSI</i>	<i>Altre</i>
Num. tot	41/227	18.1%	35/188 (18.6%)	4/22 (18.2%)	1/9 (11.1%)	1/8 (12.5%)
Stadio I	22/99	22.2%	19/83 (22.9%)	1/4 (25.0%)	1/6 (16.7%)	1/6 (16.7%)
Stadio II						
Stadio III	19/128	14.8%	16/105 (15.2%)	3/18 (16.7%)	0/3	0/2
Stadio IV						



Abbiamo inoltre analizzato cicli FIVET ed ICSI eseguiti in 85 pazienti infertili sottoposte precedentemente a intervento chirurgico per endometriosi, omogenee (per età \leq ai 35 anni, partner maschile con parametri seminali di normalità, ovaie entrambe presenti) rispetto ad un gruppo di 64 pazienti con sterilità per fattore tubarico. Un ulteriore confronto è stato fatto in base allo stadio ed alla severità della malattia (39 con stadio I-II vs 46 III-IV). I risultati sono riportati nella seguente Tabella 4.

Delle 36 (24.2%) pazienti cui è stato osservato un innalzamento delle β -hCG, in 32 (21.5%) la gravidanza è stata poi, confermata ecograficamente.

L'età media delle donne con endometriosi che hanno eseguito cicli FIVET nel nostro centro è stata di 31.41 ± 2.75 anni con una durata della sterilità media di 4.34 ± 2.59 anni. Il gruppo di controllo comprendeva 64 donne di età media 30.81 ± 3.19 anni, con un periodo medio di sterilità di 3.46 ± 2.82 anni. Mentre non vi era alcuna differenza significativa nell'età media delle pazienti tra i gruppi, le pazienti con endometriosi ai primi stadi di malattia risultavano sterili per un periodo significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo. Nel gruppo di controllo, in un numero significativo di casi, la sterilità era di tipo secondario, mentre la maggior parte delle donne con endometriosi non avevano mai avuto gravidanze. Non vi era alcuna differenza significativa nel numero di unità di FSH/LH impiegate o nella durata del periodo di stimolazione, pur osservandosi un trend di durata per periodi più lunghi e con una maggior quantità di gonadotropine per le pazienti con endometriosi, agli stadi più severi. E' stata osservata una risposta ovarica migliore nel gruppo di controllo rispetto al gruppo con endometriosi agli stadi III-IV. Gli ovociti prelevati e fertilizzati, così come gli embrioni ottenuti e trasferiti, sono risultati significativamente più numerosi nei cicli effettuati nelle pazienti con sterilità di tipo tubarico rispetto alle donne con endometriosi, differenza

accentuata dalla severità di malattia. Non abbiamo evidenziato alcuna differenza significativa in termini di fertilization rate tra i gruppi studiati, pur emergendo una percentuale superiore di ovociti fertilizzati nelle pazienti con stadi più severi di endometriosi (69.0% vs 57.6% negli stadi più lievi di endometriosi e 64.6% nelle pazienti infertili per il solo fattore tubarico).

Considerando la pregnancy rate, tra le 64 pazienti con sterilità tubarica sottoposte a FIVET, 23 (35.9%) hanno ottenuto la gravidanza, e 14 (16.5%) gravidanze sono state registrate tra gli 85 cicli presi in esame nel gruppo endometriosi. In particolare solo 4 (8.6%) gravidanze sono state osservate nelle 46 donne con endometriosi agli stadi più severi di malattia, 10 (25.6%) nei casi di endometriosi minima-lieve. La pregnancy-rate è stata significativamente più alta nel gruppo di controllo se confrontato con tutte le pazienti con endometriosi, o con gli stadi più severi, rivelandosi invece non significativa la differenza con i primi stadi. Tali differenze si mantengono valutando solo le gravidanze ecograficamente confermate. Se il numero di gravidanze viene rapportato al numero di cicli esaminati in cui sia stato eseguito un transfer embrionario, la clinical pregnancy rate appare significativamente più elevata nel gruppo di controllo e negli stadi minimo-lieve dell'endometriosi quando rapportata a quella osservata negli stadi più severi: 19 (32.2%) vs 10 (31.3%) vs 3 (8.6%).

Tra le pazienti con diagnosi di endometriosi III-IV stadio, 16 (34.8%) presentavano una recidiva ecograficamente rilevata durante la FIVET, mentre le restanti 30 (65.2%) non presentavano malattia residua durante il ciclo effettuato. Il confronto tra i due gruppi di pazienti non ha evidenziato alcuna differenza significativa (Tabella 5).

La nostra valutazione sui cicli ICSI effettuati nelle pazienti con endometriosi, non ha evidenziato sostanziali differenze tra gli stadi I-II e III-IV, ad eccezione del maggior numero di unità di FSH utilizzate per stimolare le donne con

ENDOMETRIOSI: FISIOPATOLOGIA E CLINICA

Tabella 4 Risultati analitici cicli FIVET in pazienti con endometriosi vs fattore tubarico

	Fattore tubarico	Endometriosi	Endometriosi Stadi I-II	Endometriosi Stadi III-IV	p *	p **	p ***	p ****
Numero di pazienti	64	85	39	46	-	-	-	-
Età media (aa)	30.81 ± 3.19	31.41 ± 2.75	31.67 ± 2.82	31.20 ± 2.70	NS	NS	NS	NS
Anni di sterilità	3.46 ± 2.82	4.34 ± 2.59	4.87 ± 2.77	3.85 ± 2.37	< 0.05	< 0.05	NS	NS
Sterilità secondaria	41 (64.1%)	11 (12.9%)	10 (25.6%)	1 (2.2%)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.05
Sterilità primaria	23 (35.9%)	74 (87.1%)	29 (74.4%)	45 (97.8%)				
Giorni di hMG	12.13 ± 1.61	11.98 ± 1.74	11.98 ± 1.74	12.07 ± 1.90	NS	NS	NS	NS
Unità FSH	2788.89 ± 745.80	3258.01 ± 1428.10	3154.80 ± 1185.01	3346.2 ± 1615.14	NS	NS	NS	NS
Unità LH	1565.36 ± 893.20 (in 14 pazienti)	1604.52 ± 1147.09 (in 21 pazienti)	1755.45 ± 1431.26 (in 11 pazienti)	1438.5 ± 767.74 (in 10 pazienti)	NS	NS	NS	NS
Picco 17βestradiolo (pg/ml)	1515.49 ± 928.69	1296.20 ± 810.15	1457.60 ± 820.79	1119.69 ± 772.6	NS	NS	< 0.05	< 0.05
Follicoli totali	15.81 ± 6.48	12.48 ± 6.95	13.77 ± 6.02	11.36 ± 7.54	< 0.05	NS	< 0.05	NS
Follicoli ≥ 16 mm	4.08 ± 2.91	3.31 ± 2.56	3.59 ± 2.89	3.07 ± 2.23	NS	NS	NS	NS
Ovociti prelevati	11.48 ± 6.14	7.60 ± 5.48	8.79 ± 5.10	6.60 ± 5.65	< 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.05
Ovociti inseminati	9.78 ± 6.66	6.46 ± 5.68	7.67 ± 5.04	5.71 ± 6.02	< 0.05	NS	< 0.05	NS
Ovociti fertilizzati	6.9 ± 4.46	4.37 ± 4.11	4.81 ± 3.98	4.00 ± 4.24	< 0.001	< 0.05	< 0.001	NS
Fertilization rate	64.6%	65.2%	57.6%	69.0%	NS	NS	NS	NS
Embrioni ottenuti	5.27 ± 3.76	3.57 ± 3.46	3.84 ± 3.36	3.36 ± 3.35	< 0.05	< 0.05	< 0.05	NS
Embrioni trasferiti	3.32 ± 1.62	2.40 ± 1.62	2.58 ± 1.58	2.24 ± 1.65	< 0.05	< 0.05	< 0.05	NS
Gravidanze per embryo-transfer	23/59 (39.0%)	14/67 (20.9%)	10/32 (31.3%)	4/35 (11.4%)	< 0.05	NS	< 0.05	< 0.05
Gravidanze eco-rilevate per embryo-transfer	19/59 (32.2%)	13/67 (19.4%)	10/32 (31.3%)	3/35 (8.6%)	NS	NS	< 0.05	< 0.05

(Valori espressi come media ± DS; NS = non significativo); * Fattore tubarico vs Endometriosi ; ** Fattore tubarico vs Endometriosi stadi I-II; *** Fattore tubarico vs Endometriosi stadi III-IV; **** Endometriosi stadi III-IV vs Endometriosi stadi I-II

Tabella 5 Cicli effettuati in pazienti con endometrioma al momento della FIVET vs pazienti libere da recidiva

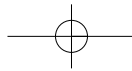
<i>Stadi III-IV</i>	<i>Endometriosi residua presente</i>	<i>Endometriosi residua assente</i>	<i>p</i>
Numero di pazienti	16	30	-
Età media (aa)	31.50 ± 2.61	31.03 ± 2.78	NS
Anni di sterilità	3.00 ± 1.46	4.33 ± 2.61	NS
Sterilità secondaria	1 (6.3%)	0	NS
Sterilità primaria	15 (93.8%)	29 (100.0%)	
Giorni di hMG	11.98 ± 1.74	11.83 ± 2.05	NS
Unità FSH	3670.31 ± 1575.71	3173.33 ± 1635.49	NS
Unità LH	2325.00 ± 530.33 (in 2 pazienti)	1216.87 ± 661.04 (in 8 pazienti)	NS
Picco 17β-estradiolo (pg/ml)	916.58 ± 464.63	1241.55 ± 898.46	NS
Follicoli totali	10.69 ± 6.87	11.72 ± 7.99	NS
Follicoli ≥ 16 mm	3.75 ± 2.49	2.69 ± 2.20	NS
Macrofollicoli	3.75 ± 2.4	2.69 ± 2.20	NS
Ovociti prelevati	6.75 ± 6.34	6.52 ± 5.34	NS
Ovociti inseminati	6.13 ± 6.25	5.00 ± 5.92	NS
Ovociti fertilizzati	3.94 ± 5.22	4.04 ± 3.67	NS
Fertilization rate	69.6%	68.5%	NS
Embrioni ottenuti	2.88 ± 3.07	3.62 ± 3.52	NS
Embrioni trasferiti	2.00 ± 1.71	2.38 ± 1.64	NS
Gravidanze ottenute per ciclo iniziato	2/16 (12.5%)	2/30 (6.7%)	NS
Gravidanze per embryo transfer	2/12 (16.7%)	2/23 (8.7%)	NS
Gravidanze eco-rilevate per ciclo iniziato	2/16 (12.5%)	1/30 (3.3%)	NS
Gravidanze eco-rilevate per embryo transfer	2/12 (16.7%)	1/23 (4.3%)	NS

endometriosi agli stadi più severi e del minor numero di ovociti inseminati in queste ultime.

DISCUSSIONE

Il nostro studio prende in esame tutti casi di pazienti infertili con endometriosi che si sono rivolte al nostro Dipartimento.

Esaminando i cicli FIVET del gruppo in studio è stata dimostrata una pregnancy-rate significativamente più bassa nelle pazienti con endometriosi di grado moderato-severo rispetto agli stadi I-II (8.6% vs 25.6%, $p < 0.05$) ed al gruppo di controllo (8.6% vs 35.9%, $p < 0.001$). Tali differenze si evidenziano, seppur meno



ENDOMETRIOSI: FISIOPATOLOGIA E CLINICA

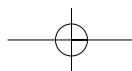
Tabella 6 Cicli ICSI in pazienti con endometriosi

<i>ICSI in pazienti con endometriosi</i>	<i>Stadi I-II</i>	<i>Stadi III-IV</i>	<i>p</i>
Numero di pazienti	10	21	-
Spermigramma irregolare	7/10 (70.0%)	15/21 (71.4%)	NS
Età media (aa)	33.20 ± 2.94	33.81 ± 3.16	NS
Anni di sterilità	4.00 ± 2.87	3.62 ± 3.64	NS
Sterilità secondaria	1 (10.0%)	1 (4.8%)	NS
Sterilità primaria	9 (90.9%)	20 (95.2%)	
Giorni di hMG	11.89 ± 1.90	12.55 ± 1.82	NS
Unità FSH	3307.50 ± 1139.87	4462.50 ± 1386.34	< 0.05
Unità LH	450.00 ± 270.42 (in 3 pazienti)	1132.50 ± 726.61 (in 6 pazienti)	NS
Picco 17β-estradiolo (pg/ml)	1767.67 ± 1599.55	802.00 ± 645.04	NS
Follicoli totali	13.80 ± 8.68	9.24 ± 7.12	NS
Macrofollicoli	4.50 ± 4.03	2.57 ± 2.75	NS
Ovociti prelevati	11.30 ± 8.89	5.00 ± 4.87	NS
Ovociti inseminati	7.38 ± 4.27	4.00 ± 4.11	< 0.05
Ovociti fertilizzati	3.20 ± 3.79	2.10 ± 2.05	NS
Fertilization rate	37.4%	64.1%	NS
Embrioni ottenuti	2.40 ± 2.12	1.86 ± 1.49	NS
Embrioni trasferiti	2.20 ± 1.69	1.71 ± 1.27	NS
Gravidanze ottenute	2 (20.0%)	3 (14.3%)	NS
Gravidanze per embryo transfer	2/7 (28.6%)	3/17 (17.6%)	NS
Gravidanze eco-rilevate per ciclo iniziato	1/10 (10.0%)	3/21 (14.3%)	NS
Gravidanze eco-rilevate per embryo-transfer	1/7 (14.3%)	3/17 (17.6%)	NS

accentuate valutando le gravidanze per embryo transfer. Anche il numero di ovociti prelevati e di embrioni disponibili per il transfer embrionario è risultato ridotto nelle pazienti con endometriosi, in diretta relazione con la gravità della malattia.

La fertilization rate è risultata maggiore, anche se non in maniera significativa, nelle donne con

endometriosi agli stadi più severi rispetto alle pazienti del gruppo di controllo e del gruppo con endometriosi agli stadi più lievi (rispettivamente 69%, 64.6%, 57.6%). Questo dato potrebbe essere spiegato dalla presenza di estese aderenze pelviche negli stadi più severi della malattia, che prevalgono rispetto alle lesioni costituita da



tessuto endometriale attivo. Pertanto la qualità ovocitaria, e quindi la fecondazione, potrebbe essere influenzata negativamente dalla componente secretoria delle lesioni endometriosiche. Questo risultato è in accordo a studi precedenti che avevano dimostrato un incremento nell'attività chemiotattica nel fluido peritoneale di pazienti con lesioni endometriosiche attive²⁴⁻²⁶.

La fecondazione degli ovociti prelevati nei vari gruppi non ha evidenziato differenze significative, portandoci a ritenere che le pazienti con endometriosi allo stadio III-IV, presentino ridotti tassi di gravidanza non tanto per una diminuita fecondazione ovocitaria quanto per un ridotto numero di ovociti raccolti.

Nel tempo sono stati condotti numerosi studi volti a dimostrare l'efficacia della FIVET nelle pazienti con endometriosi con dati contrastanti^{27,28}. Studi recenti hanno raggiunto i seguenti risultati: Evers sottolinea che non ci sarebbero effetti da parte della malattia sulla pregnancy-rate²⁹; Bergendal dimostra una riduzione nella risposta ovarica³⁰, nel numero di ovociti e nella fecondazione-rate, ma nessuna differenza nella pregnancy-rate rispetto alle altre indicazioni; una prevalenza ridotta di gravidanze è stata osservata da altri autori^{31,32}.

Riguardo agli effetti della severità dell'endometriosi sui cicli FIVET, era stata evidenziata una ridotta potenzialità di fecondazione negli ovociti di pazienti con endometriosi agli stadi III-IV rispetto agli stadi I-II¹⁶. Tuttavia questo non influenzava i risultati in termini di gravidanze ottenute, dal momento che vi erano sufficienti embrioni per il transfer, e la implantation-rate non risultava differente nei due gruppi. Gli studi effettuati da Azem e Chillick hanno dimostrato una riduzione significativa nella percentuale di gravidanze osservate negli stadi di endometriosi più severi rispetto a quelli più lievi^{31,33}.

In uno studio caso-controllo Hock dimostrava una riduzione nella riserva ovarica delle pazienti con endometriosi moderato-severa, con-

cludendo che vi è una riduzione progressiva nella riserva ovarica indipendentemente dall'età in donne con endometriosi severa³⁴. Era stato precedentemente affermato che le donne low-responder avessero valori FSH significativamente più elevati, anche se compresi nel normale range, rispetto ai controlli, indicando che valori di FSH normali non escludono la possibilità che la paziente sia una low-responder³⁵. Inoltre è stata segnalata una riduzione nel numero di follicoli e nell'attività vascolare ovarica, prima di ogni atto chirurgico nelle donne con endometriosi, suggerendo che la malattia possa danneggiare di per sé il parenchima ovarico³⁶. L'endometriosi invece non sembrerebbe alterare la recettività dell'utero al trasferimento di embrioni, come dimostrato dagli studi di Diaz³⁷.

Il nostro studio non ha evidenziato alcuna differenza significativa nei cicli FIVET effettuati tra le pazienti con recidiva di endometriosi ovarica durante la FIVET rispetto alle pazienti libere da malattia.

Vi sono pareri discordanti riguardo agli effetti del trattamento chirurgico delle recidive di endometriosi sui risultati della FIVET. Tinkanen e Kujansuu³⁸ evidenziarono come pazienti con endometrioma al momento della FIVET avessero un numero di embrioni disponibili per il transfer significativamente più elevato, rispetto alle donne operate e senza recidive, con una pregnancy rate del 38% nelle prime e del 22% nel secondo gruppo. Si può evincere che le pazienti prive di recidiva, potrebbero aver subito un tipo di chirurgia più estesa e radicale con una maggior riduzione della riserva ovarica³⁸. Il gruppo di Williams è giunto a conclusioni analoghe³⁹. Interessante a riguardo il lavoro di Pagidas e collaboratori che hanno studiato le FIVET eseguite nelle pazienti operate più volte per endometriosi. La pregnancy rate cumulativa dopo 9 mesi dall'intervento chirurgico era del 24.4%, rispetto al 33.4% dopo un ciclo di FIVET e 69.6% dopo due cicli⁴⁰.

Dai nostri dati, unitamente alla letteratura attualmente disponibile, possiamo concludere che

ENDOMETRIOSI: FISIOPATOLOGIA E CLINICA

se l'approccio chirurgico iniziale fallisce nel tentativo di ripristinare la fertilità, in pazienti con endometriosi moderato-severa, la FIVET rappresenta una valida alternativa, mentre il reintervento in pazienti asintomatiche offre pochi benefici. Se l'obiettivo primario è il trattamento dell'infertilità, la FIVET, senza alcun approccio chirurgico, rappresenta forse la migliore opzione nelle pazienti infertili con endometriosi moderato-severa.

La chirurgia radicale nei casi di endometriosi moderato-severa sembra ridurre la riserva ovarica, di conseguenza è raccomandabile, nelle pazienti operate, il dosaggio dell'FSH in terza giornata prima di decidere il protocollo per la stimolazione ovarica⁴¹. Le donne con riduzione della riserva ovarica possono infatti beneficiare di protocolli flare up di GnRH⁴², maggiori dosi di gonadotropine⁴³ e riduzioni nella dose di agonisti GnRH⁴⁴. Tali accorgimenti in realtà pur migliorando la risposta ovarica sono efficaci solo marginalmente nel miglioramento della pregnancy-rate⁴³.

Gli interventi chirurgici per endometriosi, sia in laparotomia che in laparoscopia, dovrebbero essere eseguiti da chirurghi con un approccio di miniinvasività, ridotta aggressività strumentale pur nella radicalità, per evitare un eccessivo traumatismo del tessuto ovarico. La chirurgia eccessivamente radicale, in previsione delle recidive, dovrebbe essere evitata nelle donne giovani con problemi di sterilità. Nei casi di endometriomi recidivanti, è preferibile posticipare il reintervento e ricorrere alla FIVET quanto più precocemente possibile. L'intervento radicale può sempre essere eseguito dopo la realizzazione del desiderio di maternità della paziente. Inoltre alle pazienti sterili con diagnosi di endometriosi avanzata, può essere proposta la FIVET come primo approccio, prima di ogni tentativo chirurgico⁴⁵.

L'ICSI rappresenta la metodica attualmente più utilizzata in caso di grava infertilità maschile. La malattia endometriosica influenzerebbe i risultati di tale tecnica per la riduzione del numero di ovociti. Tuttavia le indagini condotte

in merito non evidenziano differenze significative per quanto riguarda l'esito di questa tecnica in donne con e senza endometriosi. La nostra valutazione sui cicli ICSI effettuati concorda con i dati in letteratura secondo i quali l'estensione dell'endometriosi non influirebbe sui risultati di tale tecnica⁴⁶.

Bibliografia

1. Houston DE, Noller KL, Melton LJ III, et al. The epidemiology of pelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31:787
2. Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 1984;6:167
3. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994;9:1158-62
4. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982;38:667-72
5. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991;6:544-9
6. Aimakhu VE, Osunkoya BO. Endometriosis externa in Ibadan, Nigeria. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:489-93
7. Kleppinger RK. One thousand laparoscopies at a community hospital. *J Reprod Med* 1974;13:13-20
8. Pauerstein CJ. Clinical presentation and diagnosis. In: Schenken RS, ed. *Endometriosis. Contemporary Concepts in Clinical Management*. Philadelphia: JB Lippincott, 1989:127-144
9. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with surgical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:488-504
10. Adamson GD. Treatment of endometriosis-associated infertility. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:263-71

11. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217-22
12. Dmowski WP, Pry M, Ding J, Rana N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;78:750-6
13. Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, et al. Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and meta-analysis. *Fertil Steril* 1994;62:535-44
14. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, et al. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992;58:28-31
15. Olivennes F, Feldberg D, Liu HC, et al. Endometriosis: a stage by stage analysis: the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64:392-8
16. Pal L, Shifren JL, Isaacson KB, et al. Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:27-31
17. Landazábal A, Díaz I, Valbuena D, et al. Endometriosis and in-vitro fertilization: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1999;14(Abstract Book 1):181-2
18. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55
19. Bukulmez O, Yarali H, Gurgan T. The presence and extent of endometriosis do not affect clinical pregnancy and implantation rates in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:102-7
20. Minguez Y, Rubio C, Bernal A, et al. The impact of endometriosis in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection because of male infertility. *Hum Reprod* 1997;12:2282-5
21. Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:822-9
22. Rinesi L, Morente C, Botti G, et al. Results of assisted reproductive technologies in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:190-2
23. 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;77:18-31
24. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643-9
25. Lucena E, Cubillos J. Immune abnormalities in endometriosis compromising fertility in IVF-ET patients. *J Reprod Med* 1999;44:458-64
26. Lessey BA. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2000;73:1089-96
27. Jones HW Jr, Acosta AA, Andrews MC, et al. Three years of in vitro fertilization at Norfolk. *Fertil Steril* 1984;42:826-34
28. Wardle PG, Mitchell JD, McLaughlin EA, et al. Endometriosis and ovulatory disorders: reduced fertilization in vitro compared with tubal and unexplained infertility. *Lancet* 1985;2:236
29. Evers JLH. The role of surgery in the treatment of pelvic endometriosis in subfertile patients. *Middle East Fertil Soc J* 2001;4:19-21
30. Bergendal A, Naffah S, Nagy C, et al. Outcome of IVF in patients with endometriosis in comparison with tubal-factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:530-4
31. Azem F, Lessing JB, Geva E, et al. Patients with stages III and IV endometriosis have a poorer outcome of in vitro fertilization-embryo transfer than patients with tubal infertility. *Fertil Steril* 1999;72:1107-9
32. Garrido N, Navarro J, Remohi J, et al. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000;6:67-74

ENDOMETRIOSI: FISIOPATOLOGIA E CLINICA

33. Chillick CF, Acosta AA, Garcia JE, et al. The role of in vitro fertilization in infertile patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1985;44:56–61
34. Hock DL, Sharafi K, Dagostino L, et al. Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. *J Reprod Med* 2001;46:7–10
35. Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, et al. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 1998;70:671–5
36. Maneschi F, Marasa L, Incandela S, et al. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:388–93
37. Diaz I, Navarro J, Blasco L, et al. Impact of stage III–IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case–control. *Fertil Steril* 2000;74:31–4
38. Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:119–22
39. Williams CM, Ho Yuen B, Klein NA, et al. Ovarian endometriomas during IVF treatment: do they affect outcomes? *Fertil Steril* 1998;70:S19,0–49
40. 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;65:791–5
41. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:371–5
42. Karacan M, Erkan H, Karabulut O, et al. Clinical pregnancy rates in an IVF program. Use of the flare-up protocol after failure with long regimens of GnRH-a. *J Reprod Med* 2001;46:485–9
43. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1996;65:961–5
44. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, et al. Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1994;62:343–6
45. Trumbull KA, Dmowski WP. Endometriosis and infertility: the role of IVF. *Middle East Fertil Soc J* 1998;3:197–208
46. Bukulmez O, Yarali H, Gurgan T. The presence and extent of endometriosis do not affect clinical pregnancy and implantation rates in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:102–7