UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Endometriosi

Definition: condition in which endometrial-like cells appear and flourish in areas outside the uterine cavity

Robbins, Pathology, 7th Edition

1- pelvic pain

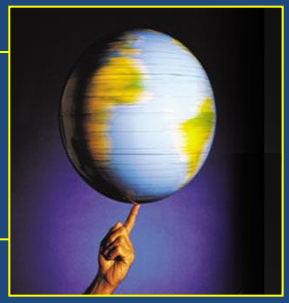
2- infertility

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Which is the real incidence of the disease? Why is it increasing?

**10% of women in fertil age are affected by endometriosis, therefore:**

*150- 200 milions of women in the world*



**But is this a real number or true only for the medicalized countries?**

*Which are the causes?*

1- delayed and reduced number of pregnancies in industrialized countries

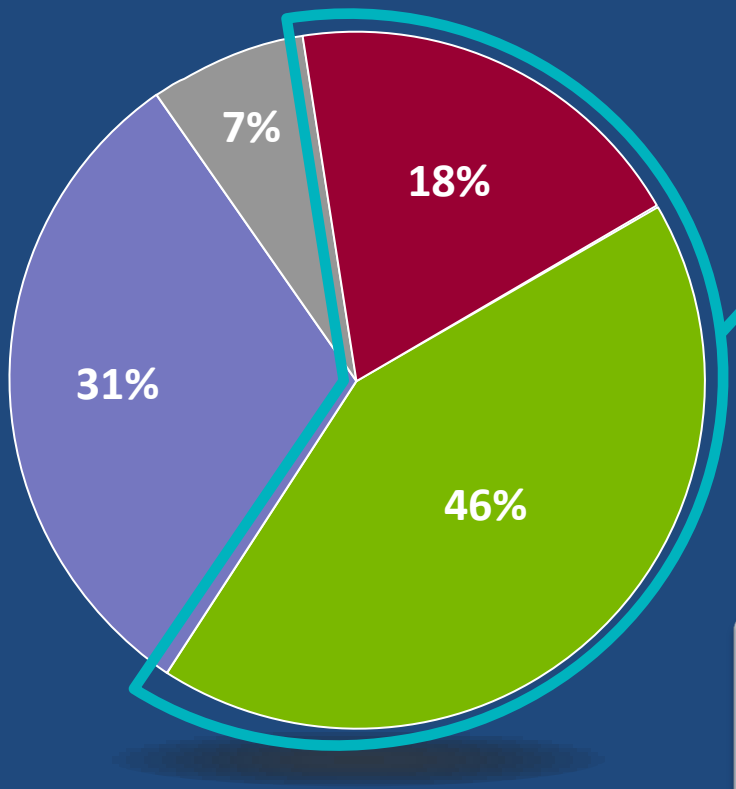
2- improved diagnosis

3- increased environmental contaminants

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Which is the real incidence of the disease? Why is it increasing?

## *Age at first consultation for symptoms*




**64% were <30 years**

- Age 10-19
- Age 20-29
- Age 30-39
- Age 40-49

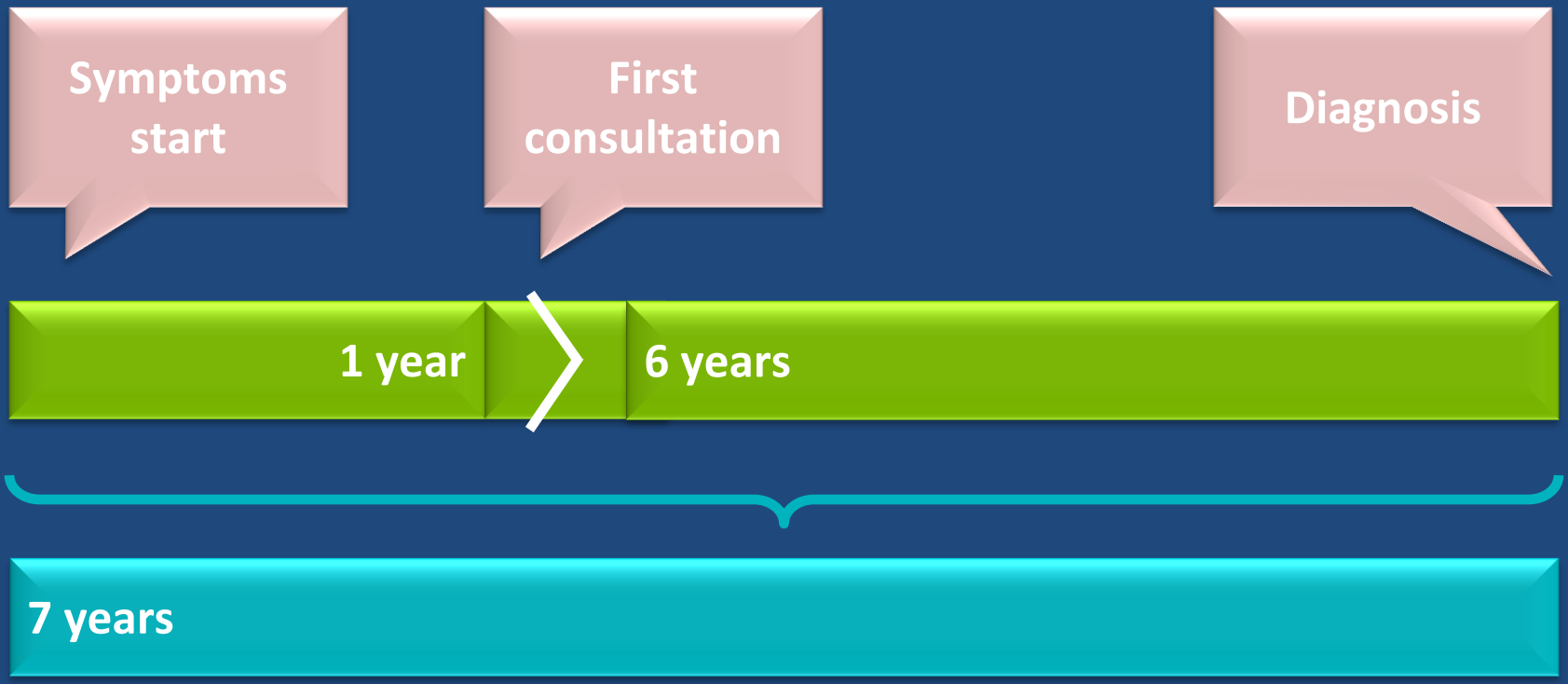
Endometriosis affects women during the prime years of their lives!

*Nnoaham KE et al, Fertil Steril 2011*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Which is the real incidence of the disease? Why is it increasing?

## *Average diagnostic delay*




*Nnoaham KE et al, Fertil Steril 2011*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Which are the risk factors?

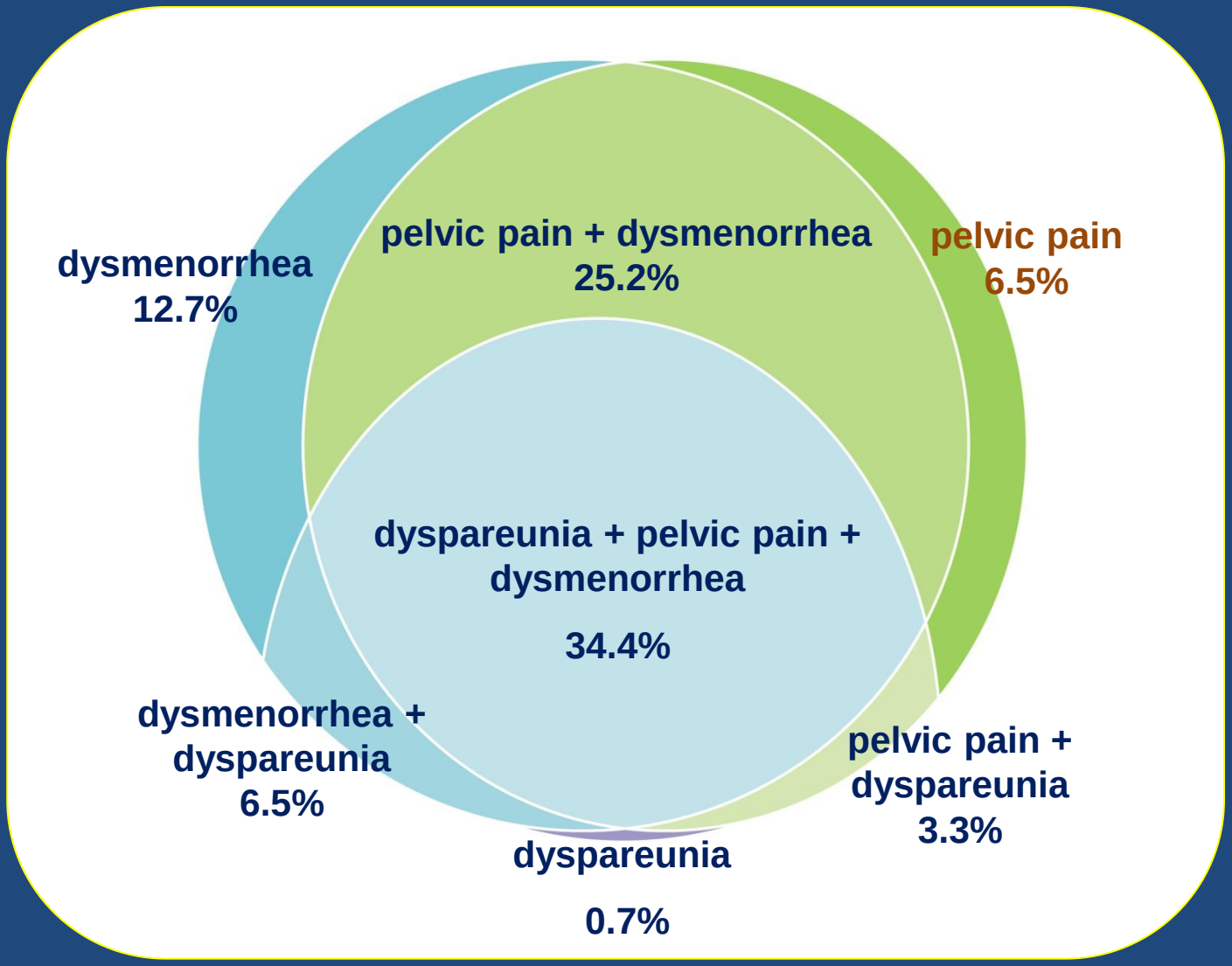
- Genetic factors
- Nulliparity
- Hormonal factors
- Menstrual disorders
- Environmental disruptors
- Body weight

*Prasannan-Nair C et al, Obstet Gynecol 2011*
*Chapron C et al, Hum Reprod 2011*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Which are the most common symptoms?

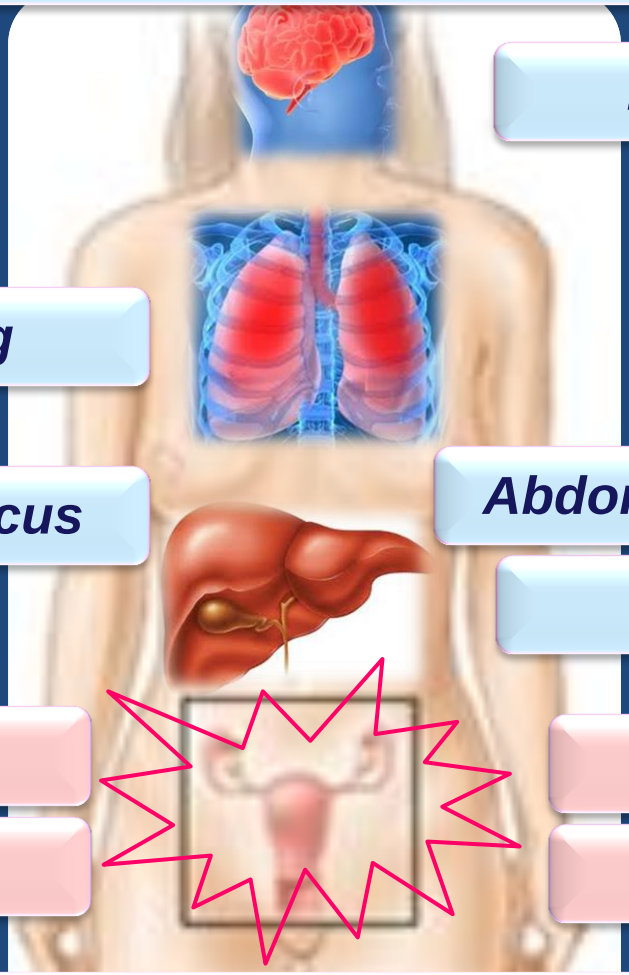
*Prevalence and overlap of symptoms*




*Sinaii N et al, Fertil Steril 2008.*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Which are the most common symptoms?



***Atypical endometriosis localizations***

***Brain***

***Lung***

***Umbelicus***

***Abdominal muscle***

***Liver***

***Urinary tract***

***Genital tract***

***Bowel***

***Pelvis***

***Typical endometriosis localizations***

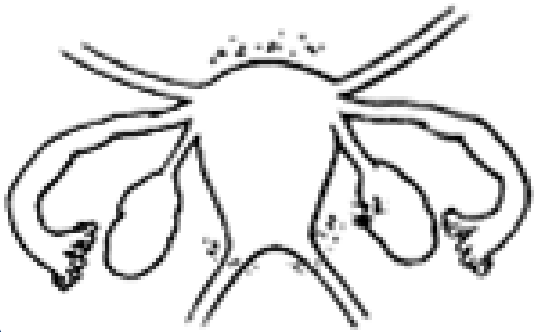
*Vilos GA et al, J Minim Invasive Gynecol. 2011*
*Kumakiri J et al, J Minim Invasive Gynecol. 2010*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

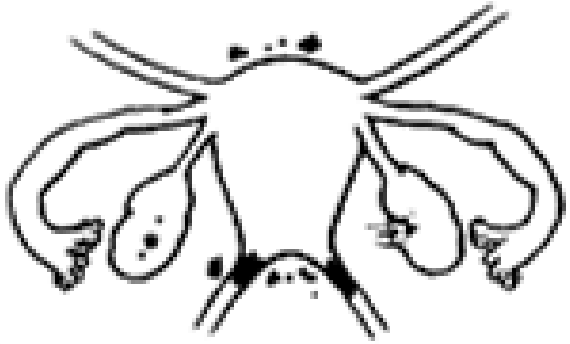
# Does it exist only one form of endometriosis?

*American Society of Reproductive Medicine (ASRM)*
*Endometriosis classification 1985*

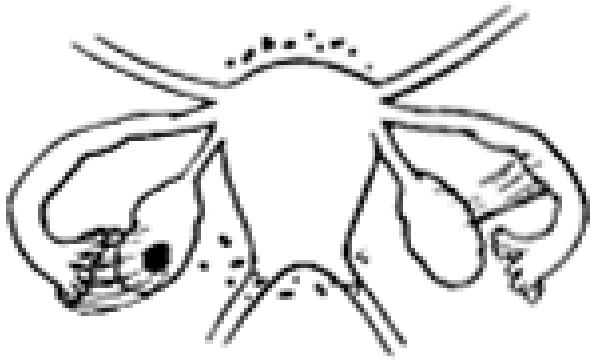
## Stage I



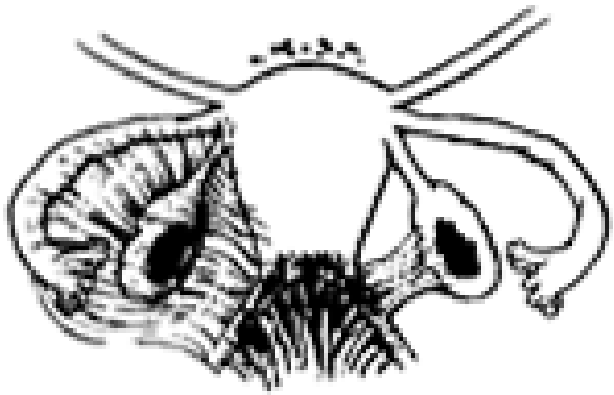
## Stage II



## Stage III



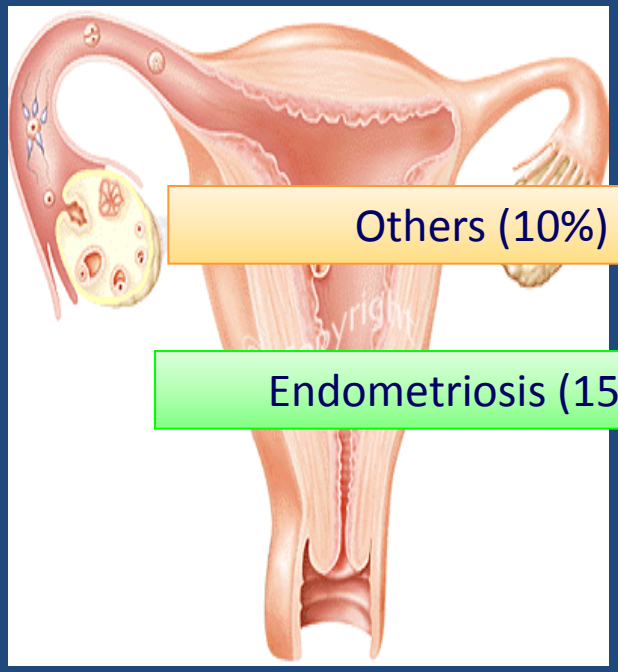
## Stage IV

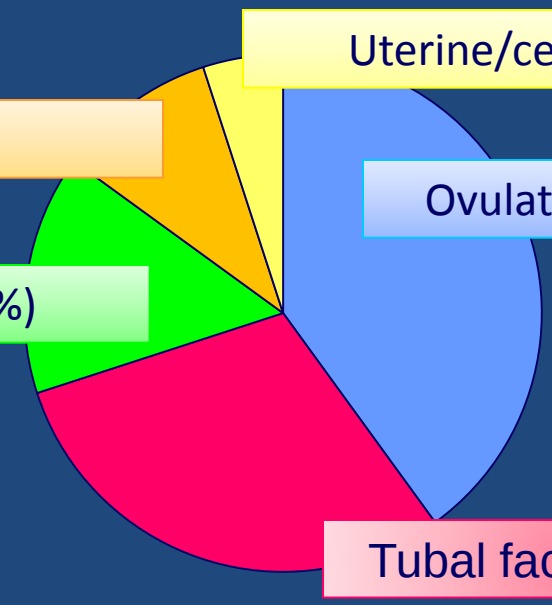


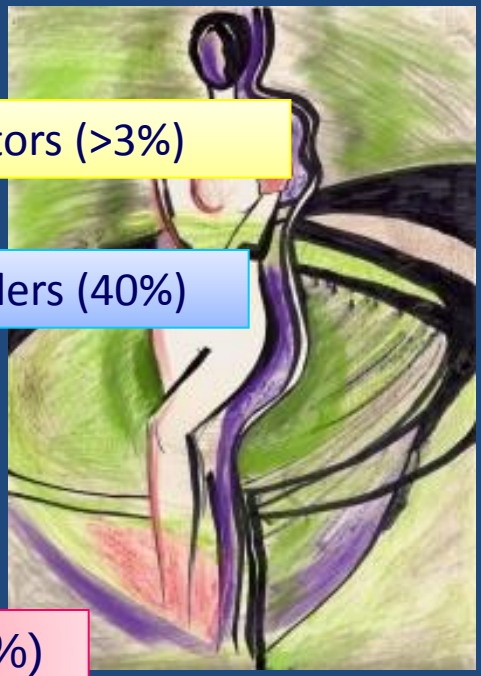
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Endometriosis and infertility

Endometriosis represents 15% of causes of women infertility





*Osteen et al., Fertility and Sterility 2005*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Endometriosis and infertility: possible mechanisms

1. Impaired follicular growth and anovulation

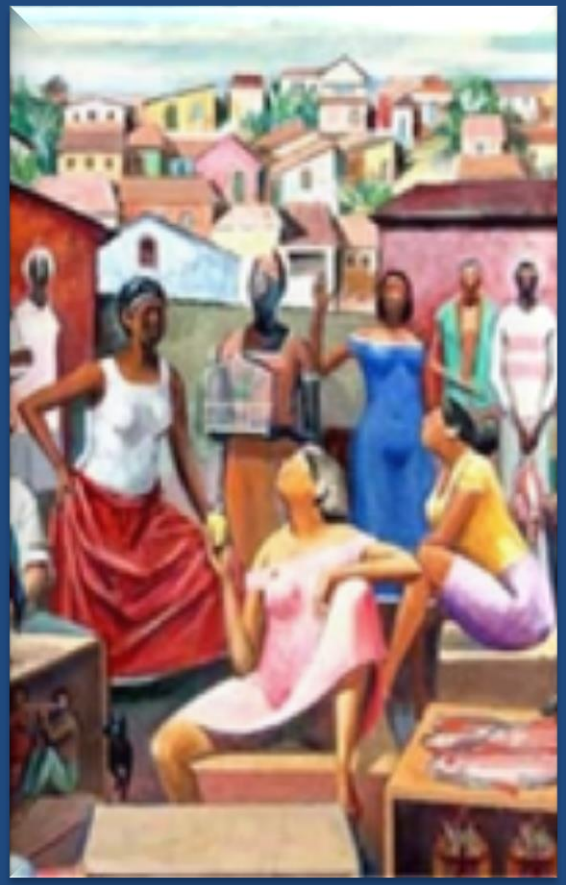
2. Changes in peritoneal fluid

3. Adhesion with distortion of pelvic architecture

4. Embryo quality

5. Implantation disorders

6. Myometrial disorders



*Caribé*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Endometriosis and pain

estrogens
progesterone

Endometriotic cells

Inflammation

**Prostaglandins**

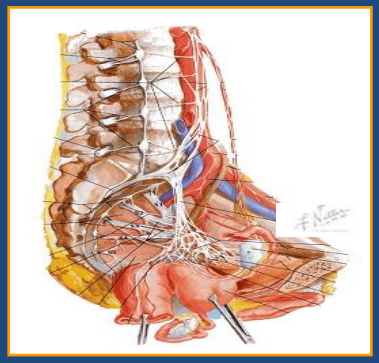
pain

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Nociceptors and endometriosis

In women with endometriosis, there is abnormal sprouting of nociceptors in the endometrium and in peritoneal endometriotic lesions

*Jabbour et al. SGI 2010*



Nerve sprouting might be caused by increased levels of nerve growth factor (NGF), since expression of NGF in endometriotic tissue is reported to be higher than in eutopic endometrium

*Tokushige et al., 2006*

## Deep infiltrating endometriosis

Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial
Daniels et al

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis

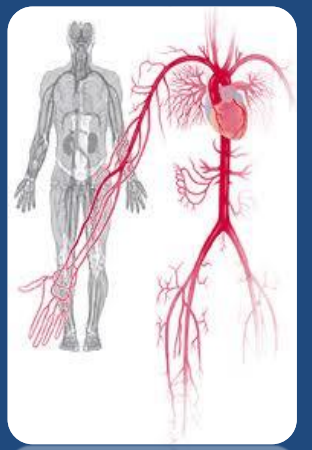
## Retrograde menstruation

John A. Sampson

Sampson JA.
Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity.
Am J Obstet Gynecol 1927;14:422

Alison J. Hey-Cunningham
Ian Fraser

## Lymphatic system



Javert CT.
Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis, including five case reports of endometrial tissue in pelvic lymph nodes.
Cancer. 1949;2:399-410

Hey-Cunningham AJ, Wei FN, Busard MPH, Berbic M, Manconi F, Young L, Russell P, Markham R, Fraser IS.
Uterine lymphatic and blood micro-vessels in women with endometriosis through the menstrual cycle.
JE 2010;2:197-204

## Stem cells

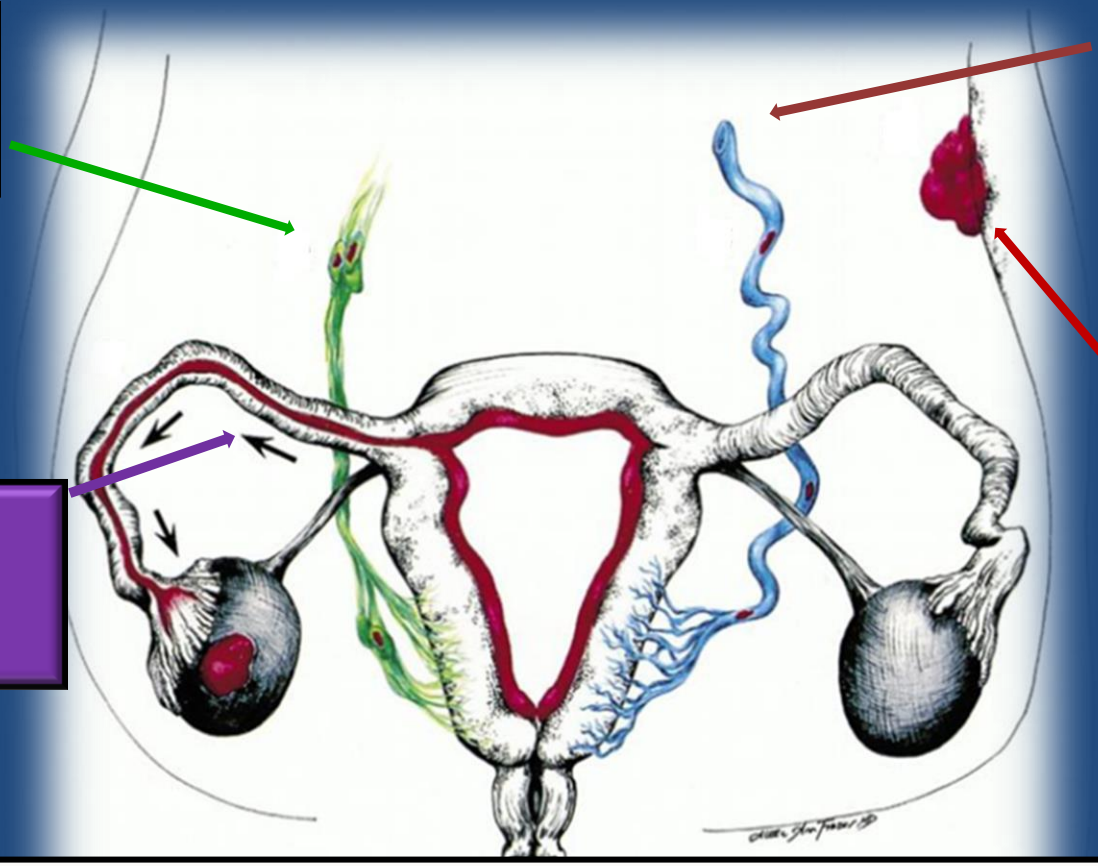
Hugh Taylor
Caroline E. Gargett

Gargett CE, Masuda H.
Adult stem cells in the endometrium.
Mol Hum Reprod. 2010;16:818-34

Sasson IE, Taylor HS.
Stem cells and the pathogenesis of endometriosis.
Ann N Y Acad Sci. 2008;1127:106-15

Lymphatic diffusion

Ematic diffusion



Retrograde menstruation

Coelomic Metaplasia

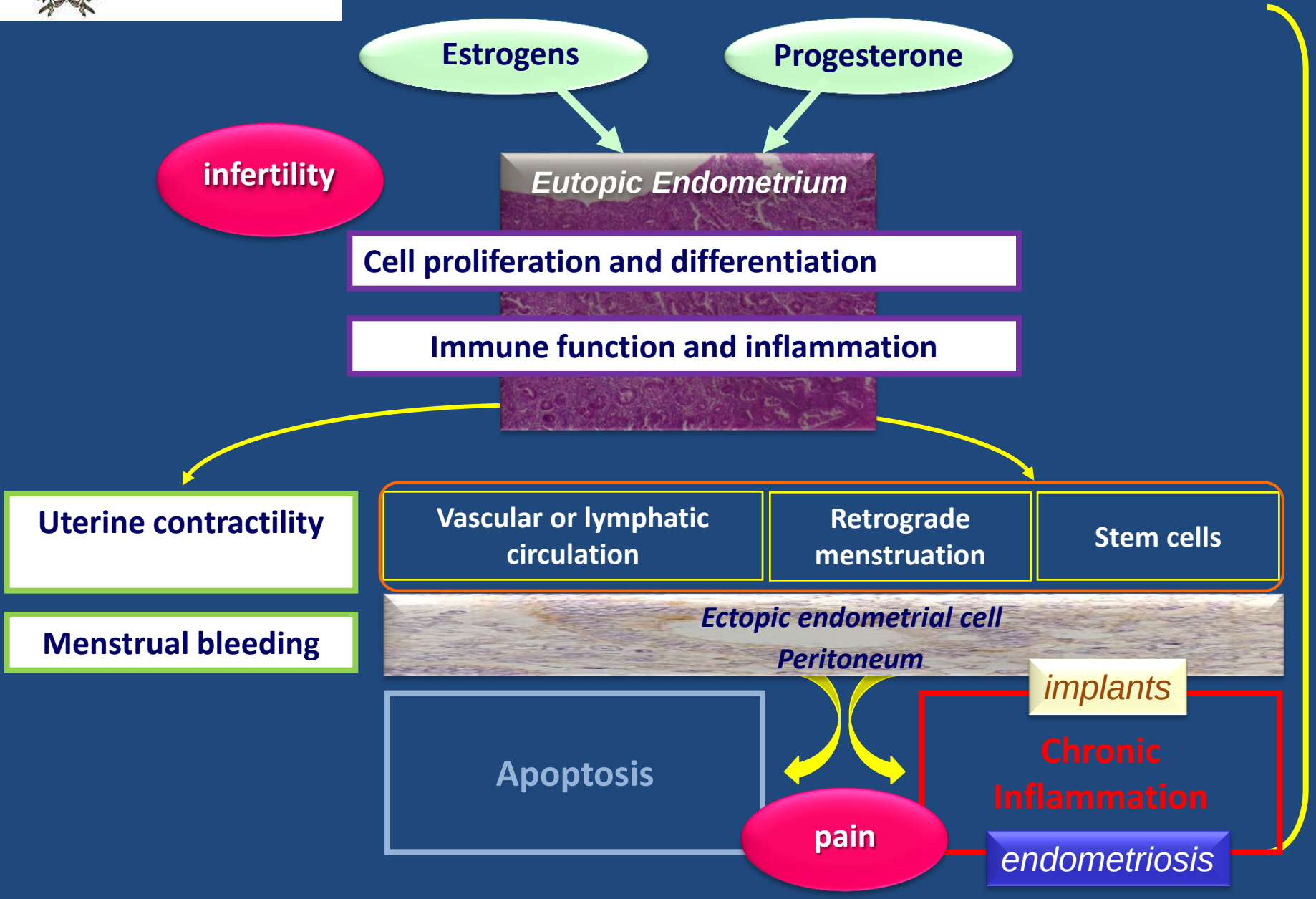
Stem cells and female reproduction.

Du H, Taylor HS.
"Endometriosis may have its origin in ectopic transdifferentiation of stem cells"

Reprod Sci. 2009

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis

**Endocrinology**


**Immunology**

**Oncology**

**Regenerative medicine**

**Multidisciplinary interest**

gynecology
urology
gastroenterology
psychology
psychiatry
sexuology
neurology

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis: the role of estrogens

*The role of ovarian sex steroid hormones is critical: no disease before menarche or after menopause*

**However, serum estradiol levels do not differ between endometriotic patients and controls, but…**

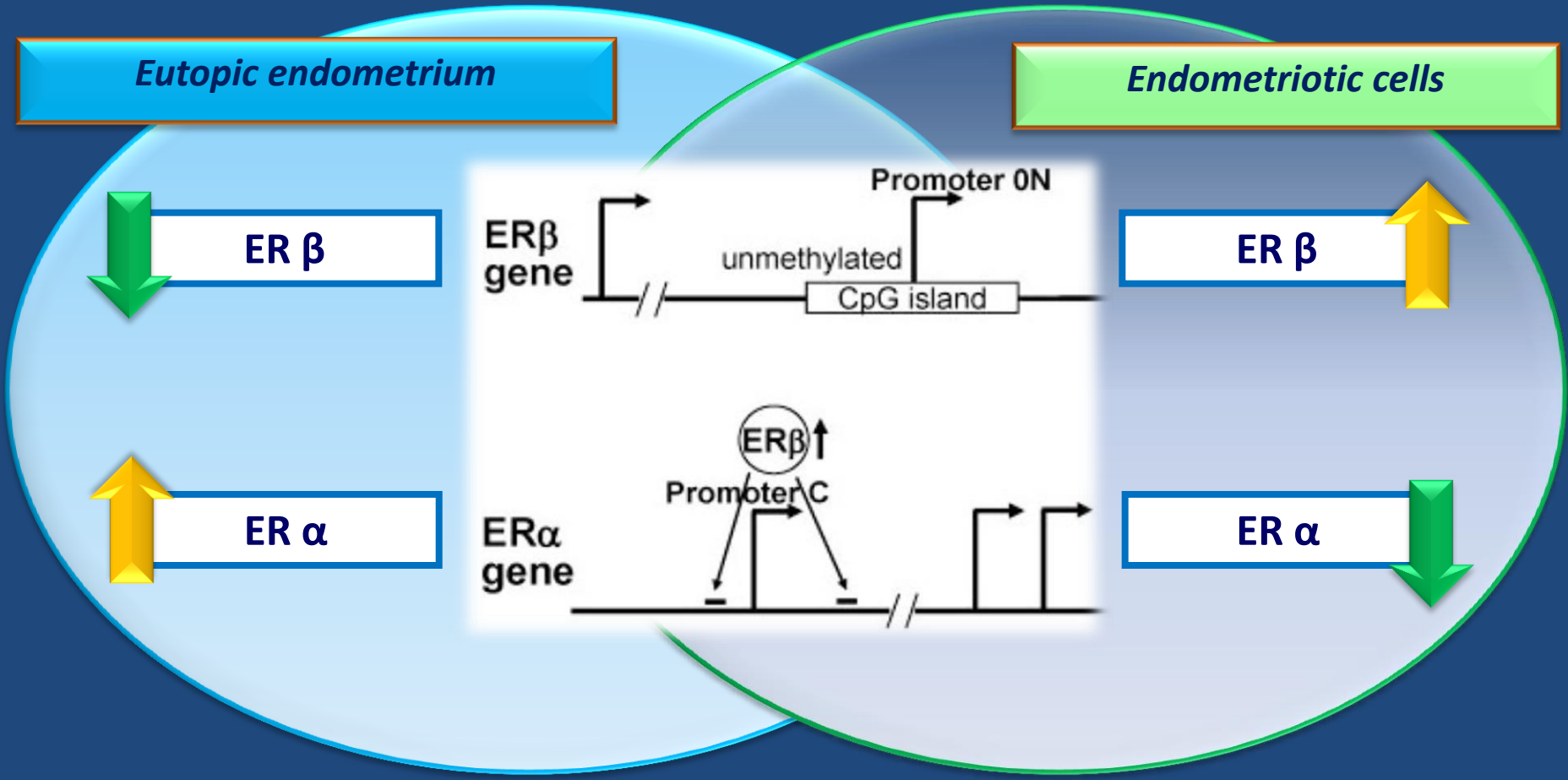
**1- Estrogen receptors activity may be different**

2- Endometriotic cells differently metabolize sex steroid hormones

3- Estrogens derive from other sources

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Estrogens and endometriosis: increased sensitivity of estrogen receptors




**Increased estrogenic activity**

*Bulun SE, Semin Reprod Med, 2010*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis: the role of estrogens

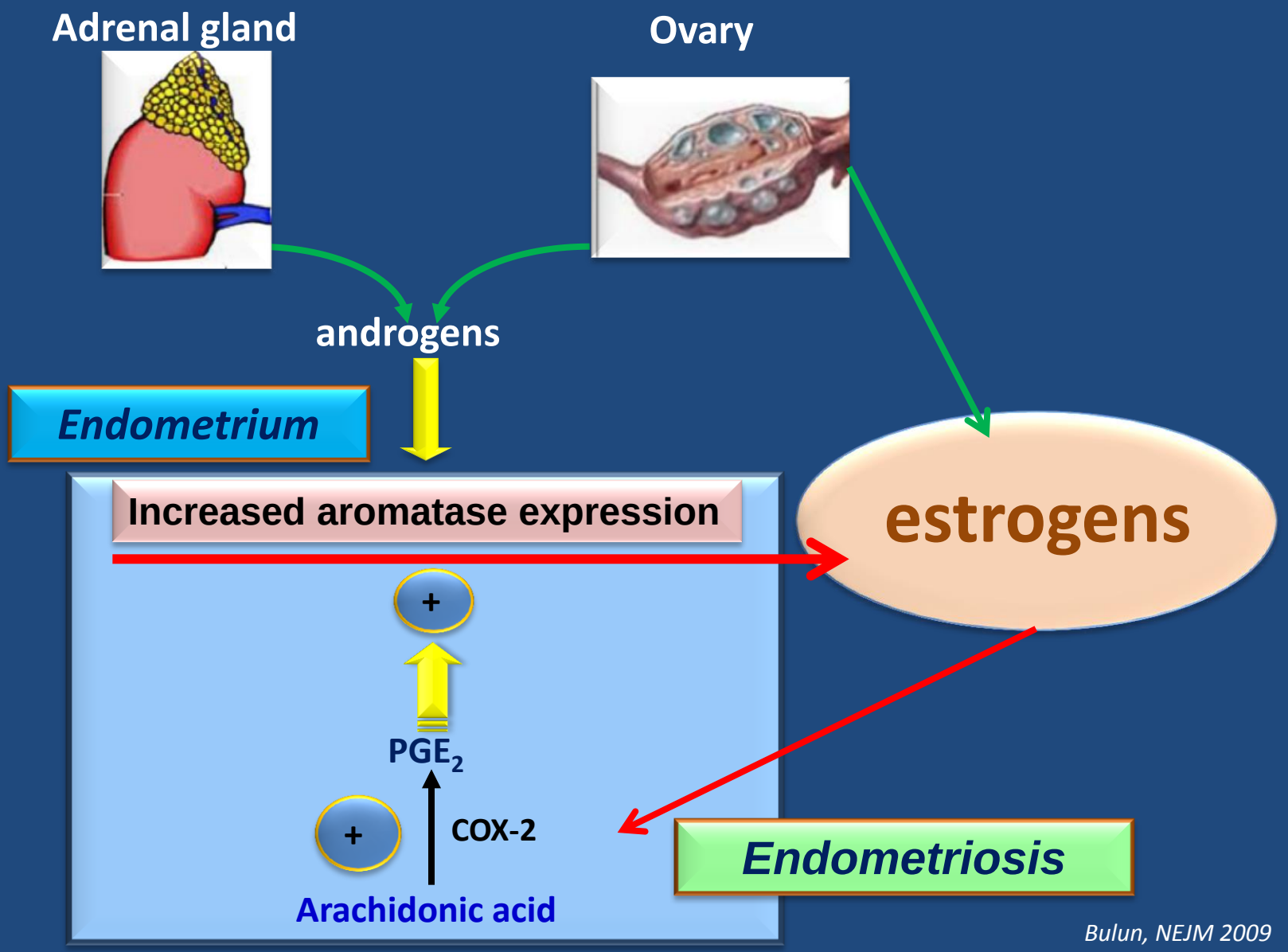
1- Receptor activity may be different

2- Endometriotic cells differently metabolize sex steroid hormones

3- Sex steroid hormones may derive from other sources

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Estrogens and endometriosis: endometrial cells differently metabolize sex steroid hormones




*Bulun, NEJM 2009*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis: the role of estrogens

1- Receptor activity may be different

2- Endometriotic cells differently metabolize sex steroid hormones

3- Sex steroid hormones may derive from other sources

# Estrogens and endometriosis: endocrine disruptors

*"An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system"*

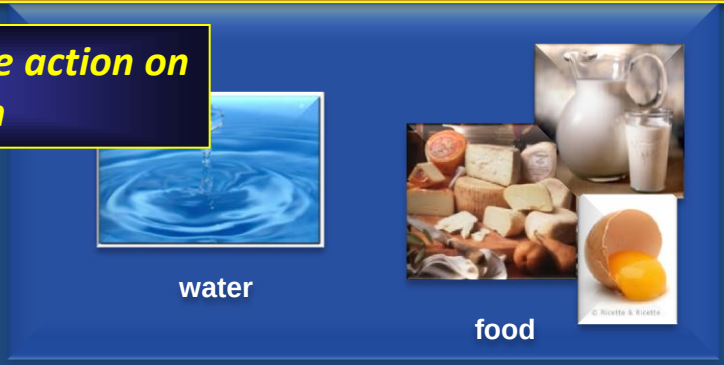
**DEHP=di-(2-ethylhexyl) phthalate**

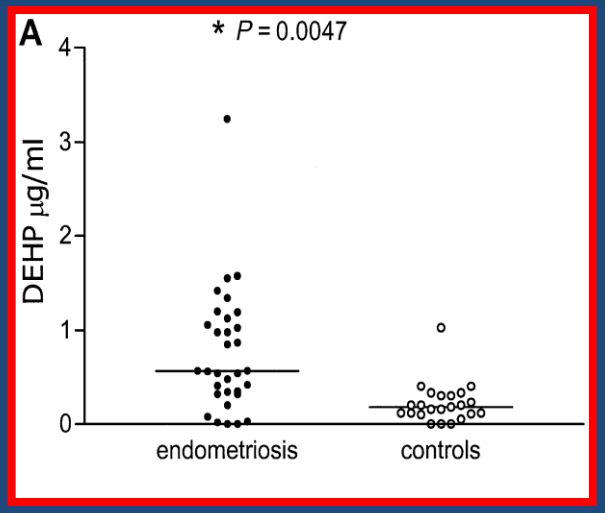
**PFOS=Perfluorooctane sulfonate**

***DEHP is plasticizer in flexible polyvinylchloride (PVC) formulations***

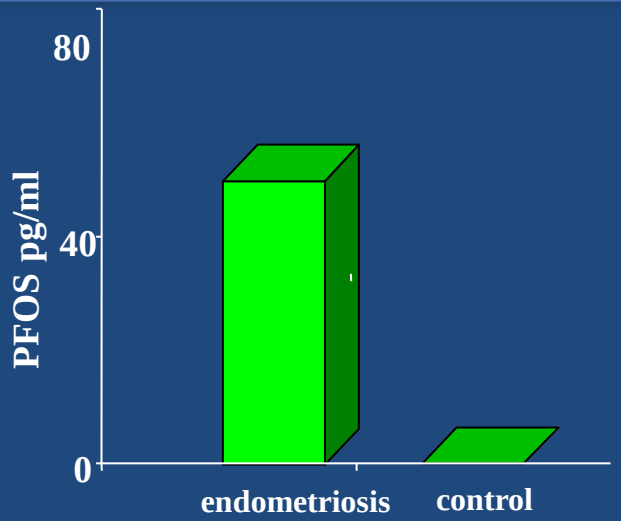
***PFOS is global pollutants that bioaccumulate into food chain***

***sex steroid hormone-like action on endometrium***

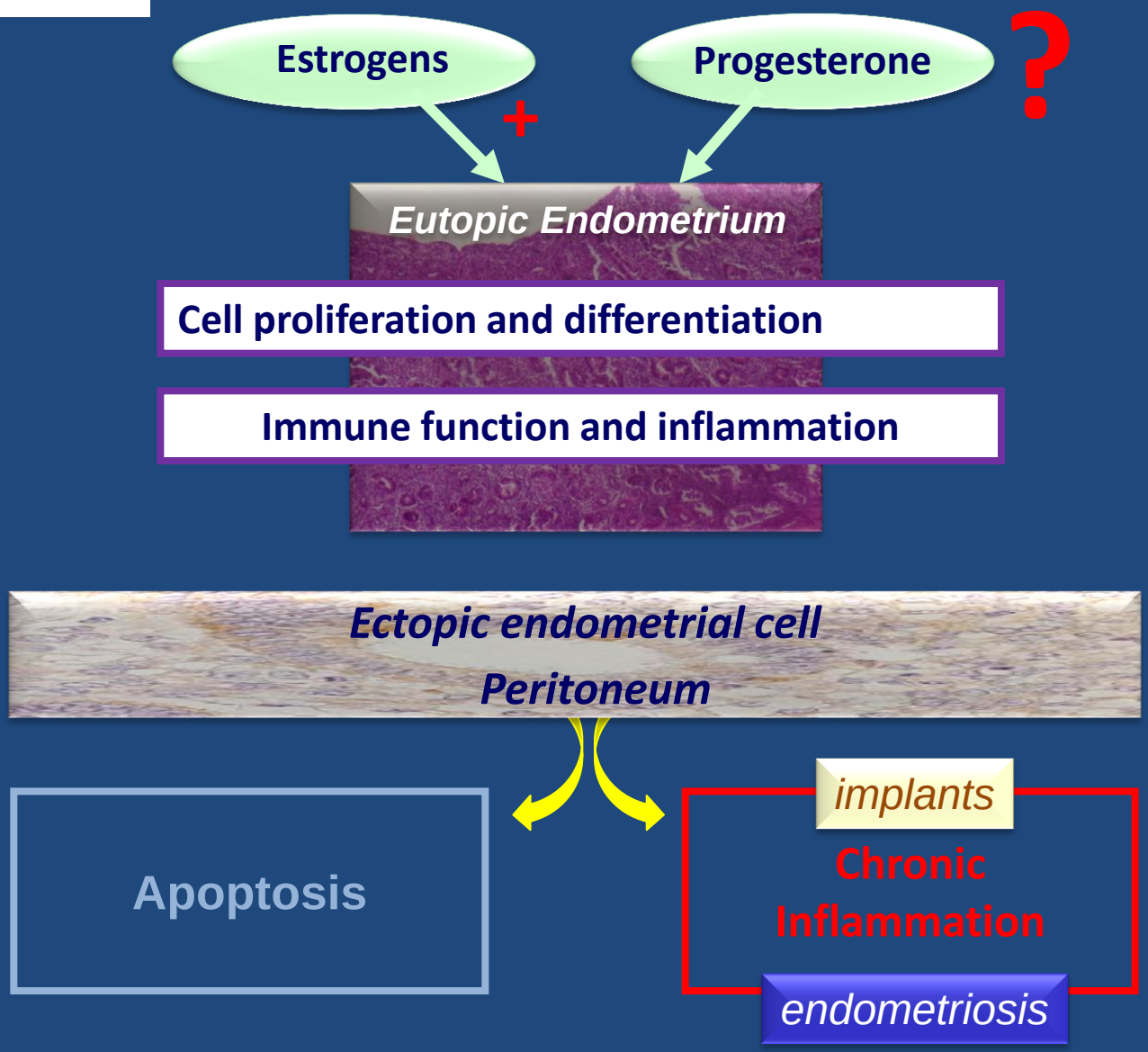

*Cobellis et al, Hum Reprod 2003*




*Luisi S et al, Fertil Steril 2008*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

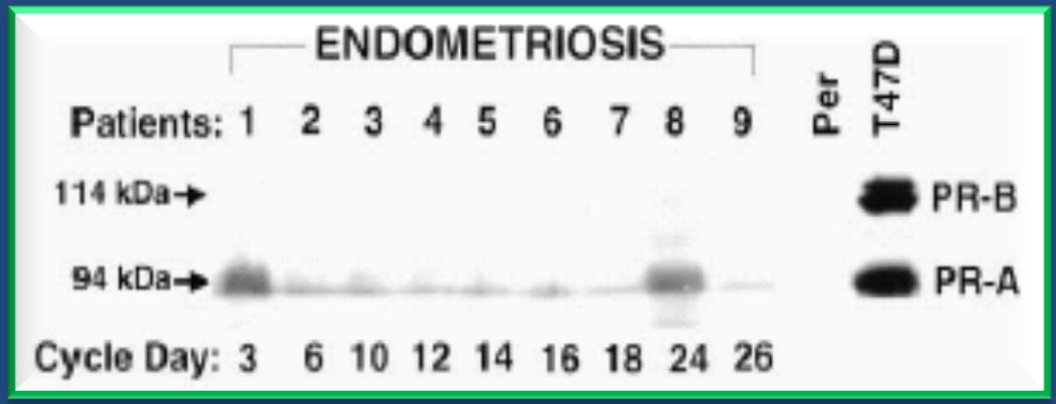
# Pathogenesis of endometriosis



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis: the role of progesteron


**In physiological conditions PR-B is the major mediator of progesterone effects**



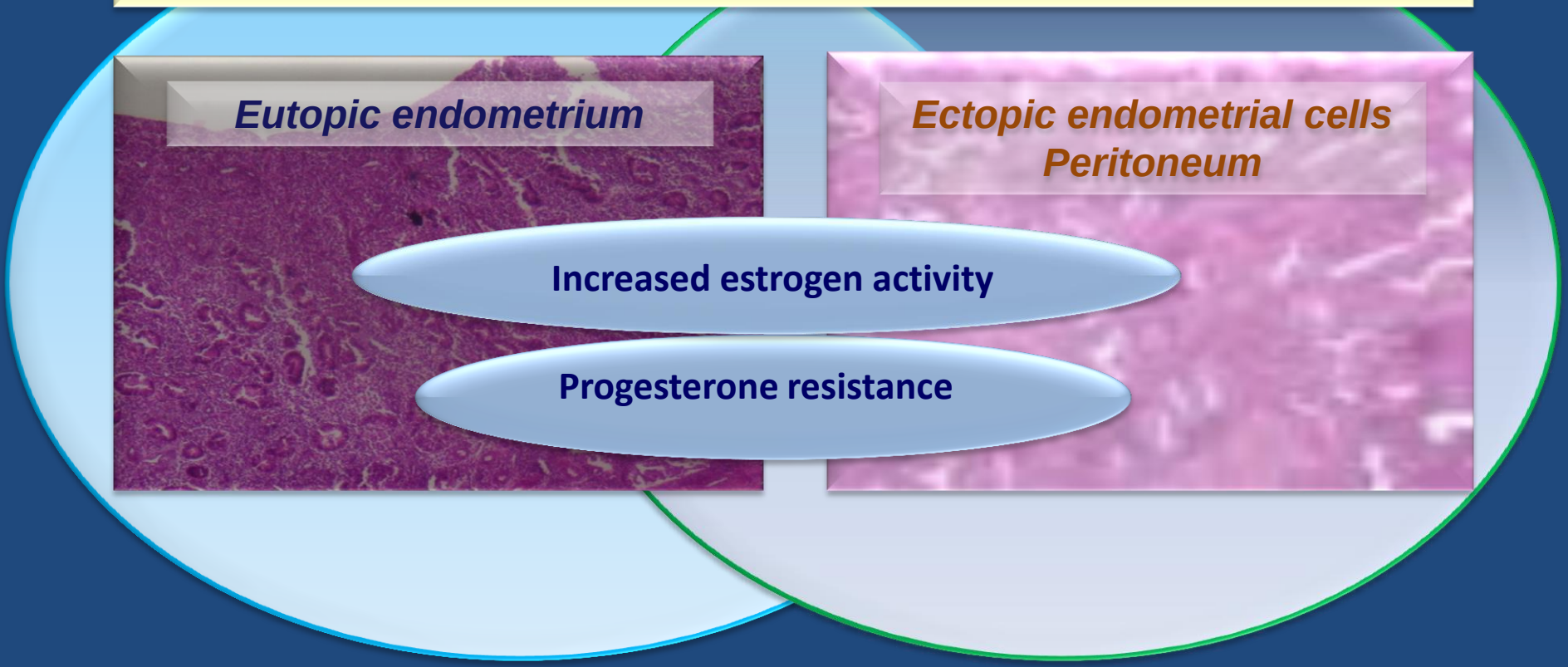

**The increased expression of the inhibitory PR-A and the absence of the stimulatory isoform PR-B suggests a progesterone resistance in endometriotic tissue**

*Attia et al, JCE&M 2000*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis

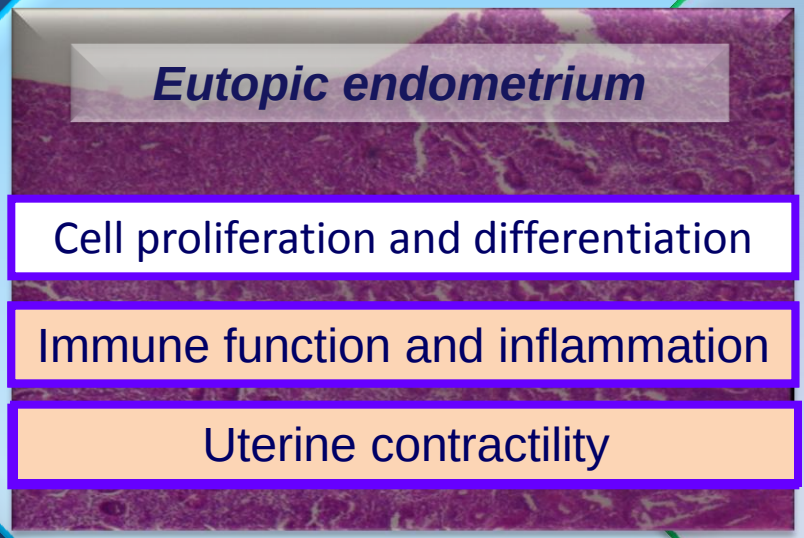
**The main pathogenetic mechanisms of endometriosis is sex hormone dependent**



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis

ER αβ  PR AB

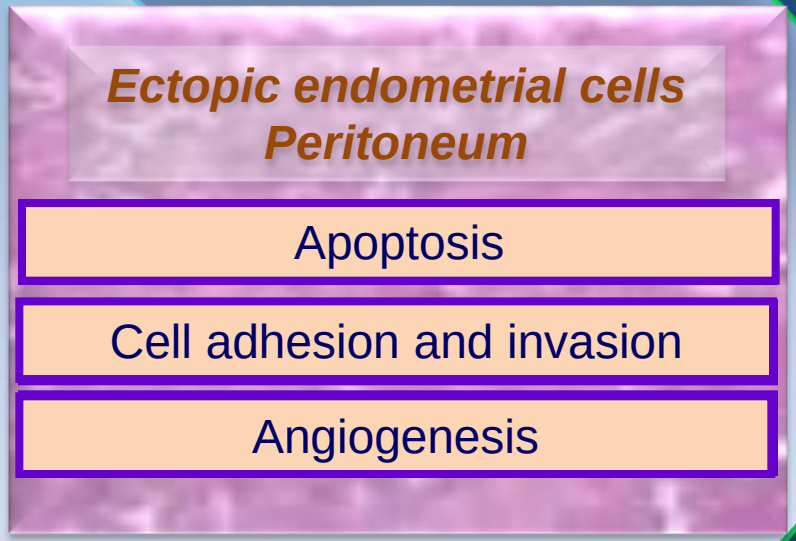


***Eutopic endometrium***

Cell proliferation and differentiation

Immune function and inflammation

Uterine contractility



***Ectopic endometrial cells Peritoneum***

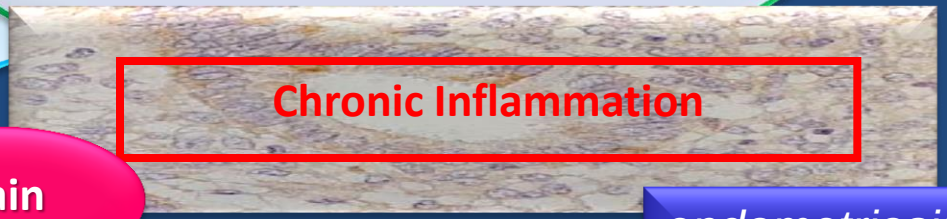
Apoptosis

Cell adhesion and invasion

Angiogenesis

**infertility**

**pain**



**Chronic Inflammation**

*endometriosis*

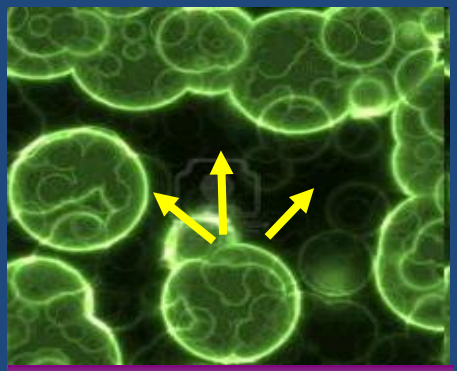
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Role of growth factors

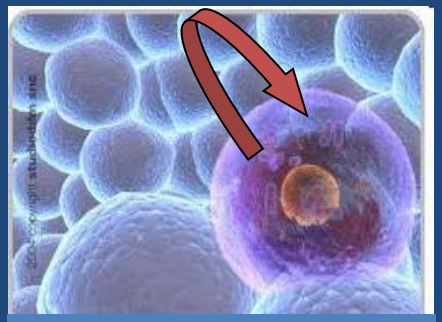
**Estrogens** | **Progesterone**

## Endometrium

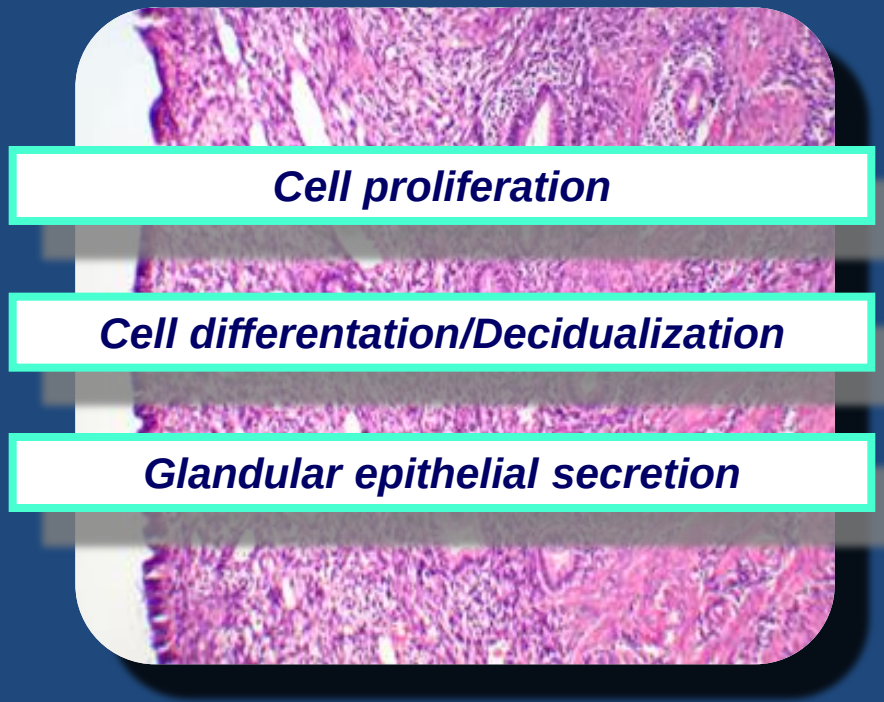
- IGF-1
- TGF-β
- EGF
- FGF
- VEGF
- Activin
- Relaxin
- CRH
- Prolactin



Paracrine action



Autocrine action



***Cell proliferation***

***Cell differentation/Decidualization***

***Glandular epithelial secretion***

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis

ER αβ PR AB

***Eutopic endometrium***

\+

- Cell proliferation and differentiation
- Immune function and inflammation
- Uterine contractility

***Ectopic endometrial cells Peritoneum***

- Apoptosis
- Cell adhesion and invasion
- Angiogenesis

**infertility**

**pain**

**Chronic Inflammation**

*endometriosis*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Role of inflammation

| | |
|---|---|
| *Macrophages* | ↑ Number<br>↑ Activity<br>↑ Cytokines<br>↑ Growth factors<br>↑ Angiogenic factors |
| *B lymphocytes* | ↑ autoantibody production |
| *Helper T cells (CD4+)* | ↑ cytokine secretion |
| *Cytotoxic T cells (CD8+)* | ↓ Activity |
| *Natural killer* | ↓ Cytotoxicity |

*Osuga Y, American Journal of Reproductive Immunology, 2011*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis

ER αβ PR AB

***Eutopic endometrium***

\+ Cell proliferation and differentiation

\+ Immune function and inflammation

Uterine contractility

***Ectopic endometrial cells Peritoneum***

Apoptosis

Cell adhesion and invasion

Angiogenesis

**infertility**

**pain**

**Chronic Inflammation**

*endometriosis*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Uterine contractility

**Estrogens**

**estrogens via ER alfa increases expression of CAP genes**

CAP genes

**Progesterone**

**progesterone via PR-A decreases the blockade of Ca++ mobilization from intracellular deposits and**
**prostaglandins synthesis**
**oxytocin receptors affinity**

\+


\-

*Mesiano S et al Semin Cell Dev Biol 2007*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis

ER αβ  PR AB

***Eutopic endometrium***

\+ Cell proliferation and differentiation

\+ Immune function and inflammation

\+ Uterine contractility

***Ectopic endometrial cells Peritoneum***

Apoptosis

Cell adhesion and invasion

Angiogenesis

**infertility**

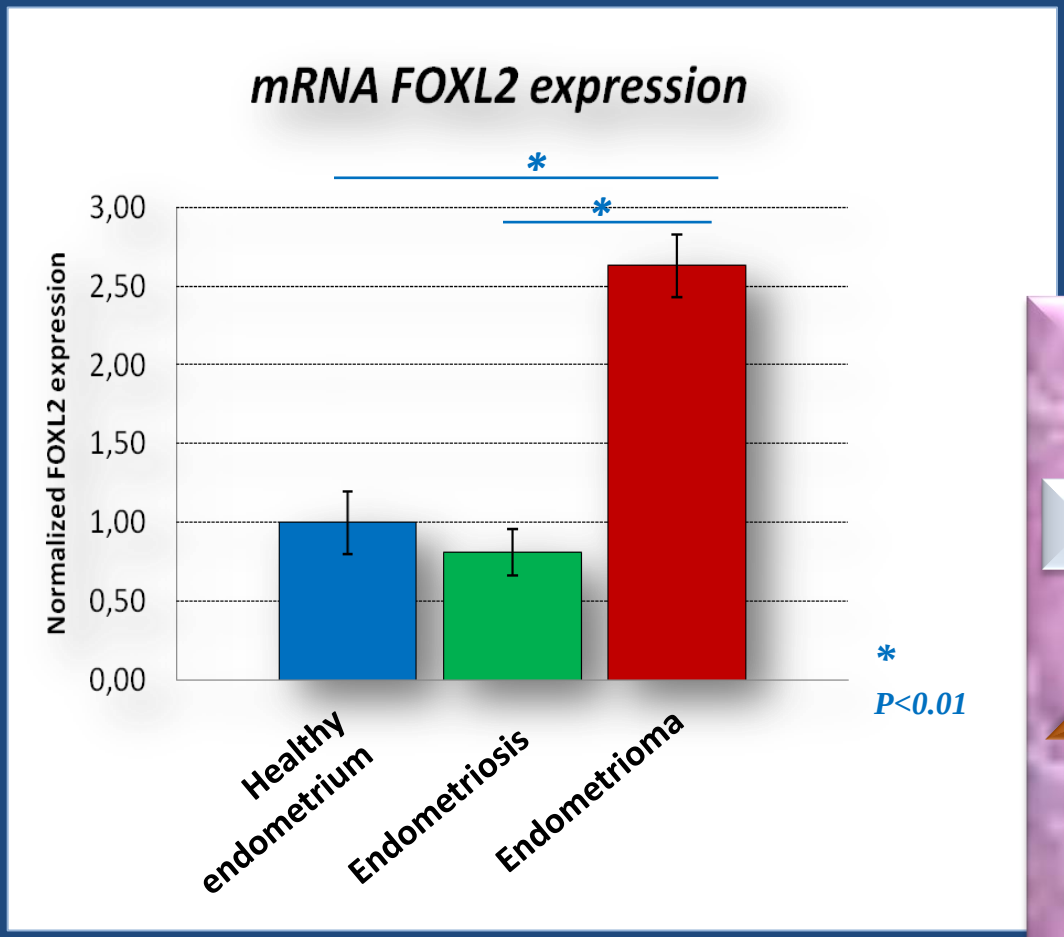
**pain**

**Chronic Inflammation**

*endometriosis*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Role of apoptosis




*Governini L et al, in press*


*Burney et al ,Endocrinology 2007*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis

ER αβ PR AB

## *Eutopic endometrium*

+ Cell proliferation and differentiation

+ Immune function and inflammation

+ Uterine contractility

## *Ectopic endometrial cells Peritoneum*

Apoptosis +

Cell adhesion and invasion

Angiogenesis

**infertility**

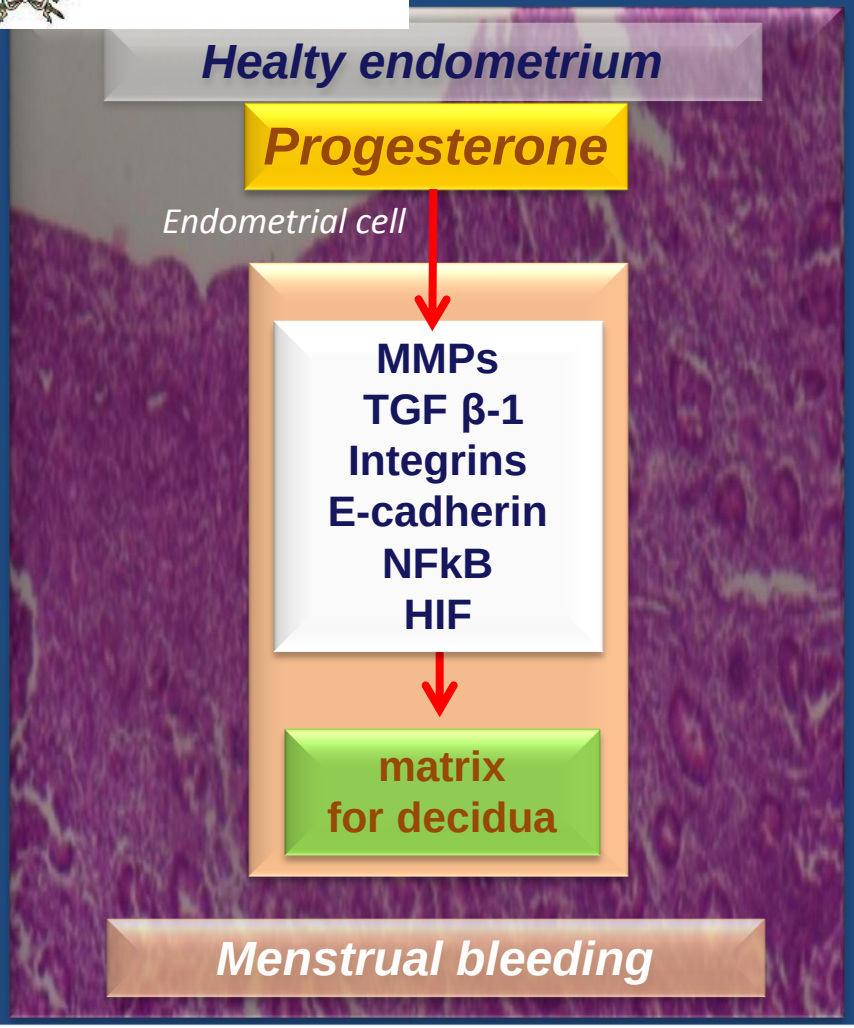
**pain**

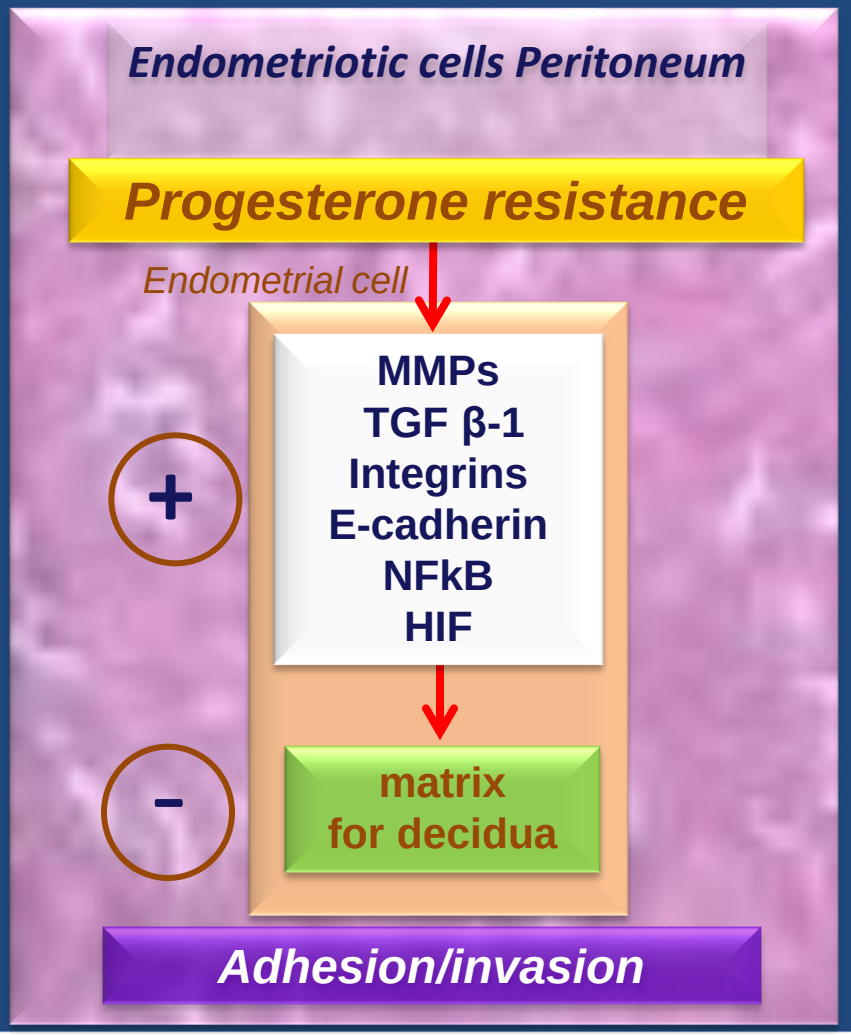
**Chronic Inflammation**

*endometriosis*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Role of adhesione and ivasion




**A combination of MMP12 and MMP13 polymorphisms, of expression integrins and E-cadherin may contribute to the development of endometriosis**

*Witz et al, Fertil Steril 2000*
*Borghese et al, Hum Reprod 2008*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis

ER αβ  PR AB

## *Eutopic endometrium*

+ Cell proliferation and differentiation

+ Immune function and inflammation

+ Uterine contractility

## *Ectopic endometrial cells Peritoneum*

Apoptosis +

Cell adhesion and invasion +

Angiogenesis

**infertility**

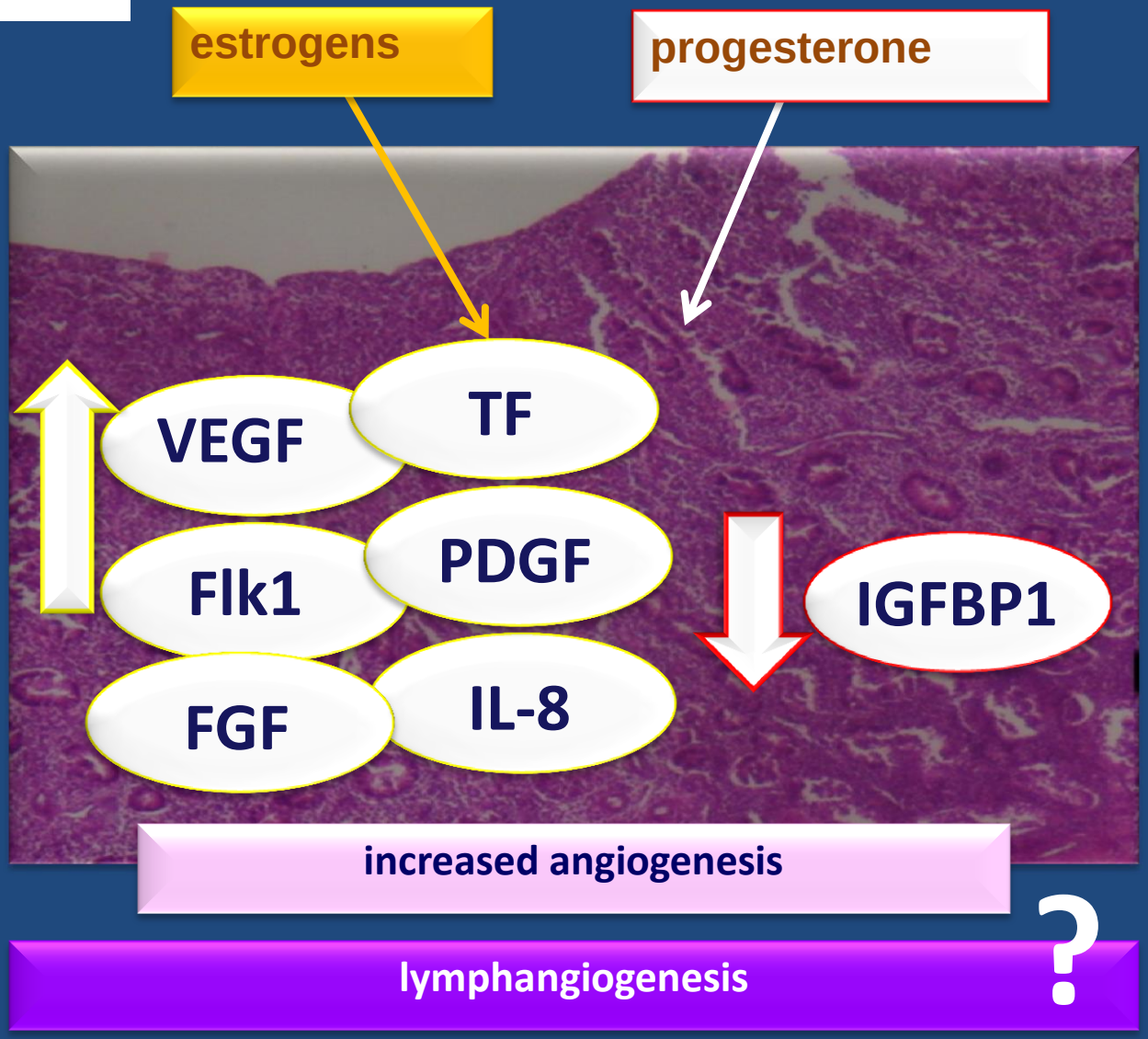
**pain**

**Chronic Inflammation**

*endometriosis*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Role of angiogenesis





*Okada et al 2009*

*Hey-Cunningham AJ et al, JE 2011*
*Machado et al. Fertil e Steril 2008*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis

ER αβ PR AB

## *Eutopic endometrium*

+ Cell proliferation and differentiation

+ Immune function and inflammation

+ Uterine contractility

## *Ectopic endometrial cells Peritoneum*

+ Apoptosis

+ Cell adhesion and invasion

+ Angiogenesis

**infertility**

**pain**

**Chronic Inflammation**

*endometriosis*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Pathogenesis of endometriosis

## estrogens

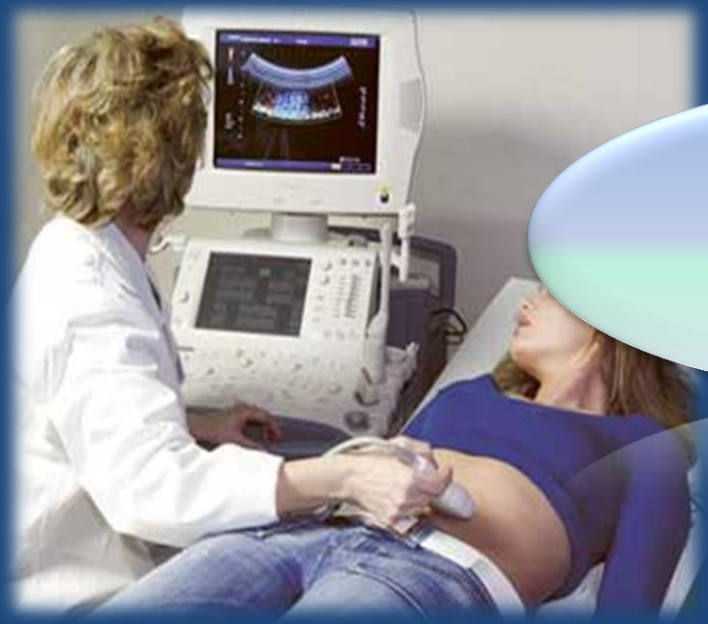
- ERs have an increased sensitivity
- endometriotic cells metabolize androgens to estrogens
- derive from environment
- increase cell proliferation
- pro-inflammatory effect
- increase uterine contractility
- increase angiogenesis

## progesterone

- progesterone resistance
- impairs endometrial differentiation
- anti-inflammatory effect
- decreases uterine contractility
- decreases apoptosis
- increases invasiveness

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Diagnosis of endometriosis



***Ultrasound***

**Diagnosis of endometrioma**

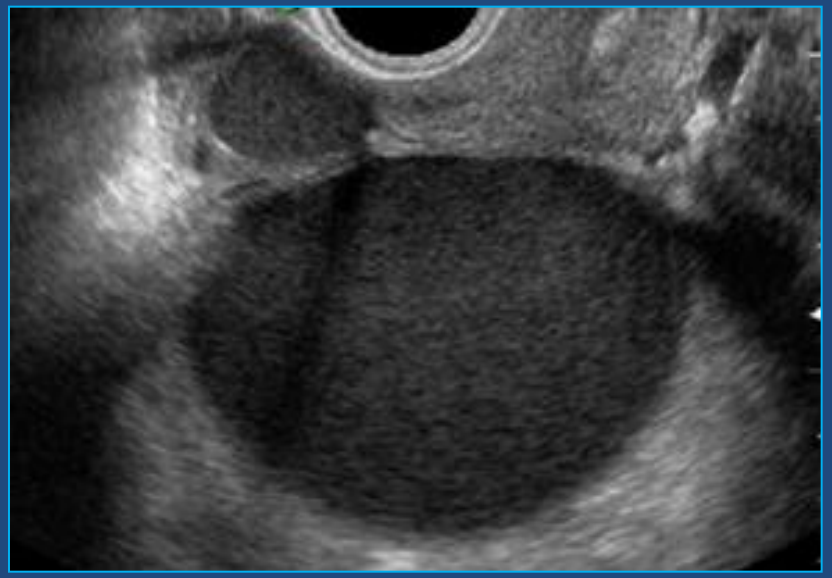
**Pre-surgery evaluation**

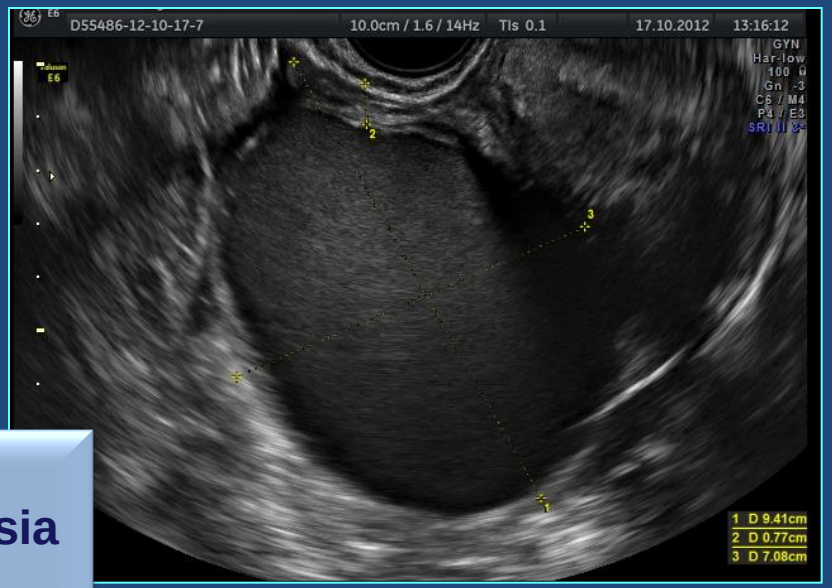
**Follow-up**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Diagnosis of endometriosis

**Transvaginal**






## *Cisti cioccolato*

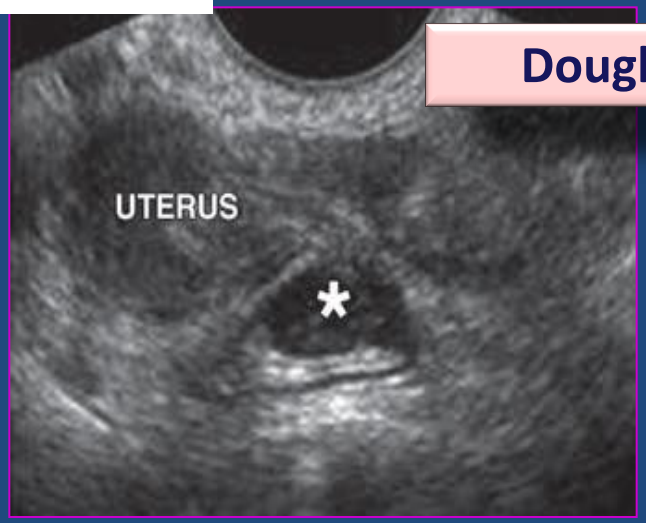
*Il contenuto fluido-denso omogeneo della cisti endometriosica determina il tipico aspetto ecografico "a vetro smerigliato"*

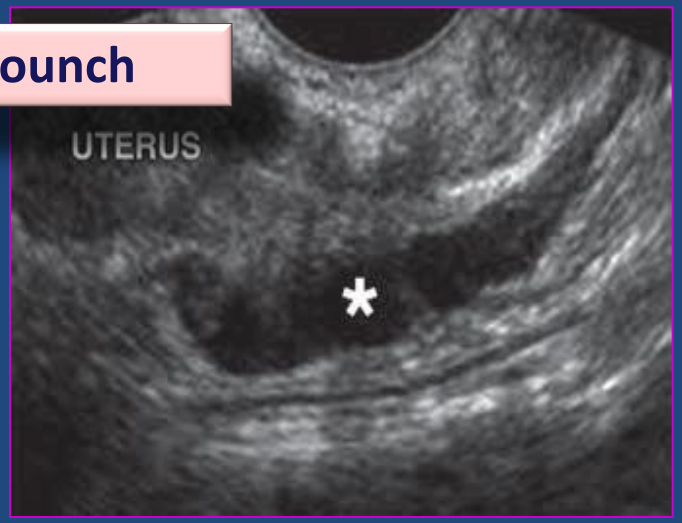
1. **Assenza di setti**
2. **Assenza di segni sospetti per neoplasia**
3. **Assenza di segni acuti di emorragia**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

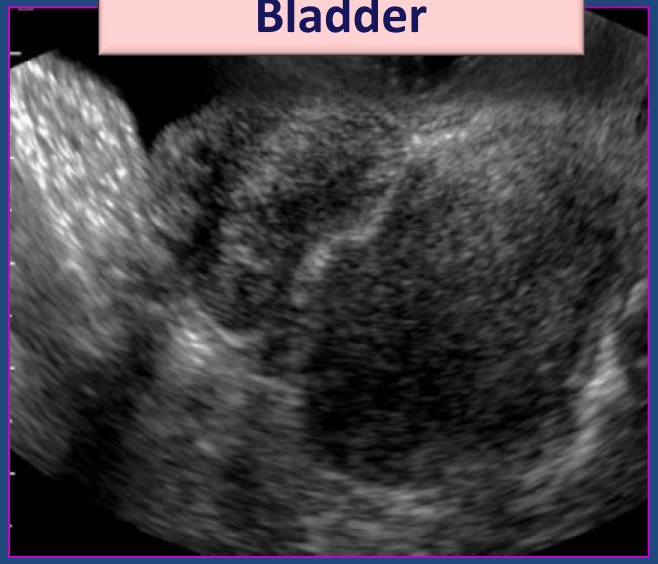
# Diagnosis of DIE

## Douglas pounch

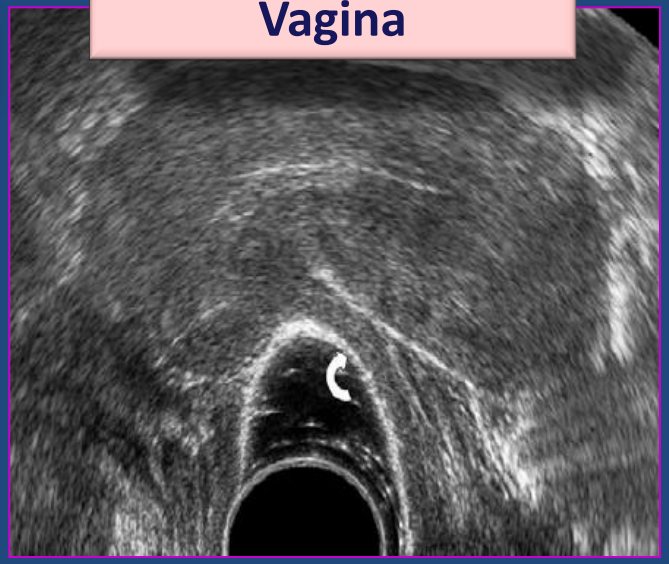


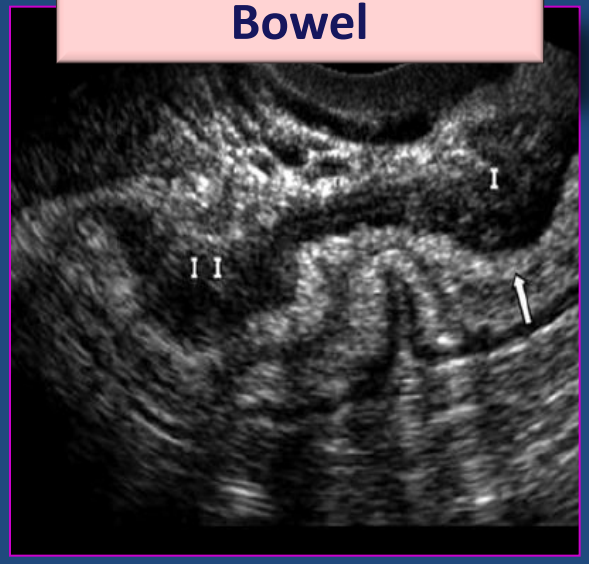

## Bladder



## Vagina



## Bowel



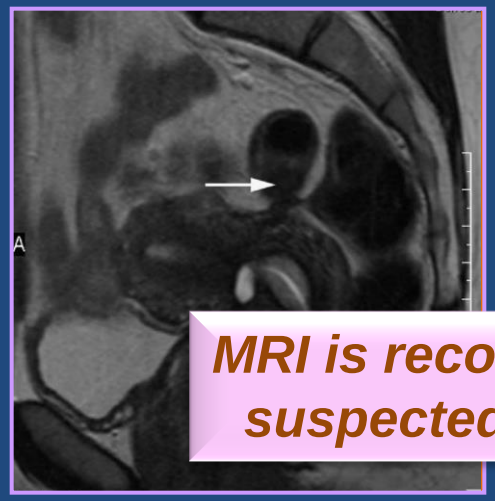
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Diagnosis of endometriosis

- *Doubtful cases*
- *Extrapelvic lesions*
- *Adhesions*
- *Disease stadiation*
- *Pre-surgery evaluation*

*Abrao MS et al, Hum Reprod 2007*

**MRI**



***MRI is recommended for doubtful cases and for suspected extrapelvic lesions and adhesions***

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Diagnosis of endometriosis

## Dosaggio CA-125

- ✓ Sensibilità 4%-100%
- ✓ Specificità 38%-100%

**Scarsa utilità per la diagnosi di endometriosi**

**Aumento del CA-125**

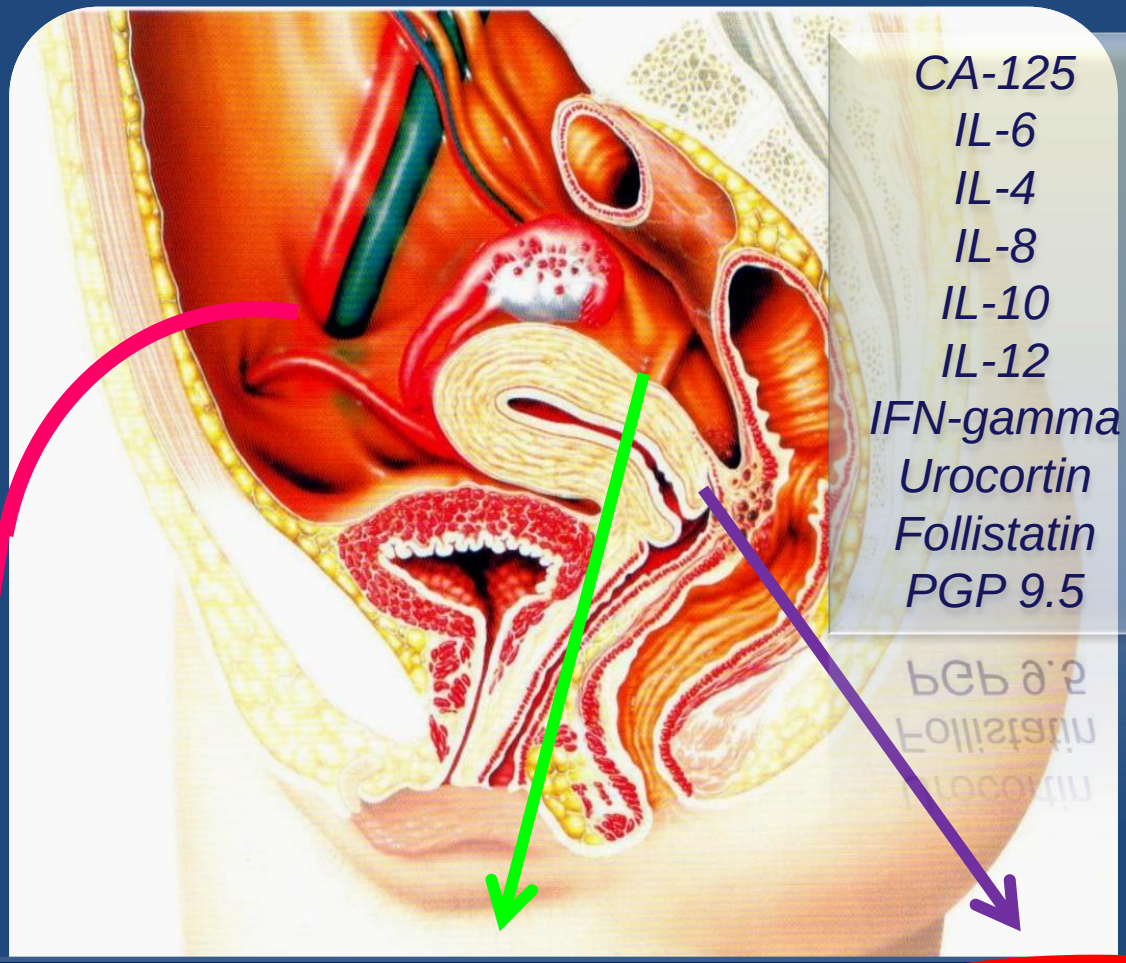
**Utilità per follow-up e diagnosi di recidiva**

**Normalità del CA-125**

**Scarsa utilità**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Diagnosis of endometriosis



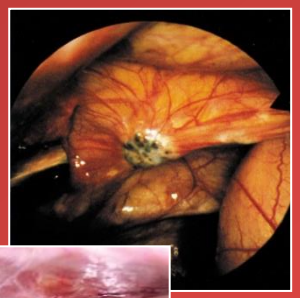

**serum** | **peritoneal fluid** | **endometrial biopsy**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

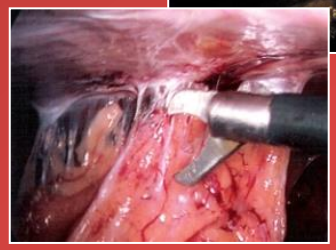
# Treatment of endometriosis

## Surgical

Removal of the lesions



Adesiolysis



## Medical


**To reduce pain**
**To restore fertility**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Perche' conservare?

CRONICA

RICORRENTE

BENIGNA

Scopo della terapia → ~~Guarigione definitiva~~

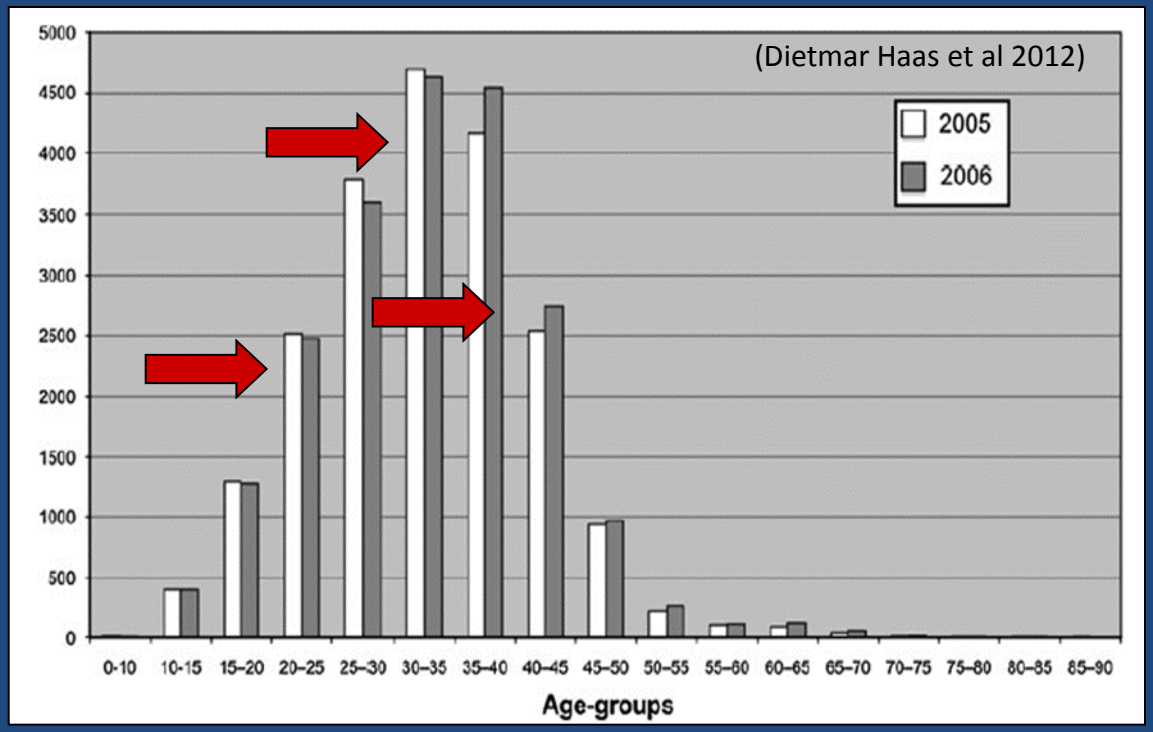
- **Alleviare il DOLORE**
- **Ottimizzare la FERTILITA'**
- **Prevenire/trattare le COMPLICANZE**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Perche' conservare?

## DECORSO NATURALE

MALATTIA DELL'ETA' FERTILE
CHE PUO' RECIDIVARE UNO O PIU' VOLTE




L'obiettivo di ogni profilo di trattamento è preservare il benessere psico-fisico della donna **RIDUCENDO IL NUMERO DI INTERVENTI CHIRURGICI**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Trattamento Conservativo

- Prevenzione
- Terapia medica
- Terapia chirurgica
- PMA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# When a medical treatment is required?

*"Endometriosis should be viewed as a chronic disease that requires a life-long management plan with the goal of maximizing the use of medical treatment and avoiding repeated surgical procedures"*

**1 – To treat the early stage of the disease**

**2 – To prevent or in case of relapse (10-50 % after surgery)**

**3 – When surgery is controindicated or refused**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Terapia Medica

## ESTROPROGESTINICI

Somministrazione continuata per 6-9 mesi (PSEUDOGRAVIDANZA)

## PROGESTINICI

(in donne isterectomizzate con funzione ovarica conservata)

## ANTIPROGESTINICI

MIFEPRISTONE (RU 486) 50-100 mg/die

(Potente effetto inattivante sull'endometrio normalmente preparato dagli estrogeni; effetto antigonadotropo dose-dipendente, che determina concentrazioni plasmatiche di estradiolo come da fase follicolare iniziale)

NON AUTORIZZATO PER QUESTA INDICAZIONE

## FARMACI INIBITORI DELL'AROMATASI

ANASTRAZOLO

LETROZOLO

(Inibiscono l'aromatizzazione degli androgeni ad estrogeni: deprivazione estrogenica)

Effetti collaterali di tipo menopausale, come per gli analoghi del GnRH)

## ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

# Terapia Medica


ecommendations

| | |
|---|---|
| Clinicians are recommended to prescribe hormonal treatment [hormonal contraceptives (level B), progestagens (level A), anti-progestagens (level A), or GnRH agonists (level A)] as one of the options, as it reduces endometriosis-associated pain (Vercellini, et al., 1993, Brown, et al., 2012, Brown, et al., 2010). | A-B |

- La terapia medica **non è citoreduttiva** → non è curativa
- Alla sospensione la patologia riprende attività → dev'essere somministrata

**a lungo termine**

- Le diverse terapie ormonali hanno **efficacia** sul dolore

**La terapia Progestinica e Estroprogestinica è sicura, efficace, poco costosa e può essere somministrata per lunghi periodi di tempo**

Seracchioli 2008, Vercellini 2008, Seracchioli 2009, Vercellini 2009

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Giovane adulta (20-30 aa)

TERAPIA MEDICA COME PRIMA SCELTA!

**QUANDO L'INTERVENTO CHIRURGICO?**

- **Fallimento della terapia medica**
- **Mancata compliance o intolleranza della terapia medica**

Bedaiwy and Liu 2010, Ferrero 2015

Il dolore è la più frequente causa di chirurgia nella giovane donna con endometriosi

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Giovane adulta (20-30 aa)

## RICERCA DI GRAVIDANZA

**DOMANI** → **TERAPIA MEDICA**
(esclusa endometriosi complicata)

**OGGI** → **QUANTE ASPETTATIVE HA LA COPPIA DI CONCEPIRE SPONTANEAMENTE?**

- **-30-50%** delle donne affette da endometriosi è **infertile**
- -Riduzione della fecondità mensile (2-10%) rispetto a coppie fertili (25-30%)
- -I **meccanismi** non completamente noti

*Hart et al Cochrane review 2006*
*Holoch et al., Clin Obstet Gynecol 2010*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Adulta (30-40 aa)


CHE COSA DESIDERA LA PAZIENTE?

**CONTROLLO DEI SINTOMI**
**Preservazione funzione riproduttiva**

**UNA GRAVIDANZA**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Adulta (30-40 aa)

## RICERCA DI GRAVIDANZA

**DOMANI** → **TERAPIA MEDICA**
(esclusa endometriosi complicata)

**OGGI** → **QUANTE ASPETTATIVE HA LA COPPIA DI CONCEPIRE SPONTANEAMENTE?**

- Alterata riserva ovarica in pz >30 anni con infertilità di lunga data
- Alterazioni di liquido seminale o tube incompatibili con una fecondazione naturale
- ≤ 35 anni → un anno di tentativi di concepimento naturale previa PMA
- > 35 anni → 6 mesi

(Barry et al. 2010

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# TERAPIA CONSERVATIVA PAZIENTE: Perimenopausa

**MAGGIORE RISCHIO ONCOLOGICO?**

Endometrioma in perimenopause e menopausa ha un rischio oncologico aumentato
Il rischio aumenta con l'aumentare dell'età della paziente alla diagnosi (<45 aa) e delle dimensioni dell a cisti (35% se 6-9 cm, 65% se > or = 9 cm)

Kobayashi et al. , 2008

Endometrioma ha spesso caratterische atipiche → diagnosi differenziale spesso difficoltosa

Van Holsbeke et al. 2010

**TRATTAMENTO DI PRIMA SCELTA → CHIRURGICO (Polizos et al. 2011)**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

# Surgical Management

## LAPAROSCOPICA

Lisi di aderenze

Cauterizzazione di piccoli focolai diffusi

Laserterapia

Escissione lesioni superficiali

Aspirazione raccolte cistiche

Stripping pseudocapsula degli endometriomi

## LAPAROTOMICA

Conservativa

Demolitiva

# Caso clinico 1-Anamnesi

- Donna, 32 anni, coniugata.
- Anamnesi familiare: madre ipertesa, padre in apparente buona salute, una sorella e un fratello in apparente buona salute; familiarità negativa per pdn.
- Anamnesi patologica remota: riferisce di aver contratto tutte le comuni malattie esantematiche; nessun intervento chirurgico in passato, né patologie degne di nota; non riferite allergie a farmaci.

# Anamnesi ginecologica

- Parità: 0000
- Menarca all'età di 13 anni.
- Cicli successivi regolari per ritmo, quantità e durata. Assenza di dismenorrea.

# Anamnesi patologia prossima

- Comparsa da circa 6 mesi di dolore pelvico di tipo gravativo localizzato in campo annessiale sinistro con irradiazione a tutta la pelvi. Tale sintomatologia è presente sia prima che durante il flusso mestruale.
- Ricerca di gravidanza da circa un anno.
- Si ricovera per addome acuto.

# Accertamenti eseguiti

## Visita ginecologica

Genitali esterni e vagina di donna che non ha ancora partorito.
Utero di dimensioni pressoché nella norma, dislocato a destra.
Collo uterino chiuso, cilindrico, regolare.
Campo annessiale destro non palpabile, né dolente.
In campo annessiale sinistro si apprezza tumefazione delle dimensioni di un'arancia, dolente alla palpazione.

## Valutazione dolore pelvico

Durante il ricovero è stato chiesto alla paziente di compilare una scala VAS (visual analogue scale) per la valutazione del dolore pelvico, dalla quale è risultato un punteggio pari a 6

# DOLORE

**Scala del dolore**

**Nessun dolore**

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

**Dolore insopportabile**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Dismenorrea | si | no | Lieve moderato grave |
| Dispareunia | si | no | Lieve moderato grave |
| Dolore pelvico non mestruale | si | no | Lieve moderato grave |
| Disuria | si | no | Lieve moderato grave |
| Dischezia | si | no | Lieve moderato grave |

# Accertamenti eseguiti

## ECOGRAFIA PELVICA

**Utero: antiverso, dislocato a destra a morfologia ed ecostruttura non uniformi.**

**Dimensioni mm 89 in longitudinale x mm 45 in a/p x mm 67 in trasv.**

**Echi endometriali di massimo spessore mm 11.**

**Ovaio dx: mm 32x20, ad ecostruttura mista non uniforme.**

**Ovaio sn: non rilevato, nel campo annessiale omolaterale si apprezza**

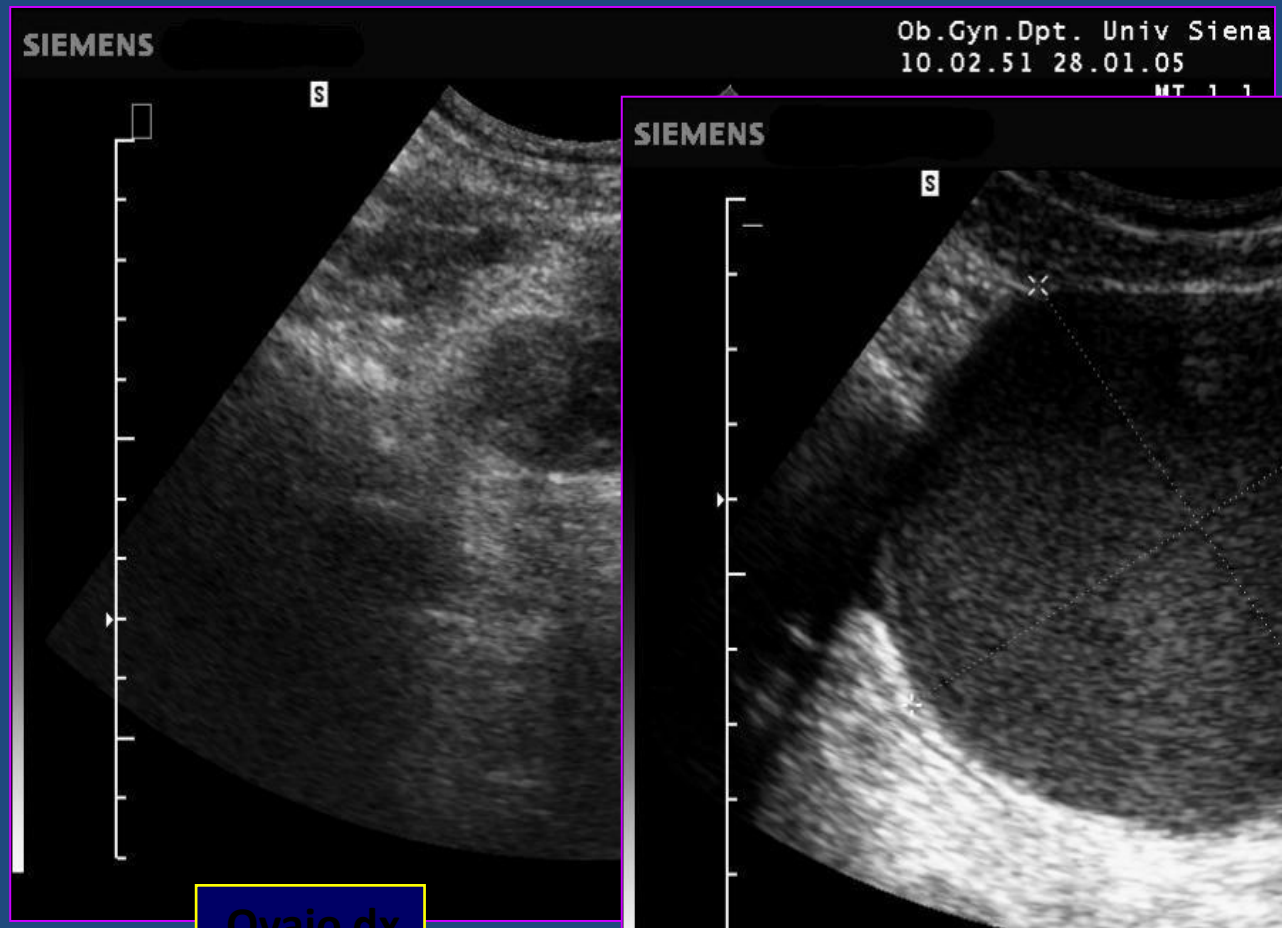
**tumefazione cistica a margini netti e regolari ad ecostruttura**

**interna ipoecogena caratterizzata da spessa granulazione di**

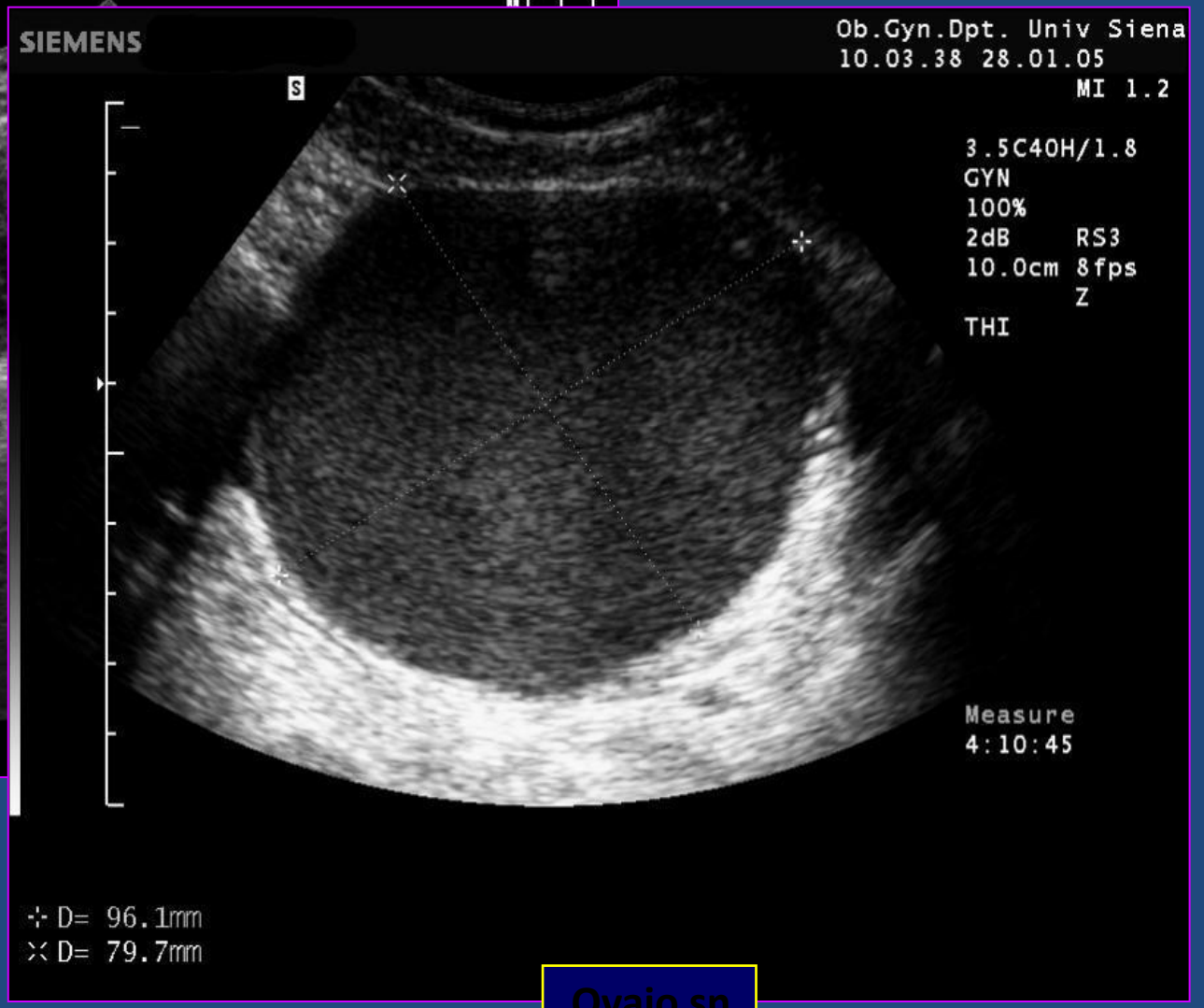
**fondo di mm 96 x 80.**

**Flusso intralesionale e perilesionale scarso.**

# Ecografia pelvica




Ovaio dx




Ovaio sn

# Accertamenti eseguiti

**ESAMI EMATOCHIMICI**

**ESAME DELLE URINE**

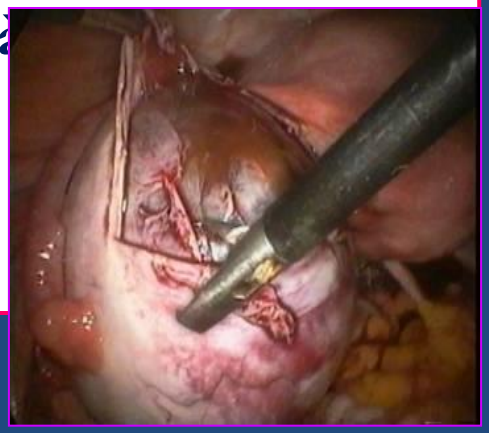
**MARKERS TUMORALI**

**CA – 125 : 87,4 UI/ml**

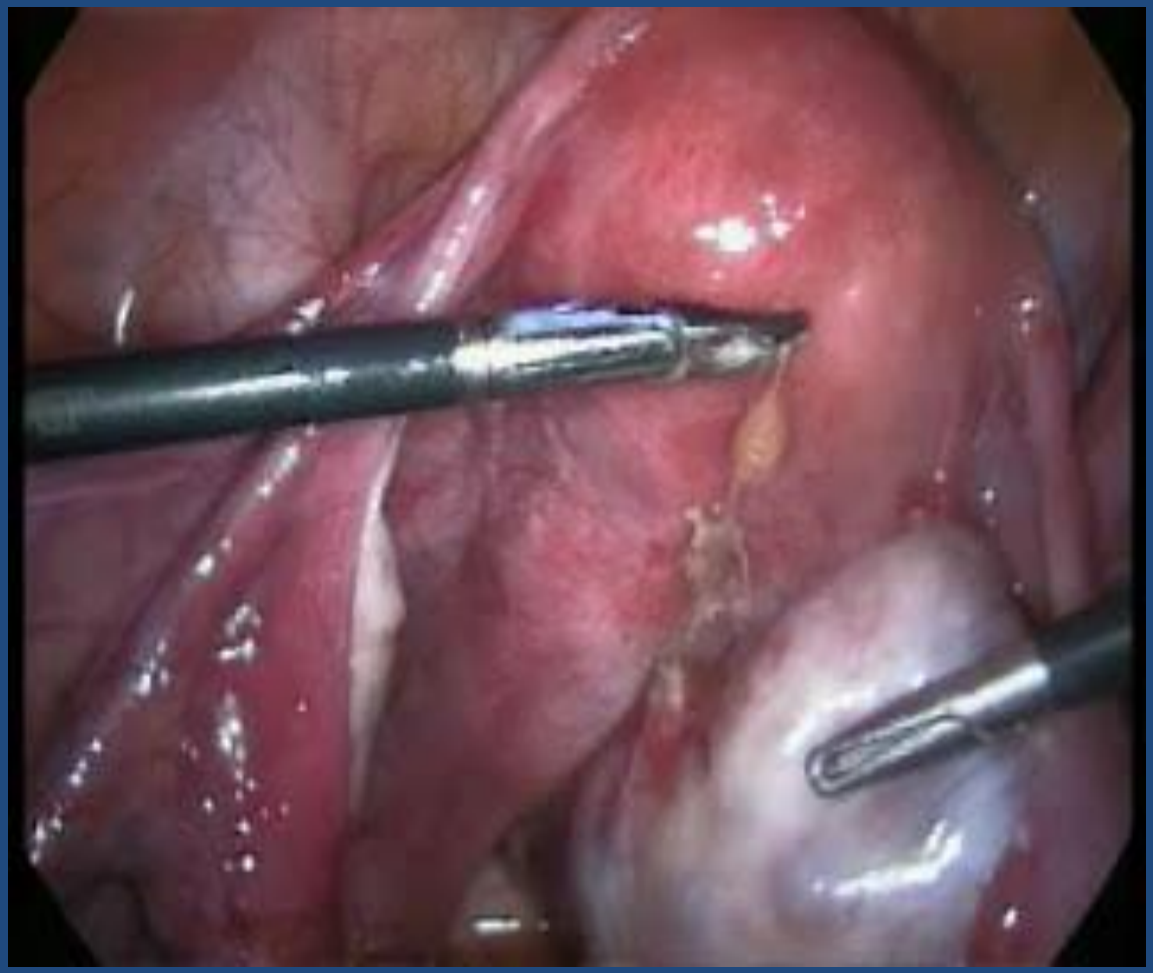
# Laparoscopia

## Descrizione dell'intervento

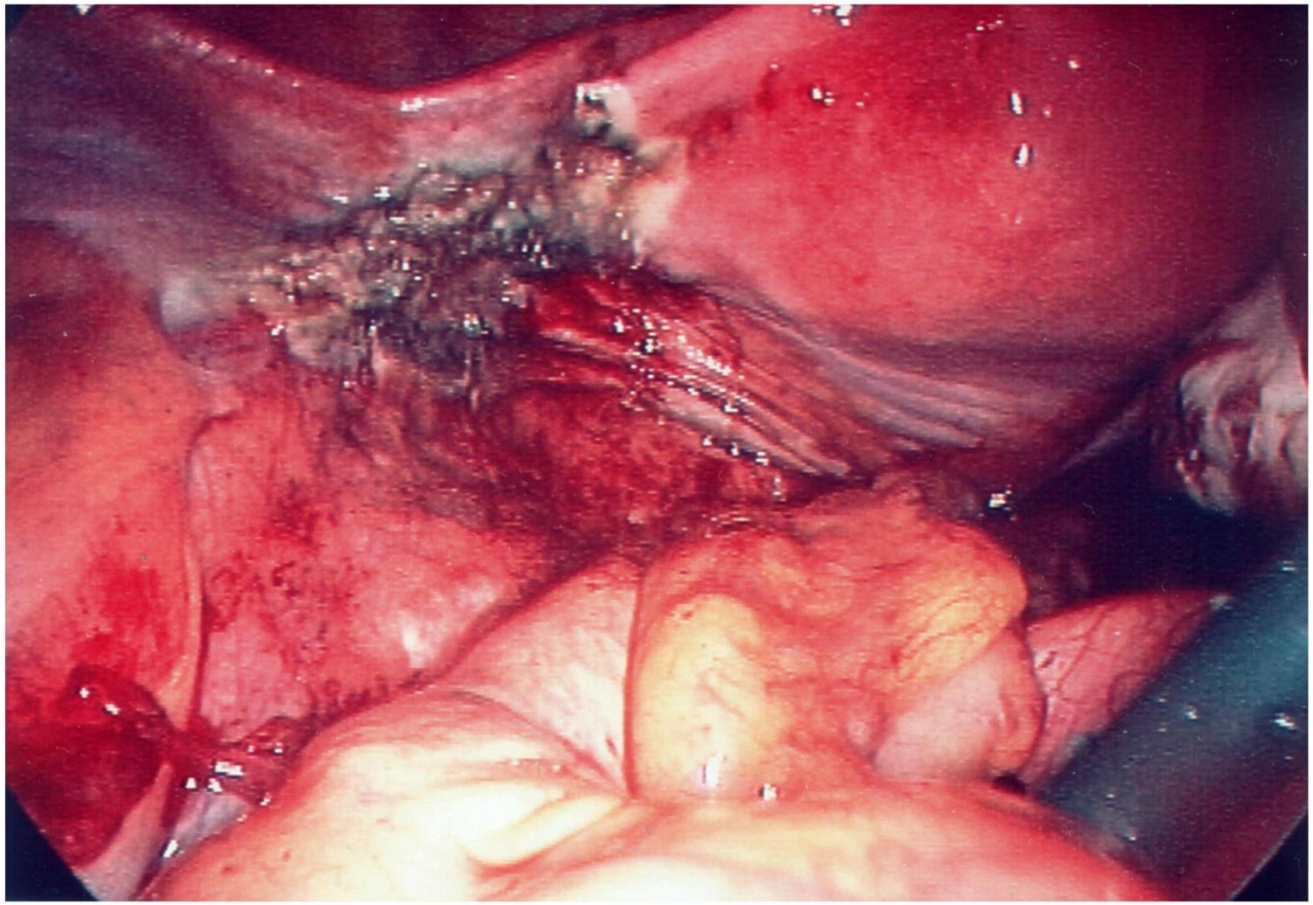
- Lisi delle aderenze
- Drenaggio cisti endometriosica sinistra ( liquido cistico di circa 300
- Annessectomia sinistra. Coagulazione del letto cistico di sinistra
- Drilling ovarico destro
- Lavaggio addominale
- Controllo accurato dell'emostasi. Adept in cavità
- Sutura della cute in seta



# Laparoscopia



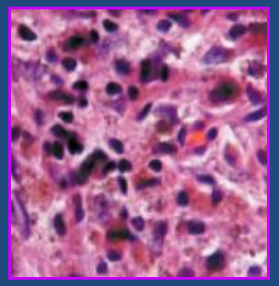
# Laparoscopia



Diagnosi: Cisti endometriosica bilaterale

STADIO III (AFS)

# Referto Istologico



Materiale inviato:

01 – Annesso sinistro e capsula cistica

02 – Liquido cisti ovarica

Descrizione macroscopica:

01 : ( A - H ) Annesso costituito da ovaio con neoformazione cistica del diametro massimo di 7.5 cm, diametri aggiuntivi 4.5 cm e tuba della lunghezza di 6.5 cm.

La neoformazione cistica è del peso di 70 gr, a superficie esterna liscia, pervenuta già aperta, biancastra con aree emorragiche.

La superficie interna presenta aree brunastre e residui del contenuto cistico.

01 : ( I ) tuba.

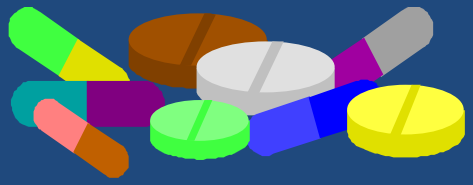
Diagnosi:

01 : ( A - H ) Cisti endometriosica

01 : ( I ) Non rilievi di significato patologico

# Trattamento farmacologico alla dimissione:

Terapia estroprogestinica



Ricerca di gravidanza

# Caso clinico 2-Anamnesi

- Donna, 32 anni, coniugata.
- Anamnesi familiare: nulla da segnalare
- Anamnesi patologica remota: LPS per cisti endometriosica nel 2013

# Anamnesi ginecologica

- Parità: 1001
- Menarca all'età di 13 anni.
- Cicli successivi regolari per ritmo, quantità e durata. Dismenorrea.

# Anamnesi patologia prossima

- Comparsa da circa 6 mesi di ematuria perimestruale, dismenorrea in terapia con FANS.
- Ricerca di gravidanza, 1 ciclo di FIVET senza successo.
- Si ricovera per addome acuto.

# Accertamenti eseguiti

## Visita ginecologica

Genitali esterni e vagina regolari.
Utero di dimensioni pressoché nella norma.
Collo uterino chiuso, cilindrico, regolare.
Campi annessiale non palpabili, né dolenti.
Legamento utero-sacrale dolente alla palpazione.

## Valutazione dolore pelvico

Durante il ricovero è stato chiesto alla paziente di compilare una scala VAS (visual analogue scale) per la valutazione del dolore pelvico, dalla quale è risultato un punteggio pari a 7

# DOLORE

**Scala del dolore**

**Nessun dolore**

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

**Dolore insopportabile**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Dismenorrea | si | no | Lieve moderato grave |
| Dispareunia | si | no | Lieve moderato grave |
| Dolore pelvico non mestruale | si | no | Lieve moderato grave |
| Disuria | si | no | Lieve moderato grave |
| Dischezia | si | no | Lieve moderato grave |

# Accertamenti eseguiti

## ECOGRAFIA PELVICA

**Utero: antiverso, a morfologia ed ecostruttura uniformi.**
**Dimensioni mm 89 in longitudinale x mm 45 in a/p x mm 67 in trasv.**
**RE di massimo spessore mm 10.5.**
**Ovaio dx: mm 32x20, regolare.**
**Ovaio sn: mm 25x30, regolare**
**A carico della parete posteriore della vescica si evidenzia ispessimento ipecogeno di diametro max 14 mm, spessore 6 mm.**
- **Assenza di falda fluida intraperitoneale.**

# Accertamenti eseguiti

**ESAMI EMATOCHIMICI**

**ESAME DELLE URINE**

**MARKERS TUMORALI**

**CA – 125 : 42 UI/ml**

# Cistoscopia

## Descrizione dell'intervento

Mucosa vescicale regolare. Sbocchi ureterali visualizzati, regolari.
Si visualizza nedo vescicale di probabile natura endometriosica di 1 cm a carico della cupola vescicale, lontano dagli osti.
Si asporta il nodulo.

# Laparoscopia

## Descrizione dell'intervento

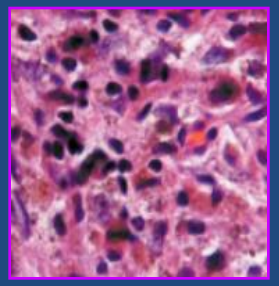
-Lisi delle aderenze
-Asportazione nodulo vescicale
-Asportazione nodulo del legamento utero-sacrale

# Referto Istologico

Materiale inviato:

01 – Nodo vescicale

02 – Legamento utero-sacrale destro



Descrizione macroscopica:

01 : frammento di parete vescicale con focolai multipli di endometriosi cistico.

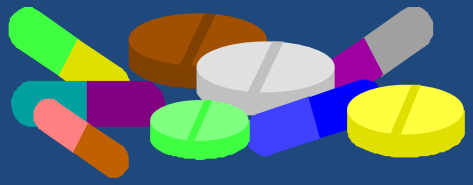
02: tessuto fibroadiposo con focolai di endometriosi

Diagnosi:

Endometriosi vescicale

# Trattamento farmacologico alla dimissione:

Terapia Dienogest



Ricerca di gravidanza