



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI
Ciclo XXXVII

Settore Concorsuale: 06/H1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/40

**IMPATTO DELL'ISTERECTOMIA SULLA QUALITÀ DELLA VITA
NELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A INTERVENTO CHIRURGICO
MININVASIVO PER ENDOMETRIOSI PROFONDA POSTERIORE**

Presentata da: *Eugenia Degli Esposti*

Coordinatore Dottorato:

Prof.ssa Susi Pelotti

Supervisore:

Prof. Renato Seracchioli

Co-Supervisore:

Dott. Alessandro Arena

Esame finale anno 2025

INDICE

ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
OBIETTIVI DELLO STUDIO	8
MATERIALI E METODI.....	9
Pazienti	9
Disegno dello studio	10
Sintomatologia.....	12
Qualità della vita.....	12
Tecnica chirurgica per il trattamento dell'endometriosi profonda posteriore.....	13
Tecnica chirurgica dell'isterectomia totale laparoscopica.....	15
Analisi statistica.....	15
RISULTATI	18
DISCUSSIONE	29
CONCLUSIONI	36
BIBLIOGRAFIA	37

ABSTRACT

Introduzione e obiettivi. L'endometriosi è una patologia cronica che colpisce il 10% delle donne in età fertile, esercitando un forte impatto negativo sulla qualità della vita delle pazienti affette. Molte donne affette da endometriosi richiedono un trattamento definitivo della patologia, in cui all'asportazione delle lesioni endometriose si associa l'isterectomia totale. Nonostante ciò, l'isterectomia in corso di chirurgia per endometriosi profonda è gravata da un tasso di complicanze rilevante, e una quota di donne riferisce una persistenza dei sintomi dopo chirurgia. L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e la sicurezza dell'isterectomia nelle pazienti sottoposte a chirurgia mininvasiva per endometriosi profonda, rispetto a pazienti in cui l'utero viene preservato.

Materiali e metodi. Per questo studio osservazionale prospettico di coorte sono state considerate le pazienti di età compresa tra i 40 e i 50 anni, sufficienti, sottoposte a chirurgia laparoscopica per endometriosi profonda presso il nostro centro. La popolazione è stata divisa in due gruppi in base alla tipologia di intervento: con o senza isterectomia (gruppo di studio e gruppo di controllo). Sono stati raccolti dati preoperatori, inclusa la valutazione dei sintomi dolorosi tramite Numerical Rating Scale (NRS) e della qualità della vita tramite questionari validati (Endometriosis Health Profile 5 e 12-Item Short Form Survey), e perioperatori, compreso il tasso e la tipologia di complicanze. Le pazienti sono quindi state rivalutate dopo 6 e 12 mesi dall'intervento, con ulteriore analisi dei sintomi dolorosi e della qualità della vita secondo le medesime modalità.

Risultati. Tra novembre 2021 e agosto 2023 abbiamo considerato 202 pazienti, arruolandone 118 in base ai criteri di inclusione ed esclusione. Di queste, 108 pazienti hanno completato il follow-up a 12 mesi e sono state pertanto incluse nell'analisi finale: 38 nel gruppo di studio (35.2%) e 70 nel gruppo di controllo (64.8%). Le pazienti sottoposte a isterectomia avevano un'età leggermente superiore alla loro controparte (45.0 ± 3.1 vs 43.0 ± 2.6 , p value 0.001), sintomi dolorosi più severi (dolore pelvico cronico 6.4 ± 2.6 vs 4.4 ± 3.3 , p-value 0.002) e una peggiore qualità di vita (EHP-5 52.2 ± 20.2 vs 44.3 ± 19.1 , p-value 0.046) al baseline. Il tasso di complicanze postoperatorie è risultato del 25.9%, senza differenze tra i due gruppi. All'analisi a 6 e a 12 mesi, le pazienti sottoposte a isterectomia hanno dimostrato un miglioramento più pronunciato di dolore pelvico cronico, dispareunia, score dell'EHP-5 e dell'SF-12 nel dominio "salute fisica".

Conclusioni. L'isterectomia rappresenta un'opzione sicura ed efficace, che può essere proposta alle pazienti che necessitano di chirurgia per endometriosi profonda affette da sintomi severi, che desiderino un trattamento più definitivo e che abbiano esaurito il proprio desiderio riproduttivo.

Parole chiave: chirurgia mininvasiva, endometriosi, endometriosi profonda, isterectomia, qualità della vita.

INTRODUZIONE

L'endometriosi, la più comune patologia cronica ginecologica, si caratterizza per la presenza di ghiandole e stroma endometriali al di fuori della cavità uterina, determinando flogosi cronica, fibrosi e aderenze (1,2). Sebbene la sua reale prevalenza sia imprecisata, si stima che essa colpisca dal 2 al 10% di tutte le donne in età fertile, e le localizzazioni più comuni risultano il peritoneo pelvico, le ovaie, i legamenti uterosacrali, il setto rettovaginale, il retto-sigma e il tratto urinario, in particolare ureteri e vescica (3). In base alla sua localizzazione, distinguiamo tre tipologie di endometriosi: ovarica, peritoneale superficiale, e profonda, o *Deep Infiltrating Endometriosis* (DIE), una forma particolarmente aggressiva della patologia che penetra per oltre 5 mm al di sotto del peritoneo pelvico, infiltrando lo strato muscolare degli organi pelvici e provocandone spesso danno anatomico e funzionale (4). L'endometriosi, e in particolare la DIE, risulta molto spesso associata alla presenza di adenomiosi, ovvero dell'estensione del tessuto endometriale ectopico nel contesto del miometrio, lo spesso strato muscolare che costituisce la parete uterina. L'associazione tra le due condizioni è infatti riscontrabile nel 27-90% di tutte le pazienti (5,6).

La gestione di questa patologia è complessa e richiede un approccio multidisciplinare, che deve essere adattato in base al quadro clinico-sintomatologico, ai rilievi diagnostici e alle esigenze di ciascuna paziente (1). Il trattamento può infatti basarsi sia sulla terapia medica, sintomatica (analgesici) od ormonale (terapia progestinica o estroprogestinica, in casi selezionati analoghi del GnRH), sia sulla chirurgia, che a sua volta può essere conservativa o radicale (1). La chirurgia è normalmente indicata in caso di voluminose cisti endometrioidiche ovariche, in caso di sintomatologia scarsamente responsiva o resistente alla terapia medica o in pazienti in cui quest'ultima risulti controindicata, oppure qualora la localizzazione anatomica degli impianti endometrioidici determini grave danno d'organo (stenosi ureterale con compromissione della funzionalità renale, stenosi intestinale fino a quadri sub-occlusivi, ecc.) (2,7,8).

Data la sua natura infiammatoria e cronica, l'endometriosi determina una significativa morbilità a lungo termine nelle pazienti affette, dal momento che è causa di sintomi dolorosi cronici (dismenorrea, dolore periovulatorio, dispareunia, dischezia, dolore pelvico cronico e disuria) e talvolta infertilità. Per tali motivi, questa patologia, ancorché benigna, ha un forte impatto negativo sulla qualità della vita e sul benessere della donna dal punto di vista fisico, psicosociale,

sessuale e lavorativo-educazionale, ed è associata a elevati costi di gestione sia diretti, in termini di cure mediche, sia indiretti, in relazione all'assenteismo lavorativo e alla ridotta produttività (9,10).

Una quota non trascurabile di donne affette da endometriosi, in cui gli altri trattamenti hanno fallito o in cui la patologia è recidivata in seguito a chirurgia, può pertanto richiedere un trattamento “definitivo” della patologia, che è rappresentato dall'isterectomia, ovvero la rimozione del viscere uterino, con o senza l'asportazione contestuale di entrambe le tube o di uno o entrambi gli annessi (2,11). Anche per altre patologie ginecologiche benigne, come i fibromi uterini, recenti evidenze hanno dimostrato come l'isterectomia in donne fortemente sintomatiche di età superiore ai 40 anni comporti un maggiore incremento della qualità della vita rispetto al trattamento conservativo (12).

La percentuale di donne che sceglie di sottoporsi a isterectomia per il trattamento dei sintomi dolorosi può salire fino all'82% nel caso di diagnosi conclamata di adenomiosi, arrivando a picchi superiori all'85% nella fascia di età superiore ai 46 anni (13). Il trattamento chirurgico conservativo dell'adenomiosi, infatti, non sembra determinare chiari benefici nelle pazienti di età superiore ai 40 anni (14). Tuttavia, l'asportazione dell'utero in una paziente con DIE può risultare particolarmente complessa, dal momento che la pelvi risulta spesso “congelata” a causa delle tenaci aderenze tra gli organi, rendendo difficoltoso il riconoscimento di diverse strutture anatomiche e comportando spesso la necessità di interventi sull'intestino, gli ureteri o la vescica (7,15). Inoltre, alcuni studi riportano una persistenza della sintomatologia dolorosa in circa il 15% delle pazienti sottoposte a isterectomia, mentre il 3-5% delle pazienti riferisce comparsa di nuovi sintomi o peggioramento dei sintomi precedenti (16,17).

Per converso, un numero crescente di studi disponibili in letteratura dimostra che la qualità della vita nelle pazienti sottoposte a chirurgia per endometriosi migliora sensibilmente rispetto ai livelli preoperatori, e che tale miglioramento è particolarmente spiccato nelle pazienti sottoposte a trattamento radicale, comprensivo di isterectomia e talvolta anche annessiectomia bilaterale (11,18–21). Gli effetti positivi sul benessere psicofisico delle pazienti sembrano peraltro permanere a lungo termine (da 3 a 10 anni dopo l'intervento chirurgico) (18–21).

Per tali motivi, alle pazienti di età superiore ai 40 anni e che abbiano esaurito il proprio desiderio riproduttivo, candidate a intervento di chirurgia per endometriosi profonda sintomatica, può essere proposta anche l'isterectomia con salpingectomia bilaterale contestuale, specialmente in quei casi di pazienti sintomatiche in cui vi sia evidenza ecografica di adenomiosi. È tuttavia imprescindibile valutare esattamente i rischi e i benefici connessi a ciascun approccio per ogni caso specifico, in modo da effettuare un counselling accurato e chiaro che tenga presente anche l'assenza di linee guida internazionali univoche.

Comprendere appieno gli effetti sulla qualità della vita nelle pazienti operate per DIE e sottoposte contestualmente a isterectomia e identificare le caratteristiche clinico-anamnestiche correlate a esiti migliori risulta pertanto di cruciale importanza, al fine di offrire il trattamento più sicuro, efficace e appropriato in base alle esigenze di ciascuna donna.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Questo studio osservazionale prospettico ha lo scopo di valutare l'impatto dell'isterectomia sui sintomi e sulla qualità della vita a breve e lungo termine delle pazienti sottoposte a chirurgia laparoscopica per DIE (gruppo di studio), rispetto a pazienti operate per DIE in cui l'utero viene conservato (gruppo di controllo).

In particolare, l'obiettivo primario è il confronto tra la variazione dei sintomi e della qualità della vita prima e dopo l'intervento nei due gruppi di studio, utilizzando scale dedicate e questionari validati. Secondariamente, lo studio mira a valutare l'incidenza, la tipologia e la severità delle complicanze perioperatorie nei due gruppi di studio.

Infine, lo studio ha l'obiettivo di identificare quali caratteristiche antropometriche, anamnestiche, cliniche o intraoperatorie sono associate a un più marcato miglioramento della qualità della vita e dei sintomi dopo il trattamento chirurgico nei due gruppi di studio.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Questo studio osservazionale prospettico di coorte è stato condotto tra novembre 2021 e agosto 2023 presso l'Unità Operativa di Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana dell'IRCCS Azienda Ospedaliero – Universitaria di Bologna, Policlinico di Sant'Orsola, centro di riferimento di terzo livello per la diagnosi, il trattamento e la chirurgia mininvasiva per endometriosi.

Per questo studio sono state considerate tutte le pazienti di età compresa tra 40 e 50 anni, con sintomi severi correlati alla presenza di DIE posteriore e adenomiosi, e già candidate a intervento chirurgico mininvasivo per il trattamento della patologia. La diagnosi di DIE e di adenomiosi, clinica ed ecografica, è stata posta presso il nostro centro da ginecologi altamente specializzati secondo i criteri clinico-strumentali descritti in letteratura dall'International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group e dal Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group (22–24).

Abbiamo deciso di arruolare esclusivamente pazienti di età superiore ai 40 anni in quanto vi sono crescenti evidenze in letteratura su come l'isterectomia in donne affette da patologie benigne e fortemente sintomatiche in questa fascia di età abbia esiti migliori in termini di qualità della vita rispetto al trattamento conservativo. Inoltre, al di sotto dei 40 anni, salvo rare eccezioni, difficilmente viene proposta l'isterectomia come trattamento chirurgico, in considerazione del fatto che molte donne risultano ancora desiderose di gravidanza. Data la contemporanea presenza di adenomiosi e dati i sintomi spesso invalidanti che si accompagnano anche a questa condizione, durante il counselling preoperatorio è stata discussa con tutte le pazienti la possibilità di effettuare contestualmente un'isterectomia totale, in modo da offrire un trattamento definitivo di questa patologia. Le pazienti, opportunamente informate sui possibili rischi e benefici di ciascuna condotta, hanno scelto liberamente se procedere o meno all'asportazione dell'utero.

Dal momento che il gruppo di studio prevedeva l'esecuzione dell'isterectomia tra le procedure chirurgiche e che il nostro studio mirava a valutare anche outcome chirurgici, nel gruppo di controllo sono state incluse solamente le pazienti che avessero del tutto esaurito il proprio

desiderio riproduttivo e che avessero a loro volta più di 40 anni, in modo da ridurre il più possibile il bias legato a un differente range di età e rendere i due gruppi più omogenei.

Sono state escluse dallo studio le pazienti che presentavano una o più tra le seguenti condizioni:

- anamnesi pregressa o attuale di malattia infiammatoria pelvica;
- anamnesi pregressa o attuale di malattia neoplastica;
- presenza di patologie concomitanti causa di dolore pelvico cronico, quali sindrome del colon irritabile, malattie infiammatorie croniche intestinali, cistite interstiziale, fibromialgia;
- anamnesi pregressa o attuale di patologia psichiatrica, diagnosticata secondo i criteri del DSM-V (25);

Sono state inoltre escluse dall'analisi le pazienti in cui, in corso di intervento chirurgico, sia stato necessario ricorrere all'approccio laparotomico e tutte le pazienti con diagnosi di menopausa all'arruolamento o sottoposte ad annessiectomia bilaterale. Essendo infatti l'endometriosi una malattia ormono-dipendente, l'assenza di stimolo ormonale dopo l'intervento avrebbe rappresentato una variabile confondente nella valutazione dei sintomi e della qualità della vita.

Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico (LAPENDO-01, 225/2017/O/Oss).

Disegno dello studio

Questo studio si è articolato in quattro fasi successive:

- visita preoperatoria (V0);
- intervento chirurgico e degenza post-operatoria (T1);
- prima visita di follow-up postoperatoria, a 6 mesi dall'intervento (V1);
- seconda visita di follow-up postoperatoria, a 12 mesi dall'intervento (V2).

Durante la visita preoperatoria (V0), per ogni paziente sono stati raccolti dati anamnestici e antropometrici quali età, BMI, storia riproduttiva, terapia farmacologica in corso e pregressi interventi chirurgici ginecologici. Sono state inoltre valutate la sintomatologia dolorosa, utilizzando la Numerical Pain Rating Scale (NRS), e la qualità della vita di ogni paziente,

impiegando le versioni in italiano di due questionari validati: l'Endometriosis Health Profile-5 (EHP-5) e il 12-Item Short Form Survey (SF-12) (26). In accordo con la normale pratica clinica, tutte le pazienti sono state quindi sottoposte a un esame obiettivo ginecologico e a un'ecografia transvaginale e transaddominale per la conferma e la mappatura delle lesioni endometriosiche, secondo i criteri sopracitati (22).

Dopo aver adeguatamente informato le pazienti circa le finalità e le modalità di svolgimento dello studio, a ciascuna paziente è stato sottoposto il consenso informato per l'arruolamento. In base al tipo di intervento programmato, le pazienti sono state quindi suddivise in due gruppi: gruppo di studio (chirurgia demolitiva con isterectomia totale) e gruppo di controllo (chirurgia conservativa con preservazione dell'utero).

Durante l'intervento chirurgico e la degenza postoperatoria (T1), sono stati registrati i seguenti dati:

- procedure chirurgiche effettuate (inclusa l'eventuale conversione laparotomica, con conseguente esclusione della paziente dall'analisi);
- presenza, dimensione e localizzazione degli impianti di endometriosi profonda;
- presenza, dimensione e localizzazione delle eventuali cisti endometriosiche ovariche associate;
- complicanze intra- e post-operatorie, secondo la classificazione di Clavien-Dindo (27);
- durata della degenza;
- referto istologico dei campioni asportati.

Durante entrambe le visite di follow-up, rispettivamente a 6 (V1) e a 12 mesi (V2), le pazienti sono state sottoposte a:

- raccolta anamnestica;
- raccolta della sintomatologia dolorosa e compilazione dei questionari EHP-5 e SF-12;
- esame obiettivo ginecologico;
- ecografia transvaginale e transaddominale.

Sintomatologia

Durante la visita preoperatoria e le due visite di follow-up è stata indagata la presenza di sintomatologia dolorosa correlata all'endometriosi. In particolare, abbiamo valutato la presenza dei seguenti sintomi: dismenorrea, dolore periovulatorio, dolore pelvico cronico, dispareunia, dischezia e disuria. Per ciascun sintomo, è stato chiesto a ogni paziente di specificarne la severità quantificando soggettivamente il dolore da un minimo di 0, che rappresenta l'assenza del sintomo, a un massimo di 10, il dolore più intenso che si possa immaginare, secondo la NRS (28).

Qualità della vita

Per la valutazione della qualità della vita durante la visita preoperatoria e durante le visite di follow-up, abbiamo utilizzato le versioni italiane di due questionari validati in letteratura: l'Endometriosis Health Profile 5 (EHP-5) e il 12-Item Short Form Survey (SF-12).

L'EHP-5 è uno strumento specifico atto a valutare la ripercussione dell'endometriosi sulla qualità della vita; si tratta della forma breve dell'Endometriosis Health Profile 30, risultando di più facile e veloce compilazione. Si tratta di un questionario ampiamente utilizzato, sia nell'ambito della comune pratica clinica, sia nell'ambito della ricerca, per valutare l'efficacia delle terapie mediche o chirurgiche per l'endometriosi sulla qualità della vita delle donne affette (26).

Il questionario si compone di undici domande "core", che indagano i seguenti aspetti della vita quotidiana delle pazienti affette da endometriosi:

- dolore;
- sensazione di controllo e di impotenza;
- supporto sociale;
- benessere emotivo;
- immagine di sé;
- lavoro;
- capacità di prendersi cura dei figli;
- attività sessuale;
- sensazioni nei confronti dei professionisti sanitari;
- sensazioni riguardo all'efficacia del trattamento;

- sensazioni riguardo all'infertilità.

Ciascuna domanda prevede una risposta compresa tra 0 (la paziente non ha mai provato quella sensazione o quel sintomo) a 4 (la paziente prova costantemente quella sensazione o quel sintomo). Il punteggio totale dell'EHP-5 varia da 0 a 100, dove 0 indica la miglior qualità della vita possibile e 100 la peggiore.

L'SF-12, versione breve dell'SF-36, mira a valutare l'impatto della salute in generale sulla qualità della vita di ciascun individuo. Tale questionario si basa sul Medical Outcome Study (MOS), studio condotto nell'arco di diversi anni su pazienti affetti da condizioni croniche, e si basa sugli stessi 8 domini della forma estesa (29,30):

1. Limitazione dell'attività fisica a causa di problemi di salute;
2. Limitazione delle attività sociali a causa di problemi fisici o psicologici;
3. Limitazioni delle attività lavorative a causa di problemi di salute;
4. Dolore fisico;
5. Salute mentale (distress psicologico e benessere emotivo);
6. Limitazione delle attività lavorative a causa di problemi psicologici o emotivi;
7. Vitalità (energia e affaticamento);
8. Autovalutazione della propria salute generale.

Per la valutazione del punteggio dell'SF-12, si distinguono due domini: salute fisica e salute mentale. Tanto maggiore è il punteggio complessivo, quanto maggiore è la qualità della vita fisica e mentale della paziente.

Tecnica chirurgica per il trattamento dell'endometriosi profonda posteriore

Ciascun intervento chirurgico è stato eseguito da due chirurghi ginecologi con una vasta esperienza nella gestione e nel trattamento chirurgico dell'endometriosi profonda, secondo una tecnica standardizzata, di seguito descritta (31,32).

Si posiziona la paziente, in anestesia generale, in posizione litotomica. Si inserisce un catetere vescicale da 16G. Dopo induzione dello pneumoperitoneo, si posiziona un trocar da 10 mm a livello ombelicale, attraverso cui si inserisce il sistema video-ottico. Sotto visione, si posizionano

altri tre trocar da 5-10 mm, di cui uno in posizione sovrapubica e due lateralmente ai vasi epigastrici inferiori, al di sopra delle spine iliache antero-superiori. Prima di effettuare l'escissione degli impianti di endometriosi profonda a carico del retto-sigma, si procede alla rimozione laparoscopica di eventuali aderenze, all'asportazione di endometriomi ovarici e all'escissione di impianti peritoneali superficiali di endometriosi, se presenti. Successivamente, si individuano, si isolano e si lateralizzano gli ureteri e si procede a identificazione e isolamento dei nervi ipogastrici superiori. Si sviluppano in questo modo gli spazi pararettali mediale (spazio di Okabayashi) e laterali (spazio di Latzko). Si procede quindi all'escissione di eventuali noduli del setto rettovaginale, completando la mobilizzazione del sigma e del retto, che vengono attentamente esaminati per valutare la presenza e le dimensioni degli impianti di endometriosi profonda, oltre al grado di stenosi del lume intestinale da essi determinato. Alla luce dei rilievi intraoperatori, gli operatori optano per la tecnica chirurgica più appropriata per l'asportazione della patologia: shaving, resezione discoide e resezione segmentale dell'intestino. Nel caso in cui si renda necessaria la resezione segmentale, viene sempre coinvolto un chirurgo coloretale dedicato, esperto nel trattamento della patologia endometriosica.

La tecnica dello shaving consiste nell'effettuare un'accurata dissezione del nodulo di endometriosi, separandolo dalla parete intestinale; nel caso in cui durante la dissezione si venga a determinare una soluzione di continuità della parete del viscere, si effettua una sutura di riparazione e di rinforzo. Dopo aver asportato la parte più esterna del nodulo di endometriosi, qualora si constati la presenza di un'infiltrazione a tutto spessore della parete intestinale o una grave lesione della muscolaris propria, si procede alla resezione del tratto di intestino colpito mediante resezione discoide o resezione segmentaria. Per i noduli intestinali con estensione longitudinale inferiore ai 3 cm, situati sulla superficie ventrale del retto ed entro 15 cm dal margine anale, si procede a resezione discoide (o resezione anteriore del retto a tutto spessore), attraverso una stapler circolare inserita per via transanale. In caso di noduli di estensione uguale o superiore a 3 cm, o che interessano il tratto sigmoideo, si procede invece a resezione segmentale. Utilizzando una stapler lineare, si procede a resezione del retto-sigma 1-2 cm caudalmente al tratto coinvolto dalla patologia. Il moncone prossimale, affetto dalla patologia, viene quindi esteriorizzato attraverso una piccola incisione (3 cm) in corrispondenza del trocar sovrapubico ed esciso. Si realizza quindi una sutura continua circolare a carico del segmento prossimale del

retto-sigma, posizionando così la testina di una stapler circolare in corrispondenza o in prossimità del margine prossimale di resezione. L'intestino viene quindi inserito nuovamente nella cavità addominale. Si introduce una stapler circolare per via transanale, realizzando così un'anastomosi termino-terminale o latero-terminale, la cui integrità viene verificata attraverso un test idro-pneumatico.

Tecnica chirurgica dell'isterectomia totale laparoscopica

Per ciascuna paziente, l'isterectomia totale è stata realizzata secondo una tecnica chirurgica standard, qui descritta, che prevede l'uso di un manipolatore uterino (33). Si coagulano e sezionano i legamenti rotondi bilateralmente, identificando il foglietto anteriore del legamento largo dell'utero, che viene quindi inciso e sviluppato, abbassando anteriormente la vescica, secondo i suoi piani di clivaggio con la cervice uterina. Si procede quindi a coagulazione e sezione dei legamenti infundibulo-pelvici mono/bilateralmente (in caso di annessiectomia mono/bilaterale) o a coagulazione e sezione dei legamenti tubo-ovarici, del mesosalpinge e dei legamenti utero-ovarici bilateralmente (in caso di preservazione delle ovaie). Si sviluppa il foglietto posteriore del legamento largo dell'utero fino ai legamenti utero-sacrali bilaterali. Si identificano e scheletrizzano quindi i vasi uterini bilateralmente, che vengono coagulati e sezionati. Si completano lo sviluppo e la dissezione dei parametri laterali e posteriore e si procede a colpotomia circolare sulla guida di una valva precedentemente inserita in vagina. L'utero e le tube (con o senza le ovaie) vengono quindi estratti en-bloc per via vaginale. Si procede quindi a chiusura della vagina per via laparoscopica o vaginale.

Analisi statistica

Per la stima di un campione adeguato per il nostro studio ci siamo basati sull'articolo pubblicato nel 2016 da Kent e colleghi (19,34).

Abbiamo ipotizzato una riduzione media del punteggio dell'EHP-5 dopo un follow-up di 12 mesi di 35 ± 20 nel gruppo di controllo (chirurgia conservativa) e di 47.5 ± 15 nel gruppo di studio (chirurgia demolitiva). Calcolando una potenza dello studio dell'80% e un livello di significatività del 5%, la dimensione minima richiesta per rilevare una differenza di $47.5 - 35 = 12.5$ statisticamente significativa è risultata di 33 pazienti per ciascun gruppo. Ipotizzando che la

chirurgia conservativa venga eseguita nel 35% delle pazienti con DIE di età uguale o superiore ai 40 anni (35), la dimensione complessiva del campione è stata aumentata a $33 \times (20/7) = 94$. Stimando un tasso di abbandono del 5% durante il follow-up, la dimensione finale del campione è stata determinata a 99 pazienti.

I dati sono stati riportati come numeri e percentuali o come media \pm deviazione standard e mediana [range interquartile], a seconda del tipo di variabile analizzata. I confronti grezzi tra pazienti sottoposte a chirurgia demolitiva e chirurgia conservativa sono stati effettuati utilizzando il t-test di Student, il test di Mann-Whitney, il test del chi quadrato e il test esatto di Fisher, a seconda dei casi.

È stata quindi eseguita una regressione lineare multilivello per studiare l'evoluzione clinica dei sintomi (NRS, EHP-5 e SF-12) a 6 e 12 mesi dall'intervento. Poiché sono state effettuate osservazioni multiple per singolo soggetto (misure ripetute), ogni modello di regressione consiste in due livelli, uno corrispondente al paziente e l'altro al tempo di valutazione. La componente casuale del modello è rappresentata solo dai pazienti (intercette casuali), poiché il test di verosimiglianza esclude la necessità di considerare la componente casuale relativa ai tempi di follow-up (pendenze casuali). La parte fissa nel modello di regressione consiste invece nel tempo di follow-up.

Gli esiti dello studio sono stati modellati anche in funzione dell'interazione tempo x isterectomia, per valutare la presenza di aumenti o diminuzioni divergenti tra le pazienti sottoposte e non sottoposte a intervento demolitivo. Lo stesso approccio è stato utilizzato per le seguenti variabili (tutte dicotomizzate per motivi di chiarezza e sintesi): età al momento dell'intervento, BMI, precedenti parti vaginali, precedenti tagli cesarei, precedenti interventi chirurgici, trattamento medico per endometriosi, dimensioni del nodulo, tipo di intervento (shaving, resezione discoide, resezione segmentaria), durata della degenza, perdita di emoglobina postoperatoria e complicanze perioperatorie. Tutti i modelli sono stati calcolati utilizzando un'estensione dell'approssimazione di Satterthwaite basata sui lavori di Kackar e Harville (36), Giesbrecht e Burns (37) e Fai e Cornelius (38). Questo metodo di stima trova ampia applicazione nello studio di piccoli campioni.

Tutti i dati sono stati analizzati con Stata 18 (StataCorp. 2023. Software statistico Stata: Release 8. College Station, TX: StataCorp LLC). Il livello di significatività è stato fissato a 0,05 e tutti i test erano a due code.

RISULTATI

Nel periodo di studio, tra novembre 2021 e agosto 2023, sono state considerate per l'analisi 202 pazienti consecutive candidate a chirurgia mininvasiva per endometriosi profonda presso il nostro centro. Di questa coorte, 84 donne sono state escluse dalla valutazione sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione sopraelencati, o per aver negato la partecipazione allo studio. Delle restanti 118 pazienti arruolate nello studio, 108 hanno completato il follow-up a 12 mesi dall'intervento, con un tasso di abbandono dell'8.5%, risultando così suddivise: 38 sono state sottoposte a chirurgia demolitiva (35.2%, gruppo di studio), 70 hanno invece optato per la conservazione dell'utero (64.8%, gruppo di controllo).

Le caratteristiche demografiche, antropometriche e cliniche del campione al momento dell'arruolamento sono riassunte nella Tabella 1. I due gruppi sono risultati sovrapponibili per la maggior parte delle caratteristiche anamnestiche analizzate, a eccezione dell'età: in media, le pazienti che hanno scelto di sottoporsi a isterectomia totale avevano due anni in più rispetto alle pazienti del gruppo di controllo (45.0 ± 3.1 vs 43.0 ± 2.6 , p value 0.001). Per quanto concerne la storia ostetrica, non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di parti vaginali, mentre le pazienti del gruppo di studio hanno mostrato un più alto tasso di tagli cesarei a termine di gravidanza rispetto alla controparte. Inoltre, il tasso di chirurgia ginecologica pregressa è risultato maggiore sempre nelle pazienti che hanno optato per una chirurgia più demolitiva (89.5% vs 57.1%, p-value 0.001). Dal punto di vista della terapia medica, quasi il 70% delle pazienti stava assumendo una terapia ormonale al momento dell'arruolamento, con una distribuzione equa tra i due gruppi di studio.

Per quanto riguarda la sintomatologia delle pazienti, sebbene tutti i sintomi dolorosi siano risultati più severi nel gruppo di studio, la significatività statistica è stata raggiunta solo dal dolore pelvico cronico (6.4 ± 2.6 vs 4.4 ± 3.3 , p-value 0.002). Si può notare un andamento simile per quanto riguarda la qualità della vita, in particolare per i risultati dell'EHP-5 (52.2 ± 20.2 vs 44.3 ± 19.1 , p-value 0.046) e del dominio "salute fisica" dell'SF-12 (36.3 ± 9.9 vs 41.0 ± 11.7 , p-value 0.037), indicando come le pazienti che hanno optato per un intervento più demolitivo avessero una qualità di vita inferiore rispetto al gruppo di controllo. Nessuna differenza è invece emersa dal punto di vista del dominio "salute mentale" dell'SF-12.

Relativamente ai dati perioperatori, mostrati nella Tabella 1, i due gruppi di studio sono risultati paragonabili dal punto di vista del tipo di intervento praticato per il trattamento della DIE posteriore, con la maggior parte delle pazienti sottoposte a shaving o resezione intestinale segmentaria (49, 45.4% per ciascuna procedura). Non sono emerse differenze significative riguardo alle dimensioni del nodulo di maggiori dimensioni riscontrato e asportato durante l'intervento. I due gruppi di studio sono risultati simili anche dal punto di vista del tasso di complicanze perioperatorie, della perdita ematica intraoperatoria e della durata della degenza ospedaliera, con una media complessiva di 6.3 giorni di ricovero.

Sebbene meno pazienti abbiano assunto terapia medica post-operatoria rispetto al periodo antecedente l'intervento (64/108, 59.3% vs 73/108, 67.6%), specialmente nel gruppo di studio, i dati hanno mostrato anche in questo caso un'omogenea distribuzione tra i due gruppi.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, cliniche e perioperatorie, complessivamente e per gruppo di studio.

	Campione totale (n = 108)	Gruppo di studio (isterectomia) (n = 38)	Gruppo di controllo (n = 70)	p-value
Età all'intervento, aa	43.7 ± 2.9 43 [41–46]	45.0 ± 3.1 45 [42–47]	43.0 ± 2.6 42.5 [41–45]	0.001*
BMI, kg/m ²				0.111
<18.5	6 (5.6%)	1 (2.6%)	5 (7.1%)	
18.5-24.9	63 (58.3%)	19 (50.0%)	44 (62.9%)	
25.0-29.9	23 (21.3%)	13 (34.2%)	10 (14.3%)	
≤30.0	16 (14.8%)	5 (13.2%)	11 (15.7%)	
Parti vaginali				0.373
No	80 (74.1%)	26 (68.4%)	54 (77.1%)	
Pretermine	11 (10.2%)	6 (15.8%)	5 (7.1%)	
Termine	17 (15.7%)	6 (15.8%)	11 (15.7%)	
Tagli cesarei				0.011*
No	85 (78.7%)	24 (63.2%)	61 (87.1%)	
Pretermine	18 (16.7%)	10 (26.3%)	8 (11.4%)	
Termine	5 (4.6%)	4 (10.5%)	1 (1.4%)	
Pregressa chirurgia ginecologica				0.001*
No	34 (31.5%)	4 (10.5%)	30 (42.9%)	
Sì	74 (68.5%)	34 (89.5%)	40 (57.1%)	
Terapia medica per endometriosi				0.768
No	35 (32.4%)	13 (34.2%)	22 (31.4%)	

Sì	73 (67.6%)	25 (65.8%)	48 (68.6%)	
Dismenorrea, NRS†	6.8 ± 3.2 8 [6–9]	7.4 ± 2.9 8 [6–10]	6.5 ± 3.3 8 [4–9]	0.249
Dolore pelvico cronico, NRS	5.1 ± 3.2 6 [2–8]	6.4 ± 2.6 7 [5–8]	4.4 ± 3.3 5 [1–7]	0.002*
Dispareunia, NRS‡	5.7 ± 3.1 6 [3–8]	6.2 ± 3.2 7 [4–9]	5.4 ± 3.1 5.5 [3–8]	0.241
Dischezia, NRS	4.3 ± 3.7 4.5 [0–7.5]	5.1 ± 3.4 5 [2–8]	3.9 ± 3.8 3.5 [0–7]	0.112
Disuria, NRS	1.6 ± 2.7 0 [0–2]	1.7 ± 2.8 0 [0–3]	1.5 ± 2.7 0 [0–2]	0.776
Punteggio EHP-5	47.1 ± 19.7 47.7 [36.4– 61.4]	52.2 ± 20.2 54.5 [40.9– 63.6]	44.3 ± 19.1 46.6 [31.8– 56.8]	0.046*
Punteggio salute fisica SF-12	39.3 ± 11.3 38.9 [30.8– 48.1]	36.3 ± 9.9 35.2 [28.5– 40.3]	41.0 ± 11.7 40.3 [31.6– 53.1]	0.037*
Punteggio salute mentale SF-12	34.5 ± 10.6 33.1 [27.0– 40.5]	35.1 ± 10.8 34.2 [26.6– 41.5]	34.2 ± 10.6 32.5 [27.1– 40.4]	0.673
Dimensioni del nodulo maggiore, mm	30.7 ± 16.6 25 [20–42.5]	32.1 ± 13.9 30 [20–40]	29.9 ± 17.9 20 [15–45]	0.510
Tipo di intervento				0.724
<i>Shaving</i>	49 (45.4%)	19 (50.0%)	30 (42.9%)	
Resezione discoide	10 (9.3%)	4 (10.5%)	6 (8.6%)	
Resezione segmentaria	49 (45.4%)	15 (39.5%)	34 (48.6%)	
Durata della degenza, gg	6.3 ± 3.2 6 [4–8]	6.4 ± 2.5 7 [5–8]	6.3 ± 3.6 6 [4–8]	0.806
Perdita ematica post-operatoria (Δg/dL)	2.2 ± 0.9 2.3 [1.7–2.7]	2.4 ± 0.9 2.4 [1.7–2.9]	2.2 ± 0.9 2.2 [1.5–2.7]	0.213
Complicanze intraoperatorie				1.000
No	107 (99.1%)	38 (100.0%)	69 (98.6%)	
Sì	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	
Complicanze post-operatorie				0.598
No	80 (74.1%)	27 (71.1%)	53 (75.7%)	
Sì	28 (25.9%)	11 (28.9%)	17 (24.3%)	
Terapia medica post-operatoria				0.539
No	44 (40.7%)	17 (44.7%)	27 (38.6%)	
Sì	64 (59.3%)	21 (55.3%)	43 (61.4%)	

* p -value ≤ 0.05 .

†Disponibile per 79 pazienti.; ‡Disponibile per 97 pazienti.

Note: le variabili numeriche sono espresso come media \pm deviazione standard e mediana [intervallo interquartile]. *BMI*, Body Mass Index; *NRS*, Numerical Rating Scale; *EHP*, Endometriosis Health Profile; *SF*, Short Form.

Esaminando in dettaglio la tipologia e il numero di complicanze perioperatorie, si può notare come sia stata registrata solamente una complicanza intraoperatoria nell'intero campione oggetto di studio: si tratta di una paziente, appartenente al gruppo di controllo, in cui è stata riscontrata una deiscenza dell'anastomosi termino-terminale rettale in corso di intervento. È stato pertanto necessario il confezionamento di una nuova anastomosi e di un'ileostomia double loop di protezione, data la ridotta distanza tra la nuova anastomosi e il margine anale. L'ileostomia di protezione si è resa necessaria in tre pazienti in totale, due nel gruppo di studio e una nel gruppo di controllo ($p = 0.248$). La colostomia è stata invece confezionata in due pazienti, una per ciascun gruppo, per il trattamento di alcune complicanze perioperatorie, descritte in seguito.

La Tabella 2 mostra la distribuzione delle complicanze postoperatorie secondo la loro severità in base alla classificazione di Clavien-Dindo.

Tabella 2. Complicanze post-operatorie secondo la classificazione Clavien-Dindo, complessivamente e per gruppo di studio.

	Campione totale (n = 108)	Gruppo di studio (isterectomia) (n = 38)	Gruppo di controllo (n = 70)	p-value
Clavien-Dindo 1	9 (8.3%)	5 (13.2%)	4 (5.7%)	0.785
Clavien-Dindo 2	17 (15.7%)	6 (15.8%)	11 (15.7%)	
Clavien-Dindo 3	2 (1.8%)	1 (2.6%)	1 (1.4%)	
3A	2 (1.8%)	1 (2.6%)	1 (1.4%)	
3B	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Clavien-Dindo 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Clavien-Dindo 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Sebbene il tasso complessivo di complicanze post-operatorie non sia trascurabile (28/108, 25.9%), la maggior parte apparteneva alle classi 1 e 2, ovvero complicanze di minima o lieve entità, che non hanno richiesto procedure chirurgiche aggiuntive ma solamente osservazione o terapie

farmacologiche specifiche. Nella Figura 1 sono mostrate in dettaglio tutte le complicanze post-operatorie osservate.

Figura 1. Dettaglio delle complicanze post-operatorie.

Clavien-Dindo 2

- 11 pazienti con anemizzazione, trattata con somministrazione di ferro endovenoso e/o trasfusione di emazie
- 1 paziente con ematoma pelvico (risoluzione spontanea)
- 1 paziente con drenaggio percutaneo TC-guidato di raccolta pelvica non infetta
- 1 paziente con subocclusione intestinale e raccolta sottocutanea non infetta
- 1 paziente con ritenzione urinaria + riammissione in reparto per pielonefrite
- 1 paziente con insufficienza renale acuta e infezione delle vie urinarie
- 1 paziente con trombosi venosa superficiale

Clavien-Dindo 3A

- 1 paziente con idronefrosi monolaterale, trattata con posizionamento di stent ureterale doppio-J
- 1 paziente con lesione ureterale, tratta con posizionamento di stent doppio-J

Clavien Dindo 3B

- 1 paziente con deiscenza dell'anastomosi rettale, trattata con reintervento, nuova resezione intestinale e colostomia
- 1 paziente con perforazione intestinale, trattata con reintervento, nuova resezione intestinale e colostomia

Analizzando i dati ottenuti dalla regressione lineare multilivello riguardo alla sintomatologia e alla qualità della vita delle pazienti a 6 e 12 mesi dall'intervento chirurgico rispetto al baseline, (Tabella 3), si può notare come i sintomi e i risultati dei questionari migliorino in tutto il campione, così come nei due sottogruppi di studio, raggiungendo la significatività statistica. Il miglioramento dei sintomi e dei punteggi dei questionari postoperatori rispetto ai dati preoperatori è però significativamente più marcato tra le donne sottoposte a isterectomia, rispetto al gruppo di controllo, in termini di dolore pelvico cronico (-1.5* e -2.5* a 6 e 12 mesi rispettivamente), dispareunia (-1.5* e -2.2* a 6 e 12 mesi rispettivamente), EHP-5 (-12.5* e -15.0* a 6 e 12 mesi rispettivamente) e dominio "salute fisica" dell'SF-12 (+6.0* a 12 mesi). Per quanto riguarda le restanti variabili, nonostante non venga raggiunta la significatività statistica, il cambiamento in positivo è comunque maggiore nel gruppo di studio.

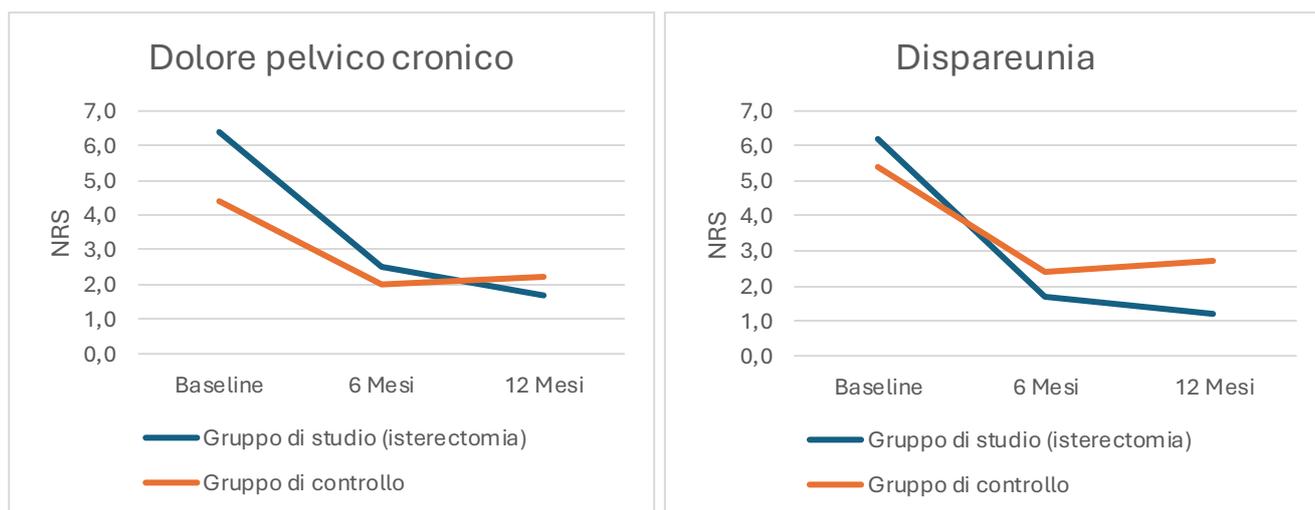
Tabella 3. Risultati della Regressione Lineare Multilivello: variazione media degli outcome clinici oggetto di studio a 6 e 12 mesi dall'intervento chirurgico, complessivamente e per gruppo di studio.

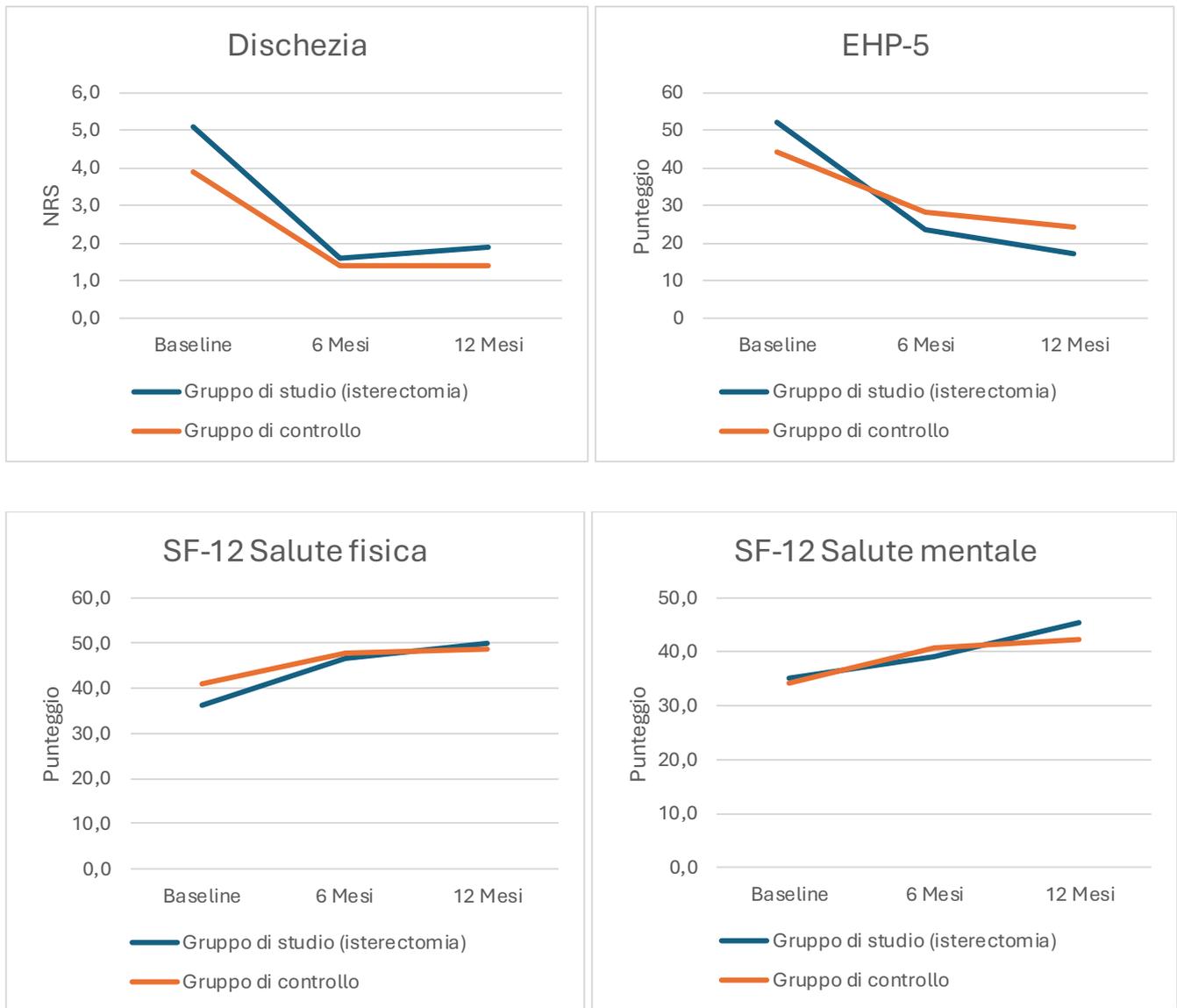
	Variazione media dopo		Variazione media dopo	
	6 mesi		12 mesi	
	Est.	95% CI	Est.	95% CI
Dolore Pelvico Cronico, NRS				
Campione complessivo	-2.9*	-3.5, -2.3	-3.1*	-3.8, -2.5
Gruppo di studio (isterectomia)	-3.9*	-4.9, -2.8	-4.7*	-5.8, -3.7
Gruppo di controllo	-2.4*	-3.1, -1.6	-2.2*	-3.0, -1.5
Differenza di variazione tra i due gruppi (differenza delle differenze)	-1.5*	-2.8, -0.2	-2.5*	-3.8, -1.2
Dispareunia, NRS				
Campione complessivo	-3.5*	-4.2, -2.9	-3.5*	-4.1, -2.8
Gruppo di studio (isterectomia)	-4.5*	-5.6, -3.4	-4.9*	-6.0, -3.8
Gruppo di controllo	-3.0*	-3.8, -2.2	-2.7*	-3.5, -1.9
Differenza di variazione tra i due gruppi (differenza delle differenze)	-1.5*	-2.8, -0.1	-2.2*	-3.5, -0.8
Dischezia, NRS				
Campione complessivo	-2.9*	-3.5, -2.3	-2.8*	-3.4, -2.1
Gruppo di studio (isterectomia)	-3.5*	-4.6, -2.5	-3.2*	-4.2, -2.1
Gruppo di controllo	-2.5*	-3.3, -1.8	-2.5*	-3.3, -1.7
Differenza di variazione tra i due gruppi (differenza delle differenze)	-1.0	-2.3, +0.3	-0.7	-2.0, +0.6
Disuria, NRS				
Campione complessivo	-1.0*	-1.5, -0.6	-1.5*	-1.9, -1.0
Gruppo di studio (isterectomia)	-0.7	-1.5, +0.1	-1.7*	-2.5, -0.9
Gruppo di controllo	-1.2*	-1.8, -0.6	-1.3*	-1.9, -0.8
Differenza di variazione tra i due gruppi (differenza delle differenze)	+0.5	-0.5, +1.5	-0.3	-1.3, +0.6
EHP-5				
Campione complessivo	-20.3*	-23.8, -16.8	-25.3*	-28.8, -21.8
Gruppo di studio (isterectomia)	-28.4*	-34.1, -22.7	-35.0*	-40.7, -29.3
Gruppo di controllo	-15.9*	-20.1, -11.8	-20.0*	-24.2, -15.8
Differenza di variazione tra i due gruppi (differenza delle differenze)	-12.5*	-19.5, -5.4	-15.0*	-22.0, -7.9

SF-12 Salute fisica				
Campione complessivo	+8.1*	+6.1, +10.2	+9.8*	+7.8, +11.8
Gruppo di studio (isterectomia)	+10.4*	+7.0, +13.8	+13.7*	+10.3, +17.1
Gruppo di controllo	+6.9*	+4.4, +9.4	+7.7*	+5.2, +10.2
Differenza di variazione tra i due gruppi (differenza delle differenze)	+3.5	-0.7, +7.7	+6.0*	+1.8, +10.3
SF-12 Salute mentale				
Campione complessivo	+5.6*	+3.2, +7.9	+8.9*	+6.5, +11.2
Gruppo di studio (isterectomia)	+4.1*	+0.2, +8.1	+10.3*	+6.4, +14.3
Gruppo di controllo	+6.4*	+3.5, +9.3	+8.1*	+5.2, +11.0
Differenza di variazione tra i due gruppi (differenza delle differenze)	-2.3	-7.2, +2.6	+2.2	-2.7, +7.1

* p -value ≤ 0.05 . *CI*, Confidence Interval; *NRS*, Numerical Rating Scale; *EHP*, Endometriosis Health Profile; *SF*, Short Form.

I grafici seguenti offrono una rappresentazione visiva del cambiamento in termini di sintomatologia dolorosa e qualità della vita prima e dopo l'intervento nei due gruppi di studio.





Dopo 12 mesi dall'intervento, l'86.8% di pazienti sottoposte a isterectomia non riferiva più sintomi dolorosi severi (almeno un sintomo con NRS >5), contro il 75.7% del gruppo di controllo, senza differenze significative tra i due gruppi.

In ultimo, abbiamo analizzato quali caratteristiche, anamnestiche o cliniche, risultassero associate a un più sensibile miglioramento della sintomatologia e della qualità della vita dopo l'intervento chirurgico. I risultati di tali analisi sono riassunti nella Tabella 4. Per motivi di sintesi, sono riportate solo le variazioni medie a 12 mesi di follow-up; per rendere i risultati fruibili, tutte le variabili sono state inoltre dicotomizzate.

Come si evince dai risultati dell'analisi, le pazienti sopra i 45 anni sperimentano miglioramenti più marcati in termini di dolore pelvico cronico, dispareunia e dischezia. Anche il punteggio dell'EHP-5 mostra una diminuzione più importante rispetto alle pazienti giovani, sottolineando un incremento maggiore della qualità della vita. Oltre all'età, anche il BMI appare influenzare l'entità del cambiamento dei sintomi e della qualità della vita dopo un anno dall'intervento: le pazienti sovrappeso e obese hanno infatti un miglioramento maggiore in termini di qualità della vita (EHP-5 e SF-12, dominio "salute mentale"). È rilevante notare come la terapia medica post-operatoria non sembri influenzare l'entità del miglioramento dei sintomi o della qualità della vita. Infine, le pazienti con pregressi parti vaginali mostrano un miglioramento meno pronunciato della dispareunia rispetto alle pazienti nullipare o con pregressi tagli cesarei.

Tabella 4. Risultati della Regressione Lineare Multilivello: cambiamento medio degli outcome clinici oggetto di studio 12 mesi dopo l'intervento chirurgico, in base alle caratteristiche delle pazienti

	DPC	Dispareunia	Dischezia	Disuria	EHP-5	Salute fisica SF-12	Salute mentale SF-12
Età, aa							
≥45	-4.4*	-4.8*	-3.7*	-1.8*	-30.4*	+10.9*	+9.5*
<45	-2.3*	-2.7*	-2.2*	-1.3*	-22.2*	+9.1*	+8.5*
Differenza	-2.1*	-2.1*	-1.5*	-0.6	-8.3*	+1.7	+0.9
BMI, kg/m²							
≥25	-3.4*	-4.1*	-3.0*	-1.5*	-31.7*	+11.6*	+12.6*
<25	-3.0*	-3.2*	-2.6*	-1.5*	-21.7*	+8.8*	+6.8*
Differenza	-0.4	-0.9	-0.4	+0.0	-10.0*	+2.8	+5.8*
Parti vaginali							
Sì	-3.7*	-2.0*	-2.2*	-1.8*	-24.4*	+8.4*	+8.4*
No	-2.9*	-4.0*	-3.0*	-1.3*	-25.6*	+10.3*	+9.1*
Differenza	-0.8	2.0*	+0.8	-0.5	+1.2	-1.8	-0.7
Tagli cesarei							
Sì	-1.9*	-4.5*	-3.5*	-2.0*	-29.2*	+13.8*	+12.1*
No	-3.4*	-3.2*	-2.6*	-1.3*	-24.3*	+8.7*	+8.0*

Differenza	+1.5	-1.2	-0.9	-0.6	-4.9	+5.1	+4.1
Chirurgia ginecologica							
Sì	-3.1*	-3.9*	-2.8*	-1.6*	-26.1*	+9.4*	+9.3*
No	-3.2*	-2.7*	-2.7*	-1.1*	-23.5*	+10.6*	+7.9*
Differenza	+0.1	-1.2	+0.0	-0.5	-2.6	-1.2	+1.4
Terapia medica preoperatoria							
Sì	-3.2*	-3.5*	-2.7*	-1.2*	-24.4*	+9.5*	+8.1*
No	-2.9*	-3.5*	-2.9*	-2.0*	-27.1*	+10.3*	+10.6*
Differenza	-0.4	+0.0	+0.2	+0.8	+2.7	-0.8	-2.5
Dimensioni del nodulo maggiore, mm							
≥25	-3.1*	-2.9*	-2.3*	-1.1*	-23.7*	+8.5*	+8.4*
<25	-3.1*	-4.2*	-3.2*	-1.9*	-27.0*	+11.2*	+9.4*
Differenza	+0.0	+1.3	+0.9	+0.8	+3.3	-2.6	-1.0
Tipo di intervento							
Resezione	-2.6*	-2.9*	-3.3*	-1.3*	-25.5*	+8.7*	+8.9*
Shaving	-3.7*	-4.2*	-2.1*	-1.7*	-25.0*	+11.1*	+8.9*
Differenza	+1.1	+1.4	-1.2	+0.5	-0.5	-2.4	+0.0
Durata della degenza, gg							
≥7	-2.8*	-3.0*	-3.0*	-1.3*	-27.6*	+8.4*	+8.2*
<7	-3.4*	-3.9*	-2.6*	-1.6*	-23.4*	+10.9*	+9.5*
Differenza	+0.6	+0.9	-0.4	+0.2	-4.2	-2.5	-1.3
Perdita ematica postoperatoria (Δg/dL)							
≥2.5	-3.2*	-4.0*	-2.5*	-1.1*	-23.2*	+10.3*	+7.3*
<2.5	-3.0*	-3.1*	-2.9*	-1.8*	-26.9*	+9.4*	+10.1*
Differenza	-0.2	-0.9	+0.4	+0.7	+3.7	+0.8	-2.7
Complicanze postoperatorie							
Sì	-3.6*	-3.3*	-3.7*	-2.1*	-26.5*	+10.6*	+12.4*
No	-2.9*	-3.6*	-2.4*	-1.2*	-24.9*	+9.5*	+7.7*

Differenza	-0.7	+0.3	-1.3	-0.9	-1.6	+1.0	+4.8
Terapia medica a 6 mesi							
dall'intervento							
Sì	-2.9*	-3.6*	-2.9*	-1.3*	-28.1*	+10.2*	+9.3*
No	-3.4*	-3.3*	-2.6*	-1.7*	-21.2*	+9.3*	+8.4*
Differenza	+0.4	-0.4	-0.3	+0.3	-6.9	+0.9	+0.9

* p -value ≤ 0.05 . *DPC*, Dolore pelvico cronico; *EHP*, Endometriosis Health Profile; *SF*, Short Form.

Tutte le analisi sono state ripetute includendo l'età delle pazienti come co-variata nel modello di regressione lineare, dal momento che l'età poteva rappresentare un fattore confondente nella relazione tra isterectomia e trend temporali di miglioramento clinico dei sintomi. Questo aggiustamento si è reso inoltre necessario sia perché l'età non era ugualmente distribuita nei due gruppi di studio (Tabella 1) sia perché è risultata un predittore di molti degli outcome clinici interesse di studio (Tabella 3). Dal momento che tutte le analisi sono risultate inalterate dall'aggiunta dell'età nel modello statistico, i risultati di questa ultima analisi non sono riportati per esteso.

DISCUSSIONE

Questo studio è il primo a indagare sistematicamente e contemporaneamente il rischio di complicanze e l'impatto sulla qualità della vita, a breve e lungo termine, dell'isterectomia nelle pazienti affette da endometriosi profonda. I nostri dati dimostrano come l'associazione dell'isterectomia alle procedure chirurgiche volte al trattamento della DIE determini un più marcato miglioramento in termini di sintomatologia dolorosa e qualità della vita delle pazienti operate. Tale miglioramento si osserva già sei mesi dopo la chirurgia, ma risulta ancora più significativo dopo un anno dall'intervento.

La chirurgia continua a rivestire un ruolo chiave nel trattamento dell'endometriosi; diversi studi disponibili in letteratura hanno dimostrato ampiamente come l'intervento chirurgico sia efficace non solo nel ridurre i sintomi dolorosi delle donne affette da endometriosi, ma anche nel determinare un considerevole miglioramento della loro qualità di vita (11,20,39,40). Tale tendenza è dovuta soprattutto al miglioramento nei domini di "dolore fisico" o "salute fisica" dei vari questionari utilizzati, sottolineando ulteriormente come il dolore cronico sia l'aspetto centrale e maggiormente impattante nella vita delle pazienti affette da endometriosi (1). L'efficacia dell'approccio chirurgico nella paziente con sintomi severi legati all'endometriosi sembra particolarmente rilevante in caso di endometriosi profonda; diversi lavori in letteratura hanno infatti confermato i buoni risultati della chirurgia nel trattamento della DIE coloretale, specialmente per quanto riguarda la risoluzione dei sintomi dolorosi (31,41,42). Nonostante questi risultati incoraggianti, è estremamente difficile trarre delle raccomandazioni universalmente applicabili, dal momento che il piano terapeutico deve essere modellato sulle esigenze di ogni singola paziente, tenendo conto del quadro clinico-sintomatologico, dell'età, del desiderio riproduttivo, della presenza di danno d'organo e dei trattamenti attuali e pregressi. Dal momento che la patologia colpisce maggiormente pazienti giovani e in età fertile, l'obiettivo terapeutico dovrebbe essere quello di limitare il più possibile il numero di interventi chirurgici e, qualora la chirurgia si rendesse necessaria, di preservare gli organi coinvolti, in particolare l'apparato riproduttivo (2). Tuttavia, nella comune pratica clinica l'approccio medico o chirurgico conservativo sono spesso lontani dal garantire alle pazienti affette un'adeguata qualità di vita e un controllo ottimale dei sintomi, specialmente in caso di DIE. Per tale ragione, un numero non

trascurabile di donne si trova a chiedere un trattamento più definitivo, rappresentato dall'isterectomia, associata o meno all'annessiectomia bilaterale (8).

In letteratura non sono disponibili trial clinici randomizzanti che valutino l'esatto ruolo dell'isterectomia nel trattamento dei sintomi correlati all'endometriosi. La maggior parte degli studi pubblicati ha un disegno retrospettivo e riguarda solo casistiche limitate (1). I risultati riportati dimostrano comunque che l'isterectomia appare efficace nella riduzione dei sintomi dolorosi, anche a lungo termine (fino a 36 mesi dall'intervento), e nel migliorare la qualità della vita delle pazienti operate (11,18,43), permettendo di trattare definitivamente anche l'adenomiosi uterina, che si associa all'endometriosi nel 27-90% dei casi (5,6). Non sembrano infatti esserci benefici significativi nel trattamento conservativo dell'adenomiosi, almeno sugli outcome di fertilità, nelle pazienti di età uguale o superiore ai 40 anni, secondo quanto dimostrato da un recente studio condotto da Kishi e colleghi (14). L'isterectomia si è inoltre rivelata molto efficace nel trattamento dei sintomi cronici correlati ad altre condizioni ginecologiche benigne (44).

Il nostro studio offre una solida conferma delle esperienze presenti in letteratura. Dall'analisi dei nostri dati è emerso in particolare che le pazienti sottoposte a isterectomia hanno una riduzione più spiccata per quanto riguarda il dolore pelvico cronico, la dispareunia e il punteggio dell'EHP-5, soprattutto a 12 mesi dall'intervento. Abbiamo anche notato un miglioramento del dominio "salute fisica" dell'SF-12, mentre non sono emerse differenze significative per quanto riguarda la parte di "salute mentale". Questi dati sono consistenti con quanto riportato in letteratura, dal momento che gli aspetti della vita quotidiana maggiormente colpiti nelle pazienti affette da endometriosi sono la vitalità e il dolore fisico. Non stupisce quindi che il miglioramento sia più pronunciato per quanto riguarda il funzionamento fisico dopo chirurgia, rispetto alla salute mentale (20,45,46). Inoltre, è già stato dimostrato che la presenza di sintomi dolorosi preoperatori meno pronunciati è associata a una mancata risposta dopo trattamento chirurgico (47).

La differenza riscontrata tra i due gruppi di studio, in termini di entità del miglioramento clinico, è in parte spiegabile dalle peggiori condizioni di partenza delle pazienti che hanno optato per l'isterectomia totale. Questo sottogruppo di pazienti dimostra all'arruolamento sintomi dolorosi più severi, oltre a registrare punteggi peggiori nei due questionari, situazione che ampiamente giustifica la scelta di queste donne di sottoporsi a un intervento più demolitivo e definitivo. D'altra

parte, per questi stessi motivi le pazienti sottoposte a isterectomia hanno un margine più ampio di miglioramento dopo l'intervento chirurgico. Tuttavia, questa considerazione può spiegare solo una parte delle differenze riscontrate, poiché i trend temporali a sei e dodici mesi sono spiccatamente diversi tra le pazienti sottoposte a chirurgia conservativa o demolitiva. Si può quindi ipotizzare che questo miglioramento sia imputabile all'isterectomia stessa, unico aspetto differente nei due gruppi, dal momento che nemmeno la terapia medica post-operatoria sembra influire sul cambiamento delle variabili nel periodo di studio.

Una delle ragioni che rende ancora incerto il ruolo dell'isterectomia nel trattamento chirurgico della DIE è la possibilità di ricorrenza o perfino peggioramento dei sintomi dolorosi nel periodo postoperatorio. Secondo i dati presenti in letteratura, fino al 67% delle pazienti operate per endometriosi e fino al 62% delle pazienti sottoposte a isterectomia per endometriosi continuano a riferire sintomi dolorosi persistenti dopo chirurgia (43,48,49). Questi studi, tuttavia, considerano come recidivate anche pazienti con sintomi lievi, contribuendo a giustificare queste percentuali così alte di ricorrenza dei sintomi. Studi più recenti riportano un tasso di pazienti non responsive a chirurgia di circa il 18%, definite come pazienti che non hanno dimostrato alcuna riduzione dei sintomi dolorosi dopo 12 mesi dall'intervento (47). Nella presente casistica, non abbiamo avuto casi di pazienti completamente refrattarie alla chirurgia: vi è stata, cioè, una riduzione della severità di almeno un sintomo doloroso per ciascuna donna. Tuttavia, circa una paziente su cinque ha continuato ad avere almeno un sintomo doloroso severo (NRS >5) nonostante l'intervento chirurgico, senza differenze sostanziali tra i due gruppi di studio. Non vi sono stati casi di recidiva ecografica di patologia durante il follow-up, né casi di reintervento per la persistenza dei sintomi. La genesi del dolore nelle pazienti affetti da endometriosi è multifattoriale, derivando da fattori nocicettivi, infiammatori e neuropatici, il cui specifico contributo è difficile da determinare in ciascuna istanza. La chirurgia può in molti casi rimuovere lo stimolo nocicettivo, ma risulta meno efficace nel trattare l'infiammazione e il dolore neuropatico associati. Inoltre, non esiste una chiara associazione tra l'estensione o la localizzazione della patologia e la severità dei sintomi dolorosi (50,51).

Un aspetto interessante emerso dal nostro studio è che le pazienti sottoposte a isterectomia hanno un tasso maggiore di pregressa chirurgia ginecologica; si può ipotizzare che questa tendenza rifletta la presenza di una patologia più invalidante, spiegando la scarsa soddisfazione di queste

donne con le terapie mediche e con la chirurgia conservativa e spingendole a optare per un trattamento più radicale e definitivo.

Un fattore legato a un più marcato miglioramento in termini di sintomi e qualità della vita è rappresentato dall'età delle pazienti: le donne sopra i 45 anni sperimentano una riduzione più significativa del dolore pelvico cronico, della dispareunia e della dischezia, così come del punteggio dell'EHP-5. È noto come la prolungata esposizione al dolore induca uno stato di sensibilizzazione centrale, con alterata percezione degli stimoli dolorosi. Le pazienti che soffrono di dolore pelvico cronico hanno infatti una soglia del dolore tanto più bassa quanto maggiore è la durata del dolore cronico (43). Dal punto di vista istologico è stato inoltre dimostrato come nelle pazienti affette da dolore pelvico cronico, indipendentemente dalla presenza o meno di endometriosi, vi sia un aumento del numero di fibre nervose e di microneuromi nel miometrio nella metà inferiore dell'utero, così come di una più marcata proliferazione di fibre nervose perivascolari (52). In questo senso, le pazienti di età superiore, con esposizione al dolore cronico più prolungata rispetto alle donne più giovani, potrebbero risultare resistenti alla terapia medica e al trattamento chirurgico conservativo, beneficiando maggiormente di una chirurgia demolitiva con asportazione dell'utero.

Infine, la regressione lineare multilivello ha mostrato come la riduzione della dispareunia fosse meno pronunciata nelle pazienti con pregressi parti vaginali. Questo dato non è sorprendente, anche se in letteratura dispareunia e disfunzione sessuale sono associate al trauma perineale durante il parto o al ricorso all'episiotomia, più che alla modalità del parto in sé (53–55).

Contrariamente alle nostre aspettative, solo il 35.2% delle pazienti di età uguale o superiore ai 40 anni ha scelto di sottoporsi a una chirurgia demolitiva, proporzione esattamente inversa rispetto a quella preventivata nella power analysis e basata sui dati disponibili in letteratura. Questa tendenza può essere spiegata in parte con lo stigma e i timori che ancora accompagnano l'idea dell'isterectomia in molte donne; gli organi genitali femminili, infatti, sono determinanti nel formare e mantenere l'identità sessuale femminile, che viene quindi intaccata dall'asportazione del viscere uterino (56). Secondo alcuni studi, inoltre, le donne sottoposte a isterectomia soffrono di problematiche psicologiche e fisiche dopo l'intervento, inclusi depressione, ansia e sintomi stress-correlati. Le comorbidità psicologiche associate all'isterectomia possono essere

determinate proprio dalle percezioni negative relative alla propria immagine corporea, alla perdita di femminilità e di senso di giovinezza e, non ultimo, alla perdita irreversibile della fertilità (57,58). Questi fattori possono spingere molte pazienti a decidere di preservare l'utero, nonostante la presenza di sintomi dolorosi altamente invalidanti.

Se da un lato l'isterectomia sembra offrire vantaggi significativi in termini di miglioramento del dolore e della qualità della vita, dall'altro l'asportazione dell'utero nelle pazienti con DIE concomitante può risultare estremamente complessa anche per i chirurghi più esperti. In questi casi, infatti, la pelvi è spesso "congelata", obliterata da estese e tenaci aderenze, che sovvertono completamente l'anatomia normale. In questo scenario, diventa difficile non solo l'isolamento, ma anche il riconoscimento di importanti landmark anatomici, soprattutto gli ureteri e le strutture nervose della pelvi, ovvero i nervi ipogastrici superiori, i nervi splancnici della pelvi e il plesso ipogastrico inferiore, la cui preservazione è essenziale per evitare disfunzioni d'organo nel post-operatorio (33,59,60). Secondo recenti studi, l'endometriosi rappresenta un fattore di rischio indipendente per complicanze perioperatorie maggiori e aumenta di 4 volte il rischio di eventi avversi e lesioni d'organo in caso di isterectomia totale laparoscopica (2,61).

La nostra casistica ha fatto registrare un tasso complessivo di complicanze post-operatorie del 25.9%, che sale al 28.9% nelle pazienti sottoposte a isterectomia, pur senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi di studio. Questa percentuale è in linea con quanto riportato in letteratura, dove troviamo un tasso di complicanze che varia dal 13.8% al 30.4% (39,62). La distribuzione della tipologia di complicanza in base alla severità è invece risultata lievemente diversa rispetto ai dati presenti in letteratura. Nel nostro studio abbiamo infatti registrato un numero maggiore di complicanze di classe 1 e 2 della classificazione di Clavien-Dindo nelle pazienti sottoposte a chirurgia demolitiva rispetto a quanto riportato dal gruppo di Casarin e colleghi (13.2% vs 4.4% e 15.8% vs 5.4%). Le complicanze più severe sono state simili invece all'esperienza del gruppo di Casarin (5.2% vs 3.9%), ma nettamente inferiore rispetto ai colleghi di Madrid, che hanno riportato un tasso di complicanze maggiori del 17.4%. Il tasso di complicanze intraoperatorie è risultato invece dello 0.9%, inferiore rispetto a quanto riportato in letteratura (39,62). In particolare, le complicanze del tratto urinario, le più frequenti riportate in letteratura in caso di chirurgia ginecologica e in particolar modo per endometriosi, sono risultate relativamente rare nella nostra casistica, con un solo caso di difficoltà minzionale post-operatoria

e due casi di lesione ureterale che hanno richiesto il posizionamento temporaneo di uno stent doppio J. Queste ridotte percentuali di incidenza di complicanze perioperatorie possono essere spiegate dal fatto che tutte le procedure sono state eseguite in un centro di terzo livello, da chirurghi altamente specializzati ed esperti nel trattamento di questa patologia, secondo le raccomandazioni delle ultime linee guida e secondo la good clinical practice (1).

Tra i punti di forza di questo studio si annoverano sicuramente il disegno prospettico e il campione sufficientemente numeroso, grazie alla power-analysis, per determinare una differenza statisticamente significativa in termini di miglioramento della qualità della vita tra i due gruppi oggetto di studio. L'uso di questionari validati e specifici per la patologia come l'EHP-5 e l'SF-12 contribuisce non solo al valore dei nostri risultati, ma li rende riproducibili anche in altri setting, permettendo un confronto diretto con altre casistiche presenti in letteratura. Un ulteriore elemento di forza del nostro studio è rappresentato dal follow-up di 12 mesi, che ci ha permesso di valutare le tendenze temporali di variazione dei sintomi e della qualità della vita anche a distanza dall'intervento.

Uno dei limiti di questo studio è rappresentato sicuramente dal disegno osservazionale e dalla mancata randomizzazione nei due gruppi di studio. Considerata la tipologia di intervento oggetto di studio, la randomizzazione nei due gruppi sarebbe risultata problematica su molteplici fronti. La prima difficoltà insita nella randomizzazione è di tipo etico: questo intervento presuppone infatti la perdita irreversibile della facoltà riproduttiva della donna. A nostro parere, risulta eticamente discutibile privare le pazienti della possibilità di esercitare una scelta attiva e ridurre questa decisione così cruciale a un meccanismo puramente stocastico. In secondo luogo, data la complessità di questa patologia, il suo trattamento deve essere accuratamente pianificato e adattato alle esigenze di ogni singola paziente. Come raccomandato dalle più recenti linee guida e da crescenti evidenze scientifiche, ogni donna deve essere coinvolta e incoraggiata a partecipare proattivamente al processo decisionale sul proprio iter terapeutico. Anche per questa ragione la randomizzazione sarebbe risultata difficile da conciliare con la good clinical practice.

Un ulteriore limite dello studio è rappresentato dall'uso delle forme abbreviate dei questionari sulla qualità della vita, che sicuramente limita l'esplorazione dei diversi aspetti della vita quotidiana delle pazienti. Tuttavia, l'uso delle forme abbreviate è associato a una riduzione del

tempo necessario alla loro compilazione, aumentando la compliance delle pazienti e permettendo di avere risultati completi per ogni singola donna in tutte le tre fasi dello studio.

Infine, il disegno monocentrico dello studio rende i nostri risultati scarsamente generalizzabili, anche perché riflette l'esperienza di un centro di terzo livello, riferimento regionale e nazionale per il trattamento dell'endometriosi. Questo aspetto rappresenta tuttavia anche un importante punto di forza dello studio, dal momento che la pratica clinica e chirurgica sono altamente standardizzate e aggiornate in base alle più recenti evidenze scientifiche.

CONCLUSIONI

L'aggiunta dell'isterectomia al trattamento chirurgico dell'endometriosi profonda è associata a un miglioramento più marcato degli outcome postoperatori a 6 e 12 mesi dall'intervento, rispetto alle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa. In particolare, le pazienti che hanno optato per l'isterectomia hanno mostrato una riduzione più marcata del dolore pelvico cronico e della dispareunia postoperatori, rispetto alle pazienti che hanno scelto di conservare l'utero. Il gruppo di pazienti sottoposte a chirurgia demolitiva ha inoltre mostrato un miglioramento più pronunciato in termini di qualità della vita, soprattutto per quanto riguarda gli aspetti fisici dei questionari utilizzati. Secondo i nostri dati, l'isterectomia è stata la scelta definitiva di pazienti lievemente meno giovani e affette da sintomi mediamente più severi rispetto alle donne sottoposte a chirurgia conservativa. Sebbene il tasso complessivo di complicanze perioperatorie non sia trascurabile, raggiungendo quasi il 26%, la maggior parte di esse è di entità lieve e non richiede interventi chirurgici aggiuntivi, che si sono rivelati necessari in meno del 4% dei casi.

Complessivamente, quindi, i nostri dati contribuiscono a dimostrare che l'isterectomia rappresenta un'opzione sicura ed efficace nel trattamento dell'endometriosi, da proporre in particolare alle pazienti affette da sintomi severi, desiderose di un trattamento più definitivo e che abbiano esaurito il proprio desiderio riproduttivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009.
2. Uccella S, Marconi N, Casarin J, Ceccaroni M, Boni L, Sturla D, et al. Impact of endometriosis on surgical outcomes and complications of total laparoscopic hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Oct;294(4):771–8.
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004 Nov 13;364(9447):1789–99.
4. Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M, Manuzzi L, Savelli L, Frascà C, et al. Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008 Dec;15(6):695–9.
5. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod*. 2012 Dec;27(12):3432–9.
6. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2005 Aug;20(8):2309–16.
7. Bosev D, Nicoll LM, Bhagan L, Lemyre M, Payne CK, Gill H, et al. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: the Stanford University hospital experience with 96 consecutive cases. *J Urol*. 2009 Dec;182(6):2748–52.
8. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Borruto F, Frontino G. Tailoring radicality in demolitive surgery for deeply infiltrating endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005 Jul;193(1):114–7.
9. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*. 2013 Nov 1;19(6):625–39.
10. Montanari G, Di Donato N, Benfenati A, Giovanardi G, Zannoni L, Vicenzi C, et al. Women with Deep Infiltrating Endometriosis: Sexual Satisfaction, Desire, Orgasm, and Pelvic Problem Interference with Sex. *The Journal of Sexual Medicine*. 2013 Jun;10(6):1559–66.
11. Tan BK, Maillou K, Mathur RS, Prentice A. A retrospective review of patient-reported outcomes on the impact on quality of life in patients undergoing total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013 Oct;170(2):533–8.
12. Wallace K, Zhang S, Thomas L, Stewart EA, Nicholson WK, Wegienka GR, et al. Comparative effectiveness of hysterectomy versus myomectomy on one-year health-related quality of life in women with uterine fibroids. *Fertility and Sterility*. 2020 Mar;113(3):618–26.

13. Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Scholes D, Reed SD. Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006–2015. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020 Jul 1;223(1):94.e1-94.e10.
14. Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F. Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility? *Fertility and Sterility*. 2014 Sep;102(3):802-807.e1.
15. De Cicco C, Ussia A, Koninckx PR. Laparoscopic ureteral repair in gynaecological surgery: Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2011 Jul;1.
16. Vercellini P, Barbara G, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: What to do? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009 Sep;146(1):15–21.
17. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramón O, Rodríguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertility and Sterility*. 2002 Feb;77(2):303–8.
18. Rahkola-Soisalo P, Brummer T, Jalkanen J, Sjöberg J, Sintonen H, Roine RP, et al. Hysterectomy Provides Benefit in Health-Related Quality of Life: A 10-Year Follow-up Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020 May;27(4):868–74.
19. Kent A, Shakir F, Rockall T, Haines P, Pearson C, Rae-Mitchell W, et al. Laparoscopic Surgery for Severe Rectovaginal Endometriosis Compromising the Bowel: A Prospective Cohort Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2016 May;23(4):526–34.
20. Comptour A, Chauvet P, Canis M, Grémeau AS, Pouly JL, Rabischong B, et al. Patient Quality of Life and Symptoms after Surgical Treatment for Endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2019 May;26(4):717–26.
21. Comptour A, Pereira B, Lambert C, Chauvet P, Grémeau AS, Pouly JL, et al. Identification of Predictive Factors in Endometriosis for Improvement in Patient Quality of Life. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020 Mar;27(3):712–20.
22. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep;48(3):318–32.
23. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Sep;46(3):284–98.
24. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment

(MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Jul;60(1):118–31.

25. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5 Fifth Edition* [Internet]. 2013 [cited 2020 Apr 14]. 991 p. Available from: https://www.appi.org/Diagnostic_and_Statistical_Manual_of_Mental_Disorders_DSM-5_Fifth_Edition
26. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-5. *Qual Life Res.* 2004 Apr;13(3):695–704.
27. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205–13.
28. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update.* 2015 Feb;21(1):136–52.
29. C J, R L, D J, K L, S P, C P, et al. A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *Journal of public health medicine* [Internet]. 1997 Jun [cited 2024 Oct 13];19(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9243433/>
30. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473–83.
31. Mabrouk M, Raimondo D, Altieri M, Arena A, Del Forno S, Moro E, et al. Surgical, Clinical, and Functional Outcomes in Patients with Rectosigmoid Endometriosis in the Gray Zone: 13-Year Long-Term Follow-up. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Oct;26(6):1110–6.
32. Seracchioli R, Poggioli G, Pierangeli F, Manuzzi L, Gualerzi B, Savelli L, et al. Surgical outcome and long-term follow up after laparoscopic rectosigmoid resection in women with deep infiltrating endometriosis. *BJOG.* 2007 Jul;114(7):889–95.
33. Rosati A, Pavone M, Campolo F, De Cicco Nardone A, Raimondo D, Serracchioli R, et al. Surgical and functional impact of nerve-sparing radical hysterectomy for parametrial deep endometriosis: a single centre experience. *Facts Views Vis ObGyn.* 2022 Jun 30;14(2):121–7.
34. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005 Apr 20;5:13.
35. Stochino-Loi E, Millochou JC, Angioni S, Touleimat S, Abo C, Chanavaz-Lacheray I, et al. Relationship between Patient Age and Disease Features in a Prospective Cohort of 1560 Women Affected by Endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2020 Jul;27(5):1158–66.

36. Kackar RN, Harville DA. Approximations for Standard Errors of Estimators of Fixed and Random Effect in Mixed Linear Models. *Journal of the American Statistical Association*. 1984;79(388):853–62.
37. Giesbrecht FG, Burns JC. Two-Stage Analysis Based on a Mixed Model: Large-Sample Asymptotic Theory and Small-Sample Simulation Results. *Biometrics*. 1985;41(2):477–86.
38. Hrong-Tai Fai Alex, Cornelius PL. Approximate F-tests of multiple degree of freedom hypotheses in generalized least squares analyses of unbalanced split-plot experiments. *Journal of Statistical Computation and Simulation*. 1996 Jun 1;54(4):363–78.
39. De La Hera-Lazaro CM, Muñoz-González JL, Perez RO, Vellido-Cotelo R, Díez-álvarez A, Muñoz-Hernando L, et al. Radical Surgery for Endometriosis: Analysis of Quality of Life and Surgical Procedure. *Clin Med Insights Womens Health*. 2016 Jan;9:CMWH.S38170.
40. Arcoverde FVL, Andres M de P, Borrelli GM, Barbosa P de A, Abrão MS, Kho RM. Surgery for Endometriosis Improves Major Domains of Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Feb;26(2):266–78.
41. Meuleman C, Tomassetti C, D’Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, Vergote I, et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):311–26.
42. De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG*. 2011 Feb;118(3):285–91.
43. Sandström A, Bixo M, Johansson M, Bäckström T, Turkmen S. Effect of hysterectomy on pain in women with endometriosis: a population-based registry study. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2020 Dec;127(13):1628–35.
44. Lamvu G. Role of Hysterectomy in the Treatment of Chronic Pelvic Pain. *Obstetrics & Gynecology*. 2011 May;117(5):1175–8.
45. Mabrouk M, Ferrini G, Montanari G, Di Donato N, Raimondo D, Stanghellini V, et al. Does colorectal endometriosis alter intestinal functions? A prospective manometric and questionnaire-based study. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):652–6.
46. Ribeiro PAA, Sekula VG, Abdalla-Ribeiro HS, Rodrigues FC, Aoki T, Aldrighi JM. Impact of laparoscopic colorectal segment resection on quality of life in women with deep endometriosis: one year follow-up. *Qual Life Res*. 2014 Mar;23(2):639–43.
47. Ghai V, Jan H, Shakir F, Kent A. Identifying Preoperative Factors Associated with Nonresponders in Women Undergoing Comprehensive Surgical Treatment for Endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020 Jan;27(1):141–7.
48. Rizk B, Fischer AS, Lotfy HA, Turki R, Zahed HA, Malik R, et al. Recurrence of endometriosis after hysterectomy. :9.

49. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril*. 1995 Nov;64(5):898–902.
50. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Human Reproduction Update*. 2005 Nov 1;11(6):595–606.
51. Menakaya U, Lu C, Infante F, Lam A, Condous G. Relating historical variables at first presentation with operative findings at laparoscopy for endometriosis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;54(5):480–6.
52. Atwal G, du Plessis D, Armstrong G, Slade R, Quinn M. Uterine innervation after hysterectomy for chronic pelvic pain with, and without, endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005 Nov;193(5):1650–5.
53. Manresa M, Pereda A, Bataller E, Terre-Rull C, Ismail KM, Webb SS. Incidence of perineal pain and dyspareunia following spontaneous vaginal birth: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2019 Jun;30(6):853–68.
54. Cattani L, De Maeyer L, Verbakel JY, Bosteels J, Deprest J. Predictors for sexual dysfunction in the first year postpartum: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2022 Jun;129(7):1017–28.
55. Okeahialam NA, Sultan AH, Thakar R. The prevention of perineal trauma during vaginal birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024 Mar 1;230(3, Supplement):S991–1004.
56. Yaman Ş, Ayaz S. The effect of education given before surgery on self-esteem and body image in women undergoing hysterectomy. *tjod*. 2015 Dec 20;12(4):211–4.
57. Darwish M, Atlantis E, Mohamed-Taysir T. Psychological outcomes after hysterectomy for benign conditions: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014 Mar;174:5–19.
58. Yen JY, Chen YH, Long CY, Chang Y, Yen CF, Chen CC, et al. Risk Factors for Major Depressive Disorder and the Psychological Impact of Hysterectomy: A Prospective Investigation. *Psychosomatics*. 2008 Mar;49(2):137–42.
59. Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D’Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, et al. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc*. 2012 Jul;26(7):2029–45.
60. Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G. Nerve-sparing Surgery for Deep Infiltrating Endometriosis: Laparoscopic Eradication of Deep Infiltrating Endometriosis with Rectal and Parametrial Resection According to the Negrar Method. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Feb;27(2):263–4.

61. Casarin J, Cromi A, Bogani G, Multinu F, Uccella S, Ghezzi F. Surgical morbidity of total laparoscopic hysterectomy for benign disease: Predictors of major postoperative complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Aug;263:210–5.
62. Casarin J, Ghezzi F, Mueller M, Ceccaroni M, Papadia A, Ferreira H, et al. Surgical Outcomes and Complications of Laparoscopic Hysterectomy for Endometriosis: A Multicentric Cohort Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2023 Jul;30(7):587–92.