



Senato
della Repubblica

Fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale

indagini conoscitive

Atti dell'indagine
conoscitiva
svolta dalla
12^a commissione
permanente
del Senato
(igiene e sanità)

n. 19
marzo 2006

XIV legislatura







Senato
della Repubblica

Indagini conoscitive

n. 19



Senato
della Repubblica

Fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale

Atti dell'indagine conoscitiva svolta
dalla 12^a commissione permanente del Senato
(igiene e sanità)

Indagini conoscitive

n. 19
marzo 2006

XIV legislatura

La presente pubblicazione è stata curata dall'Ufficio di segreteria della 12ª commissione permanente del Senato (igiene e sanità).

Gli aspetti editoriali sono stati curati dall'Ufficio delle informazioni parlamentari, dell'archivio e delle pubblicazioni del Senato.

Le pubblicazioni del Senato possono essere richieste alla Libreria del Senato

- per posta: via della Maddalena 27, 00186 Roma
- per posta elettronica: libreria@senato.it
- per telefono: n. 0667062505
- per fax: n. 0667063398

Foto di copertina:
particolare del "Trionfo della ragione" di Sandro Chia.



INDICE GENERALE

1. DOCUMENTO CONCLUSIVO (Relatrice Bianconi).....	Pag.	7
2. RESOCONTO SOMMARIO (relativo alla procedura di indagine) Seduta del 28 giugno 2005.	»	31
3. RESOCONTI STENOGRAFICI		
Seduta del 6 luglio 2005 (Trattazione del programma di svolgimento)	»	35
Seduta del 13 luglio 2005 (Trattazione del programma di svolgimento)	»	41
Seduta del 27 luglio 2005 (Audizione del professor Leo- poldo Silvestroni, endocrinologo presso l'Università «La Sapienza» di Roma e consulente del Ministero della salute e della professoressa Maria Elisabetta Coccia, professore associato presso il Dipartimento di perinatologia ginecolog- ica e riproduzione umana dell'Università degli Studi di Firenze)	»	45
Seduta del 21 settembre 2005 (Audizione della senatrice Grazia Sestini, sottosegretario di Stato per il lavoro e le politiche sociali, della dottoressa Paola Lucarelli, vice capo del settore legislativo del Ministero per le pari oppor- tunità e del professor Nello Martini, direttore generale del- l'Agenzia italiana del farmaco)	»	55
Seduta del 28 settembre 2005 (Audizione della dottoressa Laura Pellegrini, direttore dell'Agenzia per i servizi sani- tari regionali, accompagnata dal dottor Bruno Rusticali, coordinatore linee-guida dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali, della professoressa Alessandra Graziottin, diret- tore del Centro di ginecologia e sessuologia medica «San Raffaele Resnati» di Milano, del professor Fabio Parazzini, ricercatore della I Clinica ostetrica e ginecologica dell'U- niversità di Milano e della dottoressa Maria Grazia Por- pora, ricercatore confermato del Dipartimento di scienze ginecologiche, perinatologia e puericultura dell'Università «La Sapienza» di Roma)	»	67

Seduta del 5 ottobre 2005 (Audizione della professoressa Jole Baldaro Verde, presidente del Centro interdisciplinare per la ricerca e la formazione in sessuologia e della Federazione italiana di sessuologia scientifica di Genova e del professor Giorgio Vittori, direttore dell'unità operativa complessa della Divisione di ginecologia dell'Ospedale San Carlo di Nancy di Roma, nonché rappresentante della Società italiana ginecologia e ostetricia (SIGO)) Pag. 91

Seduta del 18 ottobre 2005 (Audizione del professor Carlo Shiroli, presidente nazionale dell'Associazione ostetrici e ginecologi ospedalieri italiani (AOGOI), del dottor Enrico Zupi, presidente della Società italiana di endoscopia ginecologica (SEGI), della professoressa Maria Elisabetta Coccia, membro del Consiglio direttivo della Società italiana fertilità, sterilità e medicina della riproduzione (SIFES e MR) e della dottoressa Jacqueline Veit, presidente dell'Associazione italiana dell'endometriosi) » 103

Seduta del 30 novembre 2005 (Esame del Documento conclusivo) » 117

Seduta del 18 gennaio 2006 (Approvazione del Documento conclusivo) » 127

4. DOCUMENTAZIONE ACQUISITA

Documentazione fornita dagli auditi nella seduta del 27 luglio 2005 (relazione di L. Silvestroni; relazione di M. E. Coccia e F. Rizzello; *Endometriosi e fertilità*, con allegate immagini) » 149

Documentazione fornita dagli auditi nella seduta del 21 settembre 2005 (relazione di P. Lucarelli; documentazione fornita da N. Martini, riguardante la terapia farmacologica dell'endometriosi) » 181

Documentazione fornita dagli auditi nella seduta del 28 settembre 2005 (relazione di L. Pellegrini in materia di dati regionali riguardanti l'endometriosi, con particolare riferimento alle schede di dimissione ospedaliera, con immagini allegate; relazione di A. Graziottin: *Endometriosi e sessualità*, con immagini allegate; relazioni di M. G. Porpora: *Endometriosi – inquadramento diagnostico e terapia del dolore* – con immagini allegate – e *Endometriosi e «diossine»*; relazione di F. Parazzini: *Incidenza, infertilità, dolore pelvico e recidive*. » 201

Documentazione fornita dagli auditi nella seduta del 18 ottobre 2005 (documentazione fornita da M. E. Coccia, riguardante gli aspetti terapeutici e le relazioni con la fertilità; relazione di J. S. Veit: *Il ruolo dell'Associazione Italiana Endometriosi - ONLUS*, con immagini allegate) Pag. 331

Altra documentazione acquisita (relazione di L. Alio: *Ipotesi di Registro Nazionale dell'Endometriosi*, con allegato un documento sul Registro Siciliano sull'Endometriosi; relazione di M. Busacca: *I percorsi clinico-terapeutici: la terapia chirurgica*, con allegata documentazione: *Italian Guidelines for the treatment of pelvic endometriosis*; relazione di E. Degennaro: *I costi dell'endometriosi*; relazione di C. Exacoustos: *Imaging ecografico ed endometriosi*; relazione di E. Fulcheri, *Inquadramento anatomo-patologico dell'endometriosi in tutte le sue espressioni*; relazione di P. Innocenti, M. Mascalchi ed E. Vanzi: *Il ruolo del radiologo nella diagnosi della malattia endometriosica pelvica ed extrapelvica: corretto approccio diagnostico strumentale sulla base delle evidenze scientifiche*; relazione di L. M. Larocca: *Endometriosi: marcatori molecolari ed immunoistochimici di trasformazione neoplastica*, con immagini allegate; relazione di V. Mais: *Adenomiosi: inquadramento clinico-diagnostico e terapia, linee guida*, con immagini allegate; relazione di M. Moscarini: *Analisi regionali secondo il sistema D.R.G.*; relazione di H. Reich; relazione di G. Scarselli, F. Rizzello e M. E. Coccia: *Approccio multidisciplinare all'endometriosi severa: aspetti diagnostici e terapeutici*; relazione di S. Schettini: *Modelli formativi delle scuole endoscopiche*; relazione di P. L. Venturini: *Trattamento medico dell'endometriosi*; relazione di P. Viganò: *Eziopatogenesi dell'endometriosi: vecchi e nuovi concetti*; incontro informale presso la 12ª Commissione del 12 ottobre 2005) » 385

Documentazione acquisita in occasione delle missioni

a) Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia della Clinica universitaria Gasthuisberg di Lovanio: *Is mild endometriosis a disease? Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women?*, di P. R. Koninckx; *Treatment of deeply infiltrating endometriosis*, di P. R. Koninckx e D. Martin » 695

b) IX Congresso mondiale sull'endometriosi (Maastricht, settembre 2005): *Perché l'Endometriosis Association deve avere una presenza internazionale*, di M. L. Ballweg, L. Hummelshøj e C. Grotberg; *Il costo dell'endometriosi*, di L. Hummelshøj; *I costi del-*

- l'endometriosi*, di S. Pearson e A. Pickersgill; *Elevate percentuali di disturbi autoimmuni ed endocrini, fibromialgia, sindrome da affaticamento cronico e malattie atopiche in donne affette da endometriosi: un'analisi di indagine*, di N. Sinai, S. D. Cleary, M. L. Ballweg, L. K. Nieman, E. P. Stratton Pag. 710
- c) New Britain General Hospital di New Britain (Connecticut): *Pain Associated with Endometriosis-Therapeutic Options*, di D. E. Luciano e A. A. Luciano, con allegate immagini fornite da A. A. Luciano . . » 763

1. DOCUMENTO CONCLUSIVO

SENATO DELLA REPUBBLICA

XIV LEGISLATURA

Doc. XVII
n. 24

DOCUMENTO APPROVATO DALLA 12^a COMMISSIONE PERMANENTE (Igiene e sanità)

nella seduta del 18 gennaio 2006

Relatrice BIANCONI

A CONCLUSIONE DELL'INDAGINE CONOSCITIVA

proposta dalla Commissione stessa nella seduta del 28 giugno 2005; svolta nelle sedute del 6 luglio 2005, 13 luglio 2005, 27 luglio 2005, 21 settembre 2005, 28 settembre 2005, 5 ottobre 2005, 18 ottobre 2005, 30 novembre 2005 e conclusasi nella seduta del 18 gennaio 2006

SUL FENOMENO DELL'ENDOMETRIOSI COME MALATTIA SOCIALE

(articolo 48, comma 6, del Regolamento)

Comunicato alla Presidenza il 24 gennaio 2006

INDICE

INTRODUZIONE	Pag.	11
I. Una malattia enigmatica: omissione diagnostica e qualità della vita	»	13
II. Dati demografici e di politica economica	»	16
<i>Quanto incide e quanto costa</i>	»	16
<i>Chi ne è malato</i>	»	19
III. Incidenza, prevalenza ed inquadramento clinico	»	20
<i>Sintomatologia</i>	»	20
<i>Endometriosi e dolore</i>	»	20
<i>Endometriosi ed infertilità</i>	»	21
<i>Segni clinici</i>	»	21
<i>Classificazione</i>	»	22
IV. Inquadramento diagnostico	»	22
<i>Diagnosi</i>	»	22
<i>Diagnostica strumentale e di laboratorio</i>	»	22
V. Inquadramento terapeutico dell'endometriosi	»	23
<i>Trattamento dell'endometriosi associata ad algie pelviche: trattamento medico e trattamento chirurgico</i>	»	24
<i>Trattamento dell'endometriosi associata ad infertilità: trattamento ormonale, chirurgico e procreazione assistita</i>	»	25
Conclusioni	»	26
<i>Obiettivi per il prossimo quinquennio</i>	»	27

INTRODUZIONE

L'interesse da parte della Commissione ad affrontare con un'indagine conoscitiva il «Fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale» nasce a seguito della mozione presentata in Senato il 16 giugno 2005 da un gruppo di senatori che segnalavano l'iniziativa da parte del Parlamento europeo nei riguardi dell'endometriosi. Infatti, in data 19 aprile 2004 (con delibera 30/2004), duecentosessantasei membri del Parlamento europeo hanno firmato la *Written Declaration on Endometriosis*, richiamando l'attenzione sui seguenti punti:

- l'endometriosi colpisce una donna su dieci nell'Unione europea (UE);
- l'onere annuale dei congedi malattia dovuti a tale affezione, nell'UE, viene stimato in 30 miliardi di euro;
- non esiste una giornata europea dell'endometriosi e la conoscenza di tale malattia, sia tra i medici che nella popolazione, è bassa.

Il documento contempla inoltre inviti affinché:

- i governi nazionali degli Stati membri e la Commissione europea suscitino una consapevolezza riguardo all'endometriosi e si adoperino per l'istituzione di giornate annuali dell'endometriosi per l'UE e negli Stati membri, nell'intento di accrescere le conoscenze su tale condizione debilitante;
- la Commissione europea inserisca la prevenzione dell'endometriosi nei futuri Programmi comunitari per la salute pubblica;
- sia favorita la ricerca sulle cause, la prevenzione e il trattamento dell'endometriosi.

È stimato che soffrono di endometriosi 14 milioni di donne nell'Unione europea, 5,5 milioni nel Nord America e 150 milioni nel mondo (dati ONU). L'esatta prevalenza (stima della popolazione di donne sottoposte a *management* per endometriosi in un dato tempo) e l'incidenza (numero di nuovi casi diagnosticati in un anno) dell'endometriosi non sono conosciute.

In assenza di precisi dati numerici nazionali sull'entità del fenomeno, è possibile far riferimento a quelli internazionali, che mostrano una prevalenza della malattia pari a circa il 10 per cento nella popolazione generale femminile in Europa, contro il 10-20 per cento delle donne americane in età riproduttiva. In Italia, nel 2004, una rilevazione del Census Bureau ha evidenziato una prevalenza di 2.902.873 su una popolazione stimata di 58.057477.

La Commissione Igiene e Sanità del Senato, sensibile a tale messaggio, recepito l'invito del Parlamento europeo, ha svolto questa indagine conoscitiva con lo scopo di:

- fotografare la situazione italiana al fine di riconoscere l'endometriosi quale malattia di interesse sociale, di rilevante impatto anche sotto il profilo economico di cui si rende necessario identificare i potenziali costi diretti e indiretti;
- individuare i percorsi di diagnosi e cura che ruotino intorno alla donna e non alla patologia;
- fornire elementi di conoscenza e di orientamento per l'adozione di politiche pubbliche alla luce delle linee guida europee e mondiali.

L'interesse dell'indagine si inserisce nella più ampia attività conoscitiva che ha riguardato negli ultimi anni la Commissione Igiene e Sanità. L'attenzione per la donna trova in questo quadro la sua massima espressione nell'affrontare una patologia che interferisce sulla sua qualità di vita individuale e sociale. Risulta pertanto necessario mostrarsi sensibili all'urlo di dolore delle malate di endometriosi, mettendo in atto strumenti idonei che possano essere di pronto e valido aiuto e individuando gli indicatori socio-sanitari utili a contenere spese e a meglio investire le risorse economiche dedicate.

La Commissione Igiene e Sanità del Senato ha svolto l'indagine procedendo all'audizione di rappresentanti della pubblica amministrazione e di organismi dello Stato e Ministeri, di studiosi, ricercatori, associazioni di pazienti e società scientifiche di settore; inoltre una delegazione della Commissione stessa ha visitato centri d'eccellenza internazionali per avere una visione più ampia della gestione del fenomeno dell'endometriosi sotto il profilo sanitario; ha partecipato al 9° Congresso mondiale sull'endometriosi tenutosi a Maastricht lo scorso settembre, potendo così cogliere gli aspetti più innovativi nell'ambito della ricerca e del trattamento di questa malattia. In quella occasione è stato organizzato un incontro con la presidenza del Congresso, rappresentata da studiosi quali Johannes Evers (presidente), Gerard Dunselman, nonché Lone Hummelshøj, cofondatrice della *Danish Endometriosis Society* e responsabile di www.endometriosis.org.

La Commissione si è avvalsa di un consulente esperto della malattia, che ha coadiuvato la Commissione nella selezione dei soggetti da audire, esaminando e riordinando l'ampio materiale raccolto, evidenziando gli aspetti rilevanti per gli obiettivi prefissati, fornendo poi spunti tecnici per la relazione finale.

Le audizioni sono state di alto rilievo scientifico, hanno fornito dati particolarmente interessanti e nuovi con particolare riferimento al nostro Paese. Questo ha reso possibile un'analisi, seppur all'inizio non perfettamente esaustiva, del fenomeno dell'endometriosi su scala nazionale, che sino ad oggi non era mai stato affrontato con pragmatismo riguardo alla malattia in quanto tale e ai suoi profili socio-economici.

Le audizioni hanno fatto emergere alcune valutazioni condivise e questioni aperte che verranno di seguito rappresentate.

I. UNA MALATTIA ENIGMATICA: OMISSIONE DIAGNOSTICA E QUALITÀ DELLA VITA

L'endometriosi, che è un disordine genetico poligenico multifattoriale, si caratterizza per la presenza di tessuto endometriale ectopico che determina una reazione infiammatoria cronica. La maggior parte dei foci endometriosi ha sede a livello pelvico (ovaie, peritoneo, legamenti uterosacrali cavo del Douglas e setto retto-vaginale), mentre foci extrapelvici sono rari. La manifestazione della malattia varia da piccole lesioni a cisti endometrioidiche, fibrosi e aderenze di tale gravità da sovvertire l'apparato riproduttivo della donna.

Sono state proposte molte classificazioni dell'endometriosi, ma la più utilizzata è quella dell'*American Society of Reproductive Medicine* (ASRM, 1997) che identifica della malattia quattro stadi (stadi I-IV). Non vi è correlazione tra classificazione, tipo e severità della malattia, mentre nelle forme infiltranti la profondità della lesione è correlata con il dolore.

È una patologia benigna, ad etiopatogenesi incerta, tipica dell'età fertile, ad insorgenza spesso precoce, perfino in età adolescenziale.

La malattia è causa frequente di una sintomatologia dolorosa, spesso invalidante, che comprende la dismenorrea (dolore durante la mestruazione), la dispareunia (dolore durante i rapporti), il dolore pelvico cronico ed è nel 30-40 per cento dei casi associata a infertilità. Tali sintomi possono cronicizzare tanto da accompagnare la donna per tutto il periodo riproduttivo; per questo motivo l'endometriosi viene definita una malattia cronica che ha elevati costi in termini di salute fisica e psichica per la donna che ne è colpita; può provocare effetti negativi sulla qualità di vita anche sociale della donna malata con gravi ripercussioni sia nel lavoro, sia a livello personale (in famiglia, nei rapporti affettivi e, in particolare, nei rapporti di coppia).

Si tratta di una patologia da affrontare in modo multidisciplinare, coinvolgendo più figure specialistiche. Il trattamento, per lo più chirurgico, deve essere individualizzato, prendendo in considerazione il problema clinico nella sua interezza: patologia-dolore pelvico cronico-infertilità, incluso l'impatto della malattia e gli effetti del trattamento sulla qualità di vita della donna. La scelta e la priorità del trattamento dipende da più fattori: tipologia e severità dei sintomi, localizzazione e gravità della malattia, progetto di gravidanza ed età della donna. Non vi sono evidenze che la terapia medica da sola incrementi la fertilità.

L'endometriosi è, al contempo, largamente sottovalutata in quanto solo una bassa percentuale di donne che ne soffre sa di esserne affetta.

Due studi americani condotti dall'*Endometriosis Association*, rispettivamente su 3.000 e 4.000 donne, hanno messo in evidenza che:

- il 38 per cento delle pazienti ha avuto il primo episodio di dolore pelvico a circa 15 anni;

- il 58 per cento di queste pazienti ha ritenuto fossero sintomi normali e la maggior parte non immaginava affatto potesse trattarsi di endometriosi;

- il 21 per cento dei medici consultati ha affermato che queste pazienti non erano affette da endometriosi.

Inoltre:

- il 35 per cento delle pazienti non si è sentita presa seriamente in considerazione dal proprio medico;

- il 38 per cento non ha trovato aiuto da parte del medico stesso.

Cumulando i dati dei due studi, risulta che il tempo medio per la diagnosi è stato di 9,3 anni, (circa 10 anni ancora oggi secondo dati italiani), in quanto occorrono 4,7 anni prima che la paziente consulti il medico e 4,6 anni per l'identificazione e la conferma della diagnosi, dopo una media di circa 5 medici consultati.

La diagnosi certa arriva, pertanto, tardiva, in media dopo nove anni, a seguito di una ricerca diagnostica lunga e dispendiosa, subita dal corpo della donna spesso in modo invasivo e deturpante; lo stato di sofferenza, che diventa talvolta invalidante e vissuto con ripercussioni sullo stato comportamentale, oltre che sotto il profilo psicologico, è tale da influenzare profondamente la qualità della vita della donna.

Lo studio europeo dell'*Endometriosis All Party Parliamentary Group* (EAPPG) rileva infatti che:

- l'81 per cento del campione manifestava disturbi del sonno;

- per il 79 per cento l'endometriosi aveva influenze sul lavoro;

- il 77 per cento accusava rapporti sessuali dolorosi quando non addirittura impossibili, con pesanti conseguenze nel rapporto di coppia;

- il 73 per cento ne percepiva l'influenza sulla propria vita sociale.

I dati dell'*Endometriosis Association* su un campione di 315 donne affette mostrano inoltre quanto segue:

- la maggior parte del campione accetterebbe l'aiuto di chiunque sia disposto a darle nell'impossibilità di ottenere la comprensione necessaria;

- il 39 per cento dichiara di provare almeno uno tra questi stati: depressione, frustrazione e rabbia;

- il 19 per cento, oltre agli stati di cui sopra, prova anche ansia, nervosismo, affaticamento e la sensazione di non essere aiutata.

Pertanto, emerge chiaramente quanto l'impatto dell'endometriosi, nelle sue espressioni più gravi, sia debilitante per la donna anche nel contesto quotidiano.

Negli Stati Uniti l'endometriosi è stata definita «*husbanditis*» poiché la paziente con rilevanti sofferenze dovute ad endometriosi è portata ad allontanare l'appoggio del compagno.

Non bisogna trascurare, inoltre, le conseguenze economiche, sia a livello individuale che sociale; d'altro canto, è sicuramente meno evidente, ma non meno importante, l'impatto che questa patologia ha sulla vita lavorativa della paziente, con i rilevanti costi sociali che da ciò derivano. Si stima che solo in Europa vi sia una spesa annua di 30 miliardi di euro per congedi lavorativi legati all'endometriosi.

Riguardo alla produttività sul lavoro è possibile confrontare due studi che fanno riferimento a contesti sociali piuttosto differenti: lo studio europeo dell'EAPPG ed una ricerca analoga svolta in America.

Secondo lo studio europeo dell'EAPPG, le donne affette da endometriosi dichiarano:

- di perdere, mediamente, almeno cinque giorni al mese a causa dei vari sintomi dolorosi;
- il 14 per cento ha dovuto ridurre il proprio orario di lavoro;
- molte di esse hanno dovuto adattare la loro vita lavorativa sulla base della loro malattia;
- il 14 per cento dichiara di aver abbandonato o di aver perso l'attività lavorativa oppure di essere dovuta andare in prepensionamento a causa dell'endometriosi;
- l'80 per cento del campione, nel corso degli ultimi 5 anni, ha perso molti giorni lavorativi a causa degli eventi dolorosi associati a questa patologia;
- il 40 per cento del campione di donne con endometriosi dichiara di temere di parlare della sua malattia al datore di lavoro per paura delle conseguenze.

Lo studio americano su un campione di 5.263 donne, di età tra i 18 e i 50 anni, ha analizzato anche la produttività sul lavoro ed il ricorso all'assistenza sanitaria ed è emerso che:

- i costi medici diretti per visite ed accertamenti erano molto più alti rispetto alla popolazione femminile totale (i costi medici per le pazienti tra i 18 e i 50 anni con dolore pelvico cronico si aggiravano attorno agli 881,5 milioni di dollari all'anno);
- delle 548 donne lavoratrici del campione, il 15 per cento dichiarava di aver dovuto talora rinunciare allo svolgimento di lavoro retribuito e il 45 per cento di avere una produttività ridotta.

È chiaro che l'omissione di diagnosi per più di nove anni ha come effetto quello di peggiorare non solo la condizione clinica della donna, ma anche la sua qualità della vita. L'endometriosi associata a dolore ha «globalmente» elevati costi sociali e sanitari.

Comporta, inoltre, rilevanti costi economici individuali per la paziente che, fino a quando non sarà in possesso di un'esatta diagnosi, avrà impiegato le sue disponibilità economiche e di tempo per accertamenti diagnostici, ecografie, visite specialistiche ginecologiche e chirurgiche che, spesso, non porteranno a una certezza di malattia; oltre a ciò la donna avrà tentato terapie farmacologiche, spesso non rimborsate dalla sa-

nità pubblica, a base di antidolorifici e antinfiammatori, per alleviare la sintomatologia dolorosa.

Una volta accertata la diagnosi, l'endometriosi si configura come una patologia particolarmente impegnativa nel suo *management* anche a livello economico-sanitario. Oltre a tutti gli accertamenti già citati sopra, verrà proposto alla paziente il trattamento chirurgico. Oggi il «*gold standard*» è rappresentato dalla laparoscopia la cui diffusione nella nostra realtà ospedaliera è limitata dalla presenza sul territorio di centri in grado di affrontare l'endometriosi per via laparoscopica e trattarla in maniera idonea secondo le linee guida attualmente proposte. Si consideri inoltre che la donna affetta da tale patologia rischia nel corso della sua vita uno o più interventi chirurgici ed eventualmente l'assunzione di farmaci molto costosi. Possono essere, infatti, suggeriti trattamenti farmacologici (analoghi del GnRH, danazolo estroprogestinici) per ridurre la sintomatologia e le recidive. Queste terapie mediche sono lunghe e comportano effetti collaterali, spesso di rilievo, legati allo stato di menopausa iatrogena. Il Servizio sanitario nazionale (SSN) copre l'alto costo inerente a questi trattamenti, non sempre supportati da una dimostrazione di efficacia clinica.

Negli Stati Uniti l'endometriosi è la terza causa di ospedalizzazione delle donne in età riproduttiva; già nel 1992, il costo annuale per la cura dell'endometriosi sintomatica era pari a 579 milioni di dollari,

II. DATI DEMOGRAFICI E DI POLITICA ECONOMICA

Quanto incide e quanto costa

Nonostante la difficoltà di estrapolare dati nazionali sui ricoveri per la patologia per inadeguatezza del DRG (*Diagnosis related groups*) di riferimento e per l'assenza di registri regionali, si stima che:

- i ricoveri per endometriosi sul totale della popolazione italiana femminile sono pari al 4,01 per cento su 10.000, come mostrato nella fig. 1 (dato del 2002, fornito dal Ministero della salute);

- la degenza media di ricovero per endometriosi (DH e RO) è pari a 4,6 giorni con un costo stimato di 603 euro al giorno (fig. 2, dato del 2002, fornito dal Ministero della salute);

- stando ai dati dall'Agenzia per i servizi sanitari regionali, si tratta di una patologia in aumento, in Italia, in quanto è passata da 16.104 dimissioni per tale patologia nel 2000, a 19.518 del 2003, con un incremento del 21,2 per cento. Questo dato non ci può chiarire se si tratta di una aumentata incidenza o di una migliore capacità diagnostica (tabella 1);

- il costo sostenuto dal SSN per le degenze ospedaliere per endometriosi è di euro 2.773,80 per ogni paziente, ed è stimabile complessivamente intorno a 54.139.000,00 euro;

- attualmente non appare possibile avere una stima attendibile relativa al costo sostenuto dal SSN per il trattamento dell'endometriosi, in particolare:

– per il trattamento chirurgico non vi è un DRG «dedicato»; i dati presentati dall’Agenzia per i servizi sanitari regionali sono comunque interessanti in quanto rappresentano le modalità di trattamento chirurgico (facendo riferimento ai primi dieci interventi principali effettuati). Sono stati eseguiti 8.633 interventi su 13.078 nei quali l’endometriosi figura come diagnosi principale; di questi 4.066, pari al 47 per cento, sono stati eseguiti per via laparoscopica;

– per il trattamento medico, grazie al contributo fornito in sede di audizione dall’Agenzia italiana del farmaco, emerge un dato interessante sulla spesa relativa al trattamento medico; dai dati di consumo dei farmaci per il trattamento medico (non elettivo) dell’endometriosi, la spesa a carico del SSN nel 2004 è stata di circa 128 milioni di euro, tuttavia i farmaci impiegati sono indicati, in parte, anche per altre patologie. A questi costi andrebbero aggiunti quelli relativi ai trattamenti sintomatici con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) ed i contraccettivi orali;

– un aspetto interessante è quello relativo all’impatto di questa malattia sulla vita lavorativa della paziente con i costi sociali che ne derivano; la spesa, ad esempio, per congedi lavorativi in Europa è stimata in 30 miliardi di euro. Durante l’audizione del sottosegretario di Stato per il lavoro e le politiche sociali è emerso che i dati relativi all’Italia non sono disponibili né al Ministero del lavoro e delle politiche sociali, né presso l’INPS, né all’Istituto di medicina sociale e risultano scarsi presso l’INAIL, non essendo l’endometriosi una malattia correlata a particolari condizioni di lavoro. È possibile ipotizzare, sulla base del dato (2004) di prevalenza stimato dal *United States Census Bureau, Population Estimates*, che tre milioni di donne sono malate di endometriosi in Italia; di esse, circa 1.350.000 (il 45 per cento) soffriranno di dolore pelvico tale da richiedere una «sosta mensile» dal lavoro per congedo; considerando che la metà di esse (stimabile in 675.000 unità) è forza lavoro, ed essendo possibile che ciascuna donna affetta si assenti per congedo cinque giorni al mese per dodici mesi, si stima un «costo sociale» di 4.050.000.000 di euro;

– un ulteriore tentativo di valutazione dei costi è stato fatto relativamente alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA). Non possedendo ancora i dati del registro nazionale, previsto dalla legge 19 febbraio 2004, n. 40, durante le audizioni sono stati considerati quelli desunti dal registro della *European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) del 2000, pubblicati nel 2004. In Italia sono stati effettuati circa 20.000 cicli (stima per difetto) e di questi circa 16.295 tra Fecondazione *in vitro* ed *embryo transfer* (FIVET) ed *Intra cytoplasmic sperm injection* (ICSI). L’indicazione di PMA per endometriosi è nell’8,5 per cento dei casi (dati americani). Se le 1.385 pazienti sottoposte a FIVET/ICSI con indicazione per endometriosi, fossero state «coperte» dal SSN (anche in considerazione che in Italia molti centri per la procreazione assistita sono privati) ciò avrebbe comportato una spesa pari a 2.528566,8 euro considerando la tariffazione toscana FIVET/ICSI di 1.825,68 per ciclo.

Endometriosi: una descrizione del fenomeno

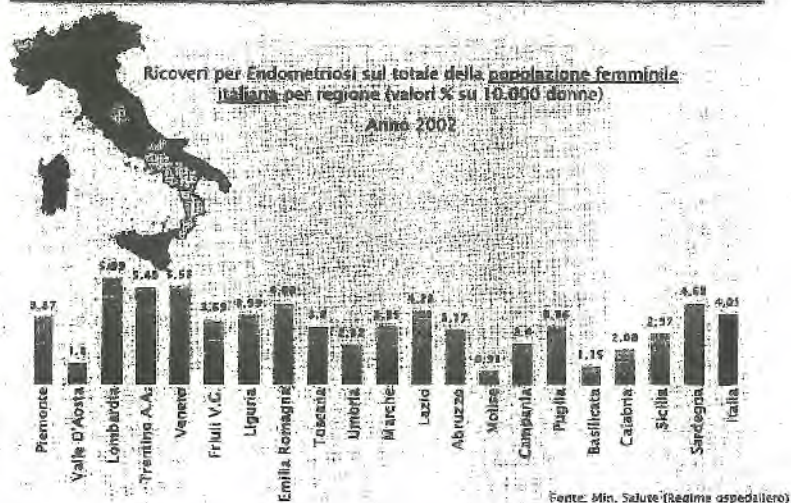


Fig. 1. Ricoveri per endometriosi sul totale della popolazione femminile italiana

Fig. 2. Degenze medie dei ricoveri per endometriosi

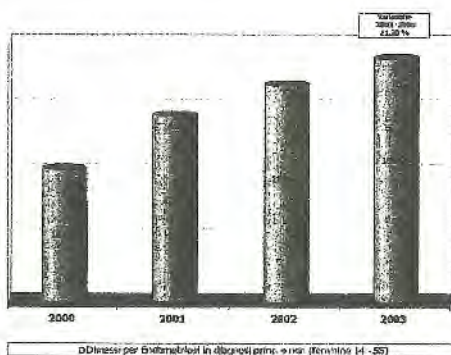


Tabela - 1

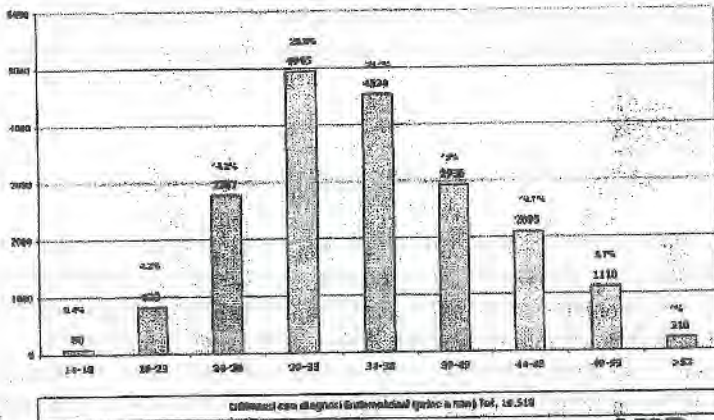


Tabella - 5

ASR

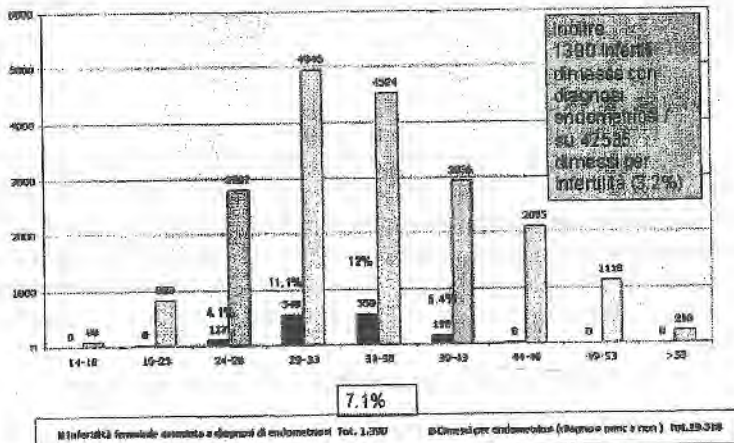


Tabella - 7

ASR

Chi ne è malato

I dati raccolti concordano con quelli della letteratura e mostrano che più del 50 per cento delle donne malate di endometriosi in Italia è collocato nella fascia di età compresa tra 29 e 39 anni, ma non è trascurabile il riscontro di una quota di adolescenti pari allo 0,4 per cento. Questo rappresenta un primo segnale del lungo travaglio che potrebbero vivere queste giovani sotto il profilo clinico e psicologico a seguito di un'omissione di diagnosi.

Inoltre, come mostrato nella tabella, su 42.535 dimissioni per infertilità, 1.390 donne, pari al 3,2 per cento, sono state dimesse con diagnosi di endometriosi.

III. INCIDENZA, PREVALENZA ED INQUADRAMENTO CLINICO

Come riportato dalla *clinical evidence* fornita dalla Agenzia italiana del farmaco, la prevalenza di endometriosi nelle donne asintomatiche va dal 2 per cento al 22 per cento, a seconda del criterio diagnostico utilizzato e della popolazione studiata. Nelle donne con dismenorrea e dolore pelvico l'incidenza di endometriosi varia dal 40 per cento al 60 per cento e in donne con subfertilità dal 20 per cento al 30 per cento. La gravità dei sintomi e la probabilità di diagnosi aumentano con l'età. I sintomi e l'aspetto laparoscopico non sono sempre correlati.

La diagnosi di endometriosi richiede un'accurata anamnesi, sia familiare che personale, con particolare attenzione alla storia ginecologica, ostetrica e sessuale.

Sintomatologia

Anche se circa il 25 per cento delle donne è asintomatica, l'endometriosi è una malattia cronica molto dolorosa. Fare diagnosi di malattia sulla base della sola sintomatologia può risultare difficile, in quanto le manifestazioni ed il corollario sintomatologico sono molteplici, con variabilità, spesso sviante, dal colon irritabile alla malattia infiammatoria pelvica. Ne deriva spesso un ritardo tra manifestazione clinica e diagnosi di malattia.

I sintomi maggiormente rappresentativi della malattia sono:

- dismenorrea severa, dal 30 al 90 per cento dei casi;
- dolore pelvico cronico non ciclico, dal 26 al 60 per cento, (45 per cento dato fornito dal Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi);
- dispareunia profonda, dal 16 al 45 per cento;
- dolori ovulatori;
- sintomi ciclici o perimestruali (intestinali o urinari) associati o meno a sanguinamenti.

Endometriosi e dolore

La variabilità della prevalenza dei sintomi riflette sia le diverse espressioni della malattia nel provocare il dolore, sia una diversa percezione individuale. I meccanismi che determinano la comparsa, l'intensità, il tipo di sintomatologia ed i rapporti con i differenti aspetti e sedi delle lesioni sono tuttora oggetto di studio.

L'infiammazione peritoneale, l'infiltrazione diretta dei nervi, il danno tissutale, il rilascio di mediatori chimici del dolore, la formazione di ade-

renze e retrazioni cicatriziali o la rottura dell'endometrioma sono i possibili meccanismi responsabili della sintomatologia dolorosa.

Alcuni ricercatori hanno osservato che il *nerve growth factor*, importante mediatore del dolore, è aumentato in presenza di endometriosi profonda. La presenza di endometriosi profonda, cioè che infiltra i tessuti per una profondità superiore a 5mm, è associata a dolore pelvico e dipareunia profonda di elevata intensità. Il rapporto di causa ed effetto tra lesioni endometriosiche e sintomatologia algica è, almeno in parte, ipotetico e basato sull'osservazione clinica dell'effetto dei trattamenti farmacologici e chirurgici sui sintomi.

Quando il dolore diventa cronico si viene a determinare «la sindrome del dolore pelvico cronico», nella quale si può identificare una precisa patologia iniziale che, tuttavia, con il tempo coinvolge più sedi e fattori, dove cause organiche o disfunzionali a carico di diversi organi o apparati, fattori ambientali e psicoaffettivi contribuiscono al mantenimento dei sintomi con un circolo vizioso difficile da interrompere. In tali pazienti un'associazione tra più condizioni morbose è presente in circa il 30 per cento dei casi con un chiaro effetto peggiorativo sull'intensità dei sintomi.

Endometriosi ed infertilità

È stata osservata una stretta associazione tra endometriosi ed infertilità. La fecondità in una coppia normale è tra lo 0,15 e lo 0,20 per mese e si riduce con l'età. In donne con endometriosi associata ad infertilità, non trattate, la fecondità mensile si riduce a 0,02-0,10. È stata osservata una più alta prevalenza di endometriosi tra le donne infertili (48 per cento) rispetto alle pazienti fertili sottoposte a sterilizzazione tubarica (5 per cento). La correlazione tra endometriosi ed infertilità è tuttora controversa. Nel III-IV stadio la distorsione dell'anatomia pelvica dovuta alle cisti endometriosiche, alla sindrome aderenziale e al danno tubarico, rappresenta una causa accertata di sterilità. È discusso quale sia l'impatto e quali meccanismi patogenetici entrano in gioco rispetto all'infertilità ed all'endometriosi di I-II stadio.

Segni clinici

Possono essere segni indicativi di endometriosi nel corso di un esame ginecologico; il riscontro di una maggior sensibilità durante l'esame pelvico bimanuale, nodularità, soprattutto lungo i legamenti uterosacrali o nel *cul-de-sac* posteriore, retroversione uterina e ridotta mobilità uterina, dolore alla mobilizzazione dell'utero e masse annessiali. La diagnosi di endometriosi infiltrante è più certa in caso di lesioni nodulari visibili in vagina o nella cervice. Tuttavia, l'esame può risultare negativo.

Classificazione

Sono state proposte nel tempo diverse classificazioni dell'endometriosi, oggi la più utilizzata è quella dell'*American Society of Reproductive Medicine* (ASRM, 1997) che suddivide la malattia in quattro stadi. Ai fini della classificazione è assegnato un punteggio in base all'apparenza, alle dimensioni e alle profondità delle lesioni peritoneali ed ovariche; alla presenza, all'estensione e al tipo di lesioni (rosse, bianche -inclusi i difetti peritoneali- e nere); alla presenza, all'estensione e al tipo di aderenze a livello degli annessi ed il grado di obliterazione del cavo del Douglas. In base al punteggio complessivo si identificano i quattro stadi della malattia: *stadio I* o endometriosi minima (punti 1-5), *stadio II* o endometriosi lieve (punti 6-15), *stadio III* o endometriosi moderata (punti 16-40) *stadio IV* o endometriosi severa o grave (punti >40). Questo sistema riflette l'estensione dell'endometriosi, ma è un punto di osservazione parziale elaborato soprattutto per l'infertilità. Lo stadio non è correlato ai segni e ai sintomi della malattia, né ai risultati del trattamento e sottostima la gravità delle lesioni profonde. Non ci sono dati infatti che mostrino come questa classificazione corrisponda ad una prognosi clinica.

IV. INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

L'inquadramento diagnostico si basa oggi sui «livelli di evidenza (1-4)», sui «gradi di evidenza(A-GPP)» e sulle attuali linee guida internazionali sulla base di tali elementi è possibile rilevare quanto segue:

Diagnosi

- LAPAROSCOPIA. Per una diagnosi definitiva di endometriosi il «gold-standard» è la visione diretta della pelvi mediante laparoscopia che tuttavia non permette di evidenziare le lesioni profonde infiltranti o extra-pelviche (Grade C, Evidence level 3).

- ESAME ISTOLOGICO. Un esame istologico positivo conferma la diagnosi di endometriosi; un'istologia negativa non la esclude. Nei casi di endometriomi superiori a 3 cm e nella patologia profonda infiltrante, l'esame istologico deve essere eseguito per diagnosticare l'endometriosi ed escludere i rari casi di malignità (*Good practice point - GPP*).

Diagnostica strumentale e di laboratorio

- ECOGRAFIA. Rispetto alla laparoscopia, l'ecografia transvaginale svolge un ruolo primario nella diagnosi degli endometriomi. La bassa invasività, il ridotto costo e l'alta specificità e sensibilità rendono l'ecografia transvaginale un esame di primo livello nello studio degli endometriomi. Inoltre essa svolge un ruolo importante nella diagnosi dell'endome-

triosi intestinale e vescicale. Tale metodica richiede però un'elevata accuratezza di esecuzione e personale altamente qualificato (*Grade C, Systematic review of diagnostic test*).

- RISONANZA MAGNETICA. Rispetto alla laparoscopia, la risonanza magnetica (RM) riveste un ruolo limitato nella diagnosi dell'endometriosi (*Grade A, Systematic review of diagnostic test*). Dinanzi ad una clinica evocatrice di endometriosi profonda infiltrante, ureterale, vescicale ed intestinale, l'estensione della patologia deve essere attentamente valutata. Si può ricorrere ad indagini come la RM o l'ultrasonografia (transrettale e/o transvaginale e/o renale), con o senza clisma opaco a doppio contrasto, la cistoscopia, la pielografia, a seconda delle circostanze individuali. La RM in particolare trova la sua indicazione nello studio delle sedi extrapelviche dell'endometriosi (GPP).

- ESAMI DI LABORATORIO. Il Ca-125 può essere elevato in caso di endometriosi ma non ha valore come *test* di *screening* della malattia. L'uso del Ca-125, nelle donne subfertili, può essere giustificato per identificare un gruppo di pazienti che potrebbe beneficiare di una laparoscopia in tempi brevi. Un altro possibile uso del Ca-125 è nel corso del monitoraggio dell'endometriosi successivamente alla diagnosi e del trattamento (*Grade C, Systematic review of diagnostic test*).

V. INQUADRAMENTO TERAPEUTICO DELL'ENDOMETRIOSI

Le incertezze sulle cause del dolore nelle pazienti affette da endometriosi e le differenze nella risposta alle terapie rendono difficile definire un trattamento *standard* per questa patologia.

Le terapie possono essere utili:

- nell'alleviare e, talvolta, risolvere la sintomatologia;
- nel favorire la fertilità;
- nell'eliminare le lesioni endometriosiche e ripristinare l'anatomia della pelvi.

La scelta del tipo di trattamento si basa su diversi fattori: dimensioni, localizzazione e estensione della malattia, tipo e severità della sintomatologia, desiderio o meno di gravidanza ed età della paziente.

Oltre i trattamenti farmacologici sintomatici, vi è la terapia medica ormonale, che mira a ridurre il livello degli estrogeni in modo da provocare un'atrofia degli impianti endometriosici e porre un freno allo sviluppo dell'endometriosi. Il trattamento chirurgico può essere conservativo, con lo scopo di eliminare solo la malattia, oppure radicale, e cioè volto a rimuovere l'utero e le ovaie.

Purtroppo la malattia, sia dopo una terapia medica che chirurgica, è gravata da possibilità di recidiva della sintomatologia e/o delle lesioni.

Trattamento dell'endometriosi associata ad algie pelviche: trattamento medico e trattamento chirurgico.

Il trattamento medico può prevedere il ricorso a farmaci antidolorifici antinfiammatori non steroidei, efficaci nel ridurre il dolore associato ad endometriosi (*Grado A, evidence level Ib*), ma occorre tener presenti i significativi effetti collaterali, compresi il rischio di ulcera gastrica e l'effetto di blocco ovulatorio, se l'assunzione avviene a metà ciclo.

La terapia ormonale, sopprimendo la funzione ovarica, riduce il dolore associato all'endometriosi. La scelta tra le diverse preparazioni (contraccettivi orali, progestinici, gestrinone, danazolo e GnRHa) deve necessariamente tener conto degli effetti collaterali e dei costi, dal momento che hanno simile efficacia nell'alleviare la sintomatologia associata alla malattia endometriosa (*Grade A, Evidence level Ia*). La *Intra uterine device* (IUD) al Levanorgestrel è efficace, ma le prove sperimentali sono ancora insufficienti.

Secondo le linee guida del *Royal College of Obstetrician and Gynaecologist* in una donna che non è alla ricerca di una gravidanza, senza evidenza di massa pelvica, è indicato un trattamento con contraccettivi orali o progestinici per il dolore, e non vi è la necessità di effettuare una laparoscopia di conferma in prima istanza.

Il trattamento con GnRHa per tre mesi è efficace sul dolore quanto quello a sei mesi e l'associazione con estro-progestinici «*add-back therapy*», sino ad un massimo di due anni, è efficace sul dolore e sicura nella protezione della densità dell'osso. Non vi sono dati a sostegno di una terapia medica prima dell'intervento chirurgico.

Come riportato dalla *clinical evidence* fornita dalla Agenzia italiana del farmaco i trattamenti farmacologici possono essere:

- utili quali il danazolo, il medrossiprogesterone, il gestrinone, gli analoghi del GnRH per il trattamento ormonale alla diagnosi;
- probabilmente utili, quali i contraccettivi orali, il trattamento ormonale postoperatorio;
- di utilità non determinata il diidrogesterone.

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico si rileva che l'eccellenza è rappresentata dalla laparoscopia. L'asportazione per via laparoscopica della lesione nella sua interezza, specie nell'endometriosi infiltrante, riduce significativamente il dolore e migliora la qualità di vita in donne con endometriosi, con un *follow-up* di cinque anni. Quando l'endometriosi viene diagnosticata nel corso di una laparoscopia, sarebbe preferibile rimuovere le lesioni endometriosiche durante lo stesso intervento.

L'approccio combinato dell'ablazione dei nervi uterini in laparoscopia (*Laparoscopic Uterine Nerve Ablation: LUNA*), è stato proposto come un trattamento efficace nei casi di endometriosi lieve e moderata associata ad algie pelviche. Tuttavia ad oggi non vi sono sufficienti riscontri empirici a riguardo, né risulta che tale procedura abbia effetti sulla dismenorrea associata all'endometriosi (*Grade A, Evidence level Ib*).

Il trattamento con danazolo o GnRHa, nei sei mesi successivi all'intervento chirurgico, riduce la sintomatologia algica in caso di endometriosi e ritarda le recidive di dodici o ventiquattro mesi rispetto al placebo e all'*expectant management*. Il trattamento post-operativo con CO non è efficace (*Grade A, Evidence level 1b*).

Secondo le linee guida del *Royal College of Obstetrician and Gynaecologist* i casi endometriosi particolarmente severa dovrebbero essere affidati a centri di eccellenza, dove figure di esperti siano in grado di gestirli in maniera idonea.

Trattamento dell'endometriosi associata ad infertilità: trattamento ormonale, chirurgico e procreazione assistita

Per quanto concerne il trattamento ormonale, si osserva che la soppressione della funzione ovarica per favorire la fertilità nell'endometriosi minima-lieve non è efficace e non dovrebbe essere proposta alle pazienti con questa sola indicazione. Non vi sono evidenze sull'efficacia di questo trattamento nelle donne infertili con endometriosi severa (*Grade A, Evidence level 1a*).

Il trattamento con danazolo o GnRHa dopo la chirurgia non migliora la fertilità rispetto all'*expectant management* (*Grade B, Evidence level 1b*).

Quanto al trattamento chirurgico, risulta che la distruzione delle lesioni endometriosiche comporta un significativo miglioramento nelle donne infertili con endometriosi minima-lieve (*Grade A, Evidence level 1a*).

Mancano studi randomizzati e controllati o metanalisi che consentano di chiarire se l'escissione chirurgica dell'endometriosi moderato-severa incrementi la *pregnancy-rate*. Tuttavia tre studi evidenziano una correlazione negativa tra lo stadio dell'endometriosi e la *pregnancy-rate* cumulativa dopo la rimozione chirurgica delle lesioni endometriosiche (*Grade B, Evidence level 1b*).

Dalla revisione dei dati attualmente disponibili in letteratura, non risultano esservi ancora linee-guida consistenti sulla rimozione di un endometrioma prima di una FIVET. Tuttavia la cistectomia è raccomandata in caso di endometriomi di 4 cm, per confermare la diagnosi istologicamente, ridurre il rischio di infezione, migliorare l'accesso ai follicoli e, possibilmente, migliorare la risposta ovarica. Le pazienti dovrebbero essere informate riguardo i rischi di una possibile riduzione nella risposta ovarica (GPP).

Considerando le tecniche di riproduzione assistita, risulta che inseminazioni intrauterine (IUI) associate a induzione della superovulazione aumentano la probabilità di gravidanza in caso di endometriosi I-II stadio (*Grade A, Evidence level 1b*).

Le tecniche di fecondazione *in vitro* rappresentano il trattamento indicato particolarmente nel caso in cui vi sia associato un fattore tubarico,

o un fattore maschile, in seguito a fallimento delle altre terapie (*Grade B, Evidence level 2b*).

Nelle pazienti con storia di endometriosi la *pregnancy rate* risulta più bassa rispetto a quelle affette da fattore tubarico (*Grade A, Evidence level 1a*).

Da quanto riportato si evince che la corretta gestione clinico-terapeutica della paziente affetta da endometriosi è difficile e deve tener conto:

- dello stato di malattia intesa in senso globale, verificando oltre l'apparato riproduttivo l'eventuale coinvolgimento di altri distretti; in questi casi necessariamente l'approccio sarà multidisciplinare;

- della sintomatologia;

- della richiesta o meno di gravidanza;

- delle recidive.

Una considerazione a parte va inevitabilmente fatta sul *management* terapeutico dell'endometriosi severa che è complesso, coinvolgendo spesso professionalità specialistiche diverse che dovrebbero avere al centro del loro approccio non solo l'eradicazione della malattia, ma anche e soprattutto la donna, i suoi sintomi, i suoi bisogni e progetti. Pertanto, se si sospetta o si fa diagnosi di endometriosi severa, è consigliabile riferirsi a centri con la necessaria esperienza per offrire tutti i trattamenti necessari in un contesto multidisciplinare, inclusa la chirurgia avanzata laparotomica e laparoscopica anche di altri distretti. L'escissione chirurgica dell'endometriosi severa/profonda infiltrante è una procedura complessa che richiede ad oggi un gruppo di esperti che include, oltre al ginecologo, l'urologo ed il chirurgo generale. Solo il ginecologo-chirurgo esperto di endometriosi che sappia ben affrontare la chirurgia pelvica è in grado di eseguire l'escissione radicale dell'endometriosi profonda. Il chirurgo generale interviene per assistere o per eseguire la resezione e anastomosi intestinale. L'urologo è chiamato nel caso sia necessaria l'escissione e riparazione della vescica o degli ureteri. In un prossimo futuro è auspicabile la formazione di una nuova figura specialistica per la specifica area anatomica interessata: il chirurgo pelvico. Una precoce e corretta diagnosi dell'endometriosi severa presso centri di riferimento dedicati è alla base di un trattamento radicale ed efficace, considerando inoltre che la terapia chirurgica non è scevra da complicanze quali fistole (3,3-7 per cento), peritoniti ed occlusioni intestinali. La situazione ottimale consiste nel limitarsi ad un solo intervento, spesso, invece, la stessa paziente si ritrova più volte sul tavolo operatorio.

Conclusioni

In conclusione, da quanto descritto emerge che l'endometriosi è una malattia:

- invalidante, in molti casi, al punto da determinare uno stato di cronicità che altera in maniera profonda la qualità di vita di chi ne soffre;

- complessa, di difficile approccio diagnostico e terapeutico (sia chirurgico che medico); nei casi di coinvolgimento multidistrettuale necessariamente coinvolge più figure specialistiche che collegialmente si confrontano per la migliore gestione della paziente;

- di grande impatto socio-economico, per le ripercussioni sulla sfera personale e familiare dell'individuo che ne soffre, ma anche sul mondo del lavoro (assenze, congedi malattia per interventi, cambiamenti di lavoro, licenziamenti); nonché per gli elevati costi sanitari per l'omissione della diagnosi che inevitabilmente porta a ripetere nel tempo esami spesso costosi, per i trattamenti chirurgici che necessitano di strutture d'eccellenza e tecnologie particolarmente sofisticate, infine per le terapie mediche con farmaci costosi e di lunga durata.

Accanto al soggetto principale, la donna malata di endometriosi, devono essere attivati gli strumenti sottoelencati:

1) figure specialistiche di diverse discipline che formano il gruppo per il corretto *management*, tenendo conto delle priorità e prendendo per mano la paziente, per poi seguirla con *follow-up* duraturi nel tempo;

2) reti di eccellenza impegnate nella formazione degli operatori e nella trasmissione di quel *know-how* anche gestionale, clinico-diagnostico e terapeutico, basato sulla medicina della evidenza;

3) reti di conoscenze, ovvero attività mirate per campagne di informazione, sensibilizzazione dei medici dei presidi consultoriali e dei medici di medicina generale per ridurre il periodo di omissione diagnostica, informazione rivolta ai ginecologi;

4) reti nazionali, da creare attraverso l'attivazione di registri regionali con centro di coordinamento regionale, alla luce dell'esperienza maturata con il Registro siciliano endometriosi; tale raccolta di dati potrebbe dare un prezioso contributo per fotografare la realtà italiana del fenomeno. L'obiettivo è avere un archivio *web* di facile accesso e di immediata consultazione che permetta di conoscere dati epidemiologici, clinici e sociali, di favorire lo scambio di dati clinici e di stabilire strategie condivise di intervento sulla patologia derivate dall'analisi dei dati specifici per ambito geografico. Occorre inoltre un Centro di coordinamento nazionale, con il compito di gestire il «Registro nazionale endometriosi» e promuovere tutte le iniziative, creando una rete con soggetti istituzionali regionali e nazionali, anche non provvisti di attribuzioni di carattere sanitario;

5) sostegno della ricerca, dando spazio allo studio dell'eventuale influenza di sostanze esogene o xenobiotici, tra i quali i composti inquinanti organici persistenti, presenti nell'ambiente o nella dieta, in grado di interferire con l'omeostasi endocrina e suscettibili di provocare danni alla salute riproduttiva quali ad esempio le diossine.

Obiettivi per il prossimo quinquennio

È necessario considerare l'endometriosi una malattia sociale, ponendo la donna al centro e valorizzando gli operatori che, servendosi delle spe-

cifiche competenze, concorrono alla lotta contro la patologia. Al fine di poter ottenere benefici reali per la donna, la Commissione propone i seguenti punti programmatici:

1) si identifichino indicatori specifici quali: DRG dedicato, pesato e analogamente tariffato in ambito nazionale, nota di segnalazione farmaci (es. nota 51), prescrizione dedicata;

2) è auspicabile che venga affrontata la materia per attivare forme di cooperazione tra Ministero del lavoro e delle politiche sociali, INAIL e INPS, dati gli effetti pesanti sulle condizioni di lavoro, sulle assenze dal posto di lavoro e di conseguenza nell'ambito degli assegni di malattia e di invalidità, che questa malattia può determinare;

3) si identifichino: un percorso diagnostico terapeutico sulla base delle *Evidence based medicine* (EBM) e di *follow-up* delle pazienti; la formazione dei sanitari in questo specifico ambito; un processo che promuova la realizzazione di centri di riferimento per il primo approccio e per il *follow-up* e di eccellenza per la cura in ambito nazionale; centri di eccellenza per la formazione della figura del chirurgo pelvico;

4) si favorisca la ricerca con stanziamento di fondi *ad hoc* e si promuova una specifica azione di prevenzione dell'endometriosi nei futuri Programmi d'azione comunitari per la salute pubblica. In tal modo si potranno incrementare la ricerca sulle cause, la prevenzione e la cura dell'endometriosi;

5) si attivino registri regionali e un registro nazionale dedicato, a cura degli organismi competenti;

6) si attuino percorsi di esenzione per la fruizione di trattamenti farmacologici, in particolare per le terapie croniche: contraccettivi orali, GnRH-analoghi e farmaci sintomatici;

7) venga delineato per le donne con forme particolarmente severe o recidivanti, un pacchetto di sostegno che preveda: indagini diagnostiche di controllo gratuite; farmaci e presidi necessari esentati; tutela generale della donna malata di endometriosi e del suo desiderio di maternità; un grado di invalidità rientrante nella legge 5 febbraio 1992, n. 104, nei casi di grave compromissione dello stato di salute psico-fisica della paziente pluritrattata chirurgicamente, in presenza di recidive di rilievo e con dolore pelvico cronico resistente;

8) si attuino campagne informative di educazione sanitaria nelle scuole e tra la popolazione;

9) si istituisca la Giornata nazionale per la paziente affetta da endometriosi.

2. RESOCONTO SOMMARIO
(RELATIVO ALLA PROCEDURA DI INDAGINE)

**RESOCONTO SOMMARIO DELLA SEDUTA N. 279
DELLA COMMISSIONE IGIENE E SANITÀ
(28 giugno 2005)**

SUI LAVORI DELLA COMMISSIONE

Proposta di indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale

Il presidente TOMASSINI ricorda la recente presentazione della mozione 1-00348, riguardante il riconoscimento dell'endometriosi quale malattia sociale, nonché l'aumentato interesse da parte della comunità scientifica e degli attori sociali nei confronti di questa patologia, come dimostrato da recenti iniziative pubbliche.

Dopo avere messo in evidenza il costante impegno mostrato dalla Commissione rispetto a tematiche riguardanti in primo luogo la popolazione femminile, attestato dallo svolgimento di diverse indagini conoscitive, si rivolge alla Commissione affinché questa si pronunci in senso favorevole all'attivazione di una nuova indagine conoscitiva, mirata ad approfondire il tema dell'endometriosi quale malattia sociale.

Prende la parola il sottosegretario CURSI, il quale pone in evidenza l'impegno profuso dall'Istituto Superiore di Sanità rispetto al problema dell'endometriosi, come attestato da un recente convegno organizzato dallo stesso Istituto. Pone in evidenza la rilevanza sociale della patologia, tale da determinare un costo di 30 miliardi di euro nell'Unione europea. Dichiaro inoltre la più ampia disponibilità da parte del Ministero della salute e dell'Istituto Superiore di Sanità a cooperare con la Commissione durante lo svolgimento dell'indagine conoscitiva, di cui auspica l'approvazione. Formula l'ulteriore auspicio di uno svolgimento rapido e utile all'acquisizione degli strumenti necessari ad approntare misure concrete, atte ad affrontare nel migliore dei modi la patologia.

Il senatore TREDESE (FI) esprime l'apprezzamento del proprio gruppo in merito ad un'iniziativa che può avere l'utilità di porre nel dovuto risalto un problema medico a torto comunemente trascurato perché ritenuto marginale, nonostante il suo rilevante impatto sociale.

Il senatore ULIVI (AN) si associa, a nome del proprio gruppo.

Intervenendo a titolo personale, il senatore TATÒ (AN) esprime perplessità circa la reale necessità dell'iniziativa, in mancanza di un previo

approfondimento sul concetto di malattia sociale, che può essere, in assenza di criteri precisi, indefinitamente ampliato.

Il presidente TOMASSINI rimarca l'opportunità di un adeguato riconoscimento di tutte le implicazioni sanitarie e sociali dell'endometriosi, ricordando come essa costituisca una delle principali cause della sterilità femminile.

La senatrice BOLDI (*LP*) esprime soddisfazione riguardo alla possibilità dello svolgimento di un'indagine conoscitiva su un tema di tale rilevanza. Si associa inoltre agli auspici formulati dal sottosegretario Corsi in merito ai tempi ed agli effetti della procedura informativa. Rileva infine che sarebbe ugualmente meritorio dedicare un'indagine conoscitiva al tema della paralisi ostetrica, che rappresenta una patologia tuttora poco conosciuta nei suoi aspetti epidemiologici, pur essendone evidente la gravità e l'importanza sociale.

A nome del proprio Gruppo, il senatore DI GIROLAMO (*DS-U*) si esprime favorevolmente in merito all'attivazione dell'indagine conoscitiva, rilevando come l'endometriosi sia una patologia tuttora non sufficientemente indagata e di cui appare opportuno il riconoscimento come malattia sociale.

Intervengono esprimendosi in senso favorevole, a nome dei rispettivi Gruppi, i senatori SALZANO (*UDC*) e BAILO DOSSI (*Mar-DL-U*).

La Commissione approva infine la proposta inerente l'attivazione dell'indagine conoscitiva presentata dal Presidente. La richiesta di autorizzazione sarà quindi trasmessa al Presidente del Senato, ai sensi dell'articolo 48, comma 1, del Regolamento.

3. RESOCONTI STENOGRAFICI

SENATO DELLA REPUBBLICA
XIV LEGISLATURA

12^a COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

Seduta n. 281

**INDAGINE CONOSCITIVA
SUL FENOMENO DELL'ENDOMETRIOSI
COME MALATTIA SOCIALE**

1° Resoconto stenografico

SEDUTA DI MERCOLEDÌ 6 LUGLIO 2005

Presidenza del presidente TOMASSINI

INDICE

Indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale

* PRESIDENTE	Pag. 37, 40
* BIANCONI (FI)	37

N.B.: L'asterisco indica che il testo del discorso è stato rivisto dall'oratore.

Sigle dei Gruppi parlamentari: Alleanza Nazionale: AN; Democratici di Sinistra-l'Ulivo: DS-U; Forza Italia: FI; Lega Padana: LP; Margherita-DL-l'Ulivo: Mar-DL-U; Per le Autonomie: Aut; Unione Democristiana e di Centro: UDC; Verdi-l'Unione: Verdi-Un; Misto: Misto; Misto-Il Cantiere: Misto-Cant; Misto-Comunisti italiani: Misto-Com; Misto-Italia dei Valori: Misto-IdV; Misto-La Casa delle Libertà: Misto-CdI; Misto-Lega per l'Autonomia lombarda: Misto-LAL; Misto-Libertà e giustizia per l'Ulivo: Misto-LGU; Misto-MSI-Fiamma Tricolore: Misto-MSI-Fiamma; Misto-Nuovo PSI: Misto-NPSI; Misto-Partito Repubblicano italiano: Misto-PRI; Misto-Rifondazione Comunista: Misto-RC; Misto-Socialisti democratici italiani-SDI: Misto-SDI; Misto Popolari-Udeur: Misto-Pop-Udeur.

I lavori hanno inizio alle ore 15,20.

PROCEDURE INFORMATIVE

Indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale

* **PRESIDENTE.** L'ordine del giorno reca l'inizio dell'indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale. Dovendo decidere come procedere nei nostri lavori, do la parola alla senatrice Bianconi, che procederà al termine delle audizioni all'estensione del documento conclusivo, affinché svolga una relazione introduttiva e illustri una proposta su come organizzare i nostri lavori.

* **BIANCONI (FI).** Signor Presidente, colleghi, vorrei illustrare le possibili modalità di svolgimento della procedura informativa. In primo luogo, voglio rilevare come l'endometriosi sia una patologia cronica che provoca dolore pelvico e infertilità: di quest'ultima conseguenza soffre tra il 30 ed il 40 per cento delle donne colpite. Essa è inoltre debilitante ed influenza in senso negativo la qualità di vita della donna in età fertile. La patologia è riscontrabile nella popolazione interessata in quote variabili tra il 6 ed il 10 per cento, mentre si riscontra nel 35-40 per cento delle donne che soffrono di algie pelviche o infertilità.

Ad insorgenza spesso precoce, anche in età adolescenziale, ha un trend in aumento, ma allo stesso tempo si giunge ad una sua diagnosi molto tardivamente; si considera, infatti, un tempo medio particolarmente lungo per giungere alla diagnosi, pari circa a 9 anni. Questa patologia si presenta con una varietà di manifestazioni sotto il profilo clinico (dolori mestruali, profondi dolori pelvici cronici invalidanti, infertilità) e con aspetti anatomopatologici polimorfi (voluminose cisti ovariche, aderenze, noduli, fibrosi) che possono coinvolgere non solo la pelvi femminile nel suo apparato riproduttivo, bensì altri organi quali l'apparato intestinale o quello urinario, con diversa gravità. Da questo si desume che il trattamento chirurgico è spesso complesso e multidisciplinare, con il coinvolgimento di figure specialistiche quali il chirurgo e l'urologo, con un tasso alto di complicanze e recidive.

È una malattia che indubbiamente ha un rilievo sul piano sia sanitario che sociale, dal momento che è stato stimato che circa 14 milioni di donne dell'Unione europea - e secondo stime dell'ONU 150 milioni nel mondo - ne soffrono. I costi sociali in termini di congedi da lavoro superano i 30 milioni di euro.

Il suo iter diagnostico è spesso dilatato nel tempo, con ulteriori costi aggiuntivi, mentre quello terapeutico inteso come terapia medica e ancor

più come trattamento chirurgico non sembra trovare una giusta ed appropriata collocazione nel suo DRG, per lo più sottostimato.

Un altro aspetto da considerare che influenza i costi sanitari di questa malattia è rappresentato dall'endometriosi intesa come causa di sterilità. L'infertilità è sicuramente una delle conseguenze più gravi dell'endometriosi (mediamente il 30-40 per cento delle donne con questa patologia) che, a seconda dello stadio in cui si trova, può portare a conseguenze completamente invalidanti per la donna in cerca di gravidanza.

I trattamenti di procreazione medicalmente assistita, che necessariamente vengono richiesti in questo ambito dalle coppie affette, sono di alto costo, totalmente supportati dal Servizio sanitario nazionale nei centri pubblici, e vengono più volte ripetuti nel tempo al fine di raggiungere la tanto sospirata gravidanza; pertanto, i relativi costi dei trattamenti vanno ad incidere ancora di più sulle casse sanitarie.

Oltre alla sofferenza fisica collegata alla sintomatologia, l'endometriosi genera rilevanti conseguenze anche nell'ambito della vita sociale e di coppia, influenzando negativamente la qualità di vita della donna.

Occorre sviluppare e diffondere le conoscenze di questa malattia per giungere ad una più precoce consapevolezza, stimolare la diffusione delle associazioni di pazienti affette da tale patologia e giungere ad una comunicazione tra figura medica e paziente con endometriosi che è sicuramente di grande ausilio per il corretto ed appropriato *management* della stessa.

Alla luce di quanto sinora esposto, l'endometriosi si è venuta a configurare come una patologia che ha elevati costi in termini di salute fisica e psichica per la donna che ne è affetta. Appare chiaro che un'azione di sensibilizzazione in ambito sanitario e politico, un'analisi dello scenario in Italia di questa patologia e dei costi del suo *management* sarebbe di utile interesse.

Una serie di fattori vanno considerati: la scarsa conoscenza del fenomeno social-sanitario-demografico da parte della classe politica e delle autorità sanitarie; la grande difficoltà della terapia chirurgica, sia in termini di difficoltà tecniche e rischi correlati, sia di risorse umane ed economiche; la difficoltà di identificare la terapia medica specifica e l'elevatissimo costo delle terapie mediche e chirurgiche durante la vita di una paziente affetta da una malattia cronica e invalidante; l'elevato impatto demografico in termini di infertilità o sterilità; il costo diretto e indiretto derivante dall'allontanamento dalle normali occupazioni dovuto al dolore pelvico cronico (stimato in oltre 22 miliardi di euro annui per le pazienti residenti nella Comunità europea); il costo umano (sommerso) per una paziente che può contemporaneamente essere «sterile» e «invalida» rispetto alle normali attività lavorative, con grandissime limitazioni per la propria vita sessuale e che ha la probabilità di dover essere operata alcune volte durante la propria vita e di assumere farmaci, in genere costosi, per lunghi periodi o per tutta la vita; l'improrogabile necessità di stimolare le autorità sanitarie ad organizzare «Percorsi diagnostico-terapeutici» specifici ed adeguati per le pazienti affette da tale patologia; la proposta alle autorità sanitarie di includere la malattia endometriosica tra le malattie di interesse

sociale, a causa di tutte le ragioni suesposte; la proposta di promuovere la «Giornata Nazionale della Paziente Affetta da Endometriosi» (*Endometriosis Awareness*).

Recentemente inoltre il Parlamento europeo, in data 19 aprile 2004, con la delibera n. 30/2004, ha presentato la seguente dichiarazione scritta, da iscriverne nel registro, presentata a norma dell'articolo 51 del Regolamento da John Bowis, Jillian Evans, Imelda Read, Catherine Stihler e Diana Wallis sull'endometriosi (data di scadenza: 6 maggio 2004):

«Il Parlamento Europeo,

– visto l'articolo 51 del suo Regolamento,

A. riconoscendo l'endometriosi come uno stato clinico che colpisce una donna su dieci nell'Unione europea,

B. rilevando che l'onere annuale dei congedi malattia dovuti a tale affezione, nell'UE, viene stimato in 22,5 miliardi di euro,

C. rilevando che non esiste una giornata europea dell'endometriosi e che negli Stati membri la conoscenza di tale malattia, tanto presso i membri della professione medica quanto nel grande pubblico, è bassa,

1. invita i Governi nazionali degli Stati membri e la Commissione europea a suscitare una consapevolezza riguardo all'endometriosi e ad adoperarsi per l'istituzione di una giornata annuale dell'endometriosi per l'UE, nell'intento di accrescere le conoscenze su tale condizione debilitante;

2. invita i Governi nazionali degli Stati membri a promuovere giornate nazionali dell'endometriosi;

3. invita la Commissione europea a inserire la prevenzione dell'endometriosi nei futuri Programmi d'azione comunitari per la Salute pubblica, in modo da incrementare la ricerca sulle cause, la prevenzione e la cura dell'endometriosi;

4. incarica il suo Presidente di trasmettere la presente dichiarazione al Consiglio dei ministri e alla Commissione europea».

In sostanza la nostra indagine conoscitiva dovrebbe contemplare una serie di audizioni di società scientifiche e associazioni di pazienti, nonché dei Ministri della salute, dell'ambiente, del Dipartimento per le pari opportunità e degli assessorati alla sanità. Vorrei quindi fornire un elenco di esponenti e di società che possono essere coinvolti: le società scientifiche ginecologiche italiane (STGO, Società italiana di Ginecologia e Ostetricia; AOGOI, Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri italiani; AUGUI, Associazione Ginecologi Universitari italiani; SEGI, Società italiana di Endoscopia Ginecologica; SIFES, Società di Fertilità e Sterilità; SidR, Società della Riproduzione); il GISE, Gruppo italiano Studi Endometriosi; la Società di chirurgia; l'Associazione Medici FIMG, la FNOM-CeO; il Ministero della salute, il Ministero delle pari opportunità, il Ministero dell'ambiente (Diossina)-Assessorato alla sanità; l'Associazione di Pazienti affette da endometriosi (AIE) J. Veit e l'Associazione Europea

EBA (*European Endometriosis Alliance*); il Tribunale dei diritti del malato; i Centri di eccellenza europei.

Si potrebbe poi prevedere una partecipazione al «*The 9th World Congress on Endometriosis*», previsto dal 14 al 17 settembre a Maastricht.

Infine, come consulente della Commissione, vorrei proporre la professoressa Maria Elisabetta Coccia, sicuramente in possesso di un alto livello di competenze in materia, attestato da un ricco *curriculum* che depositerò presso gli uffici della Commissione.

* PRESIDENTE. In aggiunta a quanto esposto dalla senatrice Bianconi, che ringrazio, voglio soltanto a mia volta porre in evidenza l'importanza degli aspetti psicologici connessi all'endometriosi, dovuti alla natura cronica dei dolori provocati dalla patologia, nonché, in fase di terapia medica, all'insorgere di manifestazioni paragonabili a quelle caratterizzanti la menopausa, in quanto le cure farmacologiche dell'endometriosi prevedono l'impiego di antiestrogeni. Quindi, sarà necessario prevedere, nell'ambito delle nostre audizioni, anche quelle di soggetti esperti nell'assistenza psicologica alle pazienti.

Invito a questo punto tutti i Gruppi a formulare proposte utili ad integrare il programma esposto dalla relatrice Bianconi e rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 15,35.

SENATO DELLA REPUBBLICA

XIV LEGISLATURA

12^a COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

Seduta n. 283

INDAGINE CONOSCITIVA SUL FENOMENO DELL'ENDOMETRIOSI COME MALATTIA SOCIALE

2° Resoconto stenografico

SEDUTA DI MERCOLEDÌ 13 LUGLIO 2005

Presidenza del presidente TOMASSINI

INDICE

Seguito dell'indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale

PRESIDENTE	Pag. 43
* BIANCONI (FI)	43

N.B.: Gli interventi contrassegnati con l'asterisco sono stati rivisti dall'oratore.

Sigle dei Gruppi parlamentari: Alleanza Nazionale: AN; Democratici di Sinistra-l'Ulivo: DS-U; Forza Italia: FI; Lega Padana: LP; Margherita-DL-l'Ulivo: Mar-DL-U; Per le Autonomie: Aut; Unione Democristiana e di Centro: UDC; Verdi-l'Unione: Verdi-Un; Misto: Misto; Misto-Comunisti Italiani: Misto-Com; Misto-Italia dei Valori: Misto-IdV; Misto-La Casa delle Libertà: Misto-CdL; Misto-Lega per l'Autonomia lombarda: Misto-LAL; Misto-Libertà e giustizia per l'Ulivo: Misto-LGU; Misto-MSI-Fiamma Tricolore: Misto-MSI-Fiamma; Misto-Nuovo PSI: Misto-NPSI; Misto-Partito Repubblicano Italiano: Misto-PRI; Misto-Rifondazione Comunista: Misto-RC; Misto-Socialisti democratici Italiani-SDI: Misto-SDI; Misto Popolari-Udeur: Misto-Pop-Udeur.

I lavori hanno inizio alle ore 15,20.

PROCEDURE INFORMATIVE

Seguito dell'indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale, sospesa nella seduta del 6 luglio scorso.

BIANCONI (FI). Signor Presidente, onorevoli colleghi, ho predisposto - ed è a disposizione dei colleghi - il programma dettagliato per la procedura informativa dell'indagine conoscitiva sull'endometriosi, che comprende ipotesi di audizioni di persone qualificate e di sopralluoghi presso centri di rilevanza scientifica internazionale.

In aggiunta a quanto detto nella precedente seduta, rilevo che, a causa della natura complessa dell'endometriosi, sarebbe preferibile, nell'ambito di ciascuna seduta dedicata allo svolgimento di audizioni, invitare personaggi particolarmente qualificati a trattare specifici aspetti della patologia, così da rispettare un criterio di omogeneità tematica, tenendo conto della necessità di svolgere un'analisi il più possibile approfondita.

Per quanto riguarda i centri di eccellenza, dal 14 al 17 settembre si terrà a Maastricht il IX Congresso mondiale sull'endometriosi al quale proporrei di partecipare in prima giornata e poi spostarsi direttamente da lì per le visite programmate ai centri di eccellenza di Strasburgo e Donnex. Quanto al centro di eccellenza negli Stati Uniti, non appena avrò tutte le informazioni necessarie, ne darò comunicazione alla Commissione.

Sarebbe, altresì, auspicabile, signor Presidente, un rapido avvio delle audizioni, possibilmente anche prima della sospensione estiva dei lavori del Parlamento.

PRESIDENTE. Propongo di accogliere la proposta di programma avanzata dalla senatrice Bianconi, nonché di conferire l'incarico di consulenza alla professoressa Maria Elisabetta Coccia, il cui curriculum è stato messo a disposizione dei commissari.

Poiché non si fanno osservazioni, così rimane stabilito. Mi riservo di chiedere al Presidente del Senato la necessaria autorizzazione.

Rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 15,30.

SENATO DELLA REPUBBLICA

XIV LEGISLATURA

12^a COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

Seduta n. 287

INDAGINE CONOSCITIVA SUL FENOMENO DELL'ENDOMETRIOSI COME MALATTIA SOCIALE

3° Resoconto stenografico

SEDUTA DI MERCOLEDÌ 27 LUGLIO 2005

Presidenza del presidente TOMASSINI

INDICE

Audizione di un rappresentante del Ministero della salute e di un esperto su tematiche attinenti alla materia in esame

PRESIDENTE	Pag. 47, 50, 53		* SILVESTRONI	Pag. 47
			* COCCIA	50

N.B. Gli interventi contrassegnati con l'asterisco sono stati rivisti dall'oratore.

Segle dei Gruppi parlamentari: Alleanza Nazionale: AN; Democratici di Sinistra-l'Ulivo: DS-U; Forza Italia: FI; Lega Padana: LP; Margherita-DI-l'Ulivo: Mar-DI-U; Per le Autonomie: Aut; Unione Democristiana e di Centro: UDC; Verdi-l'Unione: Verdi-Un; Misto: Misto; Misto-il Cantiere: Misto-Cant; Misto-Comunisti Italiani: Misto-Com; Misto-Democrazia Cristiana per le Autonomie: Misto-DC-Aut; Misto-Italia dei Valori: Misto-IdV; Misto-La Casa delle Libertà: Misto-CdL; Misto-Lega per l'Autonomia lombarda: Misto-LAL; Misto-MIS (Movimento Idea Sociale): Misto-MIS; Misto-Nuovo PSI: Misto-NPSI; Misto-Partito Repubblicano Italiano: Misto-PRl; Misto-Rifondazione Comunista: Misto-RC; Misto-Socialisti Democratici Italiani-Unità Socialista: Misto-SDI-US; Misto Popolari-Udeur: Misto-Pop-Udeur.

Intervengono la professoressa Maria Elisabetta Coccia, professore associato presso il Dipartimento di perinatologia ginecologica e riproduzione umana dell'Università degli studi di Firenze ed il professor Leopoldo Silvestroni, endocrinologo presso l'Università La Sapienza di Roma e consulente scientifico del Ministero della salute.

I lavori hanno inizio alle ore 14,35.

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione di un rappresentante del Ministero della salute e di un esperto su tematiche attinenti alla materia in esame

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale, sospesa nella seduta del 13 luglio scorso.

Inizieremo oggi i nostri lavori con l'audizione della professoressa Maria Elisabetta Coccia, professore associato presso il Dipartimento di perinatologia ginecologica e riproduzione umana dell'Università degli studi di Firenze e del professor Leopoldo Silvestroni, endocrinologo presso l'Università La Sapienza di Roma e consulente scientifico del Ministero della salute, che ringrazio per aver aderito alla nostra richiesta di audizione.

Do quindi la parola al professor Silvestroni che svolgerà una relazione introduttiva.

* *SILVESTRONI*. Signor Presidente, onorevoli senatori, tenterò di rappresentarvi l'impegno e l'interesse del Ministero della salute nei confronti di questa patologia e perché esso si sia determinato.

Ricordo brevemente che l'endometriosi è una malattia femminile, caratterizzata – come quasi tutti sappiamo – dalla presenza di tessuto ghiandolare uterino in sedi diverse da quella fisiologica. Tale tessuto ectopico va incontro alle stesse modificazioni cui va incontro l'endometrio normale in risposta alla ciclicità ormonale dettata dall'attività ovarica. Ciò si traduce in episodi periodici di sanguinamento che si accompagnano a dolore ed infiammazione con esiti di formazione di tessuti cicatriziali e cisti prevalentemente a livello della cavità addominale (ovaie, tube, setto retto-vaginale, peritoneo, ureteri), compromettendo non solo la qualità di vita della quasi totalità delle persone affette ma in quasi la metà di esse anche il potenziale riproduttivo, vale a dire la fertilità.

In medicina quando di una malattia si conosce l'esistenza ma non le cause, o meglio, vi è ancora confusione sui meccanismi eziologici ed eziopatogenetici, si parla allora di patologia difficile.

Quanto alle cause dell'endometriosi sono state proposte diverse ipotesi di cui ne ricorderò solo alcune, oltre a quell'ambientale che è la più interessante in questo momento. Una prima ipotesi causale è quella della «mestruazione retrograda» quando, nel corso di una normale mestruazione, porzioni di tessuto endometriale risalgono lungo le tube fino a raggiungere la cavità addominale o a localizzarsi nelle tube e si annidano dando origine a piccoli nidi di tessuto endometriale ectopico. C'è chi sta indagando la possibilità di cause o concause di tipo genetico; la familiarità non è così certa ma è un'altra delle ipotesi sul tappeto.

Un'ipotesi embrionale vedrebbe nella mancata migrazione di piccoli numeri di cellule, che poi andranno a formare l'endometrio nel corso dello sviluppo embrionale, l'incapacità di migrare; quindi, rimangono ancorate in una zona anatomica diversa dando nuovamente origine a queste formazioni endometriosiche.

Recentemente sono stati resi disponibili dalla ricerca dati indicativi di un ruolo concausale di inquinanti chimici ambientali molto diffusi di tipo diossino-simile (policlorodifenili, diossina). Si tratta di sostanze sintetiche largamente utilizzate (al di là della diossina che è la molecola emblematica che però non è prodotta intenzionalmente) da molti decenni in tantissime produzioni industriali (plastiche, vernici, inchiostri, imballaggi), che hanno la caratteristica di essere, pure se diverse tra loro clinicamente, accomunate dalla proprietà di essere molto stabili e persistenti. Una volta riversate in un qualunque serbatoio naturale ambientale permangono lì anche per molti decenni.

La seconda caratteristica è che queste sostanze sono lipofile, tendono cioè a concentrarsi in tessuti o matrici ricchi di lipidi. Queste sostanze, prese tutte insieme, danno origine a una crescente famiglia di molecole indicata come «distruttori endocrini». Sono endocrinologo e lavoro in questo campo, ma non sarei così favorevole a chiamarle in questo modo in termini generali. Forse sarebbe meglio indicarle come «interferenti endocrini», trattandosi di interferenti piuttosto che di distruttori, come invece la letteratura continua a recitare, forse per una cattiva traduzione dall'inglese.

Queste molecole attraversano liberamente la barriera placentare, non esistendo alcuna funzione filtro nei loro confronti; si concentrano, ad esempio, nel latte o nei tessuti solidi ricchi di grassi e possono raggiungere sia l'embrione che il feto nel corso dello sviluppo intrauterino, sia il neonato attraverso l'allattamento materno.

Queste molecole ci interessano perché hanno la capacità di modificare l'azione biologica e fisiologica di alcuni ormoni, soprattutto quelli di tipo estrogenico (gli ormoni materni). Sappiamo che nelle prime fasi dello sviluppo questi ormoni estrogeni guidano l'organizzazione e anche il funzionamento della «triade» della vita, vale a dire l'apparato nervoso centrale, quello immunitario e quello riproduttivo. Si tratta, quindi, di sostanze per noi molto importanti.

Una delle ipotesi in corso, anche grazie ad un progetto nazionale promosso dall'Istituto superiore di sanità, sta studiando proprio la possibilità

che queste molecole abbiano un ruolo nel mantenimento, nell'aggravamento se non nell'origine dell'endometriosi.

Non è una patologia rara perché le stime (secondo me non del tutto attendibili anche per una regola di tipo matematico) inerenti l'Unione Europea dicono che 15 milioni (circa il 15 per cento) di giovani donne sono affette da questa patologia; di esse almeno un milione è in Italia.

Sottolineo quest'aspetto perché è importante ai fini della pianificazione programmatica del Ministero della salute. Non è facile fare una diagnosi di endometriosi: è facile sopportarla ma non è facile parlarne. Non viene sempre supposta, purtroppo - come riferiranno sicuramente meglio gli specialisti tematici - perché i sintomi dell'endometriosi sono molto comuni (dolori pelvici, mal di testa, eccetera) e questo complica la diagnosi. Fatto sta che molti sono i milioni di donne affette da questa patologia che è invalidante perché limita grandemente la qualità della vita, tiene lontane le persone, sempre giovani, dal loro compito produttivo, costringe all'utilizzo di farmaci o comunque spinge all'assunzione di antidolorifici ed antinfiammatori, realizzando una condizione che ha un costo sociale pari a circa 30 miliardi di euro l'anno.

Come Ministero della salute, significo la diffusa carenza di informazione su questa patologia. Alcuni medici mostrano addirittura perplessità, poiché ne conoscono l'esistenza ma approfondirne ulteriormente i caratteri può risultare difficile, anche al di fuori delle classi professionali. Il forte ritardo nella diagnosi è stimato nell'ordine di più di 8-9 anni dall'inizio dei sintomi. Intercorre infatti un periodo così lungo dal momento in cui l'endometriosi potrebbe essere diagnosticata alla formulazione della diagnosi vera e propria, con conseguente cronicizzazione e incremento delle lesioni.

Come ho ricordato, vi sono incertezze conoscitive pesanti sull'eziopatogenesi e sui determinanti di rischio. Non esistono protocolli procedurali di tipo terapeutico, siano essi medici o chirurgici, univoci e condivisi.

Vanno poi considerati gli effetti collaterali dei farmaci utilizzati per la terapia e per il trattamento dell'endometriosi; mi riferisco ad ormoni e antionormoni. È difficile attuare o disegnare programmi diffusi che tendano ad una diagnosi precoce, alla gestione globale della malattia, ad esempio a livello di rete consultoriale, altro punto debole del sistema.

Il fatto poi che il nostro sistema di controllo per l'endometriosi non trova nelle classificazioni dei DRG le definizioni necessarie determina la necessità di una più attenta riflessione. In questo quadro l'occasione creata dalla Commissione è importantissima e privilegiata e, come cittadino, nonché medico endocrinologo, mi complimento di quest'iniziativa.

Il Ministero della salute ha inteso affrontare quest'argomento e lo ha fatto nelle azioni promosse nell'ambito della Commissione nazionale salute donna, che ho coordinato per circa un anno. Si è trattato nello specifico dell'organizzazione di un convegno, il cui titolo è stato «Endometriosi, percorsi e qualità di vita», tenutosi il 15 giugno scorso presso l'Istituto superiore di sanità, cui hanno partecipato tutte le voci protagoniste (dagli specialisti al Ministero della salute, all'Istituto superiore di sanità alle associazioni dei pazienti, spesso trascurate da questo punto di vista).

L'altra iniziativa decisa dal Ministero della salute è quella di istituire un tavolo di lavoro dedicato all'endometriosi con il compito di elaborare procedure e linee-guida. Sono delle tappe. Il convegno si è tenuto e il tavolo che il Ministero della salute intende sviluppare si terrà, anche in accordo con le recenti e forti sollecitazioni che il Parlamento europeo ha trasmesso alla Commissione e ai Governi degli Stati membri.

Questo è il quadro della situazione vista dall'ottica del Ministero della salute.

PRESIDENTE. Ringrazio il professor Silvestroni e cedo la parola alla professoressa Coccia.

* COCCIA. Rivolgo un doveroso ringraziamento alla Commissione, in particolare al Presidente ed alla senatrice Bianconi, essendo per me un privilegio essere oggi qui. L'endometriosi mi vede particolarmente vicina in quanto me ne sono occupata nel tempo e continuo ad occuparmene sia nelle fasi diagnostica e terapeutica vera e propria sia nel trattamento delle coppie infertili con problemi di endometriosi *a latere*.

Come ha già accennato il professor Silvestroni, potremmo ormai considerare l'endometriosi un disordine genetico poligenico multifattoriale, con un'incidenza particolarmente elevata. Si considera infatti che l'1,6 per mille di donne su dato istologico e l'1,3 per mille di donne (dato del NCHS) possono essere malate di endometriosi. Vi è una prevalenza del 6-10 per cento nella popolazione generale, nell'ambito della quale il 35-50 per cento può avere algie pelviche e problemi di infertilità. È una patologia in aumento e, purtroppo, si arriva ad una diagnosi particolarmente ritardata. La media è di circa nove anni dal momento dell'insorgenza della sintomatologia all'evidenza clinica. Inoltre, vi è un rischio di ricorrenza, addirittura pari al 5-7 per cento, nei parenti di primo grado.

Cercherò di mostrare alla Commissione come l'endometriosi può interferire sulla fertilità e causare infertilità. Interferisce sulla fertilità di una donna perché prevalente nell'età riproduttiva e il picco maggiore è tra i 30-45 anni. Se si studia la fecondità mensile di queste donne, si evince che essa è particolarmente più bassa rispetto alle donne che presentano altri tipi di problemi. L'endometriosi, quindi, oltre che causare infertilità, rende meno fertili di per sé. Non solo, essa è suddivisa in stadi diversi e tanto più aumenta lo stadio della malattia, tanto più si abbassa la probabilità di avere bambini in braccio.

Non mi dilungo sulla patogenesi perché vi saranno sicuramente audizioni *ad hoc*, ma tra le teorie rimane sicuramente valida quella della mestruazione retrograda che, anche se è una delle più antiche perché del 1920, ancora oggi è fra le più accreditate; ve ne sono comunque molte altre.

Perché l'endometriosi può interferire sulla fertilità? Vi sono ormai dati acquisiti, studi su animali, studi clinici sulla tossicità legata al liquido peritoneale sull'embrione nonché altri effetti citotossici legati alla sopravvivenza degli spermatozoi lungo il canale riproduttivo femminile. In questi casi ricorriamo a tecniche di procreazione assistita. Sappiamo però che la

paziente con una diagnosi di endometriosi è penalizzata perché, anche se ricorresse alle tecniche di procreazione assistita, i dati in letteratura dimostrano che vi è una più bassa *pregnancy rate*.

Non solo, vi sono altri motivi. Da studi recentissimi sembrerebbe che, una volta rimaste incinta, queste pazienti hanno una più alta percentuale di aborto, maggiori complicanze della gravidanza, rischi di bambini con un ritardo di crescita e tutta una serie di sequele. Globalmente si può affermare che è una patologia che accompagna in maniera negativa tutta l'età riproduttiva in tutti i momenti del periodo stesso.

Va comunque sottolineato che l'endometriosi deve essere distinta in primo e secondo stadio, forma meno grave che comunque dà infertilità. Sappiamo che in queste fasi già fare una laparoscopia operativa con distruzione dei foci endometriosici può aumentare le probabilità di concepimento spontaneo.

È presente invece un'endometriosi grave (III-IV stadio) che determina una deturpazione dell'apparato riproduttivo femminile con una compromissione dello stato anatomico, dei visceri pelvici, occlusioni tubariche, oltre che ad un danno a carico delle ovaie, diminuendo così drasticamente anche la fertilità. In queste donne esiste la possibilità che si verifichi una menopausa ad un'età media più bassa, qualora si effettui un intervento chirurgico aggressivo, anche sulla base di recenti studi personali. Purtroppo l'endometriosi è una patologia che lascia un grave segno nella paziente che ne è affetta.

Schematicamente, per correggere la fertilità si può intervenire chirurgicamente, usufruire delle tecniche di procreazione assistita, trattare dal punto di vista medico o integrare la chirurgia con le tecniche di procreazione assistita.

Di fatto, la chirurgia è il trattamento d'elezione. Ad oggi il *gold standard* è la chirurgia endoscopica. Qualora la paziente trattata con patologia endometriosica richiedesse subito una gravidanza, non va applicata la terapia medica, di cui sentirete parlare nelle successive audizioni, che comporta inevitabilmente una stasi dal punto di vista ciclico della paziente; in altre parole è come se si mettesse in menopausa forzata la donna, procrastinando la possibilità di gravidanza.

Studi clinici evidenziano che il trattamento postoperatorio chirurgico associato a terapia medica non sembra ottimale ai fini dell'aumento delle probabilità di concepimento spontaneo di queste pazienti. Ricordiamoci però che la chirurgia non va intesa, purtroppo, come eradicazione della malattia. Una delle caratteristiche più pesanti di questa patologia è che può migliorare e in parte correggersi dopo chirurgia, ma che ha un'alta possibilità di recidiva, può comportare un'alta percentuale di complicanze *post-chirurgiche* che non interessano esclusivamente l'apparato riproduttivo ma molti altri distretti anatomici e che spesso occorrerà convivervi.

Quali risultati si possono conseguire? La paziente affetta da endometriosi di I-II stadio che desidera avere figli, se operata, ha una buona probabilità (intorno al 30 per cento) di avere una gravidanza nei sei-nove mesi successivi all'operazione. Se la malattia si presenta invece in uno

stadio più avanzato, tale percentuale arriva addirittura al 50-60 per cento; purtroppo, però al riguardo non vi sono studi ben effettuati dal punto di vista scientifico né ci sono meta-analisi, e tali risultati sono per lo più riferibili a studi su soggetti non infertili pre-intervento.

Non credo vada subito proposta subito una fecondazione assistita essendo tale metodica gravata da una serie di problematiche; ad ogni modo, si sono già identificati i casi in cui andrebbe scelta come trattamento di prima linea. Si tratta, in particolare, dei casi in cui o l'endometriosi è ciclica (comporta cioè delle cisti alle ovaie della paziente) e/o si associa a un fattore maschile di infertilità, o sono chiuse le tube (ricordo la fecondazione in vitro è nata proprio per correggere i casi di infertilità da occlusione tubarica) o sono stati effettuati trattamenti di primo livello. Un altro aspetto che andrebbe sottolineato e chiaramente puntualizzato un domani anche nei tavoli e nei percorsi assistenziali, i due trattamenti non andrebbero visti in antitesi ma quasi in un *continuum*. In altri termini, qualora al trattamento chirurgico non sia seguita una gravidanza in un tempo relativamente breve, 6-12 mesi, si può proporre una fecondazione assistita, considerando inoltre che queste donne, purtroppo, presentano una riduzione del parenchima ovarico e, quindi, un numero ridotto di ovociti che ne riducono le possibilità di successo. Inoltre, avendo una ridotta fertilità, se venisse procrastinata nel tempo la decisione, anche la procreazione assistita avrebbe minori probabilità di riuscita.

Quali sono i risultati della procreazione medicalmente assistita nella endometriosi? A seguito di grandiosi studi che confrontano migliaia di pazienti disponiamo oggi di dati di meta-analisi, che puntualizzano che la fecondazione in vitro nei soggetti con endometriosi dà più basse percentuali di gravidanza (dal 14 al 20 per cento), a differenza di quelle da fattore tubarico. La cisti in sé può essere tolta ma la malattia agisce sulla qualità e sul numero degli ovociti, sulla più bassa *fertilization rate* dopo queste procedure, sull'impianto perché vi sono effetti tossici proprio dell'endometrio da endometriosi e sulla recettività endometriale di per sé. Globalmente, si tratta, di una paziente che subisce in ogni fase una penalizzazione anche quando usufruisce di queste tecniche.

Dal punto di vista sociale e dei costi sanitari, ad oggi i dati americani (disponiamo di quelli italiani solo parzialmente) ci dicono che circa il 10 per cento delle pazienti che si sottopongono a fecondazione assistita hanno patologie da endometriosi e che le loro probabilità di concepimento anche con queste tecniche si abbassano drasticamente aumentando l'età. Una breve parentesi: l'importanza di sottolineare l'età riproduttiva nei progetti di prevenzione sanitaria. L'unico dato italiano che emerge è del 2004 ed è riportato nel Registro europeo cui spontaneamente l'Italia partecipa: circa 20.000 sono le coppie che si sottopongono a tale metodica. Ebbene, se di queste 20.000 coppie il 10-15 per cento presenta endometriosi, bisogna prevedere che per almeno 3.000 pazienti si deve procedere alla fecondazione in vitro. Ricordiamo però quanti e quali sono i costi di questo trattamento. Alla fine non si vede la chirurgia in antagonismo con la procreazione assistita. Premettendo che questi dati in letteratura non sono stati, ad

oggi, particolarmente sottolineati, faccio presente che dagli studi che abbiamo effettuato su 400 pazienti operate di endometriosi, di cui 180 seguite come *follow up*, è emerso che l'integrazione di chirurgia e procreazione assistita può aumentare in maniera considerevole le probabilità di gravidanza, raggiungendo un 56 per cento. Questo è il dato che come clinici possiamo fornire alle pazienti che chiedono di avere un figlio pur essendo affette da patologia endometriosica.

Da questi risultati emerge un dato importante: il *management* delle pazienti infertili consiste in un approccio combinato di chirurgia e fecondazione in vitro ma in tempi definiti. Dopo l'intervento chirurgico, in relazione all'età della paziente si può attendere la gravidanza da 6 a 12 mesi; alle pazienti che, decorso questo periodo, non sono rimaste incinte, si potrebbe consigliare il ricorso alle tecniche di procreazione assistita. In questa maniera si può offrire una *pregnancy rate* del 56 per cento.

A conclusione della mia presentazione, vorrei nuovamente sottolineare gli aspetti sociali in senso lato. Molte sono le donne che soffrono di questa patologia, vista la percentuale del 16 per cento di casi sulla popolazione generale. Il 35 per cento delle malate presenta dolori, conseguentemente la qualità della loro vita è ogni mese diversa e più penalizzata dal punto di vista dei trattamenti farmacologici e dell'infertilità.

Purtroppo, dobbiamo migliorare le nostre capacità diagnostiche. Rilevanti sono i costi sociali e sanitari. Infatti, se dal 25 al 50 per cento delle donne dopo l'intervento chirurgico risolverà il problema figli, non è da escludere l'insorgenza di altri problemi (recidive, ricoveri per algie, eccetera). Il costo sociale, quindi, è legato anche ai trattamenti di osservazione in ospedale. Mi rifaccio alla realtà della Toscana dove per una fecondazione assistita il nostro assessorato prevede un rimborso di 1.600 euro. Se un 15 per cento si sottopone a fecondazione assistita per endometriosi, calcolando 3.000 cicli, si evince come si raggiungano costi particolarmente impegnativi.

L'endometriosi di per sé è una malattia da cui difficilmente si guarisce, che interferisce sulla qualità della vita al punto che la paziente deve adattarsi a convivere con essa fino alla menopausa, considerata spesso liberatoria.

PRESIDENTE. Ringrazio molto la professoressa Coccia per la sintesi con cui ha espresso il suo pensiero, rendendo peraltro comprensibili i temi principali che guideranno i lavori della Commissione. Invito i nostri ospiti a consegnare tutto il materiale che riterranno opportuno.

Dichiaro conclusa l'audizione e rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva in titolo ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 15,05.

SENATO DELLA REPUBBLICA

XIV LEGISLATURA

12^a COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

Seduta n. 288

INDAGINE CONOSCITIVA SUL FENOMENO DELL'ENDOMETRIOSI COME MALATTIA SOCIALE

4^o Resoconto stenografico

SEDUTA DI MERCOLEDÌ 21 SETTEMBRE 2005

Presidenza del presidente TOMASSINI
indi del vice presidente MASCIONI

INDICE

Audizione del sottosegretario di Stato per il lavoro e le politiche sociali Sestini, di un rappresentante del Ministero per le pari opportunità e del direttore generale dell'AIFA

PRESIDENTE:			
* - TOMASSINI (FI)	Pag. 57, 60	* MARTINI	Pag. 58, 60
- MASCIONI (DS-U)	65	LUCARELLI	62
DI GIROLAMO (DS-U)	60		
* BIANCONI (FI)	60, 64		
TREDESE (FI)	60		
SESTINI, sottosegretario di Stato per il lavoro e le politiche sociali	61		

N.B.: Gli interventi contrassegnati con l'asterisco sono stati rivisti dagli oratori.

Segle dei Gruppi parlamentari: Alleanza Nazionale: AN; Democratici di Sinistra-l'Ulivo: DS-U; Forza Italia: FI; Lega Padana: LP; Margherita-DL-l'Ulivo: Mar-DL-U; Per le Autonomie: Aut; Unione Democristiana e di Centro: UDC; Verdi-l'Unione: Verdi-Un; Misto: Misto; Misto-il Cantiere: Misto-Cant; Misto-Comunisti Italiani: Misto-Com; Misto-Democrazia Cristiana per le Autonomie: Misto-DC-Aut; Misto-Italia dei Valori: Misto-IdV; Misto-La Casa delle Libertà: Misto-CdL; Misto-Lega per l'Autonomia lombarda: Misto-LAI; Misto-MIS (Movimento Idea Sociale): Misto-MIS; Misto-Nuovo PSI: Misto-NPSI; Misto-Partito Repubblicano Italiano: Misto-PRI; Misto-Rifondazione Comunista: Misto-RC; Misto-Socialisti Democratici Italiani-Unità Socialista: Misto-SDI-US; Misto Popolari-Udeur: Misto-Pop-Udeur.

Intervengono la senatrice Grazia Sestini, sottosegretario di Stato per il lavoro e le politiche sociali, la dottoressa Paola Lucarelli, vice capo del settore legislativo del Ministero per le pari opportunità ed il professor Nello Martini, direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco.

I lavori hanno inizio alle ore 14,40.

Presidenza del presidente TOMASSINI

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione del sottosegretario di Stato per il lavoro e le politiche sociali Sestini, di un rappresentante del Ministero per le pari opportunità e del direttore generale dell'AIFA

* **PRESIDENTE.** L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale, sospesa nella seduta del 27 luglio 2005.

Ricordo preliminarmente che quest'indagine conoscitiva, avviata nel luglio scorso, ha già segnato un evento importante costituito da una missione all'estero che ci ha consentito di visitare alcuni centri di alta operatività e di essere presenti a un congresso internazionale tenutosi a Maastricht.

Mi scuso anticipatamente con gli auditi, in quanto alle ore 15 dovrò lasciare la presidenza al vice presidente Mascioni, avendo assunto precedentemente un impegno.

È oggi in programma l'audizione della senatrice Grazia Sestini, sottosegretario di Stato del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, della dottoressa Paola Lucarelli, vice capo del settore legislativo del Ministero per le pari opportunità e del professor Nello Martini, direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), accompagnato dalla dottoressa Chiara Brutti, della segreteria tecnico-scientifica del direttore generale, e dalla dottoressa Veronica Gori.

L'audizione inizierà in ordine inverso rispetto all'elenco appena fatto, in quanto, scusandomi con gli altri intervenuti, darò per primo la parola al professor Martini, che dovrà recarsi con me alla riunione prevista alle ore 15.

* *MARTINI*. Ringrazio il Presidente e i componenti della Commissione dell'opportunità offertami. Concordo sulla rilevanza della patologia oggetto dell'indagine conoscitiva e sull'importanza che riveste non solo dal punto di vista della dimensione assistenziale, ma anche sotto il profilo dell'impatto sociale alla stessa connesso.

Una brevissima parentesi: l'indagine conoscitiva sull'osteoporosi alla quale lo scorso anno l'Agenzia del farmaco ha avuto l'opportunità di partecipare ha prodotto una risposta positiva relativamente alle decisioni assunte in termini di disponibilità di farmaci e di rimborsi. In altri termini, tra l'attività dell'indagine conoscitiva e gli atti che incidono direttamente sui prezzi e sui rimborsi si è verificata una continuità a mio avviso importante di collegamento tra l'attività istituzionale e quella regolatoria dell'Agenzia. Non solo abbiamo modificato una nota riguardante la prevenzione dell'osteoporosi, ma stiamo procedendo a verificare la possibilità, scaturita nell'ambito dell'indagine conoscitiva, di applicare le carte di rischio per la prevenzione primaria e secondaria dell'osteoporosi, non considerando solo il dato relativo alla densitometria ossea. Tengo a sottolineare quest'aspetto per evidenziare la sinergia che vi è stata tra l'attività svolta nell'ambito dell'indagine della Commissione e le decisioni regolatorie correttamente assunte dall'Agenzia italiana del farmaco.

Per quanto riguarda l'endometriosi, nella documentazione inscrita agli atti della Commissione e distribuita ad ognuno dei presenti troverete copia di un volume intitolato «Clinical evidence», al cui interno è presente uno specifico capitolo dedicato a tale patologia. Ho ritenuto opportuno inserire questa documentazione perché, tre anni fa, abbiamo raggiunto un accordo con la British medical association in base al quale, ogni anno, vengono inviate contemporaneamente l'edizione italiana del volume a tutti i medici italiani di medicina generale e a tutti gli specialisti e quell'inglese a tutti i *general practitioner* del National Health Service della Gran Bretagna. Questo testo, riassume sostanzialmente in schede, le evidenze, da un punto di vista diagnostico-terapeutico, delle sperimentazioni cliniche condotte per tutte le più importanti patologie.

Un capitolo del volume, che come dicevo poc'anzi è stato inviato a tutti i medici italiani, riguarda proprio l'endometriosi. Ma abbiamo assunto anche un'altra iniziativa: come *provider* del Ministero della salute abbiamo attivato la cosiddetta formazione a distanza. Un medico, dal proprio domicilio, può collegarsi al sistema informatico, scegliere una delle patologie indicate nel testo, analizzare l'area domande e risposte e, se arriva alla fine del percorso diagnostico terapeutico coerentemente con i dati documentati in «Clinical evidence» riceve crediti formativi. L'iniziativa ha avuto un successo inaspettato anche per chi l'ha promossa, ed ha fatto registrare in tre mesi 14.000 iscrizioni, soprattutto di medici di medicina generale. Inoltre, con il completamento del percorso formativo, sono stati attribuiti 164.000 crediti: è come se fossero stati organizzati a domicilio 150 congressi con 100 medici di medicina generale e si fossero attribuiti a ciascuno di essi 8 crediti per la partecipazione. Preciso quest'aspetto perché l'endometriosi, ancorchè all'interno di Clinical evidence, non figura an-

cora tra i percorsi formativi di ECCE. Se condividiamo tale impostazione, sulla base delle indicazioni che saranno fornite, potrebbe esservi inserita. Si tratterebbe di una iniziativa importante perché lega la formazione al processo di educazione continua dei medici.

L'altro assetto che portiamo all'attenzione della Commissione nell'ambito dell'indagine conoscitiva è costituito dai dati di consumo e di spesa dei farmaci indicati per il trattamento (non elettivo) dell'endometriosi (dalle reline ad altri tipi di farmaco); per l'endometriosi la spesa a carico del Servizio sanitario nazionale è stata nel 2004 di circa 128 milioni di euro, importo di rilievo. Mi corre però l'obbligo di ricordare che tali farmaci sono indicati non solo per l'endometriosi ma anche per altre patologie. Sottolineo questo punto per fornire un parametro che noi abbiamo poi tradotto anche in termini di dosi prescritte dal medico al fine di ottenere un indicatore dell'esposizione ai suddetti farmaci. Abbiamo effettuato tale analisi sia per ciò che riguarda la spesa ospedaliera che quella territoriale. In ospedale la spesa per questi farmaci è minore trattandosi soprattutto di una terapia, una prescrizione domiciliare *long term*.

Un altro dato importante è ricavato dall'Osservatorio nazionale sulle sperimentazioni cliniche (OsSC), presente presso l'Agenzia italiana del farmaco. Ogni volta che un ospedale approva un protocollo di una sperimentazione clinica, con qualsiasi farmaco e per qualunque patologia, tale protocollo viene inviato all'Agenzia italiana del farmaco. Tutti questi dati, dall'anno 2000 fino a ieri, sono riversati in una banca dati che si chiama Osservatorio nazionale sulle sperimentazioni cliniche. Di conseguenza, siamo in grado di sapere quali farmaci vengono sperimentati e per quali patologie. Utilizzando la parola chiave «endometriosi» abbiamo estratto le sperimentazioni con farmaci condotte nello specifico settore. Da quest'estrazione, che è in fase di prima approssimazione, è emerso un basso numero di sperimentazioni cliniche (4-5). Va però precisato che tali sperimentazioni sono state effettuate con farmaci commercializzati poco prima del 2000. Di qui la necessità di una ricerca ulteriore sul tema per evidenziare meglio gli aspetti eziopatologici e le linee guida delle terapie chirurgiche e farmacologiche.

Signor Presidente, ho cercato di essere molto sintetico anche perché la documentazione che ho consegnato agli atti consentirà un'analisi più puntuale su tali tematiche e segnatamente sugli aspetti contenuti in *Clinical evidence*. Mi riferisco in particolare alla possibilità di inserire l'endometriosi nell'ambito della formazione a distanza dei medici di medicina generale e degli specialisti, ai dati di consumo e di spesa relativi agli ospedali e al territorio per i farmaci che non hanno esclusivamente tale indicazione nonché ai dati dell'Osservatorio nazionale sulle sperimentazioni cliniche. Unitamente alla programmazione stiamo elaborando anche i dati sulle dimissioni ospedaliere relative a patologie di endometriosi principale o secondaria.

DI GIROLAMO (*DS-U*). Professor Martini, i dati da lei richiamati evidenziano una certa diminuzione nel consumo dei farmaci. È difficile pensare ad un uso improprio essendo i farmaci alla base della sua valutazione molto specifici. Fatta questa premessa, è ipotizzabile un uso esteso di tali farmaci a seguito di diagnosi probabilmente non confermate in precedenza o piuttosto un aumento del ricorso a soluzioni chirurgiche?

* BIANCONI (*FI*). Signor Presidente, prendendo spunto dal ragionamento del collega Di Girolamo, vorrei capire meglio la ragione di questa riduzione nel consumo dei farmaci.

* PRESIDENTE. Come abbiamo ascoltato a Maastricht, non esiste più un'indicazione terapeutica per utilizzare farmaci specifici nelle misure e nei metodi con cui venivano utilizzati prima.

* BIANCONI (*FI*). A mio giudizio i dati riferiti non rappresentano una fonte di riferimento ai fini dell'indagine sull'endometriosi, atteso che la diminuzione registrata nel consumo di questi farmaci è relativa ad altre patologie.

È invece molto interessante quanto riferiva il professor Martini, sulla formazione continua, in merito alla quale gradirei avere maggiori delucidazioni, trattandosi di una problematica di cui siamo venuti a conoscenza a Maastricht. Si arriva tardivamente alla diagnosi (a volte dopo nove-dieci anni), a volte dopo ripetuti interventi chirurgici dovuti proprio alle difficoltà diagnostiche. Nella formazione a distanza dei medici pensate di coinvolgere anche i ginecologi e i pediatri che rappresentano le figure che possono, in prima istanza, capire la sintomatologia; si pensi, ad esempio, ai primi disturbi premenstruali e mestruali.

TREDESE (*FI*). Professor Martini, ci siamo resi conto che le terapie attualmente a regime non sono così efficaci e che, purtroppo, per molte pazienti il calvario non finisce mai. Disponete di dati recenti in merito a nuovi approcci che possano in qualche modo risultare utili?

* MARTINI. Quanto alla domanda posta dal senatore Di Girolamo e ripresa dalla senatrice Bianconi, interpreto il calo dei consumi come un *trend* che accompagna la variazione delle linee guida per il trattamento di tale patologia. Alcuni farmaci venivano indicati come prima scelta senza tener conto in prima istanza dei profili relativi alla *safety*. Oggi, le linee guida del trattamento dell'endometriosi sono state modificate; conseguentemente, il calo va rapportato a tale variazione.

Il mio auspicio è che sulla base dei risultati di quest'indagine conoscitiva, si possa addivenire alla definizione di linee guida consolidate e condivise che individuino un percorso formativo per i medici di medicina generale e degli specialisti che focalizzi il punto più critico di tale patologia che è quello della diagnosi precoce.

Il senatore Tredese ha chiesto se nell'ambito delle sperimentazioni cliniche preregistrative alcune molecole o principi attivi possono eventualmente aprire nuove strade. Al momento mi sembra di no, almeno a quanto risulta dal nostro Osservatorio. Siamo comunque in collegamento con il NICE (National Institute for Clinical Excellence), che è l'istituto inglese che raccoglie i dati relativi non solo alle sperimentazioni cliniche approvate ma anche a quelle in fase I sulle molecole che si stanno mettendo a punto. Speriamo quindi di fare il punto della situazione quando verificheremo se nelle nuove molecole che saranno messe in *pipeline* dalle varie aziende a livello internazionale vi sarà qualche novità. I dati ottenuti saranno poi trasmessi alla Commissione rivestendo un carattere particolarmente interessante in vista della valutazione delle prospettive future.

Presidenza del vice presidente MASCIONI

SESTINI, *sottosegretario di Stato per il lavoro e le politiche sociali*. Signor Presidente, mi attengo agli aspetti relativi alle manifestazioni di tale patologia sul piano lavorativo, perché credo che tutte le altre tematiche siano state ampiamente discusse in altre audizioni o su pubblicazioni scientifiche comunque illustrate in questa sede.

In premessa faccio presente che la nostra direzione generale ha svolto una ricerca sulle condizioni di lavoro, pur non avendo una competenza specifica. Non essendo questa malattia effetto di particolari condizioni di lavoro, al Ministero del lavoro in quanto tale non risultano le evidenze di tale patologia. Abbiamo effettuato una verifica anche presso l'INPS, l'INAIL e l'Istituto di medicina sociale, che è connesso al Ministero ma con cui questa Commissione potrebbe avere interesse ad interloquire in modo autonomo. All'INPS non risulta per ora – e lo sottolineo perché ci sarà un cambiamento – nessuna erogazione a nessun livello, quindi né assegno ordinario di invalidità, né pensione di inabilità, né indennità per malattia connessa all'endometriosi. Si sta parlando di una platea amplissima come può essere quella dell'INPS che gestisce circa 12 milioni di certificati di malattia l'anno riferibili a circa 8 milioni di eventi patologici. Ciò non toglie che, a tutt'oggi, per problemi organizzativi dell'INPS non si riesce ancora a disporre di un quadro completo su tutte le patologie. Poiché tale quadro sarà disponibile nei mesi a venire, invito la Commissione a farsi parte diligente presso l'INPS come faremo anche noi, visto l'interesse emerso su questa specifica patologia.

Nei mesi a venire, infatti, sarà a regime la trasmissione telematica della certificazione per malattia, nell'ambito della quale è previsto obbligatoriamente l'inserimento del codice statistico delle patologie OMS-ICD9, che è quindi molto più dettagliato. In quell'occasione sarebbe interessante chiedere, se non fosse stato già previsto, l'esplicito inserimento di

talé patologia, che può probabilmente portare a pensionamenti anticipati, ad assegni di malattia o addirittura d'invalidità.

L'INAIL ci ha risposto attraverso la presentazione di una tabella — che ritengo non molto interessante vista l'esiguità dei numeri in essa riportati — relativa alle malattie professionali che vanno dal 1994 al 2001. I risultati sono estremamente altalenanti: negli anni 1994 e 1995 i casi sono rispettivamente 13 e 12; negli anni 1996 e 1997 2 e 4; 7 sono i casi registrati nel 1998, 2 nel 1999, 11 nel 2000 e 4 nel 2001.

Ripeto, si tratta di dati minimi che non possono costituire una statistica interessante. È naturale, però, che possano risentire di quanto ho prima menzionato, vale a dire che l'endometriosi non è né una malattia professionale né una malattia indotta da particolari condizioni di lavoro o da incidenti sul lavoro.

L'Istituto di medicina sociale è in possesso di una documentazione (consultabile sul suo sito) dal punto di vista scientifico e, quindi, di analisi del problema.

Esaminati i dati testé citati e il lavoro compiuto dalla Commissione, è indubbio che la patologia in questione ha influssi pesanti sulle condizioni di lavoro, sulle assenze dal posto di lavoro e conseguentemente nell'ambito degli assegni di malattia e di invalidità. Pertanto, plaudo all'iniziativa della Commissione di aver avviato l'analisi di una patologia che molti conoscono, ma di cui alla maggior parte sfugge la rilevanza sociale. Il Ministero offre tutta la sua disponibilità ad affrontare con la Commissione la materia e soprattutto ad avere un'interlocuzione con l'INAIL e con l'INPS per quanto ho testé riferito.

LUCARELLI. Onorevoli senatori, desidero innanzi tutto ringraziare il Presidente e tutti i componenti della Commissione per quest'audizione sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale.

Il Ministero per le pari opportunità, per i propri compiti istituzionali e per l'indirizzo politico che il ministro Prestigiacomo ha voluto dare nel corso del proprio mandato, non può che essere estremamente attento e sensibile rispetto a questa realtà, che è una vera e propria malattia cronica e invalidante che affligge la popolazione femminile (ben il 10 per cento secondo le rilevazioni statistiche più recenti).

La patologia in esame è però ancora poco conosciuta, difficilmente diagnosticabile (basti considerare che il tempo medio trascorso tra l'insorgenza della malattia e la diagnosi è di 9 anni) e perciò sottovalutata.

I dati in nostro possesso rivelano la scarsa conoscenza della malattia da parte non solo degli operatori sociali e sanitari ma anche delle donne di qualsiasi età. Molto spesso (quasi nel 66 per cento dei casi) alle donne affette da endometriosi è stata effettuata, inizialmente, una diagnosi diversa prima di ottenere quella corretta. E' chiaro che l'erroneità della diagnosi ha avuto come effetto quello di peggiorare non solo la condizione clinica della donna ma anche la qualità della sua vita.

È noto però che l'endometriosi è una malattia ad insorgenza spesso precoce, in età adolescenziale, che presenta una sintomatologia fortemente

debilitante, causa di dolore pelvico cronico, di infertilità, di sterilità e di gravi conseguenze sul benessere psicologico. L'infertilità è sicuramente una delle conseguenze più gravi dell'endometriosi e riguarda ben il 30-40 per cento delle donne con questa patologia.

Con quest'intervento non intendo e non posso affrontare approfonditamente gli aspetti medico-scientifici della malattia. È mio interesse, piuttosto, valutarne le conseguenze sociali e, più in particolare, cogliere i risvolti connessi al tema delle pari opportunità.

Alla luce di quanto esposto, l'endometriosi si è venuta a configurare come una patologia che comporta elevati costi in termini di salute fisica e psichica per la donna che ne è affetta. Oltre alla sofferenza fisica collegata alla sintomatologia, l'endometriosi genera rilevanti conseguenze anche nella vita sociale e di coppia, compromettendo i rapporti sessuali, le relazioni affettive ed influenzando negativamente anche l'attività lavorativa. Sotto quest'ultimo profilo si stimano, in Europa, 22 milioni di congedi l'anno legati a questa malattia.

Secondo uno studio europeo effettuato sul fenomeno, circa l'80 per cento delle donne affette dichiara di perdere 5 giorni lavorativi al mese a causa dei vari sintomi legati alla patologia; molte di esse hanno dovuto perfino modificare le modalità di svolgimento della propria attività lavorativa.

Desidero precisare che alcuni professori esperti del settore da noi contattati ci hanno indicato le varie ricerche che sono state nel tempo compiute. Cito tra tutti la professoressa Di Gennaro, la quale ha compiuto una ricerca molto approfondita ed accurata sulle conseguenze e sull'impatto sociale della patologia (purtroppo, si fa riferimento ad uno studio europeo e ad uno americano). Alcune tabelle di tale ricerca sono molto interessanti, in quanto fanno rilevare l'incidenza della malattia sul territorio nazionale.

Come è stato già evidenziato, il tempo che intercorre tra la decisione di ricorrere al medico per svolgere un primo accertamento e una diagnosi corretta può raggiungere i 9 anni.

È chiaro che la difficoltà di accertamento della malattia comporta spese di rilievo per la paziente che, fino a che non sarà in possesso di una diagnosi esatta, avrà impiegato le sue disponibilità economiche per curare o almeno affievolire sintomi di cui ancora non conosce la causa. Si fa presente inoltre che, una volta effettuata la giusta diagnosi, l'endometriosi si viene a configurare come una patologia particolarmente impegnativa a livello economico per la paziente. Oltre a tutti gli accertamenti, la terapia prevede, infatti, il trattamento chirurgico (nel corso della vita della paziente possono essere anche più di uno) e l'impiego di varie sostanze farmacologiche. Si tratta di cure lunghe e fastidiose che comportano vari effetti invalidanti, senza considerare le ricadute che non sono rare.

È certo, pertanto, che la malattia in esame ha costi umani, sociali, sanitari ed economici davvero impressionanti e, quindi, il Ministero per le pari opportunità la prende in debita considerazione, offrendo la sua piena disponibilità per eventuali ed ulteriori accertamenti e chiarimenti.

In una delibera del Parlamento europeo, in data 19 aprile 2004, i soli costi diretti ed indiretti, dovuti all'allontanamento delle lavoratrici dalle normali occupazioni a causa del dolore pelvico cronico, sono stati stimati in 22,5 miliardi di euro annui (solo considerando le pazienti residenti nell'area dell'Unione europea). Tali costi, per quanto ovvio, non includono quelli delle terapie mediche e chirurgiche.

Per concludere, considerata l'importanza delle implicazioni di carattere sociale ed economico connesse alla diffusione dell'endometriosi, si ritiene necessario incentivare e sostenere la ricerca scientifica e mettere in campo, oltre ai normali percorsi terapeutici-diagnostici, anche una serie di iniziative di informazione per prevenire, sotto forma di diagnosi precoce, l'insorgenza e la degradazione della malattia.

* BIANCONI (FI). Presidente, nel ringraziare entrambe le relatrici intervenute, vorrei sottolineare come non esistano punti di eccellenza in Italia e che l'endometriosi non sia stata stimata come una malattia sociale. Ciò impedisce la previsione di uno *screening* completo dal punto di vista diagnostico, chirurgico e farmacologico (abbiamo visto, infatti, che anche i dati a livello farmaceutico non sono soddisfacenti), nonché dal punto di vista sociale e lavorativo.

I dati raccolti a Maastricht evidenziano in Europa una stima di 30 milioni di euro di costo sociale, per l'allontanamento dal lavoro stimati in almeno cinque giornate. Ciò ci porta a ritenere che un decimo di questi costi sia relativo anche per l'Italia. Si tratta di un dato estremamente significativo anche se non so se questo porterà poi alla previsione di particolari assegni di invalidità. A fronte di questa situazione mi sembra inevitabile il coinvolgimento anche dei Ministeri economici.

Sono particolarmente contenta e soddisfatta della disponibilità data dal Ministero del lavoro e delle politiche sociali, anche attraverso le analisi dell'INPS e dell'INAIL, che sono i maggiori interlocutori. Chiedo poi un supporto anche al Ministero per le pari opportunità, trattandosi di una malattia sociale invalidante, socialmente molto dolorosa, che porta, tra l'altro, all'infertilità con i conseguenti costi sociali che ben conosciamo.

Da questo punto di vista ci rendiamo conto che quest'indagine conoscitiva apre una voragine che necessita di approfondimento. Ci si sta anche rendendo conto che la pochezza di dati su cui lavorare dipende dal fatto che ad oggi, in Italia, questo fenomeno non è stato valutato nell'ambito della ricerca. È nostro auspicio riuscire con quest'indagine conoscitiva ad invertire la marcia e a fornire risposte concrete in termini di diagnosi e cura precoci, anche in considerazione dei costi sociali e umani che tale patologia produce a carico delle donne.

* PRESIDENTE. Consideriamo l'intervento della collega Bianconi come una saggia ed esaustiva conclusione dei lavori odierni.

Dichiaro conclusa l'audizione e rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva in titolo ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 15,15.

SENATO DELLA REPUBBLICA

XIV LEGISLATURA

12^a COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

Seduta n. 290

INDAGINE CONOSCITIVA
SUL FENOMENO DELL'ENDOMETRIOSI
COME MALATTIA SOCIALE

5° Resoconto stenografico

SEDUTA DI MERCOLEDÌ 28 SETTEMBRE 2005

Presidenza del presidente TOMASSINI

INDICE

Audizione di persone esperte su tematiche attinenti alla materia in esame

* PRESIDENTEPag. 69, 72, 78 c <i>passim</i>	* GRAZIOTTINPag. 72, 83, 84 c <i>passim</i>
BAIO DOSSI (<i>Mar-DL-U</i>) 84	* PARAZZINI75, 86, 87
BETTONI BRANDANI (<i>DS-U</i>) 83	* PELLEGRINI 69, 84
* BIANCONI (<i>FI</i>) 82	* PORPORA78, 88, 89
BOLDI (<i>LP</i>) 88	

N.B. Gli interventi contrassegnati con l'asterisco sono stati rivisti dall'oratore.

Segle dei Gruppi parlamentari: Alleanza Nazionale: AN; Democratici di Sinistra-l'Ulivo: DS-U; Forza Italia: FI; Lega Padana: LP; Margherita-DL-l'Ulivo: Mar-DL-U; Per le Autonomie: Aut; Unione Democristiana e di Centro: UDC; Verdi-l'Unione: Verdi-Un; Misto: Misto; Misto-il Cantiere: Misto-Cant; Misto-Comunisti Italiani: Misto-Com; Misto-Democrazia Cristiana per le Autonomie: Misto-DC-Aut; Misto-Italia dei Valori: Misto-IdV; Misto-La Casa delle Libertà: Misto-CdL; Misto-Lega per l'Autonomia lombarda: Misto-LAL; Misto-MIS (Movimento Idea Sociale): Misto-MIS; Misto-Nuovo PSI: Misto-NPSI; Misto-Partito Repubblicano Italiano: Misto-PRI; Misto-Rifondazione Comunista: Misto-RC; Misto-Socialisti democratici Italiani-Unità Socialista: Misto-SDI-US; Misto Popolari-Udeur: Misto-Pop-Udeur.

Intervengono la dottoressa Laura Pellegrini, direttore dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali, accompagnata dal dottor Bruno Rusticali, coordinatore linee-guida dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali, la professoressa Alessandra Graziottin, direttore del Centro di ginecologia e sessuologia medica «San Raffaele Resnati» di Milano, il professor Fabio Parazzini, ricercatore I Clinica ostetrica e ginecologica dell'Università di Milano e la dottoressa Maria Grazia Porpora, ricercatore confermato del Dipartimento di scienze ginecologiche, perinatologia e puericoltura dell'Università «La Sapienza» di Roma.

I lavori hanno inizio alle ore 14,35.

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione di persone esperte su tematiche attinenti alla materia in esame

* **PRESIDENTE.** L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale, sospesa nella seduta del 21 settembre scorso.

È oggi in programma l'audizione della dottoressa Laura Pellegrini, direttore dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali, accompagnata dal dottor Bruno Rusticali, coordinatore delle linee guida della medesima Agenzia; la professoressa Alessandra Graziottin, direttore del Centro di ginecologia e sessuologia medica del «San Raffaele Resnati» di Milano; il professor Fabio Parazzini, ricercatore della 1^o Clinica ostetrica e ginecologica dell'università di Milano, e la dottoressa Maria Grazia Porpora, ricercatore confermato del Dipartimento di scienze ginecologiche, perinatologia e puericoltura dell'università «La Sapienza» di Roma.

Informo i nostri ospiti che per la loro esposizione avranno a disposizione circa dieci minuti e la possibilità di consegnare alla Presidenza tutti i documenti che ritengono opportuni.

Cedo subito la parola alla dottoressa Pellegrini.

* **PELLEGRINI.** Onorevole Presidente, onorevoli senatori, desidero innanzi tutto esprimere l'apprezzamento per la sensibilità e l'interesse manifestati da questa Commissione nei confronti di una patologia femminile complessa, ancora troppo poco conosciuta, di difficile diagnosi e per la quale non esistono, purtroppo, ancora strategie terapeutiche definitive.

I dati sulla sua diffusione sono estremamente variabili e spesso contraddittori, ma è certo che l'endometriosi rappresenta una patologia debilitante per la donna, fonte di sofferenza, di interventi chirurgici spesso ripetuti, di terapie anche molto fastidiose, correlate in modo significativo

all'infertilità, e fonte di spesa su diversi versanti (il costo delle terapie, le giornate di assenza lavorativa e via dicendo).

La nostra ricerca riguarda la presenza dell'endometriosi nelle schede di dimissione ospedaliera (le cosiddette SDO) relative al 2003 e non è, non vuole né potrebbe essere un'indagine epidemiologica. Dico questo a chiarimento dei dati da noi rilevati, che presentano alcune discrepanze rispetto alle stime più diffuse.

Nonostante – ad esempio – le stime che riferiscono in genere una prevalenza del 10-15 per cento nella popolazione femminile in età riproduttiva, i dati SDO del 2003, ricercando la diagnosi di endometriosi ovunque, sia in diagnosi principale che in tutte le diagnosi secondarie, rilevano nei dimessi donne di età compresa tra i 45 e i 55 anni (ossia l'età della fertilità) 19.518 ricoveri, tra *day hospital* e ricovero ordinario, pari allo 0,66 per cento su un totale di 2.967.000 dimesse della stessa età nello stesso anno.

Questo dato è comunque particolarmente significativo, in quanto si riferisce a diagnosi certe di endometriosi effettuate mediante laparoscopia o laparotomia ed eventuale esame istologico. L'esiguità del dato rende probabilmente ragione anche dell'assenza di un DRG specifico di riferimento e della conseguente dispersione della voce endometriosi in altri DRG, di cui vedremo i più frequenti nelle tabelle che ho consegnato agli atti della Commissione.

Nella tabella 1 l'andamento delle dimissioni per endometriosi dal 2000 al 2003 mette in evidenza un incremento significativo, passando dai 16.104 casi del 2000 ai 19.518 del 2003, del 21,20 per cento in soli quattro anni. Si tratta però – ripeto – dello 0,66 per cento su 2.967.000 ricoveri di donne in età compresa tra i 14 e i 55 anni.

La seconda tabella riporta invece la distribuzione regionale delle dimissioni per endometriosi e il tipo di ricovero, se *day hospital* o ricovero ordinario. È evidente la grande variabilità nella distribuzione dei ricoveri in *day hospital*, ma in particolare la significativa differenza – in alcuni casi quasi del 50 per cento in meno – tra i ricoveri effettuati nel Sud rispetto a quelli del Centro e soprattutto del Nord del Paese. Faccio notare che in Basilicata 221 sono i ricoveri per 100.000 dimessi (il dato è assolutamente confrontabile essendo sempre su 100.000 dimessi); 1.040 sono i dimessi in Veneto e solo 297 in Calabria. Anche nelle altre Regioni del Sud i ricoveri sono decisamente più bassi rispetto a quelli del Centro e del Nord, pur se non agli stessi livelli (302 in Campania, 574 in Puglia, 444 in Sicilia).

È possibile ipotizzare una minore diffusione della laparoscopia diagnostica ma, riferendoci alle ipotesi patogenetiche, anche un effetto protettivo della parità (mi rivolgo ai senatori che non sono medici nello specificare che per parità s'intende il numero dei figli) della maggiore durata dell'allattamento al seno e della precocità della prima gravidanza, tradizionalmente presenti nelle donne del Sud.

La tabella 3 distingue la presenza dell'endometriosi in diagnosi principale o secondaria. Pensate che, per la diagnosi principale, sono 13.078 i

casi (67 per cento dei 19.518), mentre per la diagnosi secondaria sono 6.440 (33 per cento). Nelle voci di diagnosi principale in cui l'endometriosi è secondaria, e quindi referto accessorio ad altra patologia ma correlata, si tratta in genere di interventi per fibroma uterino e per cisti ovarica.

Come potete rilevare, non esistendo il DRG endometriosi, abbiamo cercato dove la voce endometriosi potesse trovare rappresentazione. I primi tre DRG per frequenza, che comprendono l'80 per cento delle dimissioni, si riferiscono ad interventi generici su utero ed annessi. Come potete vedere sulla tabella, si registrano 13.220 casi (il 67 per cento) per il DRG 359, intervento su utero ed annessi non per neoplasie maligne; sul DRG 369 si rilevano 1.382 casi per disturbi mestruali e altri disturbi dell'apparato riproduttivo femminile (7 per cento); rispetto al DRG 361 si hanno 1.223 dimissioni per laparoscopia, occlusione laparotopica delle tube (5,75 per cento). In ogni caso, i tre DRG rappresentano l'80 per cento delle dimissioni. Molto probabilmente, quando si parla di laparoscopia per occlusione delle tube s'identifica un primo chiaro riferimento all'infertilità.

La tabella 4 rappresenta invece la distribuzione per aree di delocalizzazione anatomica dell'endometriosi e vede al primo posto l'ovaio, con tutte le conseguenze relative al ruolo centrale di questo organo nella riproduzione e nella fisiologia femminile, seguito dalle localizzazioni al peritoneo pelvico e all'utero.

La tabella 5 è relativa alla distribuzione per fasce di età. La maggiore frequenza di ricoveri si rileva nelle fasce di età più tipicamente correlate alla riproduzione. Ciò sottolinea il ricorso in tali fasce di età ad accertamenti diagnostici più approfonditi, legati alle indagini per difficoltà riproduttive. Come potete rilevare, il picco è tra i 29 e i 33 e tra i 34 e i 38 anni.

La tabella 6 non riguarda direttamente l'endometriosi, ma i casi di dimissione con diagnosi sia principale che secondaria (quindi ovunque) di infertilità, riferita a donne che hanno avuto un ricovero con tale motivazione. Anche in questo caso particolarmente significativa è la distribuzione per età, che dimostra, tra l'altro, ancora una volta lo spostamento in avanti, verso età più mature, dell'interesse femminile per la riproduzione. Questo dato è, a nostro giudizio, molto significativo.

La tabella 7 rappresenta invece il frutto di una nostra iniziativa: siamo andati a cercare tutti i casi di dimissione per endometriosi associata alla diagnosi o alla voce di infertilità e si sono raggiunti i seguenti risultati. Il numero più elevato di casi si rinviene, naturalmente, nelle fasce di età dai 23 ai 33 e dai 34 ai 38 anni in cui l'associazione tra i due fenomeni è sicuramente più forte.

La tabella 8 mostra un'altra associazione classicamente riferita dalla letteratura e dall'esperienza clinica, quella tra endometriosi e dolore pelvico o mestruale. Ribadisco che si tratta dei dati delle SDO. Quindi, nei dimessi per dismenorrea o dolore pelvico femminile (8.518 casi) l'endometriosi è presente come diagnosi correlata, principale o secondaria solo in 448 casi, anche qui, come vedete, nelle fasce di età che c'interessano.

La tabella 9 contiene la distribuzione per Regione delle diverse localizzazioni anatomiche dell'endometriosi come diagnosi principale; la lascio alla vostra attenzione per chi volesse approfondire il tema.

Con la tabella 10 abbiamo voluto rappresentare le modalità di trattamento chirurgico dell'endometriosi; facendo riferimento ai primi dieci interventi principali effettuati, emergono 8.633 casi su un totale di 13.078 in cui l'endometriosi figura a sua volta come diagnosi principale.

C'interessava soprattutto evidenziare l'uso della procedura laparoscopica che, essendo meno invasiva, ha minori effetti collaterali *post operatori*, minore degenza ed assenza di cicatrici addominali importanti, attualmente *up to date*. Nei primi dieci interventi la laparoscopia viene utilizzata per incrementare interventi di diverso tipo per 4.066 volte su 8.633 casi, corrispondente quindi al 47 per cento. Il totale degli altri interventi eseguiti su dimesse con diagnosi principale di endometriosi si parcellizza invece in tanti piccoli dati, per un totale di 5.248 casi, sempre su 13.078, pari dunque al 40,12 per cento.

Fin qui i dati, che mi sono limitata a presentare nella loro significatività fattuale, senza commenti o ipotesi interpretative che lascio volentieri alle riflessioni dei clinici e degli epidemiologi. Mi preme però fare una considerazione. Di fronte alla rappresentazione emergente dell'importanza della patologia e alla contraddittorietà e alla difficile definizione dei dati è indispensabile mettere a punto un sistema di monitoraggio basato su: linee guida per la messa a punto di protocolli diagnostici ineccepibili, rigorosi e condivisi sui quali basare la diagnosi di endometriosi; l'eventuale istituzione di un DRG di riferimento; e infine la creazione di uno o più registri regionali ai quali far afferire i casi di endometriosi con diagnosi certa. Vi ringrazio.

PRESIDENTE. Siamo noi che la ringraziamo, dottoressa Pellegrini.

Do ora la parola alla professoressa Alessandra Graziottin, direttore del Centro di ginecologia e sessuologia medica dell'ospedale «San Raffaele Resnati» di Milano.

* GRAZIOTTIN. Signor Presidente, signori senatori, vi ringrazio per quest'invito. Nel mio intervento svilupperò rapidamente tre punti principali: l'impatto dell'endometriosi sulla sessualità e la qualità della vita, con un'apertura importante su un aspetto, che mi sembra cardinale e che è quello dell'omissione diagnostica. Non si possono fare linee guida né interventi di DRG se prima non ci si pensa; pensarci è il primo problema.

I dati sono abbastanza preoccupanti: un ritardo diagnostico di nove anni e tre mesi, come risulta da uno studio condotto su 4.000 donne. Quattro anni e mezzo circa sono stati spesi dalla donna o dalla famiglia a considerare che quella dismenorrea, quel dolore, non è normale, ma altrettanti sono stati impiegati dai medici per capire che si trattava di endometriosi. Non è solo un problema di endometriosi: abbiamo un ritardo diagnostico medio di quattro anni e otto mesi per la vestibolite e di 5-7 anni per la

cistite. In altre parole, un problema cardinale nei confronti in particolare della donna è l'omissione diagnostica del dolore come entità medica meritevole di approfondimento diagnostico. Il 47 per cento delle donne affette da endometriosi ha consultato cinque o più medici prima di avere la diagnosi esatta. Nel 38 per cento dei casi l'endometriosi ha sintomi evidenti, ma non riconosciuti dai medici, già prima dei 15 anni; quindi, avere i dati dai 15 anni in avanti è un errore, bisognerebbe cominciare dai 12 anni, quando inizia il menarca. Nel 70 per cento dei casi le donne riportano sintomi tipici prima dei vent'anni. Ancora, nel 75 per cento dei casi l'omissione si accompagna a banalizzazione psicologica del tipo: il dolore è tutto nella sua testa, non bisogna drammatizzare perchè tutte abbiamo avuto un po' di mal di pancia con le mestruazioni. Ciò è molto triste; inoltre, non c'è differenza tra medici donne e uomini quanto all'atteggiamento nei confronti del dolore: studi internazionali dicono che quando la donna è medico l'atteggiamento atinente al ruolo prevale sull'empatia di genere. Questo comporta isolamento, rifiuto, frustrazione, costi enormi in psicoterapie inutili perchè il dolore è in testa, ed un crescendo di danni personali con gravi ricadute sulla società per tutte le conseguenze della malattia.

Sintomi di esordio: innanzi tutto, un dolore mestruale intenso, che non è normale se interferisce con le attività quotidiane. Quindi andrebbe svolta un'attività di informazione, anche sui *media*, per chiarire qual è il confine normale del dolore. Il dolore ovulatorio può essere un dolore sintomatico di endometriosi che però non viene considerato. Entrando nel merito della sessualità, il dolore della penetrazione profonda è più frequente nelle giovani perchè massimo nelle giovani è l'interessamento dei legamenti uterosacrali e del setto rettovaginale e spesso si associa a disuria, cioè a sintomi vescicali.

Un altro concetto importante dell'endometriosi è la comorbidità. In realtà, curando bene la malattia di base e indirizzando bene la comorbidità vi sarebbe una riduzione importante dei costi sanitari oltre che di quelli emotivi. Sto parlando della comorbidità con l'astenia o della stanchezza. Si dice che la donna è «debole»; ebbene, il dolore è la patologia che in assoluto divora maggiormente l'energia vitale e lascia la donna spossata e depressa. In comorbidità ci sono cefalea e nausea, sintomi gastrointestinali, intolleranze alimentari. A tal riguardo, ricordo che il 41 per cento delle donne con endometriosi ha allergie al polline contro il 13 per cento della popolazione generale. Il denominatore comune è l'iperattività dei mastociti. Questo concetto è molto importante perchè, riducendo, ad esempio, le intolleranze alimentari, si riduce anche la sensibilità algica per un'azione indiretta sul mastocita, che è la cellula che media tutte le risposte infiammatorie. In proposito, esiste un *corpus* di letteratura molto ampio. Vi è poi la comorbidità con l'infertilità e le disfunzioni sessuali.

La percezione del dolore rappresenta un'esperienza soggettiva, che ha certamente componenti psicologiche e correlate al contesto, ma quella che è omessa ancora oggi dalla gran parte dei medici è la diagnosi delle componenti biologiche del dolore, sia come gravità del danno tissutale, sia come alterazioni ormonali e immunitarie ma anche nervose e muscolari.

Entro a questo punto nel merito del secondo elemento cardine per la qualità della vita: il dolore pelvico cronico. L'endometriosi è una delle cause principe di dolore pelvico cronico, che è definito come un dolore, ciclico o non ciclico, di più di sei mesi di durata, che si localizza alla pelvi anatomica, sufficientemente severo da causare disabilità funzionale e da meritare trattamento medico o chirurgico. Questo dolore pelvico, sempre a proposito di costi, rappresenta il 10 per cento di tutte le visite ginecologiche, il 40 per cento delle indicazioni alla laparoscopia e il 10-15 per cento di tutte le isterectomie e ovariectomie, quindi con costi importanti, anche perché spesso molte di queste laparoscopie risultano *sine materia*.

Ci sono costi quantizzabili relativi alle ospedalizzazioni e alle visite e costi non quantizzabili, ma non per questo meno importanti, relativi al dolore in sé, alla depressione, all'ansia, al rallentamento degli studi soprattutto nelle giovani, alla perdita di lavoro, all'usura, alla frustrazione personale e relazionale, all'insoddisfazione sessuale nella coppia e all'impoverimento della qualità della vita. Quindi, tra costi quantizzabili e non l'endometriosi ha un impatto davvero pesante sulla vita individuale.

Su quest'aspetto vorrei affrontare un altro concetto molto importante, che è la differenza tra dolore nocicettivo e dolore neuropatico.

Il dolore nocicettivo è quello che sperimentiamo tutti quando uno stimolo potenzialmente dannoso per l'organismo ci tocca, uno stimolo che dice al corpo di sottrarsi al dolore. Il punto è che, quando abbiamo un'inflammatione cronica come quella attivata dall'endometriosi, si attivano i meccanismi del dolore neuropatico, ossia il dolore che finisce per auto-mantenersi anche dopo che la malattia di base sia stata curata in modo appropriato. Questo si realizza mediante tre meccanismi importanti. Il primo è il reclutamento di fibre del dolore normalmente silenti. Il secondo è dato dai segnali incrociati di dolore tra organi differenti; ciò spiega perché la donna ha inizialmente un dolore, ad esempio, utero-annessiale che poi s'irradia in tutta la pancia e viene trasmesso tra le vie nervose comuni. Il terzo meccanismo - aspetto nuovo nella lettura del dolore - è che lo stimolo può essere trasmesso alla degranolazione dei mastociti per via neurogena retrograda. Quest'ultimo meccanismo spiega per quale motivo lo *stress* aumenta la percezione del dolore; il dolore da nocicettivo diventa neuropatico, quindi malattia in sé, con tutte le relative conseguenze.

Concludo rapidamente il discorso soffermandomi sulla sessualità. Una malattia di questo tipo, caratterizzata da dolore cronico e da un grosso impatto sulla fertilità, va ad agire sull'identità sessuale della donna, sulla funzione sessuale e sulla relazione di coppia.

Quanto all'impatto sull'identità di donna, la prima differenza cardinale rispetto alle donne normali è che il menarca, che sogna l'avvento della maturità sessuale e quindi della femminilità, apre per queste sfortunate ragazze la stagione del dolore. La percezione di femminilità viene incrinata dalla negatività che il diventare donna comporta: innanzi tutto la coincidenza tra mestruazione e dolore insopportabile e le difficoltà relazionali; il ritardo negli eventi normativi tipici della adolescenza come,

ad esempio, il primo bacio, la prima intimità, l'andare a ballare, il mantenere un'attività sportiva (un'attività sportiva agonistica è impossibile per queste ragazze) e poi il dolore alla penetrazione profonda.

Per quanto riguarda la funzione sessuale, il dolore è il più forte inibitore riflesso dell'eccitazione; quindi, anche se c'è attrazione, nel momento in cui la donna prova dolore c'è immediata secchezza, che causa dispareunia anche superficiale (quindi all'entrata vaginale) e caduta secondaria del desiderio, dell'eccitazione, dell'orgasmo. Su quest'aspetto esiste una letteratura molto recente sulla rivista periodica «Fertility and Sterility».

In che modo la dispareunia, ossia il dolore, va ad interferire con tutta la risposta sessuale? Come dicevo, abbiamo un blocco diretto dell'eccitazione, quindi della recettività, e un'inibizione indiretta dell'orgasmo, della soddisfazione e del desiderio.

L'endometriosi causa dolore alla penetrazione profonda per un'inibizione del desiderio e dell'eccitazione; per una mancata congestione vaginale che riduce la naturale elasticità di tale organo; perché mette in tensione i legamenti uterosacrali posteriori, dove spesso è localizzata.

Qual è il concetto importante e nuovo da un punto di vista educativo per i medici? Qualsiasi ginecologo può pensare all'endometriosi se, mettendo in tensione i legamenti uterosacrali, evoca dolore e se rileva comorbidità tra dolore alla penetrazione profonda e questa semplicissima manovra che non comporta alcun costo, in tal modo, avremmo già un'ipotesi diagnostica molto forte.

Concludo l'intervento soffermandomi sulla relazione di coppia. L'endometriosi può ripercuotersi sulla relazione di coppia e può causare depressione, frustrazione e impotenza, distruzione dell'intimità sessuale e perfino affettiva, problemi sessuali secondari nel *partner*, fortissime tensioni familiari soprattutto in quegli anni di neglecto diagnostico in cui alla donna viene detto che il dolore è in testa e che quello che prova durante i rapporti è un modo per avere un alibi per rifiutarsi all'intimità coniugale.

In conclusione, la qualità della vita viene gravemente e progressivamente colpita se - e sottolineo se - l'endometriosi o il dolore non vengono diagnosticati precocemente e curati in modo competente; se la famiglia e il contesto psico-sociale non danno un supporto affettivo e umano adeguato e se - aspetto forse più importante - la verità biologica medica del dolore non viene compresa, rispettata e curata dai medici e dagli altri operatori della salute.

L'ultimo pensiero è che la negazione della verità biologica del dolore consegna la donna ad una delle più disperanti solitudini. Dobbiamo diagnosticare nelle adolescenti la malattia, perché è da lì che parte la prognosi. Possiamo guarirle oppure lasciarle alla sterilità e all'infelicità.

PARAZZINI. La presentazione che farò del tema in esame mira a quantificare il fenomeno dell'endometriosi e, in qualche modo, integra

la presentazione fatta precedentemente in merito ai dati amministrativi che hanno però anche una valenza epidemiologica.

Il problema principale della valutazione della frequenza dell'endometriosi deriva dalle difficoltà di diagnosi. Non è possibile diagnosticare l'endometriosi in un campione di popolazione generale, in quanto non è possibile estrarre a caso un campione dalla popolazione femminile in età fertile e andare ad esaminare la presenza o meno nell'addome di endometriosi. Possiamo pertanto avere solo delle stime indirette sulla frequenza della patologia.

La prima diapositiva mostra, attraverso una serie di articoli selezionati apparsi in letteratura in un ampio periodo di tempo, come la prevalenza della malattia - in questo caso uso il termine malattia - sia molto varia in funzione del tipo di intervento fatto, della popolazione studiata e dei criteri diagnostici che nel tempo sono andati cambiando. Se negli anni Cinquanta l'attenzione era rivolta solo all'endometriosi di maggior volume, ovviamente negli ultimi anni (in particolare negli anni Novanta) l'attenzione è stata posta anche all'endometriosi minima lieve, ossia a piccole localizzazioni endometriosiche nel peritoneo.

L'unico dato interessante da notare è che uno studio condotto in Nigeria, che ben si concilia con altri dati relativi alla popolazione americana, fa rilevare un minore tasso di endometriosi nella popolazione nera. Gli studi americani sono utili perché si riferiscono, pur con le differenze sociali tra la popolazione nera e quella bianca, a popolazioni che hanno un accesso quantomeno similare ai servizi sanitari.

Per quanto riguarda specificatamente la situazione italiana, ho prima citato il nostro studio che è stato condotto con un gruppo collaborativo alla fine degli anni Novanta. Si tratta dell'unico studio di prevalenza italiano con molti limiti, effettuato nei confronti di donne che sono state operate in una rete di ospedali italiani per sterilità, dolore pelvico, fibroma e cisti ovarica.

Se si cerca una stima di prevalenza nella popolazione, il gruppo che maggiormente si avvicina può essere quello delle donne operate per fibroma, che hanno avuto una visualizzazione dell'interno dell'addome per un'indicazione non relata all'endometriosi, in quanto la sterilità, il dolore pelvico - come è stato già indicato - e la cisti ovarica sono una manifestazione clinica, pur con molta discussione, dell'endometriosi.

In questo studio la frequenza di endometriosi nella popolazione operata per fibromi era pari al 12 per cento. Quanto ai diversi livelli di stadio della malattia, tenete presente che lo stadio I e II sono caratterizzati fondamentalmente da piccoli focolai di endometriosi sul peritoneo, cioè all'interno dell'addome, mentre gli stadi III e IV sono endometriosi caratterizzate sostanzialmente dalla cisti ovarica, con o senza altre localizzazioni. Anche in presenza di fibromi, però, una buona quota di casi (45 per cento più 8 per cento del 12 per cento, cioè delle donne con diagnosi di endometriosi) avevano anche una localizzazione ovarica, quindi una cisti ovarica, che in parte può anche avere portato all'intervento.

A mio giudizio, questa stima di prevalenza del 12 per cento è sovrastimata rispetto alla popolazione generale, per due motivi. Innanzi tutto, la compresenza della lesione, in particolare ovarica, ha portato con più facilità all'intervento; in secondo luogo, le donne con fibromi possono presentare simili condizioni ormonali che possono portare ad una maggiore frequenza di endometriosi. Pertanto, in un'ipotesi più conservativa, asportando almeno le cisti ovariche si potrebbe calcolare una frequenza attorno al 5-6 per cento della popolazione generale.

Sottolineo il fatto che si sta parlando di frequenza di malattia e non di malattia con una conseguenza clinica, punto che occorre tener presente in quanto molti casi di endometriosi, segnatamente quelle diagnosticate nei casi di fibroma, non avranno mai nell'arco della propria vita una conseguenza clinica. Alcune stime considerano che circa il 50 per cento delle donne con endometriosi possano avere una conseguenza clinica e che nell'altro 50 per cento l'endometriosi possa rimanere asintomatica, quindi senza conseguenze cliniche, in termini sia di dolore che di infertilità o di cisti ovarica, fino al termine del periodo fertile.

Un conto è parlare di frequenza e di prevalenza, altro di incidenza, vale a dire di nuovi casi, dato questo particolarmente importante in termini di programmazione sanitaria. In questo caso abbiamo una prevalenza stimata dal principale studio intorno a 100 per 100.000 donne-anno; non disponiamo di dati di prevalenza nella popolazione italiana. Ovviamente si deve procedere a dei distinguo. Un terzo dei casi con una malattia clinicamente rilevante o rilevabile, rappresenta probabilmente il 50 per cento, se si considerano anche le cisti ovariche.

Sulla base dello studio italiano che vi citavo prima e delle considerazioni che ho testè espresso, si può stimare di avere circa 400.000 donne in Italia di cui circa 100.000 può avere una malattia rilevabile e rilevante dal punto di vista clinico.

Sulla sede ho già speso alcune parole; ovviamente, il problema principale riguarda la sede ovarica perché porta ad un intervento per cisti ovarica, mentre generalmente la sede peritoneale dà con più facilità manifestazioni di dolore.

Come si evince anche dai dati prima illustrati, un tema importante dal punto di vista clinico per le rilevanti conseguenze cliniche è la presenza di endometriosi in sedi intestinali. Dai dati delle SDO emergono circa 150 casi di dimissione per endometriosi intestinale. Dal nostro studio tra le donne con endometriosi, a prescindere dall'indicazione per cui è stata effettuata la diagnosi, è emerso che circa il 3 per cento delle donne presentava endometriosi intestinale. Lo 0,3 per cento - percentuale molto contenuta, quindi soggetta ad ampia variabilità, ma comunque basata su un denominatore più stabile (circa 600 casi) - di donne era affetta da endometriosi vescicale, che determina l'altra conseguenza rilevante in termini di salute della donna, al di fuori dei problemi di sterilità e di infertilità. L'endometriosi intestinale può portare alla resezione intestinale e quella vescicale a conseguenze sulla funzionalità renale. I nostri dati sono, comunque,

abbastanza consistenti con altri studi in letteratura rispetto alla frequenza di endometriosi intestinale.

Un altro dato importante per quantificare la ricaduta dell'endometriosi anche in termini di salute pubblica è la storia naturale. In altri termini, cosa succede alla donna una volta fatta la diagnosi? Nella Clinica Mangiagalli sono stati osservati più di 1.000 casi per valutare il rischio di recidiva nell'arco di più di dieci anni; ciò permette, almeno fino ai quattro anni, di avere una buona stima di rischio. Nel grafico al vostro esame sono riportate le quattro curve di probabilità di recidiva dopo un intervento chirurgico per endometriosi; si considerano separatamente le sedi ovarica, pelvica, ovarica e pelvica e l'endometriosi profonda, quella cioè che interessa il setto, lo spazio rettovaginale. Osservando insieme tali curve si evince che a 4-5 anni dall'intervento circa un terzo delle donne recidivano dal punto di vista clinico e hanno nuovi problemi clinici dopo l'intervento, sempre per endometriosi. Probabilmente, anche se si tratta di dati contenuti, dopo 8-10 anni circa il 50 per cento di donne, pur operate, si ripresentano con un problema clinico rilevante. Tra i fattori determinanti di recidiva vi è certamente lo stadio; la sede ovarica, ad esempio, ha un maggior rischio di recidiva; avere una gravidanza rappresenta anche un fattore protettivo dal rischio di recidiva, nel senso che la donna che ottiene una gravidanza ha un minore rischio di recidiva; una chirurgia radicale, in particolare in endometriosi profonda del setto rettovaginale, sia in quest'analisi che in altri dati della letteratura, risulta avere un ruolo nel rischio di recidiva. Tutto questo è importante in una logica di organizzazione dell'assistenza, in quanto potrebbe indicare la necessità di mirare verso centri specialistici quantomeno il trattamento di endometriosi di particolare rilievo clinico (intestinale, vescicale o profonda).

Da ciò emerge come, in fondo, i dati delle SDO non siano affatto irragionevoli: se s'ipotizzano circa 150.000 donne con endometriosi in età fertile si potrebbero prevedere circa 6.000 casi di nuova diagnosi. Nelle 20.000 dimissioni risultanti dai dati riportati nelle SDO ricadono, a mio giudizio, non solo i nuovi casi, ma anche le recidive e quello che possiamo attualmente chiamare «recupero del ritardo diagnostico». Essendo cresciuta l'attenzione sulla diagnosi di endometriosi, è probabile che in questi anni emerga la base dell'*iceberg* rimasto sinora sommerso e che nei prossimi anni possa esservi un *plateau* nelle nuove diagnosi di endometriosi.

Ho concluso, spero di avere risposto almeno sinteticamente sui problemi di frequenza e di rischio di recidiva dell'endometriosi.

* PRESIDENTE. La ringrazio. Do ora la parola alla dottoressa Maria Grazia Porpora, del Dipartimento di scienze ginecologiche, perinatologia e pericultura dell'università «La Sapienza» di Roma.

* PORPORA. Signor Presidente, onorevoli senatori, è per me un onore essere qui in questo momento. Il rapporto e dolore pelvico è un problema molto complesso. Oltre il 70 per cento delle donne con dolore pelvico e il

50 per cento delle adolescenti sottoposto a laparoscopia per questo problema ha endometriosi, ma la dismenorrea, cioè il dolore mestruale, il dolore pelvico cronico e la dispareunia sono sintomi frequenti nelle donne con la malattia e la sua localizzazione in altra sede provoca dolore. Tuttavia è anche vero che molte pazienti non ha dolore.

Ogni anno vengono eseguite più di 400.000 laparoscopie e oltre 2 milioni e mezzo di pazienti assumono farmaci per endometriosi associata a dolore. La malattia è responsabile del 15 per cento delle assenze lavorative delle donne in età riproduttiva e determina gravi ripercussioni sulla qualità della vita e soprattutto sui rapporti di coppia. Si viene spesso a determinare una malattia cronica, la sindrome del dolore pelvico cronico, che in questo caso viene definita «Endometriosis-associated pain syndrome», dove più fattori – come ha già riferito la professoressa Graziottin – entrano in gioco e si viene creando un circolo vizioso molto difficile da interrompere.

Quali sono i rapporti tra le diverse lesioni endometriosiche e il dolore? Purtroppo questo non è chiaro. Ci sono dati controversi in merito alla correlazione tra lo stadio della malattia e l'intensità della sintomatologia dolorosa. Così come riguardo alla presenza di per sé degli endometriomi ovarici e degli impianti peritoneali, l'infiltrazione dei nervi e meccanismi di sensibilizzazione centrale. I fattori psicologici, spesso presenti, sono probabilmente il risultato piuttosto che la causa di un dolore pelvico di lunga durata. Al contrario, non vi è dubbio che un fattore predittivo del dolore sia l'endometriosi «profonda», che si correla sia all'intensità che al tipo di sintomatologia ed è associata soprattutto a dispareunia e a dolore pelvico cronico. Inoltre, esiste una significativa associazione tra la presenza e l'estensione delle aderenze pelviche e la sintomatologia dolorosa.

Il problema principale, però, è capire tra le possibili cause ginecologiche e non ginecologiche quale sia la responsabilità di ciascuna di esse nel determinare il dolore. Tra le cause non ginecologiche le più frequenti sono le affezioni del sistema gastrointestinale (mi riferisco alla sindrome del colon irritabile) e le patologie urinarie. Tra le cause ginecologiche l'endometriosi è sicuramente la più importante.

A complicare ulteriormente il quadro è l'associazione con altre patologie presenti nel 30 per cento delle donne, associazione che ha un effetto significativo sull'intensità della sintomatologia dolorosa e sulla sua frequenza nelle pazienti. Diventa difficile quindi capire se la presenza di endometriosi è la sola causa del dolore, se essa ne condivide la responsabilità con altri fattori o se, viceversa, è asintomatica e casualmente presente e sono altri i motivi della sintomatologia. Bisogna pertanto considerare in modo adeguato la malattia, allo scopo di capire se il trattamento sarà efficace sul dolore.

Per quanto riguarda l'iter diagnostico, trattandosi di un dolore cronico, è necessario un approccio integrato e multidisciplinare. Non c'è tempo per scendere nel dettaglio, ma è chiaro che il momento principale è la raccolta di un'anamnesi accurata e, soprattutto, una valutazione del dolore e dei sintomi associati. Possono essere utili questionari che solleciti-

iano risposte precise da parte della paziente nonché scale del dolore, anche multidimensionali, che consentano di capire come il dolore influenza la loro vita di relazione sessuale e familiare.

Il dolore nella paziente con endometriosi è simile a quello determinato da altre patologie; ciò comporta spesso – come è stato già detto – un grave ritardo nella diagnosi. Nella donna adulta l'insorgenza di dismenorrea può far sospettare un'endometriosi (diverso è il discorso nelle adolescenti che spesso hanno dolore fin dalle prime mestruazioni), soprattutto se compare dopo anni di cicli mestruali asintomatici. Il dolore in genere è localizzato in entrambi i lati dell'addome e può con il tempo diventare cronico. A seconda della sede della malattia può avere irradiazioni diverse. In queste pazienti possono essere presenti una dispareunia tale da impedire una vita sessuale, nonché rettorragie o ematuria durante la mestruazione. L'esame obiettivo generale e ginecologico nelle diverse fasi del ciclo (a volte alcuni segni sono presenti solo durante la mestruazione) possono indirizzare i successivi accertamenti diagnostici. Inoltre, l'osservazione di lesioni sul collo dell'utero o nella vagina sono spesso indicative della possibile presenza di un'endometriosi pelvica.

Come già detto, è importante valutare la dolorabilità alla palpazione e la presenza di nodularità nel cavo del Douglas ed in corrispondenza dei legamenti uterosacrali durante la visita rettale. Può essere di aiuto l'esame rettale.

Non mi dilungo sugli esami diagnostici strumentali, poichè non cambiano indipendentemente dal tipo di sintomi della malattia.

Ritengo importante, però, fare un accenno alla laparoscopia, considerata il «gold standard» nella diagnosi di endometriosi, la quale consente anche il trattamento della malattia. Tale tecnica chirurgica, tuttavia, deve essere seguita da operatori esperti, in quanto non solo può determinare complicanze maggiori (quali la perforazione intestinale), ma anche perchè, ad un occhio poco esperto non tutte le lesioni sono visibili (l'endometriosi profonda non si visualizza bene con la laparoscopia).

Per quanto riguarda le possibilità terapeutiche, teoricamente s'incluse anche l'attesa ma è chiaro che, in presenza del dolore, questo atteggiamento non può essere preso in considerazione. Abbiamo a disposizione quindi la terapia medica e la terapia chirurgica.

Sono necessarie alcune considerazioni generali sulla terapia. Innanzitutto bisogna capire quali sono gli obiettivi del trattamento, se si tratta solo del controllo del dolore o anche del ripristino della fertilità inoltre è importante conoscere le caratteristiche ed i desideri della paziente e l'estensione della malattia. È indispensabile informare la paziente riguardo alla possibilità che la malattia possa essere cronica e non curabile; che non esiste a tutt'oggi una terapia ottimale per tutte le pazienti, che ciascun trattamento pone problemi e possibili effetti collaterali; che la malattia richiede controlli regolari e che può redivivere.

Per quanto concerne la terapia chirurgica, essa può essere conservativa o demolitiva. La chirurgia conservativa ha lo scopo di ristabilire, per quanto possibile, la normale anatomia mediante la rimozione delle lesioni

endometriosisiche e delle aderenze. Eventualmente può essere associata anche all'interruzione delle fibre nervose afferenti al fine di interrompere lo stimolo doloroso, per quanto la letteratura non conforti questo tipo di approccio.

La chirurgia demolitiva, ossia l'isterectomia o l'annessiectomia bilaterale, dovrebbe essere riservata solo ai casi di endometriosi di lunga durata che non hanno risposto ad altre terapie e a donne in età avanzata, e che hanno completato il loro ciclo riproduttivo.

Come già detto, la chirurgia laparoscopica è di prima scelta. Studi clinici randomizzati hanno confermato l'efficacia del trattamento chirurgico sulla sintomatologia dolorosa nell'80 per cento dei casi e che il miglioramento dei sintomi perdura nel 90 per cento dei casi dopo un anno dal trattamento.

Per quanto riguarda la terapia medica - non parlerò né di terapia sperimentale né di medicina non tradizionale, anche se ritengo non debbano essere precluse, pur non essendoci un'evidenza scientifica. I farmaci di comune uso sono gli analgesici antinfiammatori e la terapia ormonale soppressiva, che ha lo scopo di determinare un quadro di pseudogavidanza o di pseudomenopausa, comunque un ambiente a bassa impregnazione estrogenica in modo da determinare un'atrofia o un'ipotrofia delle lesioni endometriosisiche.

Tutti i farmaci che sono utilizzati hanno purtroppo effetti collaterali anche gravi. Mi riferisco al danazolo e al gestrinone, che hanno effetti collaterali di tipo androgenico, o agli antagonisti del Gn RH che determinano un quadro di menopausa con i relativi effetti collaterali, soprattutto danni sulla mineralizzazione delle ossa. Si è puntato quindi all'associazione con estroprogestinici o progestinici, e studi clinici in corso sembrano promettenti. Tuttavia, allo stato attuale i farmaci più maneggevoli sono i contraccettivi orali. L'uso di dispositivi intrauterini a lento rilascio di progestinici (levonorgestrel) sembra efficace soprattutto nel dolore da endometriosi profonda.

La terapia medica è efficace indipendentemente dal tipo di farmaco usato ma è da segnalare che, dopo meno di un anno dalla sospensione del trattamento, i sintomi ricompaiono in oltre il 50 per cento dei casi e che una terapia utilizzata a lungo termine non è consentita per gli effetti collaterali e gli elevati costi.

Per quanto riguarda la terapia *post* chirurgica, i dati in letteratura sono discordanti. In ogni caso, risponde a verità il fatto che tutti i farmaci causano un ritardo nella ripresa dei sintomi, ma attualmente l'unico che può essere utilizzato per un periodo di lunga durata è l'estroprogestinico.

Concludo con un algoritmo diagnostico terapeutico proposto dal gruppo studio statunitense di studio sull'endometriosi e il dolore. In una paziente con dolore e sospetto di endometriosi *l'uter* cambia a seconda della presenza o meno di una massa annessiale; nel primo caso infatti bisogna completare gli esami diagnostici ed eseguire l'intervento chirurgico, nel secondo caso, invece, è indicato un trattamento con estroprogestinici, eventualmente in associazione con analgesici. In caso di miglioramento, si

continua con il trattamento. Non concordo però sulla proposta in caso di fallimento: terapie empiriche con analoghi Gn RH o altri farmaci specifici dell'endometriosi anche in esame di una diagnosi certa. A mio giudizio, in questo caso la paziente deve essere rivalutata con ulteriori accertamenti.

Per quanto concerne le considerazioni conclusive, abbiamo già detto che il dolore ha gravi ripercussioni sulla vita delle pazienti. La sovrapposizione dei sintomi con quelli di altre affezioni comporta spesso un ritardo nella diagnosi. È quindi indispensabile ascoltare con attenzione le pazienti. Poiché manca un trattamento ottimale, dobbiamo dare una corretta informazione alla paziente sui *pro* e i contro di ciascuna terapia. Sentimenti di risentimento e frustrazione che hanno molte pazienti affette da endometriosi, derivano spesso dalla mancata corrispondenza tra le aspettative della donna e i risultati del trattamento, nonché dall'impreparazione alla comparsa di effetti collaterali e soprattutto recidive.

Ci auguriamo che gli studi clinici attualmente in corso possano dare una risposta in termini sia di maggiore comprensione della patogenesi del dolore in tali pazienti, sia di trattamento più efficace sul sintomo.

* PRESIDENTE. La ringraziamo per l'esposizione. Da ora la parola ai colleghi senatori che desiderano intervenire per eventuali richieste di chiarimento.

* BIANCONI (FI). Ringrazio i nostri quattro ospiti, che hanno portato alla conoscenza della nostra Commissione dati veramente preoccupanti, peraltro già conosciuti in campo europeo ed americano. Comunque le relazioni svolte sono veramente interessanti e tali da consentire di approfondire il tema dell'indagine conoscitiva in titolo.

La diagnosi tardiva mi sembra il vero grande problema: se s'impiegano nove anni per arrivare alla diagnosi ciò significa che dall'età adolescenziale in poi la donna vive un calvario. È un punto che abbiamo capito bene, soprattutto alla luce di quanto rilevato dalla professoressa Graziottin in merito alla possibilità di effettuare alcune manovre non molto costose che potrebbero però dare immediati segnali di allarme.

I pediatri non riescono ad arrivarci, i medici di medicina generale non sono preparati, spesso e volentieri i ginecologi non sanno cosa devono fare, i chirurghi tagliano. Qualche giorno fa guardavo con un certo interesse un volume di medicina di mia cognata, che si è laureata in tale disciplina tre anni fa. Ho cercato il capitolo sull'endometriosi e mi sono spaventata perché mi sono resa conto che forse cominciamo a conoscere tale patologia più noi di quanto ad oggi riportato dalla letteratura in materia. Questo punto mi preoccupa moltissimo e solleva un problema di tipo culturale ma significa anche la necessità di approfondire la tematica.

A ciò si aggiunge una rilevazione in Italia quanto meno arcaica, atteso che da quanto illustrato dal professor Parazzini e dalla dottoressa Pellegrini il dato dell'endometriosi non sarebbe così interessante. In poche parole, si tratterebbe di una malattia sociale, invalidante, dolorosissima, ma con un dato epidemiologico poco rilevante. Quanto indicato dalla pro-

fessoressa Graziottin e dalla dottoressa Porpora si avvicina di più ai risultati di uno studio di carattere più europeo e americano che indica i dati che abbiamo raccolto in occasione del sopralluogo fatto a Maastricht per il IX Congresso mondiale sull'endometriosi.

Analogo discorso vale per l'assenza lavorativa delle donne affette da endometriosi. Erano indicati infatti 30 milioni di ore non lavorate che corrispondono approssimativamente al 15 per cento testè indicato dalla dottoressa Porpora. La dottoressa Pellegrini rimarcava l'inesistenza di un DRG di riferimento che, d'altronde, non essendo una malattia socialmente riconosciuta, non si può neppure inventare.

Alla luce di tutte queste considerazioni, avete qualche suggerimento, visto che la Commissione con quest'indagine si pone l'obiettivo di fotografare l'esistente e possibilmente di dare indicazioni ai Ministeri competenti affinché intervengano in tal senso? Parlo di Ministeri al plurale perché mi sembra che il primo ad essere interessato sia quello dell'università e della ricerca scientifica. Come possiamo superare una rilevazione così arcaica?

Desidero ringraziare, da ultimo, la professoressa Graziottin per l'*excursus* che ha fatto sul dolore. Che la donna debba comunque soffrire perché altrimenti viene considerata matta rappresenta veramente una concezione arcaica che deve finire.

* *GRAZIOTTIN*. Senatrice Bianconi, ho scritto un libro, appena pubblicato, sul dolore segreto, documentatissimo; sarà un piacere farglielo avere perché la situazione è veramente drammatica: siamo di fronte all'unico caso in medicina in cui si amputa una parte per dolore. Se una persona ha mal di testa, gli tagliamo la testa? Scusate la brutalità, ma è un *acting out* di impotenza: non si sa più cosa fare, la donna continua a recarsi in ambulatorio per lamentarsi e si interviene ripetutamente con interventi chirurgici. Ho pazienti con vulvectomie totali alle quali il dolore viene poi curato con terapie conservative. Lavorando dalla mattina alla sera sul dolore, in particolare quello pelvico cronico, alla fine ho scritto un *cahiers de doléances* in cui sono riportate tutte le testimonianze delle donne. Sarà mio vero piacere farvene omaggio perché dalle parole delle donne e da una bibliografia nazionale ed internazionale rigorosa si capisce che è ora di dire basta alla concezione del «*cum dolore paries, cum dolore mestrue, cum dolore mories*».

BETTONI BRANDANI (*DS-U*). Il mio intervento è della stessa natura di quello della senatrice Bianconi. La vostra giustamente è l'ottica di chi studia non solo il settore ginecologico ma nell'ambito di esso un'ulteriore specificità. Il problema di sanità pubblica che noi dobbiamo affrontare è quello delle indicazioni da dare ai fini non so se di una prevenzione ma di una diagnosi precoce indubbiamente sì. Vorrei allora da voi qualche indicazione sui criteri attraverso cui giungere a una diagnosi precoce e se gli stessi debbano essere mirati esclusivamente all'operatore, quindi al ginecologo, che deve studiare meglio la patologia nel suo corso di specializ-

zazione, oppure debbano essere riservate, come approccio, alla donna o ad altri operatori quali, ad esempio, quelli delle strutture consultoriali che, a volte, non si sa quali compiti veramente abbiano.

BAIO DOSSI (*Mar-DL-U*). Anch'io come le colleghe sento di esprimere immensa gratitudine ai nostri ospiti. Quando abbiamo deciso di iniziare quest'indagine conoscitiva era nostra volontà conoscere meglio la materia ma anche uscire da una sorta di *tunnel*, di cui eravamo consapevoli, in cui le donne si sentono soffocare. È perlomeno questa la testimonianza che ci arriva.

Accanto alle osservazioni delle colleghe, vorrei capire meglio i riflessi di carattere psicologico e sessuale connessi a tale patologia. Esistono studi che provano l'attendibilità di quanto sin qui affermato? Spesso si tratta, infatti, di informazioni contestate in campo medico perché ritenute non sufficientemente comprovate da un punto di vista oggettivo e alla fine, nel peggiore dei casi, si risolve tutto dicendo che la donna è un po' malta e vive questo stato di dolore quasi beandosi. In poche parole, esistono studi oggettivi che evidenziano le conseguenze dell'endometriosi, anche nei casi meno difficili, in termini di rapporto affettivo e sessuale nonché di depressione che si manifesta soprattutto nel mondo del lavoro?

GRAZIOTTIN. Ci sono, anche in Italia.

BAIO DOSSI (*Mar-DL-U*). Perfetto, la ringrazio.

* PELLEGRINI. Signor Presidente, non posso che ribadire le affermazioni che ho già espresso prima e con cui ho concluso il mio intervento. Secondo me bisognerebbe adottare delle linee guida per la messa a punto di protocolli diagnostici rigorosi e condivisi sui quali basare la diagnosi, naturalmente anche quella precoce; è inutile sostenere che le linee guida sono per i medici.

Si potrebbe poi istituire un DRG di riferimento in modo da individuare subito la malattia e creare presumibilmente dei registri regionali ai quali fare afferire i casi di endometriosi con diagnosi certe, onde calcolare l'entità numerica dei fenomeni di cui stiamo in questo momento parlando. Queste, naturalmente accanto ad altre, possono a mio avviso essere delle proposte concrete su cui operare per il futuro.

* GRAZIOTTIN. Condivido le considerazioni della dottoressa Pellegrini sugli operatori della salute. Tuttavia, ritengo indispensabile, al fine di ridurre l'omissione diagnostica, intervenire su quei quattro anni e mezzo in cui la famiglia non considera meritevole di attenzione il dolore che prova la ragazza, pensando si tratti del solito mal di pancia, e sugli altri quattro anni e mezzo in cui quest'ultima cambia almeno cinque ginecologi prima di ottenere una diagnosi di endometriosi.

La proposta pratica sarebbe - ad esempio - quella di predisporre piccoli libri educazionali da distribuire nelle farmacie e nelle scuole e da con-

segnare, in particolare, agli insegnanti con i quali spesso le ragazze si confrontano. In proposito faccio notare anche che, a causa della malattia, la ragazza che soffre di endometriosi rimane per parecchio tempo a casa e non studia come tutte le altre coetanee. Vengono così alterati sin dall'inizio gli *iter* degli studi, gli eventi affettivi e normativi, tutti i passi che usualmente si compiono per affermarsi nella vita.

Fatta questa premessa, suggerisco in primo luogo di predisporre un piano di educazione (probabilmente è necessario un gruppo di studio) per spiegare la natura del normale dolore mestruale, quando richiede analgesici, quanti giorni persiste, a quali altri sintomi si associa, qual è l'entità della comorbilità. Occorre quindi predisporre una scheda da distribuire ai medici di famiglia e ai ginecologi contenente le famose cinque domande da rivolgere sempre prima di fare una diagnosi, per poi praticare i due esami necessari e arrivare ad un secondo livello.

Suggerisco di mandare in onda *spot* televisivi che spieghino cos'è la mestruazione. Come ginecologa posso assicurarvi che ancora paurosa è l'ignoranza sull'argomento che cerco di affrontare nel migliore dei modi.

Bisogna intervenire sulle donne, sulle famiglie e sulla scuola, che è l'interlocutore principe. Il dato del 70 per cento prima citato si riferisce non ad una prevalenza della popolazione generale ma all'esordio della malattia prima dei vent'anni mentre quello del 38 per cento si riferisce al periodo prima dei 15 anni. Non si tratta di un dato di prevalenza, in quanto i dati della dottoressa Pellegrini e del dottor Parazzini sono sovrapponibili a quelli internazionali. L'esordio precoce è più frequente di quanto si possa pensare; si arriva ad una diagnosi in realtà dopo dieci anni di storia carsica della malattia e ci riferiamo a donne la cui età è compresa tra i 25 e i 35 anni. In quei dieci anni di storia carsica la donna presenta aderenze, infertilità e, nel 38 per cento, soprattutto dolore. Vi sono anche forme più aggressive nel setto rettovaginale che pone problemi di una certa rilevanza di localizzazione chirurgica.

Quanto all'aspetto psicologico. Purtroppo separiamo la mente dal corpo. La grande sfida che abbiamo oggi di fronte è superare una medicina senza anima, che non va a guardare il vissuto e le emozioni associate alla malattia, e una psicologia senza corpo, che non guarda la neurobiologia che sottende la psiche.

Per considerare qualsiasi tipo di dolore devo aprire una parentesi. Si pensa che il dolore sia un sintomo ancillare della patologia principale e non lo si considera un protagonista della malattia di per sé, quindi meritevole di attenzione. Nel momento in cui si ha il dolore, il cervello è invaso dai suoi segnali, tant'è vero che gli antiepilettici funzionano molto bene. Il dolore divora energia vitale e porta la persona ad una depressione neurobiologica e non psichica; ciò è tanto vero che la donna che si sottopone a una terapia con antidepressivi che agiscono anche sulle vie somatiche sta meglio anche nella percezione del dolore, nel senso che si riduce la sua sensibilità algica.

Vi sono studi sia nazionali che internazionali. L'ultimo è stato pubblicato sulla rivista, tra l'altro molto rispettata, «Fertility and sterility» da un gruppo di Genova sulla sterilità.

In merito agli studi sul cambiamento della soglia del dolore di cui mi occupo molto, un'università americana ha dimostrato che, quando una donna ha un dolore cronico (o pelvico o sessuale o vestibolare), ha un abbassamento della soglia centrale del dolore oltre ad un aumento della produzione periferica dei segnali del dolore stesso. Sono questi elementi nuovi posto che, una volta, si suoleva dire che la donna «a furia di avere male si lamenta di tutto». In realtà, è stata ora dimostrata istologicamente – parlo del mio campo, il vestibolo – la proliferazione di dieci volte delle terminazioni nervose del dolore, per la produzione dei fattori di proliferazione delle fibre nervose del dolore prodotte dal mastocita attivato nell'infiammazione cronica.

Nell'endometriosi si ha un'infiammazione cronica. Quindi, uno dei compiti (questo naturalmente ha carattere più scientifico) è riconoscere quei denominatori comuni che sottendono al dolore, anche al fine di avere atteggiamenti condivisi in specialità diverse e quindi, in positivo, andare dalla comorbilità al cotrattamento. Se con un antidepressivo si riducono i sintomi somatici, non solo si migliora il tono dell'umore ma si riduce anche la percezione del dolore, in quanto l'intestino è pieno di recettori per la serotonina.

Quindi, se s'interviene intrecciando una psiche fondata sul corpo ed un corpo quale territorio dell'inconscio – come è giusto dire –, si può allora fare una medicina integrata e specialistica, capace di dialogare con gli altri sistemi. Si possono, quindi, compiere grandi passi in avanti dal punto di vista, sia educativo sui medici e sulla popolazione, sia dei costi, riducendo quelli quantizzabili di sanità e quelli non quantizzabili, al pari importanti, come la sofferenza personale e familiare.

PARAZZINI. Intervengo solo per chiarire alcuni aspetti quantitativi.

A mio giudizio, si può stimare sulla base delle considerazioni svolte che la percentuale delle donne aventi la malattia in età fertile si aggira attorno al 5 per cento della popolazione italiana, che non è molto differente dalle altre popolazioni, con le quali, le stime sono comparabili. Di questo 5 per cento della popolazione in età fertile, ossia di età compresa tra i 15 e i 45 anni, almeno due terzi ha un'endometriosi che non creerà mai problemi dal punto di vista clinico. In poche parole, si tratta di diagnosi di endometriosi occasionali: ad una donna operata per altra patologia viene identificata un'endometriosi, che non le provoca però alcun problema clinico. Bisogna pensare che circa il 3 per cento presenta questo tipo di patologia con rilevanti conseguenze dal punto di vista del dolore e della infertilità.

Occorre però rilevare un altro aspetto. Quando si parla di endometriosi, ci si riferisce ad essa come condizione ma non in tutti i casi si hanno conseguenze cliniche causate dalla presenza dell'endometriosi stessa. A mio parere, va tenuto presente anche il problema diagnostico.

Se da un certo punto di vista è chiaro che l'anticipo diagnostico può assumere un suo significato (magari non di trattamento perché l'approccio terapeutico è simile alla dismenorrea senza diagnosi), bisogna però considerare anche che un'aggressività diagnostica può portare ad una diagnosi di endometriosi in quadri, che potrebbe non avere mai una conseguenza clinica. Quindi, anche dal punto di vista dell'educazione e della diffusione dell'informazione, si deve tenere presente il duplice aspetto del fatto di arrivare presto ad una diagnosi, diagnosi che non deve far venire l'idea ad una paziente di avere una patologia che non le provocherà alcuna conseguenza nella sua vita sia riproduttiva che di relazione.

* PRESIDENTE. Intervengo non come Presidente della Commissione sanità ma come ginecologo, a prescindere dai dati forse non particolarmente precisi, la senatrice Bianconi ha evidenziato il problema basilare dell'indagine conoscitiva che stiamo svolgendo, che è davvero importante e che è stato, peraltro, evidenziato in tutte le considerazioni egregiamente svolte dai nostri ospiti.

Anch'io come la senatrice Bianconi devo rilevare che i dati epidemiologici italiani sono più scarni rispetto a quelli europei. Sappiamo che c'è una massa elevata di donne il cui problema è il dolore che determina una serie di coproblemi accessori non sempre dovuti all'endometriosi, ma che comunque investono un vasto strato di popolazione. D'altra parte, vi sono donne che maturano l'endometriosi vera fino alle estreme conseguenze cliniche che - riconosco e condivido - non sono molte ma sono devastanti nei loro effetti terminali, visto il tempo trascorso per la formulazione della diagnosi; vi sono invece persone che non matureranno mai la malattia. Il problema è duplice. Da un lato questo coacervo di dolore iniziale genera un danno rilevatissimo in termini economici, stando ai dati relativi al mondo del lavoro. Dall'altro, vi è il danno non rilevato, legato ad un possibile anticipo diagnostico che non dev'essere nei termini di *overtreatment* (in caso contrario si continueranno ad inseguire le situazioni che non danno mai dolore) ma deve essere trattato con efficientissimi sistemi organizzativi di secondo livello che, pur presenti altrove, non esistono nel nostro Paese. Mi riferisco alla concentrazione e al registro dei casi, all'addestramento del personale, alla possibilità di disporre di strumenti diagnostici eccezionali come, ad esempio, la nuova robotistica che abbiamo visto a Strasburgo.

In secondo luogo, la medicina pubblica cosa può fare sul sintomo dolore che tanto coinvolge? A questo punto si apre uno scenario rispetto al quale anche noi abbiamo qualche idea, molte ne avete suggerite voi. Dottor Parazzini, mi scusi se mi permetto, ma la sua risposta è stata perfetta dal punto di vista della scienza epidemiologica. In realtà, credo che la senatrice Bianconi abbia posto il problema in questi termini; quindi, la sua domanda era da leggersi diversamente.

* PARAZZINI. Comunque, il 3 per cento della popolazione non è poco, bisogna solo intendersi.

* *PORPORA*. Signor Presidente, condivido quanto precedentemente detto. A mio avviso, emerge un problema importante. Non è solo un discorso di ginecologo e famiglia bensì di ginecologo e di altri medici. Quando parlo della necessità di un ambulatorio del dolore pelvico è perché la donna non è solamente una paziente con endometriosi o con cisti o con colon irritabile. A volte succede che altri specialisti non indaghino neppure su alcuni disturbi che considerano esclusivamente ginecologici, come la dismenorrea o la dispareunia, che sono frequentissimi, ad esempio, in pazienti con il colon irritabile. In tal senso credo sia molto importante il ruolo dei consultori, nei quali — e non solo nelle strutture universitarie — dovrebbe essere presente un ambulatorio del dolore pelvico che affronti in maniera più ampia il problema. Per il resto, condivido quanto affermato dai colleghi precedentemente.

BOLDI (LP). A conferma di quanto si diceva adesso, negli incontri avuti a Bruxelles e a Strasburgo è emerso che per la pelvi non ha più senso la suddivisione in tante specialità. È stata paventata la necessità di un professionista che possa trattare tutto quello che riguarda il dolore pelvico arrivando sino alla chirurgia pelvica sia essa intestinale, uterina o altro. Perlomeno, questo è l'orientamento che si è percepito nelle parole pronunciate dal professor Koninckx dell'Università Cattolica di Lovanio, in Belgio, nel corso del nostro incontro.

* *PRESIDENTE*. Sostanzialmente, anziché avere in associazione professionale il chirurgo, l'urologo e altri specialisti, viste le dimensioni di questo campo, si è pensato di fare una «specialità pelvi». La collega Boldi è medico; devo però rilevare che la concezione di certe problematiche che attengono al nostro campo di intervento, la ginecologia, nasce da esperienze formative diverse. Non a caso, idee magari giustificate all'estero, a seguito di alcuni passi burocratici da noi già fatti sono meno applicabili. In Belgio, ad esempio, esiste da sempre la differenza tra ostetricia e uroginecologia: il loro ginecologo è anche urologo, criterio che non trova applicazione nel nostro Paese.

* *GRAZIOTTIN*. Vi sono però realtà che, di fatto, già mettono in pratica questo principio. Nel mio Centro, ad esempio, ci occupiamo di dolore pelvico; c'è un colonproctologo che lavora tanto, perché la comorbilità tra dolore-rapporti, non solo dolore profondo ma anche superficiale, e ipertonò dell'elevatore è enorme e la comorbilità tra dolore, rapporti e cistiti recidivanti è del 61 per cento. La comorbilità in generale quando c'è un'incontinenza da urgenza e dolore-rapporti è del 40 per cento. Studi americani danno una *dot ratio* di 7,60, quindi la comorbilità è fondamentale.

In Italia ci sono gruppi che pur pubblicizzando tali sinergie, hanno il colonproctologo, l'urologo e il ginecologo. Nel mio gruppo, oltre alle tre figure indicate, ci sono anche lo psichiatra, due psicoterapeuti e un dermatologo, proprio perché vi sono queste patologie condivise che riconoscono

denominatori comuni. Quindi, quanto da lei rilevato è assolutamente vero e sono d'accordo con lei.

A differenza della professoressa Porpora non vedo il consultorio come sede di primo livello per il dolore pelvico cronico che necessita invece di un'esperienza e di una competenza approfondita, come in genere nelle comorbidità. A mio giudizio, bisogna sensibilizzare i consultoriali sulle diagnosi e avere poi, in ospedale o nelle università, centri multidisciplinari dove ognuno porta la propria competenza, ma ha una formazione che gli consente di riconoscere ed inviare correttamente le pazienti al coloproctologo e all'urologo.

A questo punto si riaffaccia il problema costi. Con una riabilitazione del pavimento pelvico in ipertono si correggono la cistite, il dolore-rapporti e la stipsi mediante un solo intervento fisioterapico, che ha costi estremamente contenuti rispetto a quelli di lungo termine. Quindi, si al riconoscimento multidisciplinare di una fisiopatologia comune; è un ritorno a una visione sistemica fisiopatologica ma non olistica in modo superficiale, quindi, interdisciplinarietà come arricchimento, però, di secondo livello.

* *PORPORA*. Ringrazio la collega perché evidentemente non sono stata chiara. Non credo che nei consultori vi possano essere centri di eccellenza; sicuramente però lo *screening* viene dai consultori; pertanto, in mancanza di un'adeguata informazione sono chiaramente nell'impossibilità di mandare le pazienti. Ho lavorato in Belgio, a Bruxelles, e conosco molto bene la realtà di Lovanio dove esiste un'impostazione, a mio giudizio, molto chirurgica. Non c'è però bisogno solo di questo: l'ambulatorio o la clinica del dolore pelvico deve essere multidisciplinare; non deve esserci un unico specialista che fa tutto, trattandosi di una patologia che presenta aspetti diversi che devono essere affrontati da più specialisti con competenze differenti.

* *PRESIDENTE*. Ringrazio tutti per l'arricchimento portato alle nostre conoscenze e per l'utilità che ne conseguirà per la nostra indagine conoscitiva. Mi sono permesso di consegnarvi i volumi dell'ultima indagine conoscitiva svolta da questa Commissione a dimostrazione di come sia suo intendimento operare.

Dichiaro conclusa l'audizione e rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva in titolo ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 15,55.

Intervengono la professoressa Jole Baldaro Verde, presidente del Centro interdisciplinare per la ricerca e la formazione in sessuologia e della Federazione italiana di sessuologia scientifica di Genova ed il professor Giorgio Vittori, direttore dell'unità operativa complessa della Divisione di ginecologia dell'Ospedale San Carlo di Nancy di Roma, nonché rappresentante della Società italiana ginecologia e ostetricia (SIGO).

I lavori hanno inizio alle ore 14,40.

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione di persone esperte su tematiche attinenti alla materia in esame

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva sull'endometriosi come malattia sociale, sospesa nella seduta del 28 settembre scorso.

È oggi in programma l'audizione della professoressa Jole Baldaro Verde, presidente del Centro interdisciplinare per la ricerca e la formazione in sessuologia e della Federazione italiana di sessuologia scientifica di Genova, e del professor Giorgio Vittori, direttore dell'unità operativa complessa della Divisione di ginecologia dell'Ospedale San Carlo di Nancy di Roma, nonché rappresentante della Società italiana ginecologia e ostetricia.

Ringrazio i nostri ospiti per avere accolto il nostro invito e cedo subito la parola alla professoressa Baldaro Verde.

* **BALDARO VERDE.** Come medico sessuologo m'interessa comprendere il significato odierno del rapporto sessuale nella coppia.

Oggi la sessualità umana è considerata culturale e, in quanto tale, non è più finalizzata solo alla procreazione ma alla qualità della relazione. Come è noto la rivoluzione culturale, che ha visto il suo apice nel mitico '68 ha modificato completamente il significato della sessualità all'interno della coppia che deve poter godere di un rapporto sessuale «erotico», vale a dire che il piacere dovrebbe essere creativo e soprattutto condiviso.

In passato molto spesso la donna subiva un matrimonio concordato tra famiglie e dove il suo consenso non era richiesto. Il primo rapporto sessuale, di conseguenza poteva diventare addirittura uno «stupro».

Anche se nell'ultimo secolo è stato prima permesso, poi favorito, il matrimonio basato sull'amore, l'influenza della cultura cattolica non ha di molto cambiato il rapporto coniugale.

Alla donna veniva insegnato che era suo ruolo e compito accettare il rapporto sessuale come «dovere coniugale», tutte le volte che il marito lo richiedeva e questo anche quando era doloroso.

Non sempre queste donne desideravano avere figli perché provviste di «istinto materno», li facevano perché una donna veniva considerata degna di questo nome solo se era stata scelta come moglie e diventava, più volte madre.

Dal punto di vista psicologico, partendo dagli studi dei coniugi Harlow, ho denominato queste donne le madri di fil di ferro. Si curavano materialmente dei figli, ma non avendoli desiderati, non li «accettavano» con amore. Il tipo di cure materne la figura incidono sulla sessualità del figlio, sia maschio che femmina. La dispaurenia non veniva quindi nemmeno presa in considerazione come «disturbo sessuale» da un mondo medico che riteneva solo la sterilità femminile problema da affrontare!

E veniamo ad oggi. Mi è stata inviata da una collega ginecologa una donna affetta da dispaurenia che da sei anni ne sopportava le conseguenze e, non riuscendo più a tollerare la situazione, era in procinto di lasciare il marito. Questo le provocava gravi crisi di ansia anche perché la famiglia di lei non avrebbe mai accettato questa decisione. D'altra parte, anche il marito, nonostante due figli molto amati da entrambi, nonostante la sua fede cattolica contraria quindi al divorzio, sentendosi vissuto come aggressore dimostra difficoltà ad accettare i continui rifiuti della moglie al rapporto sessuale e a rinunziarvi.

Nei casi di dispaurenia, il rapporto intimo, che dovrebbe rappresentare lo scambio dei doni più preziosi quali il piacere, la complicità, l'intimità, si trasforma in un momento di aggressione dell'uomo verso la donna dove il dolore diventa un vissuto di «pericolo» minando l'intesa della coppia.

Le due persone di cui parlavo avevano forti valori e interessi comuni nonché, come detto, due figli. Lei, nonostante il disturbo, presente fin al primo rapporto e sempre presente nell'arco dei sei anni di matrimonio, ha voluto il secondo figlio proprio nella speranza che la situazione migliorasse. A mio sommesso avviso non si deve mai decidere di avere figli solo nella speranza di riuscire a porre rimedio alle difficoltà insorte nella coppia. Nel caso specifico, la donna voleva lasciare il marito già dopo il primo figlio, ma non lo ha fatto non sentendosene pronta per motivi culturali (vivono in un piccolo paese dove la condizione di donna divorziata non è facile), familiari e religiosi.

Il secondo figlio ha solo peggiorato la situazione, la dispaurenia è sempre presente e il dolore nel rapporto sessuale rappresenta una patologia poco conosciuta dalle donne e non da tutti i ginecologi oltre che scarsamente diffusa dai *media*.

Più volte mi sono chiesta perché in un programma come «Elisir», condotto dal professor Mirabella, non si potesse dedicare una puntata a tutti i disturbi sessuali maschili e femminili di cui generalmente si discute solo tra amiche e, per cultura e per vergogna, raramente anche con il medico. Una volta questi fenomeni non si conoscevano e dei rapporti sessuali

non si parlava. Ancora oggi tuttavia, le ragazze che vivono nei piccoli paesi non parlano con le proprie madri delle ragioni dei dissidi determinatisi con i propri compagni, soprattutto se afferenti a problematiche attinenti al rapporto sessuale.

Non si riesce ad addivenire a una soluzione, sino a che non s'incontra un ginecologo informato il quale, a fronte di un'anamnesi da cui emerge il dolore nel rapporto sessuale, sollecita l'intervento di un sessuologo. In tal senso va però rilevato che tra i sessuologi medici e i sessuologi psicologi esistono delle differenze e che quasi sempre questi ultimi tendono ad interpretare il dolore come un problema relazionale della coppia. Da un certo punto di vista, tale problema realmente esiste. Il dolore infatti evoca un'aggressività del maschile verso il femminile e provoca il rifiuto di quest'ultima al rapporto. Di contro, come tutti d'altronde, l'uomo vive malissimo tale rifiuto. Di qui la progressiva rottura della coppia.

Da ciò si evince che si tratta di una patologia che si situa «a monte» del disturbo e che deve essere affrontata in termini prima medici e poi anche psicologici. Si tratta cioè di un'endometriosi. Il sessuologo dovrebbe sempre verificare insieme a un ginecologo la correttezza della diagnosi e viceversa.

Nei casi in cui si è affetti per un lungo periodo da dispareunia il rapporto di coppia si altera anche dal punto di vista della comunicazione e della relazione; di conseguenza, l'intervento dello psicologo è quanto mai indispensabile.

* *VITTORI*. Signor Presidente, signori membri della Commissione, buongiorno e grazie per avermi invitato a partecipare a quest'audizione. Peraltro, mi sento doppiamente onorato in quanto invitato personalmente e delegato da tutti i ginecologi italiani che sono circa 10.000.

La professoressa Baldaro Verde ha trattato aspetti assolutamente fondamentali, come l'effetto dell'endometriosi sul rapporto di coppia mediato da dispareunia.

In primo luogo, vorrei dare un'idea su questa complessissima patologia che necessita di due tipologie di intervento. È in primo luogo necessario il parere generale del ginecologo ma è altrettanto importante l'atteggiamento diagnostico del Sistema sanitario nazionale che, ove modificabile, potrebbe migliorare in maniera significativa l'andamento di tale malattia.

In poche parole, l'endometriosi deve essere affrontata dal ginecologo ed essere oggetto di pronuncia anche da parte dei rappresentanti del Sistema sanitario nazionale; le pazienti devono avere modo di vedersi rappresentate e i contenitori nazionali di informazione debbono poterla riconoscere. Per questo motivo, l'informazione deve iniziare molto precocemente.

Considerato che intorno ai 15 anni una fanciulla ha le componenti fisiche sia dell'essere donna sia dell'essere adolescente, riteniamo che essa rappresenti il bersaglio ideale di una campagna di informazione, che non sia dedicata all'endometriosi (perché si potrebbe dare adito a preoccupa-

zioni inutili per le nostre figlie e nipoti) ma che faccia parte di un'informazione più generale sulla sessualità femminile. Nell'ambito di tale campagna, si potrebbe veicolare l'informazione relativa all'endometriosi, in modo da colmare questo scotoma, questo buco nero, questa mancanza di informazioni che è sociale, avendo definito tale patologia malattia di interesse sociale.

Mancando informazione nella scuola, nelle nostre madri, nelle nostre compagne e, di conseguenza, nella generazione dei nostri figli, un sintomo comune, che siamo abituati a considerare normale, quale il dolore durante la mestruazione, non è percepito nella sua accezione più corretta. Il dolore mestruale può essere un sintomo normale ma potrebbe anche essere la prima manifestazione di una malattia che, se trascurata, può esitare negli aspetti patologici più conclamati.

Da un punto di vista pratico, il nostro sistema sanitario è abituato a vedere ragazze di 22-23 anni con una cisti endometriosa di cinque o sei centimetri. Ciò significa che la cisti ha cominciato a crescere quando la paziente aveva 15 anni e magari lamentava alla mamma un particolare dolore mestruale, generando vergogna da parte della figlia, costretta a letto, rannicchiata nel dolore per qualche giorno, e da parte della mamma che, in mancanza di strumenti, era incapace di dare una spiegazione adeguata.

Identica è la posizione del ginecologo che, nella migliore delle ipotesi, nel suo percorso formativo, può acquisire un'informazione specifica durante la specializzazione *post* universitaria. Ciò non di meno, essendo docente di una scuola di specializzazione, posso assicurare che i neospecializzandi non ricevono un'informazione adeguata.

Da questo punto di vista il sistema formativo presenta una lacuna, una carenza, un buco nero che deriva probabilmente da un atteggiamento culturale tipico dei Paesi sviluppati, dove è difficile parlare del proprio dolore e di una malattia paragonabile all'impotenza maschile perché causa difficoltà nei rapporti e nel concepimento, oltre a richiedere cure assolutamente straordinarie da parte del sistema sanitario nazionale.

In Europa il tempo medio che intercorre tra l'insorgenza della malattia e la diagnosi è di circa 8 anni e mezzo. Prima di arrivare alla diagnosi la paziente ha in media sette incontri o contatti con il sistema sanitario nazionale. Ciò significa che sette medici sbagliano nell'indirizzare la paziente o nel valutare la malattia. Ci si rivolge all'ortopedico e al chiropratico per il dolore alla schiena e si va dall'ostetrica o dal ginecologo che sbagliano diagnosi.

* *BALDARO VERDE*. Si va anche dallo psicologo.

* *VITTORI*. E dallo psichiatra trattandosi di malattia che determina depressione.

* *BALDARO VERDE*. Lo psicologo spesso pensa che la ragazza rifiuti la propria identità sessuale e che i forti dolori mestruali siano la conseguenza di un cattivo rapporto con la madre, alla quale ancor oggi, sulla

INDICE

Audizione di persone esperte su tematiche attinenti alla materia in esame

PRESIDENTE	Pag. 93, 99, 101	* BALDARO VERDE	Pag. 93, 96, 99
* BIANCONI (FI)	99	* VITTORI	95, 96, 97 e <i>passim</i>

N.B. Gli interventi contrassegnati con l'asterisco sono stati rivisti dall'oratore.

Sigle dei Gruppi parlamentari: Alleanza Nazionale: AN; Democratici di Sinistra-l'Ulivo: DS-U; Forza Italia: FI; Lega Padana: LP; Margherita-DL-l'Ulivo: Mar-DL-U; Per le Autonomie: Aut; Unione Democratica e di Centro: UDC; Verdi-l'Unione: Verdi-Un; Misto: Misto; Misto-il Cantiere: Misto-Cant; Misto-Comunisti Italiani: Misto-Com; Misto-Democrazia Cristiana per le Autonomie: Misto-DC-Aut; Misto-Italia dei Valori: Misto-IdV; Misto-La Casa delle Libertà: Misto-CdL; Misto-Lega per l'Autonomia lombarda: Misto-LAL; Misto-MIS (Movimento Idea Sociale): Misto-MIS; Misto-Nuovo PSI: Misto-NPSI; Misto-Partito Repubblicano Italiano: Misto-PRI; Misto-Rifondazione Comunista: Misto-RC; Misto-Socialisti democratici Italiani-Unità Socialista: Misto-SDI-US; Misto Popolari-Udeur: Misto-Pop-Udeur.

SENATO DELLA REPUBBLICA

XIV LEGISLATURA

12^a COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

Seduta n. 292

INDAGINE CONOSCITIVA
SUL FENOMENO DELL'ENDOMETRIOSI
COME MALATTIA SOCIALE

6° Resoconto stenografico

SEDUTA DI MERCOLEDÌ 5 OTTOBRE 2005

Presidenza del vice presidente MASCIONI

sessualità, ci si rivolge con vergogna; a volte è argomento di cui non si parla neppure fra amiche.

* *VITTORI*. Non solo, la paziente affetta da endometriosi viene spesso etichettata come isterica e trattata come tale.

Se si confronta l'immagine in diapositiva dell'anatomia normale di una donna con quella dell'anatomia di una donna affetta da endometriosi si possono vedere i tralci fibrosi che sono le aderenze generate dalla malattia, che tende ad autoriprodursi. Non è però questa la sede per dilungarsi sull'eziologia. Quanto raffigurato è solo un *flash* volto a testimoniare come una ragazza affetta da endometriosi sia realmente diversa e debba essere osservata precocemente con occhi diversi.

Il primo momento di un'indagine diagnostica endoscopica si chiama laparoscopia: attraverso un piccolo foro praticato solitamente nell'ombelico si introduce all'interno del corpo una sonda ottica che permette di visualizzare tutto l'apparato addominale e, segnatamente, quello genitale. In tal modo si può constatare la differenza tra un utero normale, che presenta una bella superficie e sembra quasi un bel viso, e un utero malato che sembra invece un volto butterato completamente rovinato. Si distinguono appena le tube e gli ovari che sono completamente avvolti dal tessuto fibroso. Pensare che l'apparato genitale funzioni normalmente in queste condizioni è un miraggio. Certamente, la paziente ha la possibilità di concepire anche spontaneamente, ma la sua capacità fertile si aggira attorno al 50 per cento; ciò comporta che dovrà poi affrontare tutte le problematiche afferenti alla fecondazione assistita.

In Europa, vista la diffusione di circa il 10 per cento, le spese sostenute per il congedo per malattia sono stimate in oltre 22 miliardi di euro. Per il 2005, si prevedono addirittura 30 miliardi di euro per congedi per endometriosi. Poco si sa a proposito del rimborso diagnostico, terapeutico e così via.

Passo velocemente alle richieste che le società di ginecologia desidererebbero venissero prese in considerazione. Osserviamo il tipico percorso di una paziente affetta da endometriosi. Il 38 per cento di queste ragazze ha il primo episodio doloroso a 15 anni; il 60 per cento pensava fossero sintomi normali non endometriosi; il 21 per cento dei medici ha escluso l'endometriosi. Dall'insorgenza della malattia alla diagnosi passano circa 10 anni; 4,6 prima di arrivare al medico (vista la resistenza dell'ambito sociale in cui si vive), altri 4 anni e mezzo abbondanti prima di arrivare alla diagnosi, che poi non è corretta in una rilevante percentuale. Si tratta di dati forniti dall'Associazione americana di endometriosi. Nel 24 per cento dei casi l'endometriosi è stata diagnosticata come sindrome del colon irritabile, quindi come malattia ben diversa; nel 9 per cento dei casi, si è pensato a cause di tipo psicologico. Nel 10 per cento dei casi, queste ragazze sono etichettate come isteriche. Sinceramente, se si trattasse di mia figlia, mi arrabbierei molto se fosse considerata isterica e avesse invece l'endometriosi. Il 35 per cento non è stato informato sulla reale gra-

vità della malattia e il 23 per cento sui problemi di infertilità, altro aspetto importante prima menzionato dalla professoressa Baldaro Verde.

In realtà, la problematica dell'endometriosi è di notevole gravità: generalmente l'uomo che viene informato che la moglie ha l'endometriosi la lascia in una percentuale molto elevata di casi; è molto difficile che assuma un atteggiamento pragmatico e comprensivo nei confronti di una patologia del genere.

Stante il tempo limitato per la mia esposizione, mi soffermerò solo su alcune delle innumerevoli diapositive contenute nella documentazione che consegno agli atti della Commissione. Lo scorso giugno si è tenuto un convegno intitolato «Endometriosi, malattia di interesse sociale», al quale abbiamo invitato tutte le figure che si occupano di tale patologia, quindi Sistema sanitario nazionale, pazienti, società dei consumatori, tribunale dei diritti del malato, politici, giornalisti, oltre che chiaramente ginecologi e medici in formazione, cioè specializzandi che, peraltro, erano presenti in gran numero. Questa è forse la malattia che più sfida il ginecologo perché richiede una grandissima conoscenza della biologia. Il contesto sociale è differente nel tempo quindi va adattato all'atteggiamento diagnostico e terapeutico in funzione delle risorse e dei desideri del paziente; le tecnologie e le tecniche sono importanti.

Vengo dunque all'ultimo aspetto che vorrei trattare in quest'audizione. Ho un *compact disc*, che consegnerò al segretario della Commissione, che contiene circa 400 diapositive frutto dell'esperienza dei più grandi scienziati italiani che si occupano di endometriosi.

Vorrei solo soffermarmi sulla situazione del medico e sulla sollecitazione di una particolare attenzione sul sistema di rimborso dei DRG. Da una tabella elaborata dal Ministero della sanità, in particolare dal dottor Falcitelli, direttore della programmazione precedente, si desume che, in realtà, il DRG in cui cade l'endometriosi è nella maggior parte dei casi il 359, vale a dire «malattia dell'apparato genitale femminile non maligna senza complicazioni». Il rimborso attuale è di circa 2.500 euro per prestazione. Tenendo presente che l'80 per cento di questo DRG è destinato al rimborso delle spese fisse (pagamento dei medici e del personale alberghiero e infermieristico), la prestazione si offre con il restante 20 per cento. Faccio inoltre presente che nella Regione Lazio questo DRG è stato abbattuto del 20 per cento, per cui le donne affette da tale patologia non hanno la possibilità di essere trattate in maniera adeguata. Quest'aspetto è molto importante.

A ciò si aggiungono la situazione del medico e tutta la problematica delle assicurazioni che ben conoscete. Ciò posto, le richieste della Società italiana di ginecologia e ostetricia, e mie in particolare come *past president* della Società italiana d'endoscopia ginecologica, che per tradizione tratta questo tipo di patologia, sono le seguenti: istituire un percorso specifico per la paziente affetta da endometriosi; rivalutare i DRG ostetrico-ginecologici che si occupano dell'endometriosi; considerare l'endometriosi, per tutte le premesse precedentemente accennate, una malattia d'interesse sociale; prevedere specifici percorsi diagnostico-terapeutici. Ri-

corro a una terminologia a metà strada tra il gergo tecnico e quello istituzionale.

* **BIANCONI (FI)**. Signor Presidente, anzitutto ringrazio gli auditi per le relazioni svolte. I dati illustrati sono confortanti, essendo analoghi a quelli sinora raccolti nel corso delle nostre audizioni. Per tale ragione sono molto contenta che questa Commissione abbia posto l'accento sull'endometriosi al fine di considerarla una malattia sociale.

Vi è però un interrogativo al quale non riesco a dare una risposta plausibile. Sapendo dell'esistenza di una possibile percentuale di donne sofferenti non isteriche né matte tanto meno affette da patologie tumorali, come mai ai medici che visitano queste pazienti non sorge il dubbio che siano malate di endometriosi? Dai racconti sinora ascoltati emerge come tale patologia sia considerata rarissima e assolutamente sconosciuta. In presenza però di diapositive come quelle che ci sono state oggi illustrate viene spontaneo esclamare che si è completamente sbagliati. È mai possibile che in nessun medico di medicina generale (non mi riferisco al pediatra) o ginecologo sorga il dubbio della presenza di una patologia del genere? Se tale dubbio emergesse probabilmente la media di nove anni di ritardo nella diagnosi si potrebbe abbassare a sei anni, possibilmente anche con qualche intervento in meno rispetto a quelli cui sono normalmente sottoposte le donne affette da tale malattia. Del resto, come rilevava il professor Vittori, si tratta di un problema culturale e di formazione.

PRESIDENTE. Vorrei anch'io aggiungere una considerazione. Affrontiamo l'argomento in discussione perché ci preoccupiamo degli effetti sociali che questa grave patologia produce. Scorrendo velocemente la relazione, mi ha però colpito il dato finanziario che indica miliardi di euro perduti per ritardata diagnosi. Gradirei qualche delucidazione in più sul punto.

* **BALDARO VERDE**. Signor Presidente, questa situazione è frutto di una lunghissima storia. Per i ginecologi, soprattutto se anziani, il piacere e la sessualità della donna non hanno fatto parte della loro formazione. Sono medico e ho studiato tanti anni fa quando la ginecologia, per quanto riguardava la sessualità, era dedicata ai soli problemi della sterilità della gestazione e del parto.

Negli ultimi cinquant'anni è stato compiuto un grande balzo culturale non da tutti accettato e le cose sono cambiate anche nella facoltà di medicina.

Nelle scuole, tuttavia, non è ancora prevista l'educazione sessuale; non si può, né si riesce a parlare di alcuni argomenti senza finire al litigio. La vergogna legata alle mestruazioni (un periodo di «impurità») rappresenta per le donne ancora un triste bagaglio. Insegno nella scuola di specializzazione in ginecologia e la vergogna legata alle mestruazioni rappresenta per le donne ancora un triste bagaglio.

Insegno nella scuola di specializzazione di ginecologia di Pisa e mi rendo conto che tre lezioni di sessuologia servono a poco, dovrebbero essere in un numero equivalente ad un intero anno accademico. È necessario un cambiamento di mentalità.

Il medico, e non solo il ginecologo, dovrebbe iniziare a pensare all'identità sessuale come parte integrante della personalità umana e all'atto sessuale come legato al piacere (che ancora, per molti, rappresenta un peccato quasi mortale) piuttosto che al dolore, come purtroppo accadeva in passato.

In questo senso la sessuologia dovrebbe far parte integrante dello studio nella facoltà di medicina.

VITTORI. La ringrazio per la domanda che è affascinante. Ho una quantità infinita di materiale da mostrare che alleggerirò alla documentazione che consegnerò agli atti della Commissione. Nel CD che consegnerò sono contenute circa 500 pagine realizzate da studiosi italiani, tra i migliori esperti del mondo sull'endometriosi. Senatrice Bianconi, Presidente, i ritardi nelle diagnosi e i costi misconosciuti legati alle indagini dipendono da molti fattori. Innanzi tutto, ricordo che solo nel 1951 la mortalità materna era pari a 300 per 100.000 persone. Questi sono i dati relativi al periodo in cui il Servizio sanitario nazionale ha iniziato ad operare prepotentemente, modificando la realtà di allora. Nel sud esistono Paesi, non tanto distanti da qui (mi riferisco al viterbese) in cui si nasceva o si moriva a casa quando, in realtà, un tessuto già esisteva; questo, evidentemente, influenza le statistiche.

Nei 15 anni successivi al boom degli anni '50-'60, legati al concepimento piuttosto precoce - e, forse, più fisiologico - attestato intorno ai 25-30 anni, la gravidanza è stata posposta in modo diverso rispetto al passato. Gli anticoncezionali in quanto tali, ad esempio, non esistevano fino a questo secolo; si utilizzavano vari sistemi anticoncezionali, ma fondamentalmente le donne vivevano meno e concepivano prima. Tutto ciò ha slantizzato questo tipo di malattia.

Senatrice Bianconi, faccio il chirurgo pelvico della donna dalla mattina alla sera; vengo dalla sala operatoria. Come ben sa il presidente Tomassini, la necessità di affrontare questo problema è nata proprio in virtù del fatto che si tratta di una realtà troppo pesante per essere affrontata e risolta dal solo ginecologo.

Cosa s'intende per sinergia istituzionale? In una delle slides contenute all'interno del CD che consegnerò alla Commissione, sono riportati alcuni dati rilevati negli Stati Uniti dai quali risulta evidente che nel 1994 l'età media della diagnosi era di 32 anni. In meno di 10 anni, fornendo una maggiore informazione, tale indicatore si è spostato di sei anni. È davvero straordinario il risultato conseguito dagli americani, pragmatici come al solito; risultato che naturalmente presenta luci ed ombre ma si basa su una maggiore e più precoce informazione dell'adolescente rispetto all'endometriosi. Ciò genera, a propria volta un sistema d'informazione basato sul gioco dell'offerta-richiesta. In altri termini, se l'adoles-

scente chiede al ginecologo informazioni a proposito dell'endometriosi, tutto il sistema si sposta di sei anni avanti. Ciò è dovuto ad una consapevolezza maggiore, ad un mondo più libero in cui è più facile confessare di avere una malattia del genere, forse anche perché valutata da un punto di vista economico. Infatti, in un mondo dove manca la protezione sociale che esiste invece in Europa, l'assenza dal lavoro è certamente un fattore discriminante. Nella migliore delle ipotesi, la lavoratrice assente viene discriminata perché non percepisce il salario del giorno non lavorato; vi sono ancora casi in cui per ragioni di questa natura si rischia il licenziamento. Questo è un atteggiamento attivo.

Vi suggerisco di leggere la relazione che abbiamo chiesto di predisporre alla professoressa Degennaro, che è una demografa, contenuta nel già citato CD. Progettando il congresso ho chiesto alla professoressa Degennaro una valutazione del fenomeno come solo un demografo sa fare, quindi con un occhio più distaccato, e devo ammettere che, effettivamente, i dati emersi sono straordinari. Sono stati analizzati il percorso della paziente, il costo di una visita, quanto deve sopportare, quanto viene a costare una terapia. Sono dati su cui riflettere che indicano anche il costo di un atteggiamento passivo nei confronti di malattie di questo genere per il Sistema sanitario. Senatrice Bianconi, io stesso sono colto dalla sua stessa meraviglia. Nella scuola di specializzazione da me frequentata, l'endometriosi riguardava due sole pagine della mia formazione. Oggi eseguo il 50 per cento delle mie procedure su pazienti affette da endometriosi e ne eseguo 1.500 l'anno. Cresco con queste donne e ho un *pathos* particolare nei confronti della paziente che cresce con me e alla quale devo fornire sempre le risposte migliori, crescendo insieme. Non ho la bacchetta magica per riuscire a guarirle.

In conclusione, mi permetto di salutarvi lasciando a lei, signor Presidente, due copie della richiesta d'inclusione dell'endometriosi nelle malattie d'interesse sociale firmate dai presidenti di tutte le società ginecologiche italiane.

PRESIDENTE. Ringrazio i nostri ospiti per essere intervenuti. È stato un incontro davvero molto interessante di cui certamente faremo tesoro.

Dichiaro conclusa l'audizione e rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 15,25.

SENATO DELLA REPUBBLICA

XIV LEGISLATURA

12^a COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

Seduta n. 297

INDAGINE CONOSCITIVA
SUL FENOMENO DELL'ENDOMETRIOSI
COME MALATTIA SOCIALE

7° Resoconto stenografico

SEDUTA DI MARTEDÌ 18 OTTOBRE 2005

Presidenza del presidente TOMASSINI

INDICE

Audizione di persone esperte su tematiche attinenti alla materia in esame

PRESIDENTE	Pag. 105, 111, 114 e <i>passim</i>	* COCCIA	Pag. 107, 110
* BIANCONI (FI)	108, 114, 115	SBIROLI	105, 109
TATO' (AN)	114	* VEIT	111, 115
		ZUPI	106, 110

N.B. Gli interventi contrassegnati con l'asterisco sono stati rivisti dall'oratore.

Segle dei Gruppi parlamentari: Alleanza Nazionale: AN; Democratici di Sinistra-l'Ulivo: DS-U; Forza Italia: FI; Lega Padana: I.P; Margherita-DL-l'Ulivo: Mar-DL-U; Per le Autonomie: Aut; Unione Democristiana e di Centro: UDC; Verdi-l'Unione: Verdi-Un; Misto: Misto; Misto-il Cantiere: Misto-Cant; Misto-Comunisti Italiani: Misto-Com; Misto-Democrazia Cristiana per le Autonomie: Misto-DC-Aut; Misto-Italia dei Valori: Misto-IdV; Misto-La Casa delle Libertà: Misto-CdL; Misto-Lega per l'Autonomia lombarda: Misto-LAL; Misto-MIS (Movimento Idea Sociale): Misto-MIS; Misto-Nuovo PSI: Misto-NPSI; Misto-Partito Repubblicano Italiano: Misto-PRI; Misto-Rifondazione Comunista: Misto-RC; Misto-Socialisti democratici Italiani-Unità Socialista: Misto-SDI-US; Misto Popolari-Udeur: Misto-Pop-Udeur.

Intervengono il professor Carlo Sbiroli, presidente nazionale dell'Associazione ostetrici e ginecologi ospedalieri italiani (AOGOI), il dottor Enrico Zupi, presidente della Società italiana di endoscopia ginecologica (SEGI), la professoressa Maria Elisabetta Coccia, membro del Consiglio direttivo della Società italiana fertilità, sterilità e medicina della riproduzione (SIFES e MR) e la dottoressa Jacqueline Veit, presidente dell'Associazione italiana dell'endometriosi.

I lavori hanno inizio alle ore 15,35.

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione di persone esperte su tematiche attinenti alla materia in esame

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale, sospesa nella seduta del 5 ottobre 2005.

È oggi prevista l'audizione del professor Carlo Sbiroli, presidente nazionale dell'Associazione ostetrici e ginecologi ospedalieri italiani, del dottor Enrico Zupi, presidente della Società italiana di endoscopia ginecologica, della professoressa Maria Elisabetta Coccia, membro del Consiglio direttivo della Società italiana fertilità, sterilità e medicina della riproduzione e della dottoressa Jacqueline Veit, presidente dell'Associazione italiana dell'endometriosi.

Cedo, dunque, la parola al professor Sbiroli.

SBIROLI. Signor Presidente, onorevoli senatori, la questione dei DRG, in rapporto al compenso riconosciuto dallo Stato per l'endometriosi, è stata discussa da noi ginecologi ospedalieri a livello nazionale in diverse occasioni, momenti e simposi.

Va tenuto conto, innanzi tutto, che l'endometriosi fa parte del gruppo della chirurgia ginecologica, ritenuta al di sotto della mediana degli interventi chirurgici in generale e, quindi, pagata in molte regioni d'Italia all'80 per cento.

È, tuttavia, necessario tener presente che questa patologia in moltissimi casi richiede una chirurgia e centri altamente qualificati. Nel caso, infatti, in cui ci si trovi in presenza di un'endometriosi profonda localizzata, ad esempio, al di là del peritoneo (cioè, del retroperitoneo), è necessario che il chirurgo, in particolare, ma anche la struttura abbiano competenze specifiche in chirurgia pelvica e in chirurgia del cancro, perché in molti casi questa patologia si comporta come fosse un cancro, pur essendo di natura benigna. Soprattutto nelle forme che interessano la vagina o il

retto (quindi, in molti casi) è richiesta una resezione intestinale, in molti altri, ad esempio, un impianto urterale (nel caso sia interessato l'uretere), ossia un'alta specializzazione.

Ritengo, dunque, il rimborso concesso dallo Stato, il DRG riconosciuto per una patologia di questo tipo veramente incongruo. Ciò fa sì che in moltissimi centri, soprattutto non metropolitani ma periferici, di fronte a una patologia di questo tipo il ginecologo effettui esclusivamente un'indagine diagnostica, soprattutto per via laparoscopica, rinviando l'esame della specifica patologia ad altri centri, visto che all'ospedale non conviene eseguire un intervento del genere. Lo Stato, pertanto, finisce con il pagare quest'intervento il doppio.

In altre occasioni accade che la patologia non viene trattata in maniera congrua, per cui si verificano recidive o persistenza di malattie che richiedono trattamenti a breve distanza. Come accade per il cancro, credo sia necessario rivedere questa specifica parte dei DRG per renderli più congrui rispetto a ciò che attualmente accade e alle risorse disponibili.

ZUPI. Signor Presidente, onorevoli senatori, innanzi tutto vi ringrazio per l'invito. Vorrei evitare di ripetere quanto riferito dai colleghi intervenuti in merito alla patologia e alla dimensione della stessa, soprattutto per quanto riguarda i dati emersi sui quali dovremo confrontarci da un punto di vista epidemiologico.

È mia intenzione soffermarmi invece sul ruolo che le società scientifiche possono svolgere nei confronti di questo fenomeno patologico, che si è indubbiamente avvalso negli ultimi anni di una serie di procedure tecnologicamente avanzate nell'ambito sia della diagnostica sia della terapia.

La Società italiana di endoscopia ginecologica (SEGI), che oggi qui rappresento, è senz'altro una delle società maggiormente investite dai problemi legati a questa patologia. È ormai assodato che l'indagine endoscopica consente una diagnosi il più possibile vicina all'accuratezza finale fornita dall'esame istologico. Ormai, quasi sempre, laddove necessario, la terapia viene associata al momento diagnostico.

Nei confronti di tale patologia la SEGI svolge un ruolo abbastanza delicato, essendo particolarmente sensibile sia al profilo relativo ai programmi di didattica specifica volti a migliorare il livello di accuratezza diagnostica e di esperienza in ambito chirurgico, sia alla sensibilizzazione dei colleghi che non hanno invece una sufficiente conoscenza del fenomeno.

Già da qualche anno la Società è direttamente impegnata nel predisporre programmi di didattica chirurgica e diagnostica nei confronti di patologie oggi non profondamente conosciute. Questo è anche il primo punto del programma della SEGI per il prossimo biennio, durante il quale io stesso ricoprirò la carica di presidente.

Com'è stato probabilmente già rilevato dai colleghi intervenuti prima di me, è fondamentale conoscere tale malattia per non incorrere in quegli errori diagnostici e terapeutici che complicano molto il percorso della paziente affetta da tale patologia. Bisognerebbe conoscere di più l'argomento

ed occuparsi maggiormente della crescita anche dei colleghi non inseriti nelle strutture centrali in cui maggiori sono le possibilità di affrontare questa tipologia di malattia.

Per superare una delle cause dei ritardi nella diagnostica, sarebbe opportuno servirsi di centri di riferimento in ambito regionale o anche nazionale. In tal modo si eviterebbe di affrontare in prima istanza chirurgicamente - troppo spesso senza un'adeguata conoscenza del problema in ambito diagnostico e terapeutico - casi poi indiscutibilmente riproposti più volte al tavolo operatorio, rendendo la terapia chirurgica cronica mentre non potrebbe né dovrebbe esserlo.

Assai frequenti, infatti, sono i reinterventi in pazienti giovani al punto che vi sono pubblicazioni scientifiche che riferiscono addirittura di donne in età fertile in cui si sono raggiunti i 12 interventi chirurgici. Un così elevato numero di interventi non ha però alcun senso, dal momento che è noto, da un punto di vista epidemiologico, che le recidive della malattia sono in percentuale assai elevata. In proposito, ricordo soltanto che l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* ha riscontrato negli stadi più avanzati della malattia una percentuale di recidiva che può arrivare fino al 77 per cento, il che significa, grossolanamente, la quasi certezza di una recidiva negli stadi più avanzati.

Pertanto, è o per lo meno dovrebbe essere compito delle società scientifiche - che dovrebbero essere meglio supportate in tal senso - curare maggiormente la conoscenza della malattia in ambito sia diagnostico che terapeutico. La Società italiana di endoscopia ginecologica si propone di fare questo e spero di poter dare personalmente un mio contributo in questa direzione.

* *COCCIA*. Signor Presidente, onorevoli senatori, intervengo questa sera esclusivamente quale portavoce della Società del cui consiglio direttivo sono membro e per la quale ho contribuito anche in passato a definire le linee-guida in riferimento alla patologia dell'endometriosi.

Il presidente della società, professor Carlo Bulletti, non potendo intervenire personalmente, mi ha chiesto di illustrarvi quello che è oggi questo tipo di malattia, in particolare per quanto attiene ai profili che coinvolgono il problema dell'infertilità.

Da questo punto di vista, immagino che già le precedenti audizioni abbiano dimostrato che tale patologia interessa globalmente la donna, in quanto determina una situazione con cui è difficile convivere, non soltanto dal punto di vista della sintomatologia, ma anche per le sindromi adenoziali di deturpazione dell'apparato riproduttivo cui può dar luogo.

Accade pertanto che le pazienti in età fertile si trovino molto spesso nella difficoltà di soddisfare il loro desiderio di maternità, in particolare negli stadi più avanzati della malattia. Di conseguenza molte tra loro devono necessariamente avvicinarsi alle tecniche di riproduzione assistita e in particolare alla fecondazione *in vitro*, atteso che la malattia determina un danno tubarico, un danno quindi all'organo che è per eccellenza depu-

tato alla fertilizzazione dei gameti e conseguentemente alla possibilità di una gravidanza.

Si deve tuttavia tener conto del fatto che, anche rispetto alle nostre tecniche, l'endometriosi, a differenza di altre patologie, può dare risultati insoddisfacenti in termini di *pregnancy rate*, soprattutto ove la paziente si avvicini a tali tecniche in età più avanzata ed eventualmente dopo interventi chirurgici che, se effettuati a carico delle ovaie, possono ridurre drasticamente la riserva ovarica intesa in termini follicolari e ovocitari.

Questi sono i due punti salienti.

La nostra Società non è in possesso di dati riferiti all'Italia in quanto ad oggi non esistono né registri *ad hoc* (siamo all'inizio del percorso che segue la legge n. 40 del 2004, probabilmente tra qualche anno li avremo), né dati sull'incidenza-prevalenza, sebbene sappiamo che per il 15-25 per cento delle nostre pazienti l'infertilità è causata da endometriosi e che nel corso di un ipotetico intervento endoscopico, eseguito su un soggetto che accusi sterilità inspiegata, si può riscontrare un'endometriosi in stadio iniziale.

Le percentuali di successo che possiamo ottenere con le nostre tecniche, in particolare con la fecondazione *in vitro*, sono più basse rispetto ai risultati conseguibili nelle donne che accusano problemi tubarici e, secondo i nostri dati, vi è un'ulteriore riduzione del 15 per cento sul 50 per cento ottenibile nell'arco dei circa 4 cicli effettuabili.

In conclusione il messaggio che ci sentiamo di dare è che anche la Società di fisiopatologia della riproduzione e sterilità considera l'endometriosi una malattia sociale. È nostro auspicio che, a sostegno delle nostre pazienti, sia messa in atto una serie di ausili nella fase diagnostica necessari per arrivare a una diagnosi più precoce (visto che sappiamo che il percorso medio per giungere a una diagnosi è pari a circa nove anni, quindi troppo lungo); che possano essere identificati centri che sappiano ben effettuare il corretto *management* della paziente, posto che oggi la chirurgia viene prediletta e considerato che dopo una buona chirurgia endoscopica, che rappresenta – come avete ascoltato dal presidente della società – il *gold standard*, già si registra un'altissima probabilità di ottenimento di una gravidanza, purché in un tempo relativamente breve (nell'arco cioè dei successivi 12-24 mesi). Qualora non si sia raggiunta la gravidanza, la paziente venga indirizzata nel percorso delle tecniche di riproduzione assistita. Auspichiamo, infine, che per queste pazienti, all'interno di un percorso, vi sia la possibilità di effettuare la fase diagnostica e la successiva fase terapeutica con maggiori garanzie di tutela, visto che conviviamo – come avete sentito dal precedente relatore – con l'endometriosi e con un'alta probabilità di recidiva.

* BIANCONI (FI). Al professor Sbiroli faccio presente che la problematica concernente i DRG riveste per noi grande importanza. La Commissione sanità, nell'ambito anche dell'indagine conoscitiva in corso, si è proposta di fornire linee-guida intelligenti ai Ministeri competenti e in particolare al Ministero della salute. In un'analoga indagine conoscitiva legata

alla prevenzione del tumore al seno, siamo riusciti ad individuare DRG riferiti alla patologia che, non essendo aggiornati e non prevedendo la possibilità di essere accorpati, eliminavano, ad esempio, la possibilità di realizzare nella stessa sede una ricostruzione a seguito di una demolizione. Vorrei che esprimesse un'opinione al riguardo. Avete, ad esempio, un'idea su come potrebbero essere modificati i DRG, rispetto allo *standard* europeo e alla normale prassi seguita in ambiente sanitario? Secondo voi quale potrebbe essere il livello ottimale?

Ovviamente, se non siete in grado di rispondere ora, potrete inviarmi delle note scritte.

Ho accolto con piacere, poi, l'auspicio del dottor Zupi di assistere ad una crescita dei colleghi in un campo così delicato e poco conosciuto, in cui i tempi di diagnosi sono molto lunghi con donne che passano per isteriche, prima di approdare a una diagnosi reale, accusando dolore, recidive, subendo operazioni continue. Mi ha fatto, quindi, molto piacere il suo riferimento alla necessità di una maggiore sensibilità da parte dei colleghi.

Le chiedo, però, di fornirci i dati perché anche se, come lei stesso ha affermato, alcuni ci sono già stati forniti e altri ne perverranno in futuro, abbiamo bisogno di incrociare i diversi elementi per effettuare dei riscontri e capire effettivamente le dimensioni del fenomeno in Italia. Infatti si conoscono i dati relativi ai costi e al numero di pazienti in Europa, per l'Italia la situazione è ancora molto confusa.

SBIROLI. Per quanto riguarda il problema dei DRG legati all'endometriosi, negli Stati Uniti - che io sappia - è in corso una revisione per quanto riguarda sia l'endometriosi sia il cancro, dal momento che le vecchie tabelle non sono più congrue rispetto a ciò che accade oggi.

Non ricordo con esattezza i dati relativamente all'Europa; mi riservo, comunque, di farli pervenire alla Commissione al più presto nei termini più precisi possibili. Ad ogni modo, l'Inghilterra sta andando nella stessa direzione. Mi sembra che in Italia si stia procedendo a un'analogha revisione nella regione Lombardia; di questo però non sono sicuro, quindi si prenda il dato con il beneficio del dubbio.

In questa revisione si propone di prevedere un DRG diverso per la terapia dell'endometriosi profonda che, in quanto tale, si distingue dal punto di vista sia del necessario impegno medico-chirurgico sia dell'attrezzatura necessaria in sala operatoria, atteso che in molte occasioni è richiesto l'intervento non solo del chirurgo ma anche di altri specialisti come, ad esempio, l'urologo.

Non molto tempo fa ci capitò un caso di endometriosi localizzata a livello del nervo sciatico, per la quale si rese necessario l'intervento del neurologo per raggiungere nel tratto pelvico il nervo e liberarlo. Tale patologia, essendo complessa può richiedere l'intervento di un *team* di persone specializzate. Non ritengo congruo che una patologia sia pagata come un polipo dell'endometrio. Mi riservo, infine, di presentare i relativi dati nel giro di pochi giorni.

ZUPI. I numeri sono importanti. Come ha riferito poc'anzi la professoressa Coccia, si parla di circa il 20 per cento di pazienti infertili alle quali sul tavolo operatorio, in laparoscopia, viene diagnosticata l'endometriosi e di una percentuale del 30 per cento (che raggiunge circa il 55 per cento nelle adolescenti) di pazienti adulte che accusano dolore pelvico.

Ci troviamo, quindi, di fronte a dati sovrapponibili a quelli che vi sono già stati presentati e, comunque, reperibili in letteratura che, tradotti numericamente, significano decine di migliaia di persone se non di più.

In Italia, purtroppo (e non è questo l'unico caso), non esiste un registro che consenta un conteggio delle singole prestazioni, che neppure si può effettuare attraverso un sistema - ciò a cui si riferiva il professor Sbiruli - assolutamente inadeguato (i DRG), la cui prima stesura, ormai datata, è stata evidentemente realizzata in completa assenza di ginecologi ancor più competenti. Osservando le tabelle dei DRG, ci si rende conto non solo che non è presente alcuna distinzione della patologia per ciò che affermava il professor Sbiruli - che rappresenta senz'altro un punto importante - ovvero, per l'impegno che la patologia comporta nell'atto chirurgico, ma anche che non vi è alcuna differenziazione per conoscenza della malattia. Una crescita in senso conoscitivo dei medici - cui già si è fatto cenno - consentirebbe un evidente risparmio nei confronti delle singole patologie. Conoscere meglio l'endometriosi ed affrontarla nei tempi e nel modo migliore possibile significa ridurre il numero di prestazioni chirurgiche, prima di tutto per la paziente ma anche per le casse dello Stato. È evidente, infatti, che un intervento che segue un primo, un secondo o un terzo eseguito in una sede non particolarmente avanzata, da un punto di vista qualitativo, diventa un disastro chirurgico per la paziente, una prestazione enormemente più onerosa, per quanto riguarda l'impegno del chirurgo che per terzo o quarto si trova ad operare e in termini assoluti un costo aggiuntivo per lo Stato che per tre, quattro volte, senza soluzione, si vede riproporre lo stesso tipo di approccio chirurgico.

Pertanto, come Società italiana di endoscopia ginecologica, proporremo una sorta di nostro accreditamento presso le istituzioni, in particolare presso quelle che riterremo più sensibili a questo tipo di problematica, per cercare di validare l'operato dei centri che crescono in senso qualitativo rispetto a patologie per noi importanti, come ad esempio l'endometriosi.

* COCCIA. Signor Presidente, condivido quanto rilevato dal professor Zupi e dal professor Sbiruli. Mi sembra comunque interessante osservare che, essendo l'endometriosi una patologia che coinvolge le donne in senso purtroppo molto ampio, non riguardando soltanto l'apparato riproduttivo ma anche altri organi, probabilmente ci stiamo rendendo conto che è una malattia da affrontare in maniera multidisciplinare. In verità, anche per tale patologia, com'è stato fatto per il tumore alla mammella, si stanno creando dei team che operano insieme, si confrontano e seguono la donna nel corso degli anni. Come abbiamo sentito, si tratta, infatti, di una malattia che la donna porterà con sé fino al periodo della menopausa, con se-

quele enormi non soltanto per la mancanza della gravidanza, ma anche per l'adattamento alla convivenza quotidiana con il dolore, con tutte le conseguenze che ciò comporta.

Ci si auspica pertanto che si possano realizzare dei centri dove si possa affrontare la malattia endometriosa dalla diagnosi fino al corretto approccio chirurgico, che in prima istanza, è sicuramente da preferire. Si possa arrivare, in caso di richiesta di una gravidanza, a un'ottimizzazione in termini sia di risultati sia di tempi e di costi.

PRESIDENTE. Ringrazio gli auditi per il contributo che ci hanno dato e per la documentazione che vorranno fornirci.

In attesa dell'arrivo della dottoressa Jacqueline Veit, sospendo brevemente la seduta.

(I lavori, sospesi alle ore 16,10, sono ripresi alle ore 16,45).

PRESIDENTE. Ringrazio la professoressa Veit per avere accolto il nostro invito e le cedo immediatamente la parola.

* VEIT. Innanzi tutto, rivolgo a tutti un saluto.

Per descrivere il ruolo dell'Associazione italiana dell'endometriosi (ONLUS), vorrei partire dal nostro globo e dalle parole che lo circondano: educazione, sostegno, ricerca. Gli scopi principali dell'AIE, infatti, si concentrano intorno a questi tre settori: informare la comunità, le donne e le loro famiglie, i medici e il personale sanitario sui vari aspetti coinvolti nella patologia; sostenere le donne affette da endometriosi e promuovere la ricerca, oltre alla necessità di sensibilizzare le istituzioni, altra finalità definita nel nostro statuto.

Si stima che sia colpito da endometriosi il 10-17 per cento delle donne in età fertile: 14 milioni di donne, soltanto in Europa.

L'endometriosi è onerosa sotto molti punti di vista. Intanto, costa una media di nove anni e cinque ginecologi prima di giungere alla diagnosi; ha poi pesanti risvolti non solo sul piano fisico ma anche a livello psicologico, affettivo, relazionale, lavorativo; produce dolori anche molto intensi che ostacolano fortemente le attività della vita quotidiana considerate normali; spesso determina dispareunia, cioè dolore durante i rapporti sessuali ed è causa di infertilità, frustrando il desiderio di famiglia e mettendo, spesso, in crisi i rapporti di coppia.

Da uno studio europeo è emerso che il 73 per cento delle donne a volte non è in grado di compiere attività quotidiane a causa dell'endometriosi; l'80 per cento ha riferito che la malattia interferisce con il sonno; per il 35 per cento l'endometriosi ha influenzato il rapporto di coppia o ne ha causato la rottura. Lo stesso studio riporta che l'80 per cento delle donne a causa dell'endometriosi ha perso giorni lavorativi durante gli ultimi cinque anni inoltre, il 14 per cento ha perso il lavoro o è andato in pensione, l'8 per cento ha cambiato il lavoro, mentre il 14 per cento ha ridotto l'orario, pur continuando a lavorare per la stessa ditta. Tutto ciò

si traduce in 30 miliardi di euro persi ogni anno in Europa, in termini di ore lavorative mancate.

A queste cifre dobbiamo aggiungere anche le ore scolastiche perse dalle adolescenti. Tutta questa sofferenza obbliga a spese sanitarie molto elevate che gravano pesantemente sui bilanci familiari: analisi per arrivare alla diagnosi, analisi per il *follow up*, visite mediche ripetute in vari ambiti clinici, cicli di procreazione medicalmente assistita per le coppie che desiderano un figlio che l'endometriosi spesso impedisce di avere, spese per farmaci mirati a contenere il dolore che può raggiungere livelli intollerabili e difficilmente controllabili.

Oggi in Senato vogliamo sollecitare le istituzioni affinché si assumano provvedimenti concreti a favore delle donne affette da endometriosi. È necessario che sia riconosciuta la cronicità di questa patologia e che sia annoverata tra le malattie invalidanti. Ad oggi non esistono cure che guariscono definitivamente l'endometriosi. È una malattia che può accompagnare la donna per tutta la vita, a partire dalla sua adolescenza e provocare danni, anche molto pesanti, a carico di vari organi.

Come associazione chiediamo, pertanto, l'esenzione dal pagamento del *ticket* per tutte le analisi e per tutte le terapie volte al trattamento dell'endometriosi.

Data l'impossibilità di prevenire questa malattia, occorre puntare sulla diagnosi precoce.

Campagne d'informazione, di sensibilizzazione e di educazione sanitaria sono uno strumento indispensabile per aumentare la consapevolezza circa tale patologia ed offrire un'arma in più per contenerne conseguenze anche gravi. Occorre lavorare per un'adeguata informazione a partire dalle scuole superiori e coinvolgendo anche le famiglie.

Il personale sanitario e i *caregivers* in generale che ruotano attorno alle donne affette da endometriosi appartengono a categorie e a discipline differenti. L'adeguata formazione di tutto il personale sanitario e paramedico è una questione determinante che deve andare di pari passo con l'organizzazione delle strutture in cui il personale è chiamato ad operare.

Tutto questo è possibile se si costituisce una rete sanitaria ben coordinata che veda da un lato centri di eccellenza e dall'altro i servizi territoriali locali.

Come associazione di pazienti chiediamo, pertanto, la costituzione di centri multidisciplinari e interdisciplinari di eccellenza, i cui parametri di qualità siano standardizzati. I centri di eccellenza, necessariamente limitati a livello numerico, possono essere concentrati in poche aree geografiche.

Sulle varie realtà territoriali devono poi essere attivi centri di primo livello dotati di personale sanitario competente che si faccia punto di raccordo e di supporto rispetto ai centri di eccellenza. Si tratta di organizzare una rete diagnostico-terapeutica che accompagni la donna nel suo percorso di malattia in modo costante e continuato. I servizi territoriali vicini alla zona di residenza della donna sarebbero il primo filtro diagnostico e farebbero da supporto per il *follow up*, rimandando ai centri di eccellenza per le prestazioni altamente specializzate.

L'Associazione italiana endometriosi (AIE), nel proprio operato al fianco delle donne affette da endometriosi, si pone in una prospettiva di collaborazione con la classe medica e con tutto l'ambito terapeutico. La nostra presenza, infatti, vuol essere un'estensione delle cure che le pazienti ricevono dal loro medico.

In questa direzione, l'AIE propone la propria collaborazione con gli enti pubblici per fornire alla donna materiale informativo sulla patologia, per offrire sostegno derivato dal confronto diretto con altre donne che vivono lo stesso problema. L'AIE, infatti, intende promuovere la consapevolezza realistica della donna sulle possibilità terapeutiche che la medicina mette a disposizione.

Per aiutare le donne affette da endometriosi occorre però una ricerca che s'impegni a trovare una cura definitiva alla patologia e la trasformi da malattia cronica, che segna irrimediabilmente il destino di una donna, a malattia curabile circoscritta ad un periodo della vita e che possa considerarsi capitolo chiuso.

Vorrei a questo punto accennare in modo più dettagliato alle attività dell'AIE. L'associazione offre sostegno mediante gruppi di auto-aiuto, nonché attraverso una rete di sostegno telefonico, un servizio di risposte e-mail, un forum ed una chat room sul proprio sito internet.

Sul piano dell'informazione, le attività svolte comprendono la produzione e la divulgazione di materiale informativo; la gestione di un sito internet; un'attività di collaborazione con i mass media; l'organizzazione di serate informative e la partecipazione a convegni scientifici.

Tuttavia, affinché l'associazione possa continuare ad operare efficacemente al fianco delle donne sono necessari impegni economici seri.

L'AIE attualmente sopravvive grazie al lavoro volontario di pochissime persone e al contributo delle quote associative delle pazienti. Occorrono finanziamenti di base che sostengano le attività istituzionali dell'associazione. Occorrono stanziamenti specifici per progetti mirati nelle direzioni che abbiamo prima indicato.

Il Congresso internazionale di Maastricht che si è tenuto a settembre aveva per titolo «La paziente come partner». Non possiamo però essere partner soltanto a livello sanitario, nel rapporto medico-paziente, dobbiamo esserlo anche a livello politico-istituzionale.

Per poterci muovere in modo sempre più incisivo, occorrono figure professionali qualificate che contribuiscano con competenza alla strutturazione di un lavoro multidisciplinare in cui l'AIE sia uno dei partner. Ciò significa un riconoscimento preciso per un'Associazione che lavora accanto alle donne affette da tale patologia.

Nell'ambito delle associazioni di pazienti, l'AIE non si muove da sola, ma rientra nel grande circuito internazionale della *Endometriosis Association*, presente in 66 paesi nel mondo.

Inoltre, nell'ottobre 2004 si è costituita la *European Endometriosis Alliance* che ha lanciato come prima iniziativa la «Awareness week» nella seconda settimana di marzo, quella in cui cade l'8 marzo, la Giornata internazionale della donna.

A partire dal 2005, perciò, ogni anno ci sarà quest'importante appuntamento per richiamare l'attenzione di tutti intorno a questa patologia. Chiediamo che anche il Parlamento Italiano riconosca ufficialmente quest'appuntamento.

Riepilogando, molti sono i punti su cui lavorare e riguardano innanzi tutto il riconoscimento dell'endometriosi come malattia cronica che dà diritto all'esenzione dal pagamento del *ticket* nonché al riconoscimento dell'invalidità civile, nei casi di comprovata compromissione della qualità della vita.

Altri profili su cui sarebbe opportuno intervenire si riferiscono alle campagne informative di educazione sanitaria nelle scuole e tra la popolazione, alla formazione per i sanitari, alla costituzione di centri multidisciplinari e interdisciplinari, affiancati da servizi territoriali adeguatamente attrezzati e, infine, alla promozione della ricerca.

Operare per ripristinare la salute delle donne non sarebbe soltanto un segno di responsabilità verso una categoria specifica di cittadini, ma significherebbe anche la riduzione drastica della spesa sanitaria e delle ore lavorative perse, con un beneficio a vantaggio di tutta la collettività.

Aiutateci ad aiutare le ragazze e le donne con tutti i mezzi in vostro possesso: dopo tutto, se non siamo noi ad aiutare le nostre figlie, chi lo farà?

PRESIDENTE. Ringraziamo la dottoressa Veit per la sua esposizione. Do ora la parola ai colleghi senatori che desiderano intervenire per eventuali richieste di chiarimento.

TATÒ (AN). Nell'illustrare la sua memoria e segnatamente al secondo punto delle sue conclusioni, la dottoressa Veit ha affermato che l'endometriosi è una malattia invalidante, prospettando la possibilità del pensionamento per tale patologia.

Considerando che, ad esempio, un'amputazione totale dell'arto inferiore comporta un'invalidità di circa l'80 per cento, chiedo alla dottoressa se ritenga che l'endometriosi debba determinare un'invalidità totale, al punto da giustificare il riconoscimento della pensione a favore delle donne affette da tale patologia, o se si tratti piuttosto di una invalidità che, aggiunta ad altre, possa consentire di raggiungere il coefficiente del 75 per cento, che è il minimo previsto in Italia perché si possa percepire la pensione.

* BIANCONI (FI). Due brevissime domande alla dottoressa Veit, che ringraziamo. Lei, ha fatto riferimento a dati europei. Vorrei sapere se è in possesso, in quanto Presidente dell'Associazione, di dati relativi alla nostra nazione riferiti, magari, al numero delle pazienti (perlomeno quelle affiliate alla vostra Associazione), e ai relativi costi, diretti e indiretti così come ci sono stati prospettati a livello europeo.

* VEIT. Per quanto riguarda l'invalidità, premetto che l'endometriosi può anche essere asintomatica. Quindi, ci sono donne che non subiscono alcuna alterazione della qualità della vita e scoprono di essere affette da endometriosi durante indagini per l'infertilità. Esistono varie tipologie di casi: persone che hanno una qualità della vita intaccata in modo molto rilevante, che perdono giornate lavorative accanto ad altre che accusano sintomi meno importanti. Dunque sarebbe assurdo riconoscere un'invalidità a tutte le donne affette da endometriosi. Nel caso in cui la donna non riesca a lavorare o abbia perso il lavoro, vale a dire nei casi molto gravi, riteniamo debba essere riconosciuta una certa percentuale di invalidità.

Ahimè, non disponiamo di dati nazionali riguardo l'invalidità percepita dalla donna. La nostra Associazione esiste da soli sei anni e non siamo ancora riusciti a raccogliere quel genere di dati; senz'altro, però, è nei nostri progetti.

I nostri associati sono donne affette da endometriosi, ma ciò non è indicativo perché, tendenzialmente, chi si associa ad un'associazione di pazienti è già una persona sofferente; generalmente, non si tratta né di casi asintomatici né di persone che godono di buona salute. Il numero dei nostri associati, dunque, non è in alcun modo indicativo della percentuale di ragazze e donne affette da endometriosi.

BIANCONI (FI). Quante associate contate?

* VEIT. Le associate sono circa 1.200; quindi, donne affette da endometriosi. È difficile definire i costi perché se una donna è in cerca di prole, si sottoporrà ad indagini di un certo tipo e, magari, affronterà una fecondazione *in vitro*, sostenendo un certo tipo di costi; diverso è il caso in cui, invece, una donna effettua una visita ginecologica, è sotto controllo, segue una terapia medica ed esegue una visita di controllo ogni sei mesi. Chiaramente i costi sostenuti dalla seconda saranno ben diversi. Non abbiamo, comunque, dati in tal senso.

PRESIDENTE. Ringrazio la dottoressa Veit per il contributo dato ai lavori della Commissione.

Dichiaro conclusa l'audizione e rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva in titolo ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 17,10.

SENATO DELLA REPUBBLICA

XIV LEGISLATURA

12^a COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

Seduta n. 302

INDAGINE CONOSCITIVA SUL FENOMENO DELL'ENDOMETRIOSI COME MALATTIA SOCIALE

8° Resoconto stenografico

SEDUTA DI MERCOLEDÌ 30 NOVEMBRE 2005

Presidenza del vice presidente MASCIONI

INDICE

Documento conclusivo (Esame e rinvio)

PRESIDENTE	Pag. 119, 125	
* BIANCONI (FI)	119	

N.B. Gli interventi contrassegnati con l'asterisco sono stati rivisti dall'oratore.

Segle dei Gruppi parlamentari: Alleanza Nazionale: AN; Democratici di Sinistra-l'Ulivo: DS-U; Forza Italia: FI; Lega Padana: LP; Margherita-DL-l'Ulivo: Mar-DL-U; Per le Autonomie: Aut; Unione Democristiana e di Centro: UDC; Verdi-l'Unione: Verdi-Un; Misto: Misto; Misto-il Cantiere: Misto-Cant; Misto-Comunisti Italiani: Misto-Com; Misto-Democrazia Cristiana per le Autonomie: Misto-DC-Aut; Misto-Italia dei Valori: Misto-IdV; Misto-La Casa delle Libertà: Misto-CdL; Misto-Lega per l'Autonomia lombarda: Misto-LAL; Misto-MIS (Movimento Idea Sociale): Misto-MIS; Misto-Nuovo PSI: Misto-NPSI; Misto-Partito Repubblicano Italiano: Misto-PRI; Misto-Rifondazione Comunista: Misto-RC; Misto-Socialisti democratici Italiani-Unità Socialista: Misto-SDI-US; Misto Popolari-Udeur: Misto-Pop-Udeur.

I lavori hanno inizio alle ore 15,05.

PROCEDURE INFORMATIVE

Documento conclusivo

(Esame e rinvio)

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca l'esame di uno schema di documento conclusivo dell'indagine conoscitiva sull'endometriosi come malattia sociale, sospesa nella seduta del 18 ottobre 2005.

Invito la senatrice Bianconi ad illustrare lo schema di documento conclusivo da lei predisposto.

* BIANCONI, *relatrice*. Signor Presidente, prima di iniziare la mia relazione, desidero precisare che questa Commissione ha svolto un ottimo lavoro e in tempi brevissimi, se si pensa che l'indagine conoscitiva è stata avviata solo il 6 luglio e che sono state effettuate numerose audizioni. Ringrazio a tale proposito tutto l'Ufficio di segreteria della 12ª Commissione, che mi ha garantito la massima collaborazione per raggiungere l'obiettivo di presentare uno schema di documento conclusivo prima della pausa natalizia, per procedere alla votazione alla ripresa dei lavori e successivamente presentare alla stampa gli atti di quest'indagine, che è d'indubbio valore e di portata considerevole.

Nella mia relazione, cercherò di riassumere quanto è scritto nello schema di documento conclusivo, che però è molto corposo, per cui invito i colleghi ad un'analisi più compiuta del testo.

L'interesse da parte della Commissione ad affrontare con un'indagine conoscitiva il fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale nasce a seguito della mozione presentata in Senato il 16 giugno 2005 da un nutrito gruppo di senatori per segnalare l'iniziativa del Parlamento europeo, che in data 19 aprile del 2004 aveva firmato una dichiarazione sull'endometriosi. In questo documento, si richiama l'attenzione sui seguenti punti: si riconosce che una donna su dieci nell'Unione europea viene colta da sindrome di endometriosi; si stima che l'onere annuale dei congedi per malattia dovuti a tale affezione nell'Unione europea è pari a 30 miliardi di euro (dato estremamente rilevante); si riconosce che non esiste una giornata europea sull'endometriosi e che la conoscenza di tale malattia, sia tra i medici che nella popolazione, è bassa. Inoltre, in quel documento s'invitano i Governi nazionali degli Stati membri a suscitare una maggiore consapevolezza dell'entità della malattia, anche con l'istituzione di una giornata annuale dell'endometriosi, e a promuovere la ricerca, la prevenzione e il trattamento di questa patologia.

Vi sono 14 milioni di donne in Europa e 5,5 milioni nel Nord America che soffrono di questa malattia; l'ONU stima che al mondo ci siano 150 milioni di donne affette dall'endometriosi.

In assenza di precisi dati numerici nazionali sull'entità del fenomeno, possiamo fare riferimento a quelli internazionali, in base ai quali risulta che circa il 10 per cento della popolazione generale femminile in Europa è affetta da endometriosi. È bene specificare, però, che non in tutti i casi si tratta di problemi gravissimi: ci sono donne che hanno l'endometriosi ma non sanno di averla e ci convivono. In Italia, nel 2004, una rilevazione del *Census bureau* (un'indagine statunitense) ha evidenziato che, su una popolazione di circa 59 milioni di abitanti, sono quasi 3 milioni le donne affette da tale malattia.

La nostra Commissione ha svolto questa indagine innanzitutto per fotografare la situazione italiana, al fine di riconoscere l'endometriosi quale malattia di interesse sociale, per valutarne i costi diretti e indiretti (che sono estremamente alti), per individuare percorsi di diagnosi e cura che ruotino intorno alla donna e non alla patologia e per fornire elementi di conoscenza e di orientamento per l'adozione di politiche pubbliche alla luce delle linee guida europee e mondiali.

La Commissione igiene e sanità del Senato ha effettuato 20 audizioni, convocando in questa sede – tra gli altri – anche grandi esperti, ed ha ricevuto altri 17 contributi, oltre le audizioni. Abbiamo visitato due centri di eccellenza in Europa (il centro di Leuven in Belgio, dove c'è il dipartimento per la diagnosi e cura dell'endometriosi del professor Koninckx, nonché il centro di formazione per la laparoscopia, a Strasburgo, tenuto dal professor Waticz) ed abbiamo partecipato al 9° Congresso mondiale sull'endometriosi tenutosi a Maastricht. Ci siamo anche avvalsi della consulenza della dottoressa Coccia, esperta di questa malattia. Dalle audizioni sono emerse valutazioni condivise, ma anche questioni che sono rimaste aperte.

Un intero capitolo del documento conclusivo è dedicato all'analisi dell'endometriosi ed è così intitolato: «Una malattia enigmatica: omissione diagnostica e qualità della vita».

L'endometriosi è un disordine genetico poligenico multifattoriale e si caratterizza per la presenza di questo tessuto endometriale ectopico che determina una reazione infiammatoria cronica. Non si conoscono ancora le cause di questa malattia; si stanno conducendo ricerche, ci sono orientamenti, ma non è ancora conosciuta la causa scientifica della sua genesi.

È comunque una patologia benigna, tipica dell'età fertile, ad insorgenza spesso precoce, persino in età preadolescenziale. Su questo punto mi soffermerò più avanti, perché quando sono coinvolte le giovani donne l'aspetto psicologico assume grande importanza.

La malattia è causa frequente di una sintomatologia molto dolorosa, spesso invalidante (ed è in particolare su questi casi che abbiamo incentrato la nostra attenzione), che comprende la dismenorrea (dolore durante le mestruazioni) e la dispareunia, cioè il dolore durante i rapporti sessuali, che determina tra l'altro un problema nelle coppie, considerando sia la

scarsa conoscenza della malattia, sia il fatto che spesso la diagnosi è molto tardiva. L'endometriosi causa altresì dolore pelvico cronico e nel 30-40 per cento dei casi è associata a infertilità (su questo occorre quindi affrontare un altro capitolo di grande sofferenza femminile).

I sintomi possono cronicizzarsi, tanto da accompagnare la donna per tutta l'età riproduttiva, nel periodo più delicato della sua esistenza; per questo motivo l'endometriosi è definita una malattia cronica che ha elevati costi in termini di salute fisica e psichica, dal momento che può provocare effetti negativi sulla qualità di vita anche sociale della donna malata, con gravi ripercussioni sia nel lavoro, sia a livello personale (in famiglia, nei rapporti affettivi e, in particolare, nei rapporti di coppia).

Si tratta di una patologia da affrontare in modo multidisciplinare, coinvolgendo più figure specialistiche. Il trattamento, per lo più chirurgico, deve essere individualizzato, prendendo in considerazione il problema clinico nella sua interezza: patologia-dolore pelvico cronico-infertilità. Tra l'altro, proprio in virtù delle necessità della donna, va attentamente calibrato il tipo d'intervento.

Due studi americani elaborati dall'*Endometriosis Association*, un'associazione sull'endometriosi di livello mondiale, molto significativi, hanno messo in evidenza che, rispettivamente su 3.000 e 4.000 donne, il 38 per cento delle pazienti ha avuto il primo episodio di dolore pelvico a circa 15 anni. Ricordavo precedentemente tale aspetto, così delicato nelle adolescenti: il dolore pelvico cronico più intenso si ha proprio nel periodo mestruale, creando la terribile associazione tra il dolore e il fatto di diventare donna, con ripercussioni anche successive, poiché tale dolore, tra l'altro, è spesso sconosciuto, non compreso, non accettato nella sua durezza e, di conseguenza, la donna viene lasciata sola. Il 58 per cento delle suddette pazienti ha ritenuto che fossero sintomi normali e la maggior parte non immaginava affatto potesse trattarsi di endometriosi; il 21 per cento dei medici consultati ha affermato che queste pazienti non erano affette da endometriosi: in questi casi è evidente che vi è stato un mancato riconoscimento, da parte dei medici, della possibilità che si trattasse di questa malattia. Inoltre, il 35 per cento delle pazienti non si è sentita presa seriamente in considerazione dal proprio medico ed il 38 per cento non ha trovato aiuto da parte del medico stesso.

Il tempo medio per la diagnosi varia, purtroppo in tutto il mondo, tra i nove e i dieci anni in quanto occorrono circa quattro anni prima che la paziente consulti il medico e altri quattro anni per l'identificazione e la conferma della diagnosi, dopo una media di circa cinque medici consultati. La diagnosi certa arriva, pertanto, tardiva, a seguito di una ricerca diagnostica lunga e dispendiosa, subita dal corpo della donna spesso in modo invasivo e deturpante.

Lo studio europeo compiuto dall'*EAPPG (Endometriosis All Party Parliamentary Group)* rileva infatti che: l'81 per cento del campione manifestava disturbi del sonno (con comprensibili effetti sulla normale vita quotidiana); per il 79 per cento l'endometriosi aveva influenze sul lavoro; il 77 per cento accusava rapporti sessuali molto dolorosi quando non ad-

dirttura impossibili, con pesanti conseguenze nel rapporto di coppia. Il 73 per cento ne percepiva l'influenza sulla propria vita sociale; il 39 per cento dichiara di provare almeno uno tra questi stati: depressione, frustrazione e rabbia. Infine, il 19 per cento prova anche ansia, nervosismo, affaticamento e la sensazione di non essere aiutata. Pertanto, emerge chiaramente quanto l'impatto dell'endometriosi, nelle sue espressioni più gravi, sia debilitante per la donna anche nel contesto quotidiano.

Non bisogna trascurare, inoltre, le conseguenze economiche, sia a livello individuale che sociale. A questo proposito, basandomi sui dati a disposizione e sulle esperienze europee e mondiali, ho cercato di ottenere cifre spero piuttosto precise, una sorta di conto del ragioniere. Si stima che solo in Europa vi sia una spesa annua di 30 miliardi di euro per congedi lavorativi legati all'endometriosi. Secondo lo studio europeo dell'EAPPG, le donne affette da endometriosi dichiarano di perdere, mediamente, almeno cinque giorni al mese a causa dei vari sintomi dolorosi; il 14 per cento ha dovuto ridurre il proprio orario di lavoro; il 14 per cento dichiara di aver abbandonato o di aver perso l'attività lavorativa oppure di essere dovuta andare in prepensionamento a causa dell'endometriosi; l'80 per cento del campione, nel corso degli ultimi 5 anni, ha perso molti giorni lavorativi a causa degli eventi dolorosi associati a questa patologia; il 40 per cento del campione di donne con endometriosi dichiara di temere di parlare della sua malattia al datore di lavoro per paura delle conseguenze. Tale strada tortuosa ed in salita comporta, inoltre, rilevanti costi economici individuali per la paziente che, fino a quando non sarà in possesso di un'esatta diagnosi, avrà impiegato le sue disponibilità economiche e di tempo per accertamenti diagnostici, ecografie, laparoscopie e cure mediche molto costose che non sono coperte dal Servizio sanitario nazionale. Si tratta di un aggravio veramente notevole.

Oggi il *gold standard* per tale malattia è rappresentato dalla laparoscopia, la cui diffusione nella nostra realtà ospedaliera è limitata dalla scarsa presenza sul territorio di centri in grado di affrontare l'endometriosi per via laparoscopica, aggravando il problema dei costi e il percorso tortuoso che la donna deve affrontare.

Negli Stati Uniti l'endometriosi è la terza causa di ospedalizzazione e ciò ci induce a riflettere su quanto siano gravosi i costi anche in tale Paese.

Per quanto riguarda il problema dei costi in Italia, nonostante la difficoltà di estrapolare dati nazionali sui ricoveri per la patologia per l'inadeguatezza del DRG di riferimento e per l'assenza di registri regionali, si stima che i ricoveri per endometriosi sul totale della popolazione italiana femminile siano pari al 4 per cento su 10.000 donne. La degenza media di ricovero per endometriosi è pari a 4,6 giorni con un costo stimato di 603 euro al giorno. Stando ai dati dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali, si tratta di una patologia in aumento, in Italia, in quanto è passata da circa 16.000 dimissioni per tale patologia nel 2000, a oltre 19.000 del 2003, con un incremento del 21,2 per cento. Il costo sostenuto dal Servizio sanitario nazionale per le degenze ospedaliere per endometriosi è stimabile com-

plessivamente intorno ai 54 milioni di euro: una cifra che ci offre la possibilità di iniziare ad affrontare il problema dei costi. Il problema sta nel fatto che, non disponendo di un DRG «dedicato» per il trattamento chirurgico, è difficile valutare, oltre alla degenza, la cosiddetta cura chirurgica.

Grazie al contributo fornito in sede di audizione dall'Agenzia italiana del farmaco, emerge un dato interessante sulla spesa relativa al trattamento medico: dai dati di consumo dei farmaci per il trattamento medico (non elettivo) dell'endometriosi, la spesa a carico del Servizio sanitario nazionale, nel 2004, è stata di 128 milioni di euro, tuttavia i farmaci impiegati – come ho detto – sono indicati in parte anche per altre patologie. A tali costi bisognerebbe aggiungere quelli relativi ai trattamenti sintomatici con i FANS e con i contraccettivi orali.

Non è migliore la situazione per quel che riguarda il costo sociale e lavorativo. Come ho ricordato all'inizio, in Europa la spesa per i congedi lavorativi per questa malattia è stimata in 30 miliardi di euro. I dati relativi all'Italia, però, non sono disponibili né al Ministero del lavoro, né presso l'INPS, né all'Istituto di medicina sociale, né presso l'INAIL, non essendo l'endometriosi riconosciuta come patologia correlata a particolari condizioni di lavoro. Possiamo però mutuare questi dati dall'indagine del 2004 del *Census bureau*, secondo cui sono 3 milioni le donne malate di endometriosi in Italia; di esse, circa 1.350.000 (pari al 45 per cento) soffrono di dolore pelvico, tale da richiedere una sosta mensile dal lavoro. Considerando che la metà di esse, quindi 675.000 unità, costituisce una forza lavorativa nella nostra società, e ipotizzando che ciascuna donna affetta si assenti per congedo cinque giorni al mese per dodici mesi, si può stimare un costo sociale pari a circa 4 miliardi di euro. Come vedete, anche per l'Italia il dato è estremamente rilevante e richiede pertanto grandissima attenzione.

Occorre inoltre considerare i costi relativi alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), perché – come ho ricordato – molte di queste donne hanno problemi di infertilità. Non possedendo ancora i dati del registro nazionale, previsto dalla legge n. 40 del 2004, dobbiamo rifarci a quelli della *European society for human reproduction and embryology* del 2000, pubblicati nel 2004, da cui risulta che in Italia sono stati effettuati circa 20.000 cicli. L'indicazione di PMA per endometriosi è nell'8,5 per cento dei casi (questi sono dati americani). Se le 1.385 pazienti sottoposte a tecniche per la procreazione assistita per endometriosi fossero state coperte dal Servizio sanitario nazionale (sappiamo che in Italia esistono centri pubblici e privati), considerando la tariffazione applicata in Toscana di 1.825 euro per ciclo, avremmo un costo per il Servizio sanitario nazionale pari a circa 2,5 milioni di euro.

Lascio ai colleghi l'approfondimento della parte scientifica e tecnica sulla diagnosi e sulle cure possibili, per passare alle conclusioni.

L'endometriosi è una malattia invalidante, in molti casi, al punto da determinare uno stato di cronicità che altera in maniera profonda la qualità della vita di chi ne soffre. È una malattia complessa, di difficile approccio diagnostico e terapeutico, che deve essere affrontata in modo multidiscipli-

plinare. È una malattia di grande impatto socio-economico, per le fortissime ripercussioni sulla vita personale e familiare della donna che ne soffre, ma anche sul mondo del lavoro, e per gli elevatissimi costi sanitari.

Accanto alla donna malata di endometriosi, e non alla patologia, devono essere attivati i seguenti strumenti: figure specialistiche di diverse discipline, che formano il gruppo per il corretto *management*, tenendo conto delle priorità e prendendo per mano la paziente, per poi seguirla con *follow up* duraturi nel tempo; reti di eccellenza impegnate nella formazione degli operatori e nella trasmissione del *know how* anche gestionale, clinico-diagnostico e terapeutico, basato sulla medicina dell'evidenza; campagne di informazione e sensibilizzazione per i medici dei presidi consultoriali e dei medici di medicina generale (questi sono i primi ad avere un approccio con le donne malate), nonché campagne di informazione rivolte a tutti i ginecologi; reti nazionali da creare attraverso l'attivazione di registri regionali. A tale proposito, segnalo l'esperienza maturata in Sicilia, unica in Italia, che è d'indubbia validità e di grandissimo interesse. Siamo soliti affermare che dal Meridione non ci sono significativi contributi, invece in questa patologia la Sicilia è avanti mille anni rispetto al resto dell'Italia. L'obiettivo è avere un archivio *web* di facile accesso e di immediata consultazione, che permetta di conoscere i dati epidemiologici, clinici e sociali. Occorre inoltre un centro di coordinamento nazionale, con il compito di gestire il registro nazionale, proprio per mettere in rete tutto il *know how*. Infine, è indispensabile garantire il sostegno alla ricerca.

Vediamo ora quali sono gli obiettivi per il prossimo quinquennio. Innanzitutto, è necessario considerare l'endometriosi una malattia sociale, ponendo la donna al centro di un percorso il più veloce possibile per la diagnosi e la successiva cura.

È opportuno identificare indicatori specifici, quali DRG (dedicato, pesato e analogamente tariffato in ambito nazionale), nota di segnalazione farmaci (come la nota 51), prescrizione dedicata.

È auspicabile che l'INAIL, l'INPS e il Ministero del lavoro stabiliscano forme di cooperazione per affrontare i pesanti effetti che questa malattia provoca sulla vita lavorativa della donna.

Occorre identificare un percorso diagnostico terapeutico per le pazienti, prevedere la formazione dei sanitari, avviare un processo che promuova la realizzazione di centri di riferimento (per il primo approccio e quindi le prime diagnosi) e di eccellenza per la cura in ambito nazionale, nonché centri di eccellenza per la formazione della figura del chirurgo pelvico.

Bisogna attivare registri regionali e un registro nazionale dedicato e iniziare a stabilire percorsi di esenzione per la fruizione di trattamenti farmacologici, in particolare per le terapie croniche (contraccettivi orali, GnRH-analoghi e farmaci sintomatici).

È opportuno delineare per le donne con forme particolarmente severe o recidivanti (anche dopo le cure chirurgiche, infatti, è possibile che si presentino delle recidive) un pacchetto di sostegno, che preveda: indagini

diagnostiche di controllo gratuite; farmaci e presidi necessari esentati; tutela generale della donna malata di endometriosi e del suo desiderio di maternità; un grado di invalidità rientrante nella legge n. 104 del 1989; si attuino campagne informative di educazione tra la scuola e la popolazione; si istituisca la giornata nazionale per la paziente affetta da endometriosi, allo scopo di attirare l'attenzione dei *media*, dei medici, delle società scientifiche e della popolazione, affinché si metta sotto la lente d'ingrandimento tale patologia.

La nostra indagine sarà integrata da altri documenti dopo la missione negli Stati Uniti, programmata all'inizio del mese di gennaio, che ci porterà a visitare un centro di grande qualità. Chiedo pertanto alla Presidenza di rinviare la discussione sul documento, e la sua eventuale approvazione o correzione nelle parti che i senatori riterranno opportuno emendare, e di potere comunque allegare il materiale che raccoglieremo durante la missione.

PRESIDENTE. La ringrazio, senatrice Bianconi, anche a nome di tutti i colleghi della Commissione, per il lavoro che ha compiuto assieme, come ha opportunamente ricordato, alla Segreteria della 12^a Commissione. Come anticipato, la stesura definitiva del documento avrà luogo dopo la missione negli Stati Uniti e la discussione generale in Commissione.

Rinvio il seguito dell'esame del documento conclusivo ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 15,35.

SENATO DELLA REPUBBLICA

XIV LEGISLATURA

12^a COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

Seduta n. 308

INDAGINE CONOSCITIVA SUL FENOMENO DELL'ENDOMETRIOSI COME MALATTIA SOCIALE

9° Resoconto stenografico

SEDUTA DI MERCOLEDÌ 18 GENNAIO 2006

Presidenza del presidente TOMASSINI

INDICE

Documento conclusivo

(Seguito dell'esame e approvazione del *Doc. XVII*, n. 24)

PRESIDENTE	Pag. 129
ALLEGATO (contiene lo schema di documento conclusivo)	130

N.B. I testi di seduta sono riportati in allegato al Resoconto stenografico.

Segle dei Gruppi parlamentari: Alleanza Nazionale: AN; Democratici di Sinistra-l'Ulivo: DS-U; Forza Italia: FI; Lega Padana: LP; Margherita-DL-l'Ulivo: Mar-DL-U; Per le Autonomie: Aut; UDC Unione dei democratici cristiani e dei democratici di centro (CCD-CDU): UDC; Verdi-l'Unione: Verdi-Un; Misto: Misto; Misto-il Cantiere: Misto-Cant; Misto-Comunisti Italiani: Misto-Com; Misto-Democrazia Cristiana per le Autonomie: Misto-DC-Aut; Misto-Italia dei Valori: Misto-IdV; Misto-La Casa delle Libertà: Misto-CdL; Misto-Lega per l'Autonomia lombarda: Misto-LAL; Misto-MIS (Movimento Idea Sociale): Misto-MIS; Misto-Nuovo PSI: Misto-NPSI; Misto-Partito Repubblicano Italiano: Misto-PRI; Misto-Rifondazione Comunista: Misto-RC; Misto-Rosa nel pugno: Misto-Rnp; Misto Popolari-Udeur: Misto-Pop-Udeur.

I lavori hanno inizio alle ore 15,50.

PROCEDURE INFORMATIVE

Documento conclusivo

(Seguito dell'esame e approvazione del *Doc. XVII*, n. 24)

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca il seguito dell'esame di uno schema di documento conclusivo dell'indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale, sospeso nella seduta del 30 novembre 2005.

Passiamo alla votazione.

(Il Presidente accerta la presenza del numero legale).

Metto ai voti lo schema di documento conclusivo.

È approvato.

Dichiaro conclusa l'indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale.

I lavori terminano alle ore 15,55.

SCHEMA DI DOCUMENTO CONCLUSIVO
DELL'INDAGINE CONOSCITIVA SUL FENOMENO
DELL'ENDOMETRIOSI COME MALATTIA SOCIALE

I N D I C E

INTRODUZIONE

I. UNA MALATTIA ENIGMATICA: OMISSIONE DIAGNOSTICA E QUALITÀ DELLA VITA

II. DATI DEMOGRAFICI E DI POLITICA ECONOMICA

Quanto incide e quanto costa

Chi ne è malato

III. INCIDENZA, PREVALENZA ED INQUADRAMENTO CLINICO

Sintomatologia

Endometriosi e dolore

Endometriosi ed infertilità

Segni clinici

Classificazione

IV. INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Diagnosi

Diagnostica strumentale e di laboratorio

V. INQUADRAMENTO TERAPEUTICO DELL'ENDOMETRIOSI

Trattamento dell'endometriosi associata ad algie pelviche: trattamento medico e trattamento chirurgico

Trattamento dell'endometriosi associata ad infertilità: trattamento ormonale, chirurgico e procreazione assistita

CONCLUSIONI

Obiettivi per il prossimo quinquennio

L'interesse da parte della Commissione ad affrontare con un'indagine conoscitiva il «Fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale» nasce a seguito della mozione presentata in Senato il 16 giugno 2005 da un gruppo di senatori che segnalavano l'iniziativa da parte del Parlamento Europeo nei riguardi dell'endometriosi. Infatti, in data 19 aprile 2004 (con delibera 30/2004), duecentosessantasei membri del Parlamento euro-

peo hanno firmato la *Written Declaration on Endometriosis*, richiamando l'attenzione sui seguenti punti:

- l'endometriosi colpisce una donna su dieci nell'Unione europea;
- l'onere annuale dei congedi malattia dovuti a tale affezione, nell'Unione europea, viene stimato in 30 miliardi di euro;
- non esiste una giornata europea dell'endometriosi e la conoscenza di tale malattia, sia tra i medici che nella popolazione, è bassa.

Il documento contempla inoltre inviti affinché:

i governi nazionali degli Stati membri e la Commissione europea suscitino una consapevolezza riguardo all'endometriosi e si adoperino per l'istituzione di giornate annuali dell'endometriosi per l'Unione europea e negli stati membri, nell'intento di accrescere le conoscenze su tale condizione debilitante;

la Commissione europea inserisca la prevenzione dell'endometriosi nei futuri Programmi comunitari per la Salute pubblica;

sia favorita la ricerca sulle cause, la prevenzione e il trattamento dell'endometriosi.

È stimato che soffrono di endometriosi 14 milioni di donne nell'Unione europea, 5,5 milioni nel Nord America e 150 milioni nel mondo (dati ONU). L'esatta prevalenza (stima della popolazione di donne sottoposte a *management* per endometriosi in un dato tempo) e l'incidenza (numero di nuovi casi diagnosticati in un anno) dell'endometriosi non sono conosciute.

In assenza di precisi dati numerici nazionali sull'entità del fenomeno, è possibile far riferimento a quelli internazionali, che mostrano una prevalenza della malattia pari a circa il 10 per cento nella popolazione generale femminile in Europa, contro il 10-20 per cento delle donne americane in età riproduttiva. In Italia, nel 2004, una rilevazione del *Census Bureau* ha evidenziato una prevalenza di 2.902.873 su una popolazione stimata di 58.057477.

La Commissione Igiene e Sanità del Senato, sensibile a tale messaggio, recepito l'invito del Parlamento europeo, ha svolto questa indagine conoscitiva con lo scopo di:

fotografare la situazione italiana al fine di riconoscere l'endometriosi quale malattia di interesse sociale, di rilevante impatto anche sotto il profilo economico di cui si rende necessario identificare i potenziali costi diretti e indiretti;

individuare i percorsi di diagnosi e cura che ruotino intorno alla donna e non alla patologia;

fornire elementi di conoscenza e di orientamento per l'adozione di politiche pubbliche alla luce delle linee guida europee e mondiali.

L'interesse dell'indagine si inserisce nella più ampia attività conoscitiva che ha riguardato negli ultimi anni la Commissione Igiene e Sanità. L'attenzione per la donna trova in questo quadro la sua massima espres-

sione nell'affrontare una patologia che interferisce sulla sua qualità di vita individuale e sociale. Risulta pertanto necessario mostrarsi sensibili all'urlo di dolore delle malate di endometriosi, mettendo in atto strumenti idonei che possano essere di pronto e valido aiuto e individuando gli indicatori socio-sanitari utili a contenere spese e a meglio investire le risorse economiche dedicate.

La Commissione Igiene e Sanità del Senato ha svolto l'indagine procedendo all'audizione di rappresentanti della pubblica amministrazione e di organismi dello Stato e Ministeri, di studiosi, ricercatori, associazioni di pazienti e società scientifiche di settore; inoltre una delegazione della Commissione stessa ha visitato centri d'eccellenza internazionali per avere una visione più ampia della gestione del fenomeno dell'endometriosi sotto il profilo sanitario; ha partecipato al 9° Congresso mondiale sull'endometriosi tenutosi a Maastricht lo scorso settembre, potendo così cogliere gli aspetti più innovativi nell'ambito della ricerca e del trattamento di questa malattia. In quella occasione è stato organizzato un incontro con la presidenza del Congresso, rappresentata da studiosi quali Johannes Evers (presidente), Gerard Dunselman, nonché Lone Hummelshoj, cofondatrice della *Danish Endometriosis Society* e responsabile di www.endometriosis.org.

La Commissione si è avvalsa di un consulente esperto della malattia, che ha coadiuvato la Commissione nella selezione dei soggetti da audire, esaminando e riordinando l'ampio materiale raccolto evidenziando gli aspetti rilevanti per gli obiettivi prefissati fornendo poi spunti tecnici per la relazione finale.

Le audizioni sono state di alto rilievo scientifico, hanno fornito dati particolarmente interessanti e nuovi con particolare riferimento al nostro Paese. Questo ha reso possibile un'analisi, seppur all'inizio non perfettamente esaustiva, del fenomeno dell'endometriosi su scala nazionale, che sino ad oggi non era mai stato affrontato con pragmatismo riguardo alla malattia in quanto tale e ai suoi profili socio-economici.

Le audizioni hanno fatto emergere alcune valutazioni condivise e questioni aperte che verranno di seguito rappresentate.

I. UNA MALATTIA ENIGMATICA: OMISSIONE DIAGNOSTICA E QUALITÀ DELLA VITA

L'endometriosi che è un disordine genetico poligenico multifattoriale, si caratterizza per la presenza di tessuto endometriale ectopico che determina una reazione infiammatoria cronica. La maggior parte dei foci endometriosi ha sede a livello pelvico (ovaie, peritoneo, legamenti uterosacrali cavo del Douglas e setto retto-vaginale), mentre foci extrapelvici sono rari. La manifestazione della malattia varia da piccole lesioni a cisti endometrioidiche, fibrosi e aderenze di tale gravità da sovvertire l'apparato riproduttivo della donna.

Sono state proposte molte classificazioni dell'endometriosi, ma la più utilizzata è quella dell'*American Society of Reproductive Medicine* (ASRM, 1997) che identifica della malattia quattro stadi (stadi I - IV),

Non vi è correlazione tra classificazione, tipo e severità della malattia, mentre nelle forme infiltranti la profondità della lesione è correlata con il dolore.

È una patologia benigna, ad etiopatogenesi incerta, tipica dell'età fertile, ad insorgenza spesso precoce, perfino in età adolescenziale.

La malattia è causa frequente di una sintomatologia dolorosa, spesso invalidante, che comprende la dismenorrea (dolore durante la mestruazione), la dispareunia (dolore durante i rapporti), il dolore pelvico cronico ed è nel 30-40 per cento dei casi associata a infertilità. Tali sintomi possono cronicizzare tanto da accompagnare la donna per tutto il periodo riproduttivo; per questo motivo l'endometriosi viene definita una malattia cronica che ha elevati costi in termini di salute fisica e psichica per la donna che ne è colpita; può provocare effetti negativi sulla qualità di vita anche sociale della donna malata con gravi ripercussioni sia nel lavoro, sia a livello personale (in famiglia, nei rapporti affettivi e, in particolare, nei rapporti di coppia).

Si tratta di una patologia da affrontare in modo multidisciplinare, coinvolgendo più figure specialistiche. Il trattamento, per lo più chirurgico, deve essere individualizzato, prendendo in considerazione il problema clinico nella sua interezza: patologia - dolore pelvico cronico - infertilità, incluso l'impatto della malattia e gli effetti del trattamento sulla qualità di vita della donna. La scelta e la priorità del trattamento dipende da più fattori: tipologia e severità dei sintomi, localizzazione e gravità della malattia, progetto di gravidanza ed età della donna. Non vi sono evidenze che la terapia medica da sola incrementi la fertilità.

L'endometriosi è, al contempo, largamente sottovalutata in quanto solo una bassa percentuale di donne che ne soffre sa di esserne affetta.

Due studi americani condotti dall'*Endometriosis Association*, rispettivamente su 3.000 e 4.000 donne, hanno messo in evidenza che:

il 38 per cento delle pazienti ha avuto il primo episodio di dolore pelvico a circa 15 anni;

il 58 per cento di queste pazienti ha ritenuto fossero sintomi normali e la maggior parte non immaginava affatto potesse trattarsi di endometriosi;

il 21 per cento dei medici consultati ha affermato che queste pazienti non erano affette da endometriosi.

Inoltre:

il 35 per cento delle pazienti non si è sentita presa seriamente in considerazione dal proprio medico;

il 38 per cento non ha trovato aiuto da parte del medico stesso.

Cumulando i dati dei due studi, risulta che il tempo medio per la diagnosi è stato di 9,3 anni, (circa 10 anni ancora oggi secondo dati italiani), in quanto occorrono 4,7 anni prima che la paziente consulti il medico e 4,6 anni per l'identificazione e la conferma della diagnosi, dopo una media di circa 5 medici consultati.

La diagnosi certa arriva, pertanto, tardiva, in media dopo nove anni, a seguito di una ricerca diagnostica lunga e dispendiosa, subita dal corpo della donna spesso in modo invasivo e deturpante; lo stato di sofferenza, che diventa talvolta invalidante e vissuto con ripercussioni sullo stato comportamentale, oltre che sotto il profilo psicologico, è tale da influenzare profondamente la qualità della vita della donna.

Lo studio Europeo dell'EAPPG rileva infatti che:

- l'81 per cento del campione manifestava disturbi del sonno;
- per il 79 per cento l'endometriosi aveva influenze sul lavoro;
- il 77 per cento accusava rapporti sessuali dolorosi quando non addirittura impossibili, con pesanti conseguenze nel rapporto di coppia;
- il 73 per cento ne percepiva l'influenza sulla propria vita sociale.

I dati dell'*Endometriosis Association* su un campione di 315 donne affette mostrano inoltre quanto segue:

- la maggior parte del campione accetterebbe l'aiuto di chiunque sia disposto a darle nell'impossibilità di ottenere la comprensione necessaria;
- il 39 per cento dichiara di provare almeno uno tra questi stati: depressione, frustrazione e rabbia;
- il 19 per cento, oltre agli stati di cui sopra, prova anche ansia, nervosismo, affaticamento e la sensazione di non essere aiutata.

Pertanto, emerge chiaramente quanto l'impatto dell'endometriosi, nelle sue espressioni più gravi, sia debilitante per la donna anche nel contesto quotidiano.

Negli Stati Uniti l'endometriosi è stata definita «*husbanditis*» poiché la paziente con rilevanti sofferenze dovute ad endometriosi è portata ad allontanare l'approccio del compagno.

Non bisogna trascurare, inoltre, le conseguenze economiche, sia a livello individuale che sociale; d'altro canto, è sicuramente meno evidente, ma non meno importante, l'impatto che questa patologia ha sulla vita lavorativa della paziente, con i rilevanti costi sociali che da ciò derivano. Si stima che solo in Europa vi sia una spesa annua di 30 miliardi di euro per congedi lavorativi legati all'endometriosi.

Riguardo alla produttività sul lavoro è possibile confrontare due studi che fanno riferimento a contesti sociali piuttosto differenti: lo studio europeo dell'EAPPG ed una ricerca analoga svolta in America.

Secondo lo studio europeo dell'EAPPG, le donne affette da endometriosi dichiarano:

- di perdere, mediamente, almeno cinque giorni al mese a causa dei vari sintomi dolorosi;
- il 14 per cento ha dovuto ridurre il proprio orario di lavoro;
- molte di esse hanno dovuto adattare la loro vita lavorativa sulla base della loro malattia;
- il 14 per cento dichiara di aver abbandonato o di aver perso l'attività lavorativa oppure di essere dovuta andare in prepensionamento a causa dell'endometriosi;

l'80 per cento del campione, nel corso degli ultimi 5 anni, ha perso molti giorni lavorativi a causa degli eventi dolorosi associati a questa patologia;

il 40 per cento del campione di donne con endometriosi dichiara di temere di parlare della sua malattia al datore di lavoro per paura delle conseguenze.

Lo studio americano su un campione di 5.263 donne, di età tra i 18 e i 50 anni, ha analizzato anche la produttività sul lavoro ed il ricorso all'assistenza sanitaria ed è emerso che:

i costi medici diretti per visite ed accertamenti erano molto più alti rispetto alla popolazione femminile totale (i costi medici per le pazienti tra i 18 e i 50 anni con dolore pelvico cronico si aggiravano attorno agli 881.5 milioni di dollari all'anno);

delle 548 donne lavoratrici del campione, il 15 per cento dichiarava di aver dovuto talora rinunciare allo svolgimento di lavoro retribuito e, il 45 per cento, una produttività ridotta.

È chiaro che l'omissione di diagnosi per più di nove anni ha come effetto quello di peggiorare non solo la condizione clinica della donna, ma anche la sua qualità della vita. L'endometriosi associata a dolore ha «globalmente» elevati costi sociali e sanitari.

Comporta, inoltre, rilevanti costi economici individuali per la paziente che, fino a quando non sarà in possesso di un'esatta diagnosi, avrà impiegato le sue disponibilità economiche e di tempo per accertamenti diagnostici, ecografie, visite specialistiche ginecologiche e chirurgiche che, spesso, non porteranno a una certezza di malattia; oltre a ciò la donna avrà tentato terapie farmacologiche, spesso non rimborsate dalla sanità pubblica, a base di antidolorifici e antinfiammatori, per alleviare la sintomatologia dolorosa.

Una volta accertata la diagnosi, l'endometriosi si configura come una patologia particolarmente impegnativa nel suo *management* anche a livello economico-sanitario. Oltre a tutti gli accertamenti già citati sopra, verrà proposto alla paziente il trattamento chirurgico. Oggi il «gold standard» è rappresentato dalla laparoscopia la cui diffusione nella nostra realtà ospedaliera è limitata dalla presenza sul territorio di centri in grado di affrontare l'endometriosi per via laparoscopica e trattarla in maniera idonea secondo le linee guida attualmente proposte. Si consideri inoltre che la donna affetta da tale patologia rischia nel corso della sua vita uno o più interventi chirurgici ed eventualmente l'assunzione di farmaci molto costosi. Possono essere, infatti, suggeriti trattamenti farmacologici (analoghi del GnRH, danazolo estroprogestinici) per ridurre la sintomatologia e le recidive. Queste terapie mediche sono lunghe e comportano effetti collaterali, spesso di rilievo, legati allo stato di menopausa iatrogena. Il Servizio Sanitario Nazionale copre l'alto costo inerente a questi trattamenti, non sempre supportati da una dimostrazione di efficacia clinica.

Negli Stati Uniti l'endometriosi è la terza causa di ospedalizzazione delle donne in età riproduttiva; già nel 1992, il costo annuale per la cura dell'endometriosi sintomatica era pari a 579 milioni di dollari.

II. DATI DEMOGRAFICI E DI POLITICA ECONOMICA

Quanto incide e quanto costa

Nonostante la difficoltà di estrapolare dati nazionali sui ricoveri per la patologia per inadeguatezza del DRG di riferimento e per l'assenza di registri regionali, si stima che:

i ricoveri per endometriosi sul totale della popolazione italiana femminile sono pari al 4,01 per cento su 10.000, come mostrato nella figura 1 (dato del 2002, fornito dal Ministero della Salute);

la degenza media di ricovero per endometriosi (DH e RO) è pari a 4,6 giorni con un costo stimato di 603 euro al giorno (figura 2, dato del 2002, fornito dal Ministero della Salute);

stando ai dati dall'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, si tratta di una patologia in aumento, in Italia, in quanto è passata da 16.104 dimissioni per tale patologia nel 2000, a 19.518 del 2003, con un incremento del 21,2 per cento. Questo dato non ci può chiarire se si tratta di una aumentata incidenza o di una migliore capacità diagnostica (tabella 1);

il costo sostenuto dal SSN per le degenze ospedaliere per endometriosi è di euro 2.773,80 per ogni paziente, ed è stimabile complessivamente intorno a 54.139000,00 euro;

attualmente non appare possibile avere una stima attendibile relativa al costo sostenuto dal SSN per il trattamento dell'endometriosi, in particolare:

per il trattamento chirurgico non vi è un DRG «dedicato»; i dati presentati dall'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali sono comunque interessanti in quanto rappresentano le modalità di trattamento chirurgico (facendo riferimento ai primi dieci interventi principali effettuati). Sono stati eseguiti 8.633 interventi su 13.078 nei quali l'endometriosi figura come diagnosi principale; di questi 4.066, pari al 47 per cento, sono stati eseguiti per via laparoscopica;

per il trattamento medico, grazie al contributo fornito in sede di audizione dall'Agenzia Italiana del Farmaco, emerge un dato interessante sulla spesa relativa al trattamento medico; dai dati di consumo dei farmaci per il trattamento medico (non elettivo) dell'endometriosi, la spesa a carico del SSN nel 2004 è stata di circa 128 milioni di euro, tuttavia i farmaci impiegati sono indicati, in parte, anche per altre patologie. A questi costi andrebbero aggiunti quelli relativi ai trattamenti sintomatici con FANS ed i contraccettivi orali;

un aspetto interessante è quello relativo all'impatto di questa malattia sulla vita lavorativa della paziente con i costi sociali che ne deri-

vano; la spesa, ad esempio, per congedi lavorativi in Europa è stimata in 30 miliardi di euro. Durante l'audizione del sottosegretario di Stato per il lavoro e le politiche sociali è emerso che i dati relativi all'Italia non sono disponibili né al Ministero del lavoro, né presso l'INPS, né all'Istituto di medicina sociale e risultano scarsi presso l'INAIL, non essendo l'endometriosi una malattia correlata a particolari condizioni di lavoro. E' possibile ipotizzare, sulla base del dato (2004) di prevalenza stimato dal US *Census Bureau, Population Estimates*, tre milioni di donne sono malate di endometriosi in Italia; di esse, (45 per cento) circa 1.350.000 soffriranno di dolore pelvico tale da richiedere una «sosta mensile» dal lavoro per congedo; considerando che la metà di esse (stimabile in 675.000 unità) è forza lavoro, ed essendo possibile che ciascuna donna affetta si assenti per congedo cinque giorni al mese per dodici mesi, si stima un «costo sociale» di 4.050.000.000 di euro;

un ulteriore tentativo di valutazione dei costi è stato fatto relativamente alle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA). Non possedendo ancora i dati del registro nazionale, previsto dalla legge n. 40 del 2004, durante le audizioni sono stati considerati quelli desunti dal registro della *European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) del 2000, pubblicati nel 2004. In Italia sono stati effettuati circa 20.000 cicli (stima per difetto) e di questi circa 16.295 tra FIVET ed ICSI. L'indicazione di PMA per endometriosi è nell'8,5 per cento dei casi (dati americani). Se le 1.385 pazienti sottoposte a FIVET/ ICSI con indicazione per endometriosi, fossero state «coperte» dal SSN (anche in considerazione che in Italia molti centri per la procreazione assistita sono privati) ciò avrebbe comportato una spesa pari a 2.528566,8 euro considerando la tariffazione toscana FIVET/ ICSI di 1.825,68 per ciclo.

Chi ne è malato

I dati raccolti concordano con quelli della letteratura e mostrano che più del 50 per cento delle donne malate di endometriosi in Italia è collocato nella fascia di età compresa tra 29 e 39 anni, ma non è trascurabile il riscontro di una quota di adolescenti pari allo 0,4 per cento. Questo rappresenta un primo segnale del lungo travaglio che potrebbero vivere queste giovani sotto il profilo clinico e psicologico a seguito di un'omissione di diagnosi.

Inoltre, come mostrato nella tabella, su 42. 535 dimissioni per infertilità, 1.390 donne, pari al 3,2 per cento, sono state dimesse con diagnosi di endometriosi.

III. INCIDENZA, PREVALENZA ED INQUADRAMENTO CLINICO

Come riportato dalla *clinical evidence* fornita dalla Agenzia italiana del farmaco, la prevalenza di endometriosi nelle donne asintomatiche va dal 2 per cento al 22 per cento, a seconda del criterio diagnostico utiliz-

zato e della popolazione studiata. Nelle donne con dismenorrea e dolore pelvico l'incidenza di endometriosi varia dal 40 per cento al 60 per cento e in donne con subfertilità dal 20 per cento al 30 per cento. La gravità dei sintomi e la probabilità di diagnosi aumentano con l'età. I sintomi e l'aspetto laparoscopico non sono sempre correlati.

La diagnosi di endometriosi richiede un'accurata anamnesi, sia familiare che personale, con particolare attenzione alla storia ginecologica, ostetrica e sessuale.

Sintomatologia

Anche se circa il 25 per cento delle donne è asintomatica, l'endometriosi è una malattia cronica molto dolorosa. Fare diagnosi di malattia sulla base della sola sintomatologia può risultare difficile, in quanto le manifestazioni ed il corollario sintomatologico sono molteplici, con variabilità, spesso sviante, dal colon irritabile alla malattia infiammatoria pelvica. Ne deriva spesso un ritardo tra manifestazione clinica e diagnosi di malattia.

I sintomi maggiormente rappresentativi della malattia sono:

- dismenorrea severa, dal 30 al 90 per cento dei casi;
- dolore pelvico cronico non ciclico, dal 26 al 60 per cento, (45 per cento dato fornito dal Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi);
- dispareunia profonda, dal 16 al 45 per cento;
- dolori ovulatori;
- sintomi ciclici o primestruali (intestinali o urinari) associati o meno a sanguinamenti.

Endometriosi e dolore

La variabilità della prevalenza dei sintomi riflette, sia le diverse espressioni della malattia nel provocare il dolore, sia una diversa percezione individuale. I meccanismi che determinano la comparsa, l'intensità, il tipo di sintomatologia ed i rapporti con i differenti aspetti e sedi delle lesioni sono tuttora oggetto di studio.

L'infiammazione peritoneale, l'infiltrazione diretta dei nervi, il danno tissutale, il rilascio di mediatori chimici del dolore, la formazione di aderenze e retrazioni cicatriziali o la rottura dell'endometrioma sono i possibili meccanismi responsabili della sintomatologia dolorosa.

Alcuni ricercatori hanno osservato che il *nerve growth factor*, importante mediatore del dolore, è aumentato in presenza di endometriosi profonda. La presenza di endometriosi profonda cioè che infiltra i tessuti per una profondità superiore a 5 millimetri è associata a dolore pelvico e dispareunia profonda di elevata intensità. Il rapporto di causa ed effetto tra lesioni endometriosiche e sintomatologia algica è, almeno in parte, ipotetico e basato sull'osservazione clinica dell'effetto dei trattamenti farmacologici e chirurgici sui sintomi.

Quando il dolore diventa cronico si viene a determinare «la sindrome del dolore pelvico cronico», nella quale si può identificare una precisa patologia iniziale che, tuttavia, con il tempo coinvolge più sedi e fattori, dove cause organiche o disfunzionali a carico di diversi organi o apparati, fattori ambientali e psicoaffettivi contribuiscono al mantenimento dei sintomi con un circolo vizioso difficile da interrompere. In tali pazienti un'associazione tra più condizioni morbose è presente in circa il 30 per cento dei casi con un chiaro effetto peggiorativo sull'intensità dei sintomi.

Endometriosi ed infertilità

È stata osservata una stretta associazione tra endometriosi ed infertilità. La fecondità in una coppia normale è tra lo 0,15 e lo 0,20 per mese e si riduce con l'età. In donne con endometriosi associata ad infertilità, non trattate, la fecondità mensile si riduce a 0,02-0,10. È stata osservata una più alta prevalenza di endometriosi tra le donne infertili (48 per cento) rispetto alle pazienti fertili sottoposte a sterilizzazione tubarica (5 per cento). La correlazione tra endometriosi ed infertilità è tuttora controversa. Nel III-IV stadio la distorsione dell'anatomia pelvica dovuta alle cisti endometrioidiche, alla sindrome aderenziale e al danno tubarico, rappresenta una causa accertata di sterilità. È discusso quale sia l'impatto e quali meccanismi patogenetici entrano in gioco rispetto all'infertilità ed all'endometriosi di I-II stadio.

Segni clinici

Possono essere segni indicativi di endometriosi nel corso di un esame ginecologico: il riscontro di una maggior sensibilità durante l'esame pelvico bimanuale, nodularità, soprattutto lungo i legamenti uterosacrali o nel *cul-de-sac* posteriore, retroversione uterina e ridotta mobilità uterina, dolore alla mobilitazione dell'utero e masse annessiali. La diagnosi di endometriosi infiltrante è più certa in caso di lesioni nodulari visibili in vagina o nella cervice. Tuttavia, l'esame può risultare negativo.

Classificazione

Sono state proposte nel tempo diverse classificazioni dell'endometriosi, oggi la più utilizzata è quella dell'*American Society of Reproductive Medicine* (ASRM, 1997) che suddivide la malattia in quattro stadi. Ai fini della classificazione è assegnato un punteggio in base all'apparenza, alle dimensioni e alle profondità delle lesioni peritoneali ed ovariche; alla presenza, all'estensione e al tipo di lesioni (rosse, bianche - inclusi i difetti peritoneali - e nere); alla presenza, all'estensione e al tipo di aderenze a livello degli annessi ed il grado di obliterazione del cavo del Douglas. In base al punteggio complessivo si identificano i quattro stadi della malattia: *stadio I* o endometriosi minima (punti 1-5), *stadio II* o endometriosi lieve (punti 6-15), *stadio III* o endometriosi moderata (punti 16-40) *stadio IV* o

endometriosi severa o grave (punti 40). Questo sistema riflette l'estensione dell'endometriosi, ma è un punto di osservazione parziale elaborato soprattutto per l'infertilità. Lo stadio non è correlato ai segni e ai sintomi della malattia, né ai risultati del trattamento e sottostima la gravità delle lesioni profonde. Non ci sono dati infatti che mostrino come questa classificazione corrisponda ad una prognosi clinica.

IV. INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

L'inquadramento diagnostico si basa oggi sui «livelli di evidenza (1-4)», sui «gradi di evidenza(A-GPP)» e sulle attuali linee Guida internazionali sulla base di tali elementi è possibile rilevare quanto segue:

Diagnosi

LAPAROSCOPIA. Per una diagnosi definitiva di endometriosi il «*gold-standard*» è la visione diretta della pelvi mediante laparoscopia che tuttavia non permette di evidenziare le lesioni profonde infiltranti o extrapelviche (*Grade C, Evidence level 3*).

ESAME ISTOLOGICO. Un esame istologico positivo conferma la diagnosi di endometriosi; un'istologia negativa non la esclude. Nei casi di endometriomi superiori a 3 centimetri e nella patologia profonda infiltrante, l'esame istologico deve essere eseguito per diagnosticare l'endometriosi ed escludere i rari casi di malignità (GPP).

Diagnostica strumentale e di laboratorio

ECOGRAFIA. Rispetto alla laparoscopia, l'ecografia transvaginale svolge un ruolo primario nella diagnosi degli endometriomi. La bassa invasività, il ridotto costo e l'alta specificità e sensibilità rendono l'ecografia transvaginale un esame di primo livello nello studio degli endometriomi. Inoltre essa svolge un ruolo importante nella diagnosi dell'endometriosi intestinale e vescicale. Tale metodica richiede però un'elevata accuratezza di esecuzione e personale altamente qualificato (*Grade C, Systematic review of diagnostic test*).

RISONANZA MAGNETICA. Rispetto alla laparoscopia, la risonanza magnetica (RM) riveste un ruolo limitato nella diagnosi dell'endometriosi (*Grade A, Systematic review of diagnostic test*). Dinanzi ad una clinica evocatrice di endometriosi profonda infiltrante, ureterale, vescicale ed intestinale, l'estensione della patologia deve essere attentamente valutata. Si può ricorrere ad indagini come la RM o l'ultrasonografia (transrettale e/o trans-vaginale e/o renale), con o senza clisma opaco a doppio contrasto, la cistoscopia, la pielografia, a seconda delle circostanze individuali. La RM in particolare trova la sua indicazione nello studio delle sedi extrapelviche dell'endometriosi (GPP).

ESAMI DI LABORATORIO. Il Ca-125 può essere elevato in caso di endometriosi ma non ha valore come *test di screening* della malattia. L'uso del Ca-125, nelle donne subfertili, può essere giustificato per identificare un gruppo di pazienti che potrebbe beneficiare di una laparoscopia in tempi brevi. Un altro possibile uso del Ca-125 è nel corso del monitoraggio dell'endometriosi successivamente alla diagnosi e del trattamento (*Grade C, Systematic review of diagnostic test.*)

V. INQUADRAMENTO TERAPEUTICO DELL'ENDOMETRIOSI

Le incertezze sulle cause del dolore nelle pazienti affette da endometriosi e le differenze nella risposta alle terapie rendono difficile definire un trattamento *standard* per questa patologia.

Le terapie possono essere utili:

- nell'alleviare e, talvolta, risolvere la sintomatologia;
- favorire la fertilità;
- eliminare le lesioni endometriotiche e ripristinare l'anatomia della pelvi.

La scelta del tipo di trattamento si basa su diversi fattori: dimensioni, localizzazione e estensione della malattia, tipo e severità della sintomatologia, desiderio o meno di gravidanza ed età della paziente.

Oltre i trattamenti farmacologici sintomatici, vi è la terapia medica ormonale, che mira a ridurre il livello degli estrogeni in modo da provocare un'atrofia degli impianti endometriotici e porre un freno allo sviluppo dell'endometriosi. Il trattamento chirurgico può essere conservativo, con lo scopo di eliminare solo la malattia, oppure radicale, e cioè volto a rimuovere l'utero e le ovaie.

Purtroppo la malattia, sia dopo una terapia medica che chirurgica, è gravata da possibilità di recidiva della sintomatologia e/o delle lesioni.

Trattamento dell'endometriosi associata ad algie pelviche: trattamento medico e trattamento chirurgico.

Il trattamento medico può prevedere il ricorso a farmaci antidolorifici antinfiammatori non steroidei, efficaci nel ridurre il dolore associato ad endometriosi (*Grade A, evidence level 1b*), ma occorre tener presenti i significativi effetti collaterali, compresi il rischio di ulcera gastrica e l'effetto di blocco ovulatorio, se l'assunzione avviene a metà ciclo.

La terapia ormonale, sopprimendo la funzione ovarica, riduce il dolore associato all'endometriosi. La scelta tra le diverse preparazioni (contraccettivi orali, progestinici, gestrinone, danazolo e GnRHa) deve necessariamente tener conto degli effetti collaterali e dei costi, dal momento che hanno simile efficacia nell'alleviare la sintomatologia associata alla malattia endometriotiche (*Grade A, Evidence level 1a*). La IUD al Levanorgestrel è efficace, ma le prove sperimentali sono ancora insufficienti.

Secondo le linee guida del *Royal College of Obstetrician and Gynaecologist* in una donna che non è alla ricerca di una gravidanza, senza evidenza di massa pelvica, è indicato un trattamento con contraccettivi orali o progestinici per il dolore, e non vi è la necessità di effettuare una laparoscopia di conferma in prima istanza.

Il trattamento con GnRH α per tre mesi è efficace sul dolore quanto quello a sei mesi e l'associazione con estro-progestinici «*add-back therapy*», sino ad un massimo di due anni, è efficace sul dolore e sicura nella protezione della densità dell'osso. Non vi sono dati a sostegno di una terapia medica prima dell'intervento chirurgico.

Come riportato dalla *clinical evidence* fornita dalla Agenzia italiana del farmaco i trattamenti farmacologici possono essere:

utili quali il danazolo, il medrossiprogesterone, il gestrinone, gli analoghi del GnRH per il trattamento ormonale alla diagnosi;

probabilmente utili, quali i contraccettivi orali, il trattamento ormonale postoperatorio;

di utilità non determinata il diidrogesterone.

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico si rileva che l'eccellenza è rappresentata dalla laparoscopia. L'asportazione per via laparoscopica della lesione nella sua interezza specie nell'endometriosi infiltrante, riduce significativamente il dolore e migliora la qualità di vita in donne con endometriosi, con un *follow-up* di cinque anni. Quando l'endometriosi viene diagnosticata nel corso di una laparoscopia, sarebbe preferibile rimuovere le lesioni endometriosiche durante lo stesso intervento.

L'approccio combinato dell'ablazione dei nervi uterini in laparoscopia (*Laparoscopic Uterine Nerve Ablation: LUNA*), è stato proposto come un trattamento efficace nei casi di endometriosi lieve e moderata associata ad algie pelviche. Tuttavia ad oggi non vi sono sufficienti riscontri empirici a riguardo, né risulta che tale procedura abbia effetti sulla dismenorrea associata all'endometriosi (*Grade A, Evidence level 1b*).

Il trattamento con danazolo o GnRH α , nei sei mesi successivi all'intervento chirurgico, riduce la sintomatologia algica in caso di endometriosi e ritarda le recidive di dodici o ventiquattro mesi rispetto al placebo e all'*expectant management*. Il trattamento post-operativo con CO non è efficace (*Grade A, Evidence level 1b*).

Secondo le linee guida del *Royal College of Obstetrician and Gynaecologist* i casi endometriosi particolarmente severa dovrebbero essere affidati a centri di eccellenza, dove figure di esperti siano in grado di gestirli in maniera idonea.

Trattamento dell'endometriosi associata ad infertilità: trattamento ormonale, chirurgico e procreazione assistita

Per quanto concerne il trattamento ormonale, si osserva che la soppressione della funzione ovarica per favorire la fertilità nell'endometriosi minima-lieve non è efficace e non dovrebbe essere proposta alle pazienti con questa sola indicazione. Non vi sono evidenze sull'efficacia di questo trattamento nelle donne infertili con endometriosi severa (*Grade A, Evidence level 1a*).

Il trattamento con danazolo o GnRHa dopo la chirurgia, non migliora la fertilità rispetto all'*expectant management* (Grade B, Evidence level 1b).

Quanto al trattamento chirurgico, risulta che la distruzione delle lesioni endometriosiche comporta un significativo miglioramento nelle donne infertili con endometriosi minima-lieve (Grade A, Evidence level 1a).

Mancano studi randomizzati e controllati o metanalisi che consentano di chiarire se l'escissione chirurgica dell'endometriosi moderato-severa incrementi la *pregnancy-rate*. Tuttavia tre studi evidenziano una correlazione negativa tra lo stadio dell'endometriosi e la *pregnancy-rate* cumulativa dopo la rimozione chirurgica delle lesioni endometriosiche (Grade B, Evidence level 1b).

Dalla revisione dei dati attualmente disponibili in letteratura, non risultano esservi ancora linee-guida consistenti sulla rimozione di un endometrioma prima di una FIVET. Tuttavia la cistectomia è raccomandata in caso di endometriomi di 4 centimetri, per confermare la diagnosi istologicamente, ridurre il rischio di infezione, migliorare l'accesso ai follicoli e, possibilmente, migliorare la risposta ovarica. Le pazienti dovrebbero essere informate riguardo i rischi di una possibile riduzione nella risposta ovarica (GPP).

Considerando le tecniche di riproduzione assistita, risulta che inseminazioni intrauterine (IUI) associate a induzione della superovulazione aumentano la probabilità di gravidanza in caso di endometriosi I-II stadio (Grade A, Evidence level 1b).

Le tecniche di fecondazione in vitrorappresentano il trattamento indicato particolarmente nel caso in cui vi sia associato un fattore tubarico, o un fattore maschile, in seguito a fallimento delle altre terapie. (Grade B, Evidence level 2b).

Nelle pazienti con storia di endometriosi la *pregnancy rate* risulta più bassa rispetto a quelle affette da fattore tubarico (Grade A, Evidence level 1a).

Da quanto riportato si evince che la corretta gestione clinico-terapeutica della paziente affetta da endometriosi è difficile e deve tener conto:

dello stato di malattia intesa in senso globale, verificando oltre l'apparato riproduttivo l'eventuale coinvolgimento di altri distretti; in questi casi necessariamente l'approccio sarà multidisciplinare;

della sintomatologia;

richiesta o meno di gravidanza;

delle recidive.

Una considerazione a parte va inevitabilmente fatta sul *management* terapeutico dell'endometriosi severa che è complesso, coinvolgendo spesso professionalità specialistiche diverse che dovrebbero avere al centro del loro approccio non solo l'eradicazione della malattia, ma anche e soprattutto la donna, i suoi sintomi, i suoi bisogni e progetti. Pertanto, se si sospetta o si fa diagnosi di endometriosi severa, è consigliabile rife-

rirsi a centri con la necessaria esperienza per offrire tutti i trattamenti necessari in un contesto multidisciplinare, inclusa la chirurgia avanzata laparotomica e laparoscopica anche di altri distretti. L'escissione chirurgica dell'endometriosi severa/profonda infiltrante è una procedura complessa che richiede ad oggi un gruppo di esperti che include, oltre al ginecologo, l'urologo ed il chirurgo generale. Solo il ginecologo-chirurgo esperto di endometriosi che sappia ben affrontare la chirurgia pelvica è in grado di eseguire l'escissione radicale dell'endometriosi profonda. Il chirurgo generale interviene per assistere o per eseguire la resezione e anastomosi intestinale. L'urologo è chiamato nel caso sia necessaria l'escissione e riparazione della vescica o degli ureteri. In un prossimo futuro è auspicabile la formazione di una nuova figura specialistica per la specifica area anatomica interessata: il chirurgo pelvico. Una precoce e corretta diagnosi dell'endometriosi severa presso centri di riferimento dedicati è alla base di un trattamento radicale ed efficace, considerando inoltre che la terapia chirurgica non è scevra da complicanze quali fistole (3,3-7 per cento), peritoniti ed occlusioni intestinali. La situazione ottimale consiste nel limitarsi ad un solo intervento, spesso, invece, la stessa paziente si ritrova più volte sul tavolo operatorio.

CONCLUSIONI

In conclusione, da quanto descritto emerge che l'endometriosi è una malattia:

invalidante, in molti casi, al punto da determinare uno stato di cronicità che altera in maniera profonda la qualità di vita di chi ne soffre;

complessa, di difficile approccio diagnostico e terapeutico (sia chirurgico che medico); nei casi di coinvolgimento multidistrettuale necessariamente coinvolge più figure specialistiche che collegialmente si confrontano per la migliore gestione della paziente;

di grande impatto socio-economico, per le ripercussioni sulla sfera personale e familiare dell'individuo che ne soffre, ma anche sul mondo del lavoro (assenze, congedi malattia per interventi, cambiamenti di lavoro, licenziamenti); nonché per gli elevati costi sanitari per l'omissione della diagnosi che inevitabilmente porta a ripetere nel tempo esami spesso costosi, i trattamenti chirurgici che necessitano di strutture d'eccellenza e tecnologie particolarmente sofisticate infine per le terapie mediche con farmaci costosi e di lunga durata

Accanto al soggetto principale, la donna malata di endometriosi, devono essere attivati gli strumenti sottoelencati:

1) figure specialistiche di diverse discipline che formano il gruppo per il corretto *management*, tenendo conto delle priorità e prendendo per mano la paziente, per poi seguirla con *follow-up* duraturi nel tempo;

2) reti di eccellenza impegnate nella formazione degli operatori e nella trasmissione di quel *know-how* anche gestionale, clinico-diagnostico e terapeutico, basato sulla medicina della evidenza;

3) reti di conoscenze, ovvero attività mirate per: campagne di informazione, sensibilizzazione dei medici dei presidi consultoriali e dei medici di medicina generale per ridurre il periodo di omissione diagnostica, informazione rivolta ai ginecologi;

4) reti nazionali, da creare attraverso l'attivazione di registri regionali con centro di coordinamento regionale, alla luce dell'esperienza maturata con il Registro siciliano endometriosi; tale raccolta di dati potrebbe dare un prezioso contributo per fotografare la realtà italiana del fenomeno. L'obiettivo è avere un archivio *web* di facile accesso e di immediata consultazione che permetta di conoscere dati epidemiologici, clinici e sociali, di favorire lo scambio di dati clinici e di stabilire strategie condivise di intervento sulla patologia derivate dall'analisi dei dati specifici per ambito geografico. Occorre inoltre un Centro di coordinamento nazionale, con il compito di gestire il «Registro nazionale endometriosi» e promuovere tutte le iniziative, creando una rete con soggetti istituzionali regionali e nazionali, anche non provvisti di attribuzioni di carattere sanitario;

5) sostegno della ricerca, dando spazio allo studio dell'eventuale influenza di sostanze esogene o xenobiotici, tra i quali i composti inquinanti organici persistenti, presenti nell'ambiente o nella dieta, in grado di interferire con l'omeostasi endocrina e suscettibili di provocare danni alla salute riproduttiva quali ad esempio le diossine.

Obiettivi per il prossimo quinquennio

È necessario considerare l'endometriosi una malattia sociale, ponendo la donna al centro e valorizzando gli operatori che, servendosi delle specifiche competenze, concorrono alla lotta contro la patologia. Al fine di poter ottenere benefici reali per la donna, la Commissione propone i seguenti punti programmatici:

1) si identifichino indicatori specifici quali: DRG (dedicato, pesato e analogamente tariffato in ambito nazionale), nota di segnalazione farmaci (es. nota 51), prescrizione dedicata;

2) è auspicabile che venga affrontata la materia per attivare forme di cooperazione tra Ministero del lavoro e delle politiche sociali, INAIL e INPS, dati gli effetti pesanti sulle condizioni di lavoro, sulle assenze dal posto di lavoro e di conseguenza nell'ambito degli assegni di malattia e di invalidità, che questa malattia può determinare;

3) si identifichino: un percorso diagnostico terapeutico sulla base delle EBM e di *follow-up* delle pazienti; la formazione dei sanitari in questo specifico ambito; un processo che promuova la realizzazione di centri di riferimento (per il primo approccio e per il *follow-up*) e di eccellenza per la cura in ambito nazionale; centri di eccellenza per la formazione della figura del chirurgo pelvico;

4) si favorisca la ricerca con stanziamento di fondi *ad hoc* e si promuova una specifica azione di prevenzione dell'endometriosi nei futuri Programmi d'azione comunitari per la salute pubblica. In tal modo si potranno incrementare la ricerca sulle cause, la prevenzione e la cura dell'endometriosi;

5) si attivino registri regionali e un registro nazionale dedicato, a cura degli organismi competenti;

6) si attuino percorsi di esenzione per la fruizione di trattamenti farmacologici, in particolare per le terapie croniche: contraccettivi orali, GnRH-analoghi e farmaci sintomatici;

7) venga delineato per le donne con forme particolarmente severe o recidivanti, un pacchetto di sostegno che preveda: indagini diagnostiche di controllo gratuite; farmaci e presidi necessari esentati; tutela generale della donna malata di endometriosi e del suo desiderio di maternità; un grado di invalidità rientrante nella legge n. 104 del 1989 nei casi di grave compromissione dello stato di salute psico-fisica della paziente pluritratata chirurgicamente, in presenza di recidive di rilievo e con dolore pelvico cronico resistente;

8) si attuino campagne informative di educazione sanitaria nelle scuole e tra la popolazione;

9) si istituisca la Giornata nazionale per la paziente affetta da endometriosi.

4. DOCUMENTAZIONE ACQUISITA

**Documentazione fornita dagli auditi
nella seduta del 27 luglio 2005**



Ministero della Salute

Indagine conoscitiva sull'endometriosi come malattia sociale
Commissione Igiene e Sanità - Senato della Repubblica

27 luglio 2005

Prof. Leopoldo Silvestroni

Segreteria particolare del Sottosegretario di Stato Sen. Cesare Cursi
Ministero della Salute

L'endometriosi è una malattia femminile caratterizzata dalla presenza di tessuto ghiandolare uterino in sedi diverse da quella fisiologica. Tale tessuto ectopico va incontro alle stesse modificazioni cui va incontro l'endometrio normale in risposta alla ciclicità ormonale dettata dall'attività ovarica. Ciò si traduce in episodi periodici di sanguinamento che si accompagnano a dolore ed infiammazione con esiti in tessuto cicatriziale e cisti prevalentemente a livello della cavità addominale (ovaie, tube, setto retto-vaginale, peritoneo, ureteri) compromettendo la qualità di vita in circa il 100% dei casi e la fertilità in circa il 40% delle donne colpite.

Per quanto riguarda le cause dell'endometriosi sono state proposte diverse ipotesi; tra queste la "mestruazione retrograda" (gruppi di cellule endometriali risalirebbero le tube fino a riversarsi in addome durante una normale mestruazione), quella genetica (familiarità) e quella embrionale (cellule embrionali che non migrano nella loro sede propria durante lo sviluppo). Recentemente sono stati resi disponibili dalla ricerca dati indicativi di un ruolo causale o concausale di inquinanti chimici di tipo diossino-simile: si tratta di sostanze, per lo più sintetiche, largamente utilizzate da decenni nelle produzioni industriali che appartengono alla ampia e crescente famiglia dei cosiddetti interferenti endocrini. Queste molecole attraversano liberamente la barriera placentare e sono pertanto in grado di raggiungere sia l'embrione ed il feto nel corso dello sviluppo intrauterino sia il neonato attraverso il latte materno provocando interferenze con il normale funzionamento degli ormoni materni, soprattutto estrogeni. Conseguenze dell'esposizione prenatale ed immediatamente postnatale agli interferenti endocrini possono essere danni di sviluppo a carico di fondamentali sistemi ed apparati quali quello immunitario, nervoso centrale e riproduttivo.

Si stima che nell'Unione Europea l'endometriosi interessi oltre 14 milioni di ragazze e giovani donne. Le stime di prevalenza (10-15%), le conseguenze negative sulla qualità della vita e sul potenziale di fertilità ed i costi sociali - oltre 30 miliardi di euro l'anno - configurano l'endometriosi come una malattia con spiccata valenza sociale e che merita priorità nell'ambito dei programmi di tutela della salute pubblica.

La carenza di informazione diffusa, il sensibile ritardo nella diagnosi (fino a 9 anni dall'insorgenza di sintomi), le incertezze conoscitive sulla eziopatogenesi e sui determinanti di rischio, l'assenza di protocolli terapeutici (medici e chirurgici) univoci e condivisi, gli effetti collaterali negativi dei trattamenti farmacologici attuati con ormoni ed antiormoni, la difficoltà di attuare programmi diffusi di diagnosi precoce nell'ambito ad esempio della rete consultoriale e la scarsa disponibilità di supporto psicologico adeguato sono fattori che rendono oltremodo complessa la definizione e l'attuazione di programmi efficaci di tutela della salute e che esigono massima attenzione e forte impegno da parte delle Istituzioni. Da segnalare anche l'attuale carenza di DRG univoci.

Il Ministero della Salute ha inteso affrontare concretamente il tema attraverso due iniziative promosse nell'ambito delle attività della Commissione nazionale "Salute donna"; nello specifico, mi riferisco all'organizzazione del Convegno "Endometriosi: percorsi e qualità di vita", tenutosi il giorno 15 giugno 2005 presso l'Istituto Superiore di Sanità, ed alla decisione di istituire un Tavolo di lavoro con il compito di elaborare procedure e linee guida. Prime tappe queste di un percorso che il Ministero della Salute intende sviluppare in accordo anche alle recenti sollecitazioni del Parlamento europeo alla Commissione ed ai governi dei Paesi membri.

ENDOMETRIOSI E FERTILITA'

Maria Elisabetta Coccia, Francesca Rizzello

*Prof. Associato Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana
Università di Firenze, viale Morgagni, 84 Firenze*

L'endometriosi è la terza causa ginecologica di ospedalizzazione negli Stati Uniti¹ e rappresenta una patologia enigmatica. Definita come la presenza di ghiandole endometriali e stroma fuori dalla cavità uterina, è tipicamente associata a dolore pelvico, infertilità e masse annessiali.

La malattia endometriotica rappresenta una patologia che coinvolge globalmente la salute della donna, compresa la sfera riproduttiva. Gli effetti della malattia possono essere debilitanti sia fisicamente che psicologicamente, soprattutto perché diagnosticata spesso in ritardo essendo l'intervallo tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi confermata spesso maggiore di 6-9 anni².

La reale incidenza della malattia è poco definita, gli studi svolti suggeriscono una stima di 1.3-1.6/1000 donne l'anno³. La prevalenza dell'endometriosi pelvica nella popolazione generale femminile è di circa il 6-10% mentre raggiunge il 35-50% in donne con dolore, infertilità, o entrambi⁴⁻⁷.

ENDOMETRIOSI ED INFERTILITÀ

E' stata osservata una stretta associazione tra endometriosi ed infertilità.

La fecondità è definita come la probabilità di una donna di portare a termine una gravidanza per ogni dato mese¹. In una coppia normale la fecondità risulta essere tra il 0.15 e lo 0.20 per mese e si riduce con l'età⁸. In donne non trattate, con endometriosi associata ad infertilità, la fecondità mensile si riduce a 0.02-0.10⁹. E' stata osservata una più alta prevalenza di endometriosi tra le donne infertili (48%) rispetto alle pazienti fertili sottoposte a sterilizzazione tubarica (5%)¹⁰. Altri reports hanno confermato che le donne infertili hanno una probabilità di avere l'endometriosi 6 o 8 volte maggiore rispetto alle donne fertili¹¹.

EVIDENZE PER L'ASSOCIAZIONE ENDOMETRIOSI-INFERTILITA'

La correlazione tra endometriosi ed infertilità è tuttora controversa. Sicuramente la stadiazione più utilizzata, quella rivista dell'American Fertility Society (r-AFS)¹², evidenzia un'importante correlazione tra lo stadio dell'endometriosi e infertilità.

Nel III-IV stadio la distorsione dell'anatomia pelvica dovuta alle cisti endometriotiche, alla sindrome aderenziale e al danno tubarico, rappresenta una causa accertata di sterilità¹³. E' invece

oggetto di discussione quale sia l'impatto e i meccanismi patogenetici sulla fertilità dell'endometriosi di I-II stadio.

Sebbene numerosi meccanismi sono stati proposti per chiarire l'associazione tra endometriosi ed infertilità, nessuno di questi si è dimostrato ridurre in maniera rilevante la fecondità nelle donne.

Alterata funzione peritoneale. Molti studi dimostrano che le donne con endometriosi hanno un volume di fluido peritoneale aumentato con maggior numero di macrofagi attivati e maggior concentrazione di prostaglandine, interleuchina 1, tumor necrosis factor e proteasi. Il liquido peritoneale delle donne con endometriosi contiene un inibitore della captazione dell'ovocita che previene l'interazione cumulo ooforo-fimbrie¹⁴. Le alterazioni della funzione peritoneale possono avere effetti avversi sull'ovocita, lo sperma, l'embrione e le tube¹⁵.

Alterata funzione ormonale e cellulo-mediata. Gli anticorpi e i linfociti possono risultare aumentati nell'endometrio di donne con endometriosi. E' stato segnalato un aumento degli auto-anticorpi per gli antigeni endometriali in donne con endometriosi. Queste anomalie possono alterare la recettività endometriale e l'impianto embrionario. Autoanticorpi per gli antigeni endometriali risultano aumentati in alcune donne con endometriosi¹⁵.

Anomalie endocrine e ovulatorie. Alcuni studi hanno suggerito che donne con endometriosi possano avere disordini endocrini ed ovulatori, incluso la sindrome del follicolo luteinizzato non rotto, la disfunzione della fase luteale, crescita anomala del follicolo¹⁶.

Impianto alterato. Numerose evidenze suggeriscono che i disordini della funzione endometriale possono contribuire a ridurre la fecondità osservata nelle donne con endometriosi. E' stata descritta una riduzione nell'espressione delle molecole di adesione durante la fase di impianto nelle donne con endometriosi¹⁷. Più recentemente, sono stati osservati livelli molto bassi di un enzima coinvolto nella sintesi del ligando endometriale per una proteina che riveste il trofoblasto sulla superficie della blastocisti¹⁸.

Alcune ricerche cliniche in pazienti con endometriosi sottoposte a *fecondazione in vitro e trasferimento di embrioni* (FIVET) hanno confermato una ridotta efficacia delle tecniche di riproduzione assistita, incluso una ridotta qualità embrionaria¹⁹.

Inoltre queste donne presentano un decorso della gravidanza spesso più complicato rispetto alle donne fertili normali. Infatti, il rischio di aborto, parto pretermine, ritardo di crescita, pre-eclampsia risulta essere maggiore²⁰. Se queste complicanze siano dovute ad un impianto subottimale, per un rimodellamento della vascolarizzazione durante la gravidanza, o ad una disfunzione immunitaria rimane argomento controverso. Tuttavia, la consapevolezza di potenziali complicanze è necessaria durante l'assistenza a donne che ottengono la gravidanza dopo fecondazione assistita e che hanno una storia di endometriosi²¹.

Le pazienti infertili possono presentare una manifestazione polimorfa della malattia sia per gli aspetti clinici che anatomico-funzionali, talora non correlati allo stadio della malattia.

Dal momento che la patofisiologia dell'infertilità nelle pazienti con endometriosi rimane poco chiara, il management è tuttora basato sia sull'*experience based* che sull'*evidence based medicine*. Vengono di seguito riportati i suggerimenti maggiormente seguiti nel management terapeutico della paziente affetta da endometriosi con infertilità.

TRATTAMENTO MEDICO

Non ci sono evidenze che la terapia medica dell'endometriosi minima-lieve comporti migliori chance di concepimento rispetto all'*expectant management*²².

Il trattamento medico post-operatorio nelle pazienti subfertili viene raramente indicato dal momento che trials randomizzati non hanno osservato alcun beneficio^{23,24} in quanto la più alta percentuale di gravidanze si registra nei primi 6-12 mesi dopo il trattamento chirurgico conservativo²⁵ ed un'eventuale terapia medica procrastinerebbe la ricerca della gravidanza.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

La chirurgia conservativa vede la laparoscopia quale gold-standard nelle donne in età riproduttiva desiderose di prole.

- *I-II stadio*

Due studi randomizzati hanno preso in esame l'efficacia del trattamento chirurgico negli stadi più precoci dell'endometriosi^{26,27}. Da una meta-analisi condotta sui due trials, emerge che la distruzione delle lesioni endometriosiche comporta un significativo miglioramento nelle donne infertili.

- *III-IV stadio*

In letteratura non vi sono studi randomizzati e controllati o meta-analisi che consentano di chiarire se l'escissione chirurgica dell'endometriosi moderato-severa incrementi la pregnancy-rate. L'approccio chirurgico favorirebbe la gravidanza nelle donne infertili attraverso la correzione delle distorsioni anatomiche e la rimozione delle aderenze²⁸.

PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)

Le tecniche di PMA sono ampiamente utilizzate nell'ambito delle pazienti infertili con storia di endometriosi. Numerosi fattori possono influenzare i risultati in termini di pregnancy rate (PR): età della donna, stadio dell'endometriosi, precedente terapia chirurgica e la presenza di un fattore maschile. Non è unanimemente concordato il momento in cui effettuare una FIVET in questa tipologia di pazienti. Secondo le linee guida ESHRE, la FIVET è un trattamento appropriato

specialmente nei casi di infertilità con storia di endometriosi in presenza di compromissione della funzione tubarica, quando vi è il fattore maschile associato e/o qualora altri trattamenti avessero fallito²⁵.

In una meta-analisi Barnhart et al. hanno concluso che, complessivamente, l'endometriosi altera significativamente tutte le fasi del processo riproduttivo risultando una PR post-FIVET di circa la metà rispetto alle donne sottoposte a FIVET per altre ragioni influenzando non solo la recettività endometriale ma anche lo sviluppo ovocitario degli embrioni¹⁹. Tuttavia, secondo alcuni ampi database, l'endometriosi non influenzerebbe negativamente la pregnancy-rate (SART, HFEA)²⁵.

ENDOMETRIOMI E PMA

Dalla revisione dei dati attualmente disponibili in letteratura, non vi sono ancora linee-guida consistenti circa le indicazioni sulla rimozione di un endometrioma prima di una FIVET. Tuttavia la cistectomia è raccomandata in caso di endometriomi di 4 cm per confermare la diagnosi istologicamente, ridurre il rischio di infezione, migliorare l'accesso ai follicoli e, possibilmente, migliorare la risposta ovarica. Le pazienti dovrebbero essere informate riguardo i rischi di una possibile riduzione nella risposta ovarica².

APPROCCIO CHIRURGICO O PMA?

Non sono ancora stati condotti studi randomizzati sugli eventuali benefici del trattamento chirurgico verso le tecniche di riproduzione assistita, nelle pazienti infertili con endometriosi.

Donnez propone, in caso di endometriomi associati ad infertilità, la rimozione chirurgica come trattamento di prima linea, al di là della tecnica utilizzata. La PR del 50% riportata in letteratura dopo un trattamento chirurgico costituirebbe una prova scientifica che l'approccio chirurgico dovrebbe essere intrapreso in prima istanza per dare alla paziente le migliori chance di concepire spontaneamente. La FIVET è indicata solo come trattamento di seconda linea. Il gruppo di Donnez ha ottenuto pregnancy rate del 61% dopo due cicli FIVET, con un incremento fino all'80% combinando la chirurgia alla FIVET²⁹.

Aboulghar suggerisce, nei casi in cui l'obiettivo sia il trattamento dell'infertilità, di ricorrere alla FIVET prima di ogni trattamento chirurgico. Le pazienti con diagnosi di endometriosi avanzata dovrebbero essere incoraggiate a sottoporsi alla FIVET come trattamento di prima linea³⁰.

Almeno teoricamente, le tecniche di riproduzione assistita, in particolare la FIVET, dovrebbero massimizzare la possibilità di gravidanza rimuovendo i gameti e gli zigoti dall'ambiente peritoneale ostile e superando le anomalie anatomiche della pelvi.

Dai nostri risultati emergerebbe che il corretto management della paziente infertile affetta da endometriosi consiste in un approccio combinato chirurgia-FIVET in tempi definiti in coloro che non hanno ottenuto la gravidanza spontanea post-chirurgica. Con questo approccio abbiamo ottenuto una pregnancy rate del 56.5%.

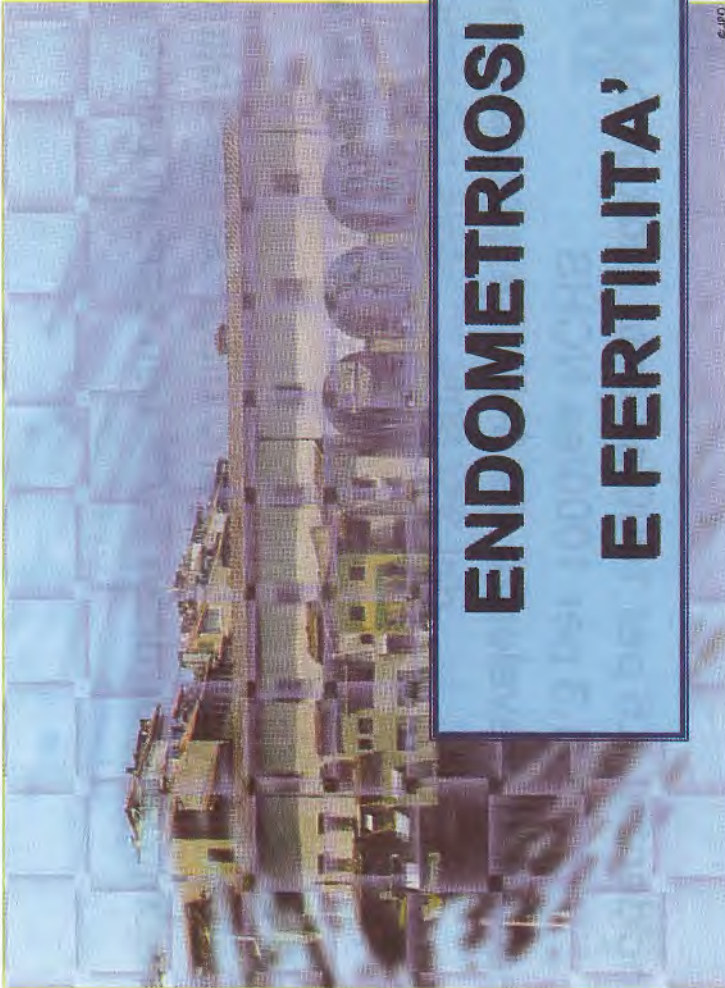
Da questa relazione si evince come l'endometriosi rappresenti una malattia che interferisce sullo stato di salute della donna in maniera anche molto aggressiva, compresa la salute riproduttiva. E' solo attraverso una corretta informazione, una diagnosi precoce ed un corretto management chirurgico riproduttivo che si potrà far fronte a quelli che sono i potenziali effetti *dannosi* causati da questa malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24(2):235-58.
2. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30(1):1-19, vii.
3. Zondervan K. Epidemiology of endometriosis. Pre-congress Course 7- Joint SIG Reproductive surgery/Endometriosis. *Endometriosis: Pathogenesis and modern management* 2004; 7-15
4. Snesky TE , Liu DT, Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility, and oral contraceptives, *Int J Gynaecol Obstet* 1980;17:573-576
5. Houston DE, Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race, and socioeconomic status, *Epidemiol Rev* 1984;6:167-191.
6. Cramer DW, Epidemiology of endometriosis in adolescents. In: EA Wilson, Editor, *Endometriosis*, Alan Liss, New York 1987: 5-8.
7. Chandra WD Mosher, The demography of infertility and the use of medical care for infertility. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1994;5:283-296.
8. Schwartz D , Mayaux MJ, Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982;306:404-406.
9. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA, A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59: 963-970.
10. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB , Melton LJ3rd, Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982;38: 667-672.

11. Verkauf BS. The incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Fla Med Assoc* 1987;74: 671-675.
12. American Society for Reproductive Medicine, Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67: 817-821.
13. Schenken R.S., Asch R.H., Williams R.F., Hodgen G.D., Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions and spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1984;41:122-130.
14. Suginami H., Yano K., An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture. *Fertil Steril* 1988;50: 648-653.
15. Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N., Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
16. Schenken R.S., Treatment of human infertility: the special case of endometriosis. In: E.Y. Adashi, J.A. Rock and Z. Rosenwaks, Editors, Reproductive endocrinology, surgery and technology, Lippincott-Raven, Philadelphia, PA 1996: 2122-2139.
17. Lessey B.A., Castelbaum A.J., Sawin S.W., et al., Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643-649.
18. Kao L.C., Germeyer A., Tulac S., N et al., Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003;144:2870-2881.
19. Barnhart KT, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in-vitro fertilisation. *Fertil Steril* 2002;77:1148-1155.
20. Brosens L, Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization, *Fertil Steril* 2004;81:1198-1200.
21. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1789-99.
22. Fedele L, Parazzini F, Radici E, et al. Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(5):1345-50.
23. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1205-1207.
24. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, et al. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106: 672-677.

25. ESHRE – European Society for Human Reproduction & Embryology, Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis. www.eshre.com, 2004.
26. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian collaborative group on endometriosis. *New England Journal of Medicine* 1997;24:217–222 .
27. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosis. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Human Reproduction* 1999;14:32–34.
28. Adamson GD, Baker VL. Subfertility: causes, treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(2):169-85.
29. Donnez J, Pirard C, Smets M, et al. Surgical management of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:329–348.
30. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2):371-5.



Prof. M.E. Coccia

*Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia, e
Riproduzione Umana, Università di Firenze*

Endometriosi

è un disordine genetico poligenico multifattoriale



- ✓ Incidenza: 1.6 per 1000/aa dato istologico
1.3 per 1000/aa NCHS
- ✓ accettata prevalenza del 6-10% in popolazione generale
del 35/ 50% ♀ algie pelviche, infertilità
(Giudice 2004)
- ✓ 10-20% ♀ in età riproduttiva in USA (*NICH*)
- ✓ Ha un trends in aumento
- ✓ Dati su7000 casi mostrano diagnosi ritardata (la media è >9 aa)
- ✓ rischio di ricorrenza 5-7% con parenti primo grado

Endometriosi e fertilità: interferenza?

Endometriosi interferisce con la fertilità di una donna?

Prevalente nell'età riproduttiva con un picco tra i 30 e 45 aa (Arya 2005)

✓ EBM:

- ✓ ♀ coppie "normali" Montly Fecundity Rate 0.15-0.20 si riduce con età mentre ♀ donne con endometriosi infertili non trattate MFR 0.02-0.10
- ✓ Donne infertili → 25-50% ha endometriosi e Donne endometriosi → 30-50% sono infertili
- ✓ Donne infertili hanno probabilità 6-8 volte > di avere endometriosi
- ✓ Alta prevalenza endometriosi in ♀ infertili (48%) vs ♀ sottoposte a sterilizzazione tubarica (5%)(The Practice Committee of ASRM 2004)



✓ Endometriosi rende meno fertile?

Se non trattata ha un effetto negativo sulla probabilità di "live birth"

Collins JA, Burrows EA, Wilton AB. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. Fertil Steril 1995;64:228.

Endometriosis PATOGENESI

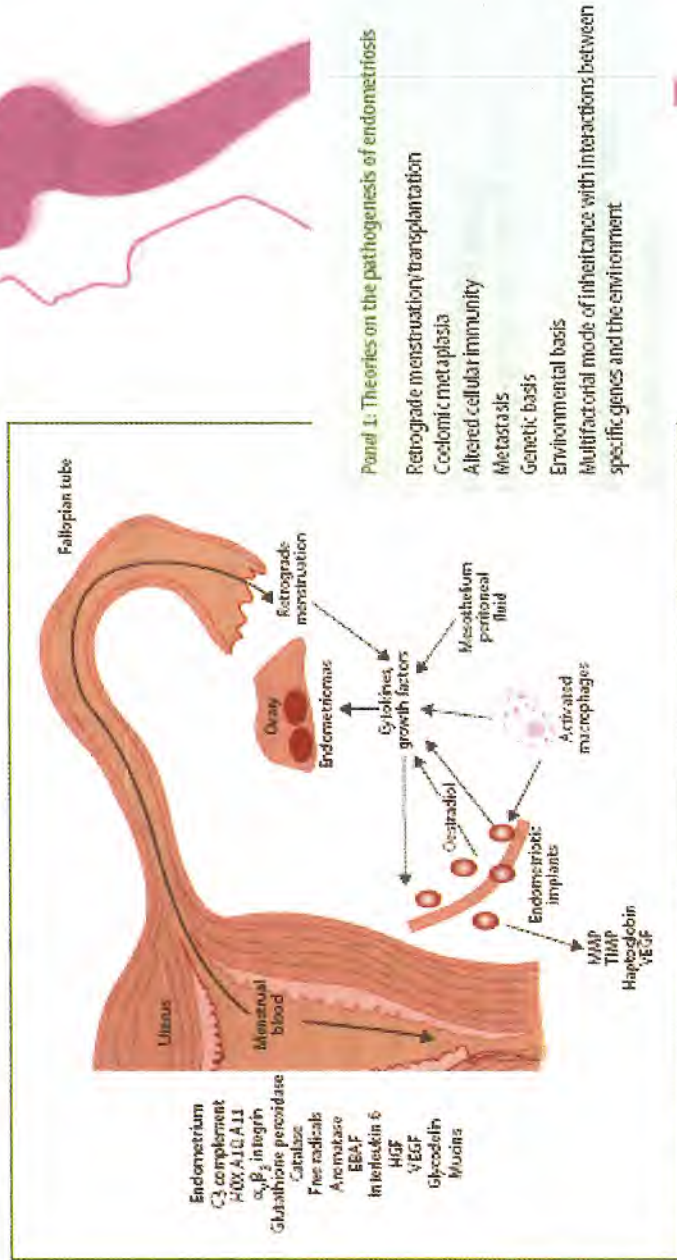


Figure: Schematic diagram of events occurring in the pelvis with retrograde menstruation and the cellular and biochemical principles involved in the pathogenesis of endometriosis
 EBAF=endothelial-bleeding-associated factor; HGF=hepatocyte growth factor; VEGF=vascular endothelial growth factor; MMP=matrix metalloproteinase; TIMP= tissue inhibitor of metalloproteinase.

Endometriosi e fertilità: interferenza?

SI

effetto negativo su Pregnancy Rate



Studi su animali

Schenken 1980, Vernon 1985, Steinleitner 1990

Fluido peritoneale di donne con endometriosi riduce implantation rate in conigli topi hamster (Hann 1986, Illera 2009)

Alcuni Studi clinici

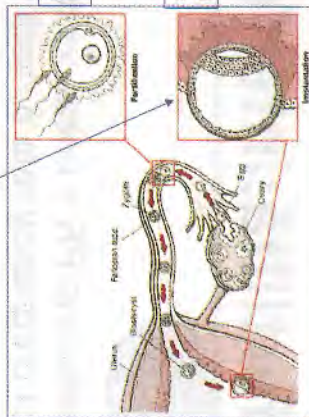
- Inseminazioni con donatore Jensen 1988,
- Programma di ovodonazione

Endometriosi e fertilità: interferenza?

SI

Fluido Peritoneale ha alta concentrazione:

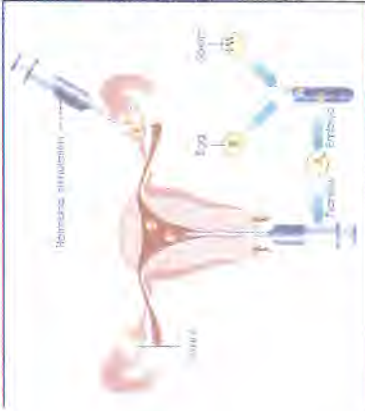
- Citochine
- Fattori di crescita
- Macrofagi attivati con effetto tossico su



funzione di spermatozoi (Aeby 1996, Oral 1996)

Sopravvivenza embrione (Taketani 1992)

Endometriosis and fertility: interference?



si

IVF:

- AA suggeriscono PR + bassa vs donne normali
- Metanalisi pregnancy rate è metà vs fattore tubarico dopo controllo con fattori confondenti (Barnhart 2002)
- negli stadi avanzati (Brosens 2004 Oliveness 2003)
 - Riserva ovarica ridotta
 - Basso n. ovociti
 - Qualità embrionaria scadente
- Impianto Basso - Questi fattori potrebbero contribuire all' outcome avverso delle gravidanze in ser-
vate nelle donne con endometriosi rispetto all'infertilità inaspettata (Ortolani 2004)

Outcome gravidanza basso

- Alta percentuale aborto
- Complicanze della gravidanza
- IUGR

•preciampsia

Dovuto a processo di impianto sub ottimale con rimodellamento architettura vascolare durante gravidanza o patologia Immune (Gludice 2004)



Endometriosi e Infertilità patogenesi: I-II Stadio



I-II stages

- Funzione peritoneale alterata
- Anomalie Endocrine e ovulatoria
- Danno follicologenesi
- Funzione ormonale e cellulo mediata alterata
- Luteal phase defect
- Danno impianto

ASRM, Practice Committee, 2004

• Laparoscopia operativa aumenta "fertility rate" (Marcoux, 1997)

Endometriosi e Infertilità patogenesi



III-IV stages

- Aderenze
- Compromissione dello stato anatomico dei visceri pelvici
- Ostruzione Tubarica
- Modelli animali (*Schenken, 1984*)
- Efficacia della terapia chirurgica

“ANATOMIC
DISTURBANCE OF
FERTILITY”

Come correggere la fertilità?

1. CHIRURGIA
2. PMA
3. TERAPIA MEDICA
4. CHIRURGIA + PMA



Come correggere la fertilità? 1 Chirurgia

ENDOMETRIOMA

✓ Cistectomia

Chirurgia: Vi sono prove che giustificano l'integrazione con la terapia medica?

❖ **Trattamento post-operatorio (progestinici, danazolo e GnRHa): assenza di vantaggi**

A
evidence
level 1b

(Adamson Metanalysis, 1994)

Se aderenze estese (tube, Douglas)

⇒ ↓ chance di gravidanza spontanea → **IVF**

COMPLICANZE POST Chirurgia → **ENDOMETRIOSI ESTESA-PROFONDA**

(Pooley; ESHRE 2004-Berlin)

Chirurgia: Pregnancy rate Risultati

Stadii I-II

- ✓ 29.1% vs 17.2% (p<0.05) Marcoux et al 1997
- ✓ 19.1% vs 22% (p=ns) GISE 1999

Jacobson, Cochrane Library, 2004:

'The use of laparoscopic surgery in the treatment of minimal and mild endometriosis may improve success rates'

A
Evidence
Level 1a

Stadii III-IV :

- ❖ NO RCTs or Meta-analysis risponde se chirurgia ↑PR
- ❖ Correlazione negativa stadio/ Cumulative spontaneous PR
(Adamson 1993, Guzick 1997, Osuga 2002)

→ 50-60% PR risultato comune

B
Evidence
Level 3

Come correggere la fertilità? 2 PMA

Quando proporre la FIVET a donne infertili con endometriosi?

- Trattamento I linea in coppie con endometriosi dove cisti no sup 4cm + associata altri fattori di infertilità
 - fattore maschile
 - occlusione tubarica,
 - disordini ovulatori,...
- Dopo fallimento di 3-4 cicli COH-IUI
- Dopo 6-12 mesi dalla chirurgia

A
evidence
level 1b

(Garcia-Velasco ESHRE 2004- Berlin)

Come correggere la fertilità? 2 PMA

FIVET: RISULTATI

- metanalisi: 22 studi, 2377 cicli FIVET in pz con endometriosi confrontati a 4383 PR ss RIDOTTA in pz con endometriosi (OR 0.56; CI 0.44-0.70)

⇒ III-IV vs I-II → num.ovociti, ↓ IR,

Outcome	Endo III-IV	Endo I-II	P	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)
Pregnancy rate	13.84	21.12	<0.001	0.60 (.42-87)	0.64 (.35-1.17)
Fertilization rate	74.47	58.38	<0.001	1.11 (1.09-1.13)	not interpretable
Implantation rate	10.25	11.31	0.003	0.95 (.89-98)	0.21 (.15-.32)
Mean ovocyte count	6.70	8.19	<0.001	0.83 (.78-87)	0.31 (.24-.39)
Peak E ₂	1447.74	5813.38	<0.001	N/A	N/A

(Barnhart 2002)

Come l'endometriosi può influire sui cicli FIVET?



- Qualità e numero ovociti
- Fertilization rate
- Impianto



Endometriosi:
malattia sociale

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

Interferenze dell'endometriosi sui risultati FIVET e ICSI

Surveillances Summaries, ART -USA 2001/ April 30, 2004 / 53(SS01):1-20



Patient age (yrs)

Patient factors	Patient age (yrs)				Total
	<35 (n = 30,848) (%)	35-37 (n = 14,422) (%)	38-40 (n = 12,553) (%)	41-42 (n = 5,053) (%)	
Diagnosis					
Tubal factor	15.3	17.1	14.8	12.0	9.3
Ovulatory dysfunction	7.8	5.0	3.8	3.4	3.1
Diminished ovarian reserve	1.3	2.4	6.4	14.0	20.0
Endometriosis	8.5	7.8	6.0	3.1	2.1
Uterine factor	0.9	1.5	1.7	1.7	1.9
Male factor	23.8	20.1	16.6	11.0	7.6
Other causes	4.2	4.9	5.6	7.2	8.5
Unexplained cause	10.3	12.9	12.4	11.5	11.2
Multiple factors, female only	10.2	11.2	14.0	16.9	15.9
Multiple factors, female and male	17.6	17.3	18.7	19.3	20.6

% pz con endometriosi che ricorrono ad ART

Patient age (yrs)

Patient factors	Patient age (yrs)				Total
	<35 (n = 30,848) (%)	35-37 (n = 14,422) (%)	38-40 (n = 12,553) (%)	41-42 (n = 5,053) (%)	
Diagnosis					
Tubal factor	36.8*	34.2*	24.9*	13.7	6.1
Ovulatory dysfunction	42.3	35.7	29.5	14.0	5.2
Diminished ovarian reserve	34.5	30.2	22.6	14.9	7.1
Endometriosis	42.7	36.4	26.3	15.4	2.0
Uterine factor	39.4	34.0	23.7	21.4	2.1
Male factor	42.7	38.1	27.3	14.8	8.5
Other causes	42.7	35.1	26.9	16.9	9.0
Unexplained cause	42.1	37.1	28.3	14.6	7.2
Multiple factors, female only	38.4	32.9	24.4	14.6	7.1
Multiple factors, female and male	39.7	32.4	22.5	12.7	5.7

% live-births pz con endometriosi che ricorrono ad ART

Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE

The European IVF-monitoring programme (EIM)¹ for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)¹
Report prepared by A. Nyboe Andersen L.Gianaroli and K.G.Nygren ESHRE, HR 2004

Table I. ART in European countries in 2000

Country	IVF clinics in the country			Treatments					
	Clinics	Clinics reporting	IVF	ICSI	FER	OD	All		
Belgium	27	25	3316	5667	2340	500	11 823		
Czech Republic	16	7	1459	706	376	64	2605		
Denmark	16	16	5278	3004	1242	158	9682		
Finland	18	17	2651	1672	2876	290	7489		
France	93	88	23 347	23 228	10 036	143	56 754		
Germany	103	103	35 285	16 991	10 729	0	63 005		
Greece	46	8	2310	3075	259	244	5888		
Hungary	8	7	772	1355	12	18	2157		
Iceland	1	1	153	103	85	23	364		
Ireland	5	3	782	527	261	0	1570		
Italy	115	75	6876	9419	2734	806	19 835		
Netherlands	13	13	9563	4162	1337	0	15 062		
Norway	8	8	2624	1405	311	0	4340		
Poland	15	12	10 65	1812	816	35	3728		
Portugal	16	11	896	1063	120	0	2079		
Slovenia	3	3	957	1046	371	0	2374		
Russia	30	21	4155	1440	316	452	6363		
Spain	182	36	3974	6645	2323	1573	14 519		
Sweden	15	15	4048	3749	1408	0	9205		
Switzerland	17	17	954	2010	1680	0	4644		
UK	75	75	15 694	10 645	6160	2135	34 634		
Ukraine	10	8	802	252	8	85	1147		
All	>729	569	126 961	99 976	45 800	6530	279 267		

FER relates to thawings. Netherlands, transfers.
In Germany and Switzerland, FER refers to 2PN cryopreservation.

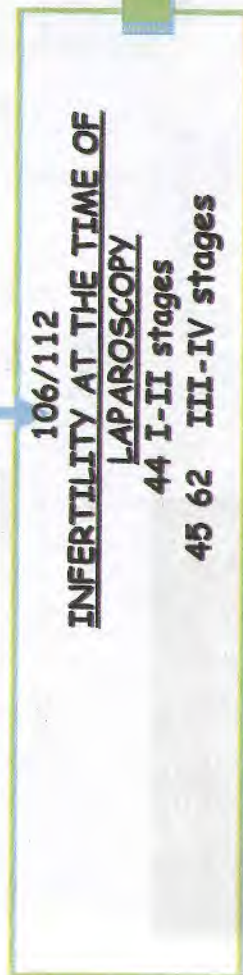
ENDOMETRIOSIS: THE IMPACT OF SURGERY AND ART.

Long term Follow-up

- 440 laparoscopies for endometriosis
 - 164 (37.3%) pelvic pain
 - 96 (20.7%) asymptomatic

• **180 (40.9%) INFERTILITY**

• **112 Follow-up 9-2 y**



60
PREGNANCIES
(56.6%)
OVL 0
OVL+ART

106/112
INFERTILITY AT THE TIME OF
LAPAROSCOPY
44 I-II stages
45 62 III-IV stages

INFERTILITY AT THE TIME OF VL 106		SPONTANEOUS PREGNANCIES		COH-ART pregnancies	TOT
Stages I-II 44	DVL 8	GnRHα: 3 33.3%	3 ◊	1	2
	OVL 36	No medical treatment: 5 40%	0	2	4
Stages III-IV 62		GnRHα: 23 43.5%	16 ◊	7	17
	OVL 62	No medical treatment: 13 46.1%	0	2	8
OVL 62		GnRHα: 47 27.6%	19	8	21
	OVL 62	No medical treatment: 15 40%	19/62 30.6%	2	8
		38 38/106 35.8%	22/70 31.4%	60 60/106 56.6%	

Tot. ↑

* P = 1 **P = 0.846
 ***P = 0.521
 ◊ P = 1 ◊ P = 0.262

Dai nostri risultati emergerebbe che il corretto management della paziente infertile affetta da endometriosi consiste in un approccio combinato **chirurgia-FIVET in tempi definiti** in coloro che non hanno ottenuto la gravidanza spontanea post-chirurgica. Con questo approccio nella nostra esperienza abbiamo ottenuto una **pregnancy rate del 56.5%**



M.E. Coccia,

Conclusioni:

- ✓ prevalenza del 6-10% in popolazione generale
- ✓ del 35/ 50% ♀ algie pelviche, infertilità
- ✓ Dopo 9 anni media verrà diagnostica e operata
 - ✓ *Costi sociali –costi sanitari- il 25-50% risolverà problema figli ..non è detto di malattia rischi di complicanze..recidive ricoveri per algie..*
- ✓ 12-15% si sottoporrà tecniche PMA in cui circa 25- 30% otterrà gravidanza
 - ✓ *Costi sociali e sanitari..FIVET 1600 euro x 3000 cicli...probabile stima*
 - ✓ *Endometriosi è da sottolineare che è una malattia da cui difficilmente si guarisce e la paziente convive con essa sino al momento della menopausa ..considerato spesso liberatorio interferendo proprio sulla QUALITÀ DI VITA*



L'endometriosi rimane una patologia sotto-diagnosticata associata ad una notevole morbilità. Le sfide del futuro comprendono:

- **l'individuazione di mezzi diagnostici non invasivi e**
- **di nuovi target farmacologici.**

Per questa malattia, così debilitante, la soglia per la diagnosi ed il trattamento dovrebbe essere bassa per ridurre i danni sulla sfera genitale femminile, per migliorare la qualità di vita e la fertilità, se desiderata.

Coccia M.E. Scarselli, et al, 2005

**Documentazione fornita dagli auditi
nella seduta del 21 settembre 2005**

INDAGINE CONOSCITIVA
SUL FENOMENO
DELL'ENDOMETRIOSI COME MALATTIA SOCIALE

AUDIZIONE DELLA
DOTT.SSA PAOLA LUCARELLI
VICE CAPO DEL SETTORE LEGISLATIVO
DEL MINISTRO PER LE PARI OPPORTUNITA'

Senato della Repubblica
Commissione Igiene e Sanità
Roma, 21 settembre 2005

Onorevoli Senatori,

desidero innanzi tutto ringraziare il Presidente della Commissione Igiene e Sanità, Sen. Antonio Tomassini, ed i componenti della Commissione per quest'audizione concernente il fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale.

Il Ministero per le Pari Opportunità, per i propri compiti istituzionali e per l'indirizzo politico che il Ministro Prestigiacomo ha voluto dare nel corso del proprio mandato, non può che essere estremamente attento e sensibile rispetto a questa realtà che è una vera e propria malattia cronica, invalidante e che affligge la popolazione femminile, ben il 10% secondo le rilevazioni statistiche più recenti.

Questa patologia è però ancora poco conosciuta, difficilmente diagnosticabile (basti considerare che il tempo medio trascorso tra l'insorgenza della malattia e la diagnosi è di 9 anni) e perciò sottovalutata. I dati in nostro possesso rivelano la scarsa conoscenza della malattia da parte non solo degli operatori sociali e sanitari ma anche da parte delle donne di qualsiasi età. Molto spesso – quasi nel 66% dei casi – alle donne affette da endometriosi era stata effettuata, inizialmente, una diagnosi diversa prima di ottenere quella corretta. E' chiaro che l'erroneità della diagnosi ha avuto come effetto quello di peggiorare non solo la condizione clinica della donna ma anche la sua qualità della vita.

E' noto però che l'endometriosi è una malattia ad insorgenza spesso precoce, in età adolescenziale e che presenta una sintomatologia fortemente debilitante, causa di dolore pelvico cronico, di infertilità, di sterilità e di gravi conseguenze sul benessere psicologico.

L'infertilità è sicuramente una delle conseguenze più gravi dell'endometriosi e riguarda ben il 30 - 40% delle donne con questa patologia.

Con questo intervento non intendo e non posso affrontare approfonditamente aspetti medico-scientifici della malattia; è mio interesse, piuttosto, valutarne le conseguenze sociali e più in particolare cogliere i risvolti connessi al tema delle pari opportunità.

Alla luce di quanto esposto, l'endometriosi si è venuta a configurare come una patologia che comporta elevati costi in termini di salute fisica e psichica per la donna che ne è affetta. Oltre alla sofferenza fisica collegata alla sintomatologia, l'endometriosi genera rilevanti conseguenze anche nella vita sociale e di coppia compromettendo i rapporti sessuali, le relazioni affettive ed influenzando negativamente anche l'attività lavorativa.

Sotto quest'ultimo profilo si stimano, in Europa, 22 milioni di congedi l'anno legati a questa malattia. Secondo uno studio europeo, effettuato sul fenomeno, circa l'80% delle donne affette dichiarano di perdere 5 giorni lavorativi al mese a causa dei vari sintomi legati alla patologia e molte di esse hanno dovuto modificare le modalità di svolgimento della loro attività lavorativa.

Come è stato già evidenziato, il tempo che intercorre tra la decisione di ricorrere al medico per svolgere un primo accertamento e una diagnosi corretta può raggiungere - ancora oggi - i 9 anni.

E' chiaro che la difficoltà di accertamento della malattia comporta spese di rilievo per la paziente che fino a che non sarà in possesso di una diagnosi esatta, avrà impiegato le sue disponibilità economiche per curare o almeno affievolire sintomi di cui ancora non conosce la causa.

Si fa presente, inoltre, che una volta effettuata la giusta diagnosi, l'endometriosi si viene a configurare come una patologia particolarmente impegnativa a livello economico per la paziente.

Oltre a tutti gli accertamenti, la terapia prevede, infatti, il trattamento chirurgico (che nel corso della vita della paziente possono essere anche più di uno) e l'impiego di varie sostanze farmacologiche. Si tratta di cure lunghe e fastidiose che comportano una lunga serie di effetti invalidanti senza considerare le ricadute che non sono rare.

E' certo, pertanto, che la malattia in esame ha costi umani, sociali, sanitari ed economici impressionanti.

In una delibera del Parlamento Europeo, in data 19 aprile 2004, i soli costi diretti ed indiretti, dovuti all'allontanamento delle lavoratrici dalle normali occupazioni, a causa del dolore pelvico cronico, sono stati stimati in 22,5 miliardi di euro annui, solo considerando le pazienti residenti nell'area dell'Unione Europea. Tali costi, per quanto ovvio, non includono quelli delle terapie mediche e chirurgiche.

Per concludere, ritengo che, considerata l'importanza delle implicazioni di carattere sociale ed economico connesse alla diffusione della endometriosi, sia necessario incentivare e sostenere la ricerca scientifica e mettere in campo, oltre ai normali percorsi terapeutici-diagnostici, anche una serie di iniziative di informazione per prevenire, sotto forma di diagnosi precoce, l'insorgenza e la degradazione della malattia.



Roma 21 Settembre 2005

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Il Direttore Generale
Dr. Nello Martini

COMMISSIONE IGIENE E SANITA' DEL SENATO

Oggetto: Indagine conoscitiva del fenomeno endometriosi come malattia sociale –
audizione con la Direzione Generale dell'AIFA, mercoledì 21 settembre
2005 ore 14.30

A seguito dell'audizione di cui all'oggetto si trasmette la documentazione,
anche su supporto informatico, da parte della Direzione Generale dell'AIFA.

La documentazione comprende:

- Copia del capitolo sull'endometriosi tratto dal volume Clinical Evidence 3° edizione 2005 che è stato distribuito a tutti i medici italiani e, sulla base di un accordo AIFA – BMA (British Medical Association), a tutti i General Practitioners inglesi.
- I dati di consumo e di spesa dei principali farmaci impiegati sul territorio e in ospedale per il trattamento farmacologico dell'endometriosi; si precisa per altro che tali farmaci hanno ulteriori indicazioni oltre a quella per endometriosi.
- Le sperimentazioni cliniche sull'endometriosi tratte dall'Osservatorio nazionale delle Sperimentazioni cliniche (OsSC) in cui sono riportate tutte le sperimentazioni approvate dai Comitati Etici Locali dal 2000 al 30/08/2005.

IL DIRETTORE GENERALE
(Dr. Nello Martini)

Nello Martini

**Dati targatura
1° semestre 2005**

	Principio attivo	Unità	Spesa	%	% cum
	Leuprorelina ("ENANTONE")	119.031	18.351.260	76,58%	76,58%
	Goserelina ("ZOLADEX")	24.283	3.909.750	16,32%	92,89%
	Triptorelina ("DECAPEPTYL - GONAPEPTYL")	9.978	785.617	3,28%	96,17%
	Busereлина ("SUPREFACT")	3.639	727.681	3,04%	99,21%
	Medrossiprogesterone ("FARLUTAL - PROVERA- DEPOPROVERA")	9.597	187.622	0,78%	99,99%
	Danazolo ("DANATROL")	160	1.855	0,01%	100,00%
	Gestrinone ("DIMETROSE")	0	0	0,00%	
	Totale	166.688	23.963.785	100,00%	

Consumi SSN dei farmaci per l'endometriosi

Principio attivo	Unità										Δ %			
	2000	2001	2002	2003	2004	01/00	02/01	03/02	04/03	04/00				
Z	27.732	26.304	21.353	15.896	10.692	-5,2%	-18,8%	-25,6%	-32,7%	-61,4%				
Danazolo	81.581	78.186	68.816	68.312	66.722	-4,2%	-12,0%	-0,7%	-2,3%	-18,2%				
Gestrinone	7.956	7.238	6.547	4.348	3.334	-9,0%	-9,5%	-33,6%	-23,3%	-58,1%				
Goserelina	81.981	78.439	67.729	54.865	44.247	-4,3%	-13,7%	-19,3%	-19,1%	-46,0%				
Leuprorelina	311.118	291.498	251.707	216.226	192.824	-6,3%	-13,7%	-14,1%	-10,8%	-38,0%				
Medrospanprogesterone	265.579	369.450	306.070	160.232	121.348	39,1%	-17,2%	-47,6%	-24,3%	-54,3%				
Triptorelina	248.642	238.653	213.313	187.906	182.356	-4,0%	-10,6%	-11,9%	-3,0%	-26,7%				
Totale	1.024.588	1.089.768	935.535	707.586	621.523	6,4%	-14,2%	-24,4%	-12,2%	-39,3%				

Tratto da Clinical Evidence, 3ª edizione italiana

Salute della donna Endometriosi

Data della ricerca: ottobre 2002

Quesiti clinici

Effetti del trattamento ormonale alla diagnosi - Effetti dei trattamenti chirurgici - Effetti del trattamento ormonale dopo terapia chirurgica conservativa - Effetti del trattamento ormonale dopo ovariectomia - Effetti del trattamento ormonale pre operatorio - Effetti dei trattamenti in donne con endometrioma ovarico

Interventi

IN DONNE CON DOLORE ATTRIBUITO ALL'ENDOMETRIOSI

Utili

Trattamento ormonale alla diagnosi (danazolo, medrossiprogesterone, gestrione, analoghi della gonadorelina)

Probabilmente utili

Contraccettivi orali - Ablazione combinata laparoscopica dei foci endometriosici e dell'innervazione uterina - Trattamento ormonale post operatorio - Cistectomia per endometrioma ovarico

Di utilità non determinata

Diidrogesterone - Ablazione laparoscopica dell'innervazione uterina - Ablazione laparoscopica dei foci endometriosici - Trattamento ormonale dopo ovariectomia - Trattamento ormonale pre operatorio

IN DONNE CON SUBFERTILITÀ ATTRIBUITA ALL'ENDOMETRIOSI

Probabilmente utili

Ablazione laparoscopica/escissione dei foci endometriosici - Cistectomia per endometrioma ovarico

Di utilità discutibile

Trattamento ormonale alla diagnosi - Trattamento ormonale post operatorio (analoghi della gonadorelina e decapeptyl)

Discussi nei prossimi aggiornamenti

Analoghi della gonadorelina prima della fecondazione assistita

Messaggi Chiave

• In donne con dolore attribuito all'endometriosi

- Non abbiamo trovato studi randomizzati che confrontassero trattamenti medici e chirurgici
- **Ablazione laparoscopica combinata dei foci endometriosici e dell'innervazione uterina** Uno studio randomizzato ha trovato che l'ablazione laparoscopica combinata dei foci endometriosici e dell'innervazione uterina riduce il dolore più della laparoscopia diagnostica a 6 mesi.
- **Ablazione laparoscopica dei foci endometriosici senza ablazione dell'innervazione uterina** Non abbiamo trovato revisioni sistematiche o studi randomizzati che valutino gli effetti dell'ablazione laparoscopica dei foci endometriosici senza ablazione dell'innervazione uterina.
- **Ablazione laparoscopica dell'innervazione uterina** Una revisione sistematica ha trovato prove insufficienti sugli effetti dell'ablazione laparoscopica dell'innervazione uterina in donne con dolore da endometriosi.
- **Cistectomia per endometrioma ovarico (migliore del drenaggio)** Uno studio randomizzato ha riscontrato che il dolore da endometrioma ovarico migliora maggiormente con la cistectomia che con il drenaggio a 2 anni; lo studio non ha rilevato differenze nel tasso di complicanze.
- **Contraccettivi orali combinati** Una revisione sistematica ha trovato che contraccettivi orali combinati a basse dosi riducono in maniera significativa i sintomi di dismenorrea rispetto alla goserelina durante 6 mesi di trattamento, ma tutte le donne sono migliorate 6 mesi dopo la fine della terapia. Due studi randomizzati non hanno trovato differenze significative tra contraccettivi orali combinati e analoghi della gonadorelina nel sollievo globale del dolore.

- **Diidrogesterone** Revisioni sistematiche non hanno trovato differenze significative nel dolore a 6 mesi fra diidrogesterone somministrato a 2 dosaggi differenti nella fase luteale e placebo.
- **Trattamento ormonale alla diagnosi (danazolo, medrossiprogesterone, gestrinone, analoghi della gonadorelina)** Revisioni sistematiche e studi randomizzati di piccole dimensioni hanno trovato che tutti i trattamenti ormonali, a eccezione del diidrogesterone, riducono il dolore dovuto a endometriosi rispetto a placebo e hanno efficacia simile.
- **Trattamento ormonale dopo chirurgia conservativa** Studi randomizzati hanno trovato che, rispetto al placebo, un trattamento ormonale post operatorio per 6 mesi con danazolo o medrossiprogesterone riduce il dolore e ne ritarda la ricomparsa a 12 e 24 mesi. Uno studio non ha trovato differenze significative nella ricomparsa del dolore fra contraccettivi orali combinati e placebo a 6 mesi. Gli effetti avversi del trattamento ormonale sono frequenti e comprendono vampate di calore e perdita ossea con gli analoghi della gonadorelina e effetti avversi androgenici con il danazolo.
- **Trattamento ormonale dopo ovariectomia** Uno studio randomizzato in donne che avevano subito in precedenza un intervento di ovariectomia ha trovato prove limitate sugli effetti della terapia ormonale sostitutiva rispetto all'assenza di trattamento.
- **Trattamento ormonale pre operatorio** Due studi randomizzati hanno trovato prove limitate sugli effetti dei trattamenti ormonali pre operatori nel dolore attribuito all'endometriosi.
- **In donne con subfertilità attribuita all'endometriosi**
 - **Ablazione laparoscopica combinata dei foci endometriosici e dell'innervazione uterina** Una revisione sistematica ha trovato che la chirurgia laparoscopica aumenta la percentuale totale di gravidanze rispetto alla laparoscopia diagnostica dopo 9-12 mesi. Non abbiamo trovato studi randomizzati che confrontino il trattamento medico con quello chirurgico.
 - **Cistectomia per endometrioma ovarico (migliore del drenaggio)** Uno studio randomizzato ha riscontrato che il tasso di gravidanza aumenta con la cistectomia rispetto al drenaggio in donne con subfertilità dovuta a endometrioma. Il tasso di complicanze è simile.
 - **Trattamento ormonale alla diagnosi (danazolo, medrossiprogesterone acetato, analoghi della gonadorelina)** Una revisione sistematica e un altro studio randomizzato non hanno trovato differenze significative fra trattamenti ormonali e placebo in termini di tasso di gravidanza a 4-6 mesi.
 - **Trattamento ormonale dopo chirurgia conservativa (analoghi della gonadorelina e decapeptili)** Studi randomizzati non hanno trovato differenze significative nel tasso di gravidanze o nel tempo di concepimento fra trattamento con analoghi della gonadorelina e placebo. Gli effetti avversi dei trattamenti ormonali sono frequenti e comprendono vampate di calore e perdita ossea con analoghi della gonadorelina e effetti avversi androgenici con danazolo.

Definizione

L'endometriosi è caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale ectopico che può provocare dismenorrea, dispareunia, dolore pelvico non ciclico e subfertilità. La diagnosi si effettua con laparoscopia. La maggior parte dei foci endometriosici ha sede a livello pelvico (ovaie, peritoneo, legamenti utero-sacrali, cavo del Douglas e setto retto-vaginale). Foci extrapelvici, inclusi quelli a livello ombelicale e diaframmatico, sono rari. La gravità dell'endometriosi (vedi glossario) è classificata dalla American Fertility Society che utilizza i termini lieve (stadio I e II), moderata (stadio III) e grave (stadio IV).¹ Gli endometriomi sono cisti endometriosiche localizzate a livello ovarico.

Incidenza e prevalenza

Nelle donne asintomatiche la prevalenza di endometriosi va dal 2% al 22%, a seconda del criterio diagnostico utilizzato e della popolazione studiata.²⁻⁵ Nelle donne con dismenorrea l'incidenza di endometriosi va dal 40% al 60% e in donne con subfertilità dal 20% al 30%.^{3,6,7} La gravità dei sintomi e la probabilità di diagnosi aumenta con l'età.⁸ Il picco di incidenza è attorno ai 40 anni.⁹ I sintomi e l'aspetto laparoscopico non sono sempre correlati.¹⁰

Eziologia e fattori di rischio

La causa dell'endometriosi non è nota. Tra i fattori di rischio vi sono un menarca precoce e una menopausa tardiva. Le cellule embrionali possono dare origine a foci ombelicali, mentre la mestruazione retrograda può depositare cellule endometriali a livello diaframmatico.^{11,12} L'uso di contraccettivi orali riduce il rischio di endometriosi e questo effetto protettivo persiste fino a un anno dopo la loro sospensione.⁹

Prognosi

Abbiamo trovato 2 studi randomizzati in cui la laparoscopia veniva ripetuta in donne trattate con placebo.^{13,14} In 6-12 mesi i foci endometriosisi sono regrediti spontaneamente in un terzo dei casi, sono degenerati in circa la metà dei casi e sono rimasti invariati negli altri.

Finalità dell'intervento

Ridurre il dolore (dismenorrea, dispareunia e dolori pelvici) e migliorare la fertilità, con minimi effetti avversi.

Esiti

Punteggi della American Fertility Society per le dimensioni e il numero di lesioni;¹ tasso di recidiva; intervallo di tempo tra fine del trattamento e recidiva; frequenza di effetti avversi del trattamento. **In donne con dolore:** diminuzione del dolore, valutata con scala analogica visiva da 0 a 10 e in base al miglioramento soggettivo. **In donne con subfertilità:** tasso cumulativo di gravidanze, tasso di nati vivi. **In donne sottoposte a chirurgia:** difficoltà dell'intervento chirurgico (facile, medio, difficile o molto difficile).¹⁵

Ricerca delle fonti

La ricerca bibliografica e la valutazione della qualità metodologica degli studi sono state realizzate e aggiornate da *Clinical Evidence* a ottobre 2002. Studi randomizzati sono stati identificati anche attraverso banche dati, 30 riviste principali, liste bibliografiche di altri studi randomizzati; studi non pubblicati sono stati individuati attraverso abstract, atti di congressi e contatti con aziende farmaceutiche. E' stata utilizzata la strategia di ricerca e la banca dati del gruppo Cochrane sui disturbi mestruali e la subfertilità per identificare studi randomizzati su Medline ed Embase. Sono stati inclusi gli studi randomizzati che hanno utilizzato criteri diagnostici adeguati per il reclutamento dei partecipanti (endometriosi diagnosticata o con laparoscopia o con laparotomia, in associazione con dismenorrea, dispareunia, dolori pelvici o infertilità) e parametri clinici di valutazione (vedi gli esiti descritti sopra). Gli studi sulle tecniche di riproduzione assistita non sono stati inclusi. Gli studi che hanno confrontato differenti trattamenti ormonali della stessa classe non sono stati inclusi.

Quesito

Quali sono gli effetti del trattamento ormonale somministrato dopo la diagnosi?

Interventi

Quattro revisioni sistematiche di piccole dimensioni e altri 2 studi randomizzati hanno trovato che tutti i trattamenti ormonali, a eccezione del diidrogesterone, riducono il dolore dovuto a endometriosisi rispetto al placebo durante il periodo di trattamento, ma le ricadute sono frequenti dopo la fine del trattamento stesso. Una revisione sistematica e un altro studio randomizzato non hanno trovato prove che i trattamenti ormonali migliorino la fertilità. I trattamenti ormonali provocano frequentemente effetti avversi. Una revisione sistematica ha trovato che 6 mesi di terapia con contraccettivi orali combinati a basse dosi riducono i sintomi di dismenorrea rispetto alla goserelina, ma tutte le donne sono migliorate 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Effetti positivi

In donne con dolore attribuito a endometriosisi: Abbiamo trovato 4 revisioni sistematiche (data della ricerca 1998,¹⁶ 2000,¹⁷ e 2001^{18,19}) e altri 2 studi randomizzati^{20,21} che hanno valutato la soppressione continua dell'ovulazione per 6 mesi con danazolo, gestinone, medrossiprogesterone acetato, diidrogesterone, contraccettivi orali, analoghi della gonadorelina o ciproterone acetato, rispetto al placebo o all'assenza di trattamento. Le revisioni hanno trovato per tutti i trattamenti pari efficacia nel ridurre il dolore grave e moderato a 6 mesi, con l'eccezione del diidrogesterone che, somministrato con 2 dosaggi differenti nella fase luteale, non ha mostrato alcun effetto rispetto al placebo. La prima revisione (7 studi randomizzati, circa 400 donne) ha confrontato danazolo e analoghi della gonadorelina con placebo, senza rilevare differenze significative nella riduzione del dolore o nella regressione delle lesioni endometriosisi dopo 6 mesi di trattamento.¹⁸ Uno studio randomizzato (49 donne) ha confrontato contraccettivi orali combinati (30 microgrammi di etinil estradiolo) e analoghi della gonadorelina.²² Non sono emerse differenze significative nella riduzione di tutti i tipi di dolore a eccezione di quello mestruale, sul quale i contraccettivi orali sono risultati più efficaci. Nelle donne che hanno ricevuto un trattamento per 12 mesi con agonisti della gonadorelina (leuprolide) e con noretisterone con o senza estrogeni, la riduzione del dolore si è mantenuta per tutta la durata del trattamento fino a 8 mesi dopo il termine della terapia.^{23,24} La seconda revisione sistematica (269 donne) ha confrontato danazolo (200 mg al giorno) e gestinone (2,5 mg, 2 volte la settimana), senza rilevare differenze significative nella riduzione del dolore.^{17,25} La revisione ha inoltre identificato 2 studi randomizzati che valutavano il medrossiprogesterone acetato depot (140

donne). Il più ampio (80 donne) ha confrontato il medrossiprogesterone acetato (150 mg ogni 3 mesi) con i contraccettivi orali combinati più danazolo (50 mg al giorno). Il medrossiprogesterone acetato è stato più efficace sulla dismenorrea, ma non sugli altri esiti. La terza revisione sistematica (uno studio, 35 donne) ha confrontato il trattamento con danazolo e placebo.¹⁸ Si è osservato che il danazolo ha ridotto in maniera significativa il dolore rispetto al placebo (differenza media pesata -5,7, limiti di confidenza al 95% da -7,5 a -3,9). La quarta revisione sistematica (uno studio randomizzato, 57 donne con endometriosi diagnosticata per via laparoscopica e dolore da moderato a grave) ha rilevato che un trattamento ciclico di contraccettivi orali combinati monofasici a basse dosi, utilizzati in maniera convenzionale, è meno efficace nella riduzione del dolore dismenorrico rispetto alla goserelina (3,6 mg, sottocute in formulazione depot) somministrato una volta al mese per 6 mesi. Dopo 6 mesi di follow up senza trattamento tutte le donne sono migliorate (alla fine del trattamento: 21/24, 88%, con contraccettivi orali combinati vs 0/25, 0%, con goserelina; odds ratio 33,1, limiti di confidenza al 95% da 10,8 a 101,0; alla fine del follow up: 24/24, 100% con contraccettivi orali combinati vs 25/25, 100% con goserelina). Non si sono osservate differenze significative fra terapia con pillola contraccettiva per bocca e goserelina nel rilievo di dolore non mestruale o dovuto a dispareunia alla fine del trattamento (odds ratio 0,93, limiti di confidenza al 95% da 0,25 a 3,53).¹⁹ Il primo studio randomizzato successivo (102 donne) ha confrontato il trattamento con contraccettivi orali combinati per 4 o 12 mesi con l'uso per 8 mesi di analoghi della gonadorelina. A 12 mesi di distanza non si sono rilevate differenze nella riduzione del dolore, mestruale e non.²¹ Il secondo studio randomizzato (in doppio cieco, 48 donne con endometriosi trattate per 6 mesi e seguite per un anno dopo l'allocazione) ha valutato la riduzione del dolore e la qualità di vita. Si è osservato un miglioramento del punteggio dei sintomi attribuibili all'endometriosi (disturbi del sonno e ansia/depressione) nelle donne trattate rispettivamente con analoghi della gonadorelina o medrossiprogesterone acetato rispetto al punteggio di partenza.²²

In donne con subfertilità attribuita a endometriosi: Abbiamo trovato una revisione sistematica (data della ricerca 1996, 4 studi randomizzati, 244 donne con diagnosi laparoscopica di endometriosi e oltre 12 mesi di tentativi di concepimento)²³ e uno studio randomizzato successivo.¹⁴ Gli studi hanno valutato un trattamento di 6 mesi con danazolo, medrossiprogesterone o analoghi della gonadorelina rispetto a placebo. La revisione non ha riscontrato alcun effetto significativo sulla probabilità di gravidanza con danazolo (probabilità di gravidanza con danazolo vs placebo, rischio relativo 0,9, limiti di confidenza al 95% da 0,56 a 1,21). Lo studio successivo (100 donne con infertilità) non ha trovato differenze significative in termini di tasso di gravidanze tra medrossiprogesterone (50 mg al giorno) e placebo (dopo 16 settimane: 0 gravidanze con medrossiprogesterone e 3 con placebo).¹⁴

Effetti negativi

Analoghi della gonadorelina (ormone di rilascio della gonadotropina): La prima revisione ha riscontrato con gli analoghi della gonadorelina più spesso che con placebo vampate di calore (circa 80% con gli analoghi della gonadorelina vs 30% con placebo; rischio relativo 2,7, limiti di confidenza al 95% da 1,5 a 4,8) e cefalea (33% con analoghi della gonadorelina vs 10% con placebo; rischio relativo 3,6, limiti di confidenza al 95% da 1,1 a 11,5).¹⁵ Gli analoghi della gonadorelina sono associati a sintomi da ipoestrogenismo, come vampate di calore e secchezza vaginale. Alcuni studi randomizzati hanno trovato che l'aggiunta di estrogeni, progesterone o tibolone riduce significativamente le vampate di calore causate dagli analoghi della gonadorelina (riduzione dei sintomi del 50% o più).^{15,22,24,27,28} La quarta revisione sistematica ha trovato che le donne sottoposte a terapia con contraccettivi orali combinati rispetto a quelle con goserelina (analogo della gonadorelina) riportava una maggiore incidenza di insonnia (0/28, 0%, con contraccettivi orali combinati vs 7/29, 24%, con goserelina; odds ratio 0,11, limiti di confidenza al 95% da 0,02 a 0,53) e secchezza vaginale (0/28, 0%, con contraccettivi orali combinati vs 5/29, 17%, con goserelina; odds ratio 0,12, limiti di confidenza al 95% da 0,02 a 0,74).¹⁹

Danazolo: In uno studio sul trattamento post operatorio con danazolo per 6 mesi (100 mg al giorno) rispetto a nessun trattamento si sono osservati più effetti avversi con il danazolo, perdite ematiche intermestruali (12% con danazolo vs 7% senza trattamento), gonfiore (16% con danazolo vs 9% senza trattamento), cefalea (21% con danazolo vs 13% senza trattamento) e aumento di peso (22% con danazolo vs 14% senza trattamento).²⁹

Gestrinone: Uno studio identificato dalla seconda revisione sistematica¹⁷ ha trovato una frequenza di vampate di calore significativamente più alta con gestrinone che con analoghi della gonadorelina; altri studi hanno trovato rispetto al danazolo un'incidenza maggiore di seborrea e irsutismo, ma un'incidenza inferiore di altri effetti avversi quali riduzione del volume mammario, crampi muscolari e senso di fame.¹⁷

Medrossiprogesterone: Gli studi che hanno valutato il trattamento ormonale al momento della diagnosi di endometriosi non hanno fornito informazioni riguardo agli effetti avversi del medrossiprogesterone. Uno studio randomizzato (28 donne sottoposte in precedenza a chirurgia laparoscopica) ha trovato più effetti avversi con medrossiprogesterone acetato depot che con danazolo associato a contraccettivi orali combinati: amenorrea (20% con medrossiprogesterone acetato vs 0% con danazolo associato a contraccettivi orali combinati), perdite ematiche intermestruali (15% con medrossiprogesterone acetato vs 0% con danazolo associato a contraccettivi orali combinati), spotting (65% con medrossiprogesterone acetato vs 10% con danazolo associato a contraccettivi orali combinati), gonfiore (63% con medrossiprogesterone acetato vs 28% con danazolo associato a contraccettivi orali combinati) e aumento di peso (53% con medrossiprogesterone acetato vs 30% con danazolo associato a contraccettivi orali

combinati).²⁹

Commento

Gli studi erano per lo più di piccole dimensioni e senza follow up a lungo termine. Non sono stati inclusi gli studi che hanno confrontato differenti trattamenti ormonali della stessa classe. Lo studio che ha valutato la qualità della vita presentava un alto tasso di abbandoni (18/48, 38%).²² Si suppone che la perdita ossea associata all'uso prolungato di analoghi della gonadotropina (12 mesi) si possa prevenire utilizzando il noretisterone con o senza estrogeni.²⁵

Quesito

Quali sono gli effetti dei trattamenti chirurgici?

Interventi

DENERVAZIONE UTERINA LAPAROSCOPICA

Una revisione sistematica ha trovato prove insufficienti sugli effetti della denervazione uterina laparoscopica in donne con dolore attribuito a endometriosi.

Effetti positivi

Abbiamo trovato una revisione sistematica (data della ricerca 1998, 2 studi randomizzati, 132 donne con endometriosi in stadio da I a III [vedi glossario], età tra i 18 e i 40 anni).³⁰ Non si è rilevata alcuna differenza significativa nella riduzione del dolore tra denervazione uterina laparoscopica e laparoscopia senza denervazione uterina. Lo studio più ampio identificato dalla revisione (81 donne) ha trovato analoga soddisfazione nelle pazienti di entrambi i gruppi (73% nel gruppo di controllo vs 68% nel gruppo sottoposto a denervazione uterina laparoscopica).

Effetti negativi

Gli studi non hanno fornito informazioni sugli effetti avversi. Effetti negativi potenziali potrebbero essere associati alla denervazione delle strutture pelviche e al prolasso uterino.³⁰

Commento

Gli studi randomizzati inclusi nella revisione potrebbero essere di dimensioni troppo piccole per spiegare la mancanza di differenze significative fra i trattamenti.³⁰

ABLAZIONE LAPAROSCOPICA DEI FOCI ENDOMETRIOSICI

Una revisione sistematica in donne con dolore attribuito a endometriosi ha trovato prove limitate sull'effetto di riduzione del dolore a 6 mesi del trattamento con ablazione dei foci endometriosisi associata alla denervazione uterina laparoscopica, rispetto alla laparoscopia diagnostica. Questa riduzione è durata per alcuni anni in più della metà delle donne. Un'altra revisione sistematica ha trovato che la chirurgia laparoscopica aumentava la fertilità dopo 9-12 mesi dal trattamento in donne con subfertilità attribuita a endometriosi lieve o moderata, rispetto alla laparoscopia diagnostica.

Effetti positivi

Abbiamo trovato 2 revisioni sistematiche (data della ricerca 1999³¹ e 2001³²). La prima revisione sistematica ha valutato donne con dolore attribuibile a endometriosi,³¹ mentre la seconda ha valutato donne con subfertilità attribuibile a endometriosi.³²

In donne con dolore attribuito a endometriosi: Non abbiamo trovato studi randomizzati che abbiano valutato la sola ablazione laparoscopica dei foci endometriosisi. Abbiamo trovato uno studio randomizzato (63 donne con endometriosi lieve o moderata [vedi glossario]) che ha confrontato l'ablazione delle lesioni associate all'ablazione laparoscopica dell'innervazione uterina con la laparoscopia diagnostica.^{31,33,34} Lo studio ha riscontrato con l'associazione delle due procedure una riduzione del dolore a 6 mesi (riduzione mediana del punteggio per il dolore 2,85 vs 0,05 con laparoscopia diagnostica; P=0,01); il 55% delle donne continuava ad avere un miglioramento della sintomatologia dolorifica nei 5 anni successivi.^{31,33,34}

In donne con subfertilità attribuita a endometriosi: Abbiamo trovato una revisione sistematica (data della ricerca 2001, 2 studi randomizzati, 437 donne con subfertilità attribuita a endometriosi lieve o moderata).³² Si è osservato che l'ablazione/escissione laparoscopica dei foci endometriosisi aumentava in maniera significativa il tasso di gravidanze rispetto alla sola laparoscopia diagnostica in donne con subfertilità attribuita a endometriosi lieve o moderata (gravidanza in atto a 20 settimane o nati vivi); 2 studi randomizzati, 437 donne, odds ratio 1,64, limiti di confidenza al 95% da 1,05 a 2,57).³²

Laser vs ablazione diatermica: Non abbiamo trovato studi randomizzati.

Effetti negativi

La revisione sistematica di donne con subfertilità ha trovato che le complicanze chirurgiche sono state significativamente superiori con l'intervento di chirurgia laparoscopica, rispetto alla sola laparoscopia diagnostica. Un solo studio randomizzato riferisce effetti avversi: 4 donne (3 del gruppo chirurgico) hanno avuto complicanze intra operatorie, ma nessuna di loro ha avuto bisogno di laparotomia o di trasfusioni

(odds ratio 2,69, limiti di confidenza al 95% da 0,38 a 19,30). Sedici donne (6% con chirurgia laparoscopica vs 4% con laparoscopia diagnostica, non sono stati forniti i dati grezzi) hanno riferito complicanze post operatorie minori.³² Altri effetti negativi potenziali comprendono aderenze, riduzione della fertilità e danno ad altre strutture pelviche.

Commento

Il numero di studi di donne randomizzate è piccolo, per cui occorre fare ulteriori studi. E' in corso uno studio randomizzato sull'ablazione laparoscopica dell'innervazione uterina a Auckland, Nuova Zelanda. Sono state randomizzate 110 donne: erano disponibili i dati al follow up di 12 mesi alla fine del 2002 (Farquhar C, comunicazione personale, 2003). La revisione sistematica, che ha valutato il tasso di gravidanza in donne con subfertilità attribuita all'endometriosi, ha trovato un follow up di 36 settimane dopo la laparoscopia in uno studio, mentre non è noto il periodo di follow up dell'altro studio randomizzato incluso.³²

Quesito

Quali sono gli effetti del trattamento ormonale dopo terapia chirurgica conservativa?

Interventi

Studi randomizzati hanno trovato che, rispetto al placebo, un trattamento ormonale dopo terapia chirurgica conservativa per 6 mesi con danazolo o con analoghi della gonadorelina riduce significativamente il dolore e ne ritarda la ricomparsa. Questo trattamento effettuato per 3 mesi o una terapia con contraccettivi orali combinati non sembrano, invece, efficaci. Studi randomizzati non hanno trovato prove di effetti positivi del trattamento ormonale post operatorio sulla fertilità dopo chirurgia conservativa. Il trattamento ormonale produce frequentemente effetti avversi, che comprendono vampate di calore e perdita ossea con gli analoghi della gonadorelina e effetti avversi androgenici con danazolo.

Effetti positivi

Non abbiamo trovato revisioni sistematiche. Abbiamo trovato 7 studi randomizzati controllati con placebo e uno studio randomizzato di confronto con condotta di attesa sul trattamento medico in donne sottoposte a terapia chirurgica per endometriosi; il trattamento era basato su analoghi della gonadorelina in 4 studi, su danazolo in 2 studi, su contraccettivi orali combinati in 1 studio; l'ultimo studio ha confrontato danazolo, medrossiprogesterone acetato e condotta di attesa.^{30,35-41} Non abbiamo trovato studi randomizzati che confrontassero una terapia continua di ciproterone acetato a basso dosaggio e la pillola contraccettiva monofasica continua.⁴²

In donne con dolore attribuito a endometriosi: Uno studio (77 donne con endometriosi da moderata a grave) ha confrontato danazolo (600 mg al giorno) e placebo nel trattamento post operatorio protratto per 3 mesi. Non si è rilevata alcuna differenza significativa nella riduzione del dolore 6 mesi dopo la fine del trattamento (dolore da moderato a intenso, 7/31, 23%, con danazolo vs 9/29, 31%, senza trattamento; rischio relativo 0,73, limiti di confidenza al 95% da 0,31 a 1,70).³⁶ Un secondo studio (28 donne con endometriosi moderata sottoposte a chirurgia conservativa seguita da iniezioni mensili di decapeptyl per 6 mesi) ha confrontato danazolo (100 mg al giorno) per 6 mesi e condotta di attesa.²⁵ Il danazolo riduceva significativamente il dolore sia a 12 mesi ($P < 0,01$) sia a 24 mesi ($P < 0,05$). La frequenza complessiva di recidive a 24 mesi era del 44% con danazolo e del 67% con condotta di attesa ($P = 0,05$). Un terzo studio (60 donne con endometriosi da lieve a grave [vedi glossario]) ha trovato che il trattamento post operatorio per 6 mesi con danazolo (600 mg al giorno) o medrossiprogesterone (100 mg al giorno) riduceva il dolore rispetto a placebo.³⁷ Quattro studi hanno valutato l'uso di analoghi della gonadorelina.^{35,36,39,41} Il primo studio randomizzato (75 donne con endometriosi allo stadio I o II) non ha rilevato differenze nella riduzione del dolore, al follow up a 12 mesi, dopo 3 mesi di trattamento con nafarelina o placebo.³⁵ Il secondo studio (89 donne con endometriosi allo stadio III o IV) ha confrontato un trattamento con iniezioni intramuscolari mensili di leuprolide acetato depot per 3 mesi rispetto alla condotta di attesa, con 36 mesi di follow up in donne che hanno ricevuto un intervento di chirurgia laparoscopica conservativa.⁴¹ Non si sono osservate differenze significative nel dolore (ricorrenza del dolore da moderato a intenso nel periodo di follow up: 10/44, 23%, con analoghi della gonadorelina vs 11/45, 24%, senza trattamento; tasso cumulativo di ricomparsa di dolore a 18 mesi: 23% con analoghi della gonadorelina vs 29% senza trattamento, log rank test non significativo), o nella fertilità (gravidanze: 5/15, 33%, con analoghi della gonadorelina vs 6/15, 40%, senza trattamento, $P > 0,05$, tasso cumulativo di gravidanze a 30 mesi rappresentato in un grafico di analisi di sopravvivenza; log rank test non significativo). I 2 studi randomizzati più ampi (109 e 269 donne con endometriosi sintomatica da lieve a moderata), che hanno valutato 6 mesi di trattamento (nafarelina 200 microgrammi, 2 volte al giorno per 6 mesi, con follow up di 24 mesi³⁸ e 3,6 mg di goserelina sottocutanea in aperto rispetto alla condotta di attesa, con 2 anni di follow up³⁹) hanno trovato che gli analoghi della gonadorelina riducevano significativamente il dolore ($P = 0,008$)³⁹ e ne ritardavano la ricomparsa di oltre 12 mesi.^{38,39} Un piccolo studio randomizzato (70 donne) ha confrontato un intervento postoperatorio di 6 mesi con contraccettivi orali combinati e placebo e non ha

osservato riduzioni nella ricorrenza del dolore attribuito a endometriosi³⁹ (follow up medio di 22 mesi: ricorrenza del dolore 2/33, 6%, con contraccettivi orali combinati vs 1/35, 3%, senza trattamento; rischio relativo 2,1, limiti di confidenza al 95% da 0,2 a 22,3).⁴⁰ Un altro studio (in aperto, 90 donne con dolore pelvico ricorrente della durata di più di 6 mesi dopo eradicazione chirurgica completa dell'endometriosi) ha confrontato una terapia continua con ciproterone acetato a basso dosaggio con una pillola contraccettiva monofasica continua.⁴² Si è osservato che entrambi i trattamenti hanno efficacia e sicurezza simile nelle donne con dolore moderato e intenso.⁴² Non si sono osservate differenze significative fra i trattamenti per la percentuale di donne che erano soddisfatte del trattamento (33/45, 73%, con ciproterone acetato vs 30/45, 67%, con contraccettivi orali; rischio relativo 1,1, limiti di confidenza al 95% da 0,8 a 1,4).

In donne con subfertilità attribuita a endometriosi: Tre studi (28, 75 e 269 donne con endometriosi a tutti gli stadi) che hanno valutato gli effetti del trattamento ormonale post operatorio (decapeptili e analoghi della gonadorelina) rispetto a placebo sulla fertilità non hanno rilevato differenze nel tasso di gravidanza o nel tempo di concepimento rispetto al placebo.^{29,35,39}

Effetti negativi

[vedi gli effetti negativi dell'intervento «Effetti del trattamento ormonale alla diagnosi»].

Commento

Gli studi erano per lo più piccoli e senza follow up a lungo termine.

Quesito

Quali sono gli effetti del trattamento ormonale in donne con endometriosi che hanno subito ovariectomia (con o senza isterectomia)?

Interventi

TRATTAMENTO ORMONALE DOPO OVARECTOMIA

Uno studio randomizzato in donne che avevano subito in precedenza un intervento di ovariectomia ha trovato prove limitate sugli effetti della terapia ormonale sostitutiva rispetto all'assenza di trattamento.

Effetti positivi

Non abbiamo trovato revisioni sistematiche. Abbiamo trovato uno studio randomizzato (172 donne che hanno subito per qualunque motivo un intervento di salpingectomia e ovariectomia bilaterale, associato o meno a isterectomia) ha confrontato una terapia ormonale sostitutiva (115 donne) con nessun trattamento (57 donne).⁴³ La terapia ormonale sostitutiva consisteva in un intervento farmacologico con cerotti contenenti 1,5 mg di estradiolo, 2 volte alla settimana e 200 mg al giorno di progesterone micronizzato per bocca per 14 giorni, seguiti da 16 giorni senza trattamento. La terapia ormonale sostitutiva veniva iniziata 4 settimane dopo l'intervento di salpingectomia e ovariectomia. Non si sono osservate differenze significative nel tasso di recidive a un tempo medio di 45 mesi (0/57, 0%, senza terapia ormonale sostitutiva vs 4/115, 4%, con terapia ormonale sostitutiva, aumento del rischio assoluto +3,5%, limiti di confidenza al 95% da -3,2 a +8,6).

Effetti negativi

Lo studio ha rilevato che la necessità di ulteriori interventi chirurgici era più frequente con la terapia ormonale sostitutiva, ma questa differenza non era statisticamente significativa (2,6% con terapia ormonale sostitutiva vs 0% senza terapia ormonale sostitutiva; odds ratio 4,5, limiti di confidenza al 95% da 0,4 a 60).⁴³ I fattori di rischio per le recidive erano la presenza di un coinvolgimento peritoneale di foci endometrioidici superiori a 3 cm (2,4% di recidive a un anno con terapia ormonale sostitutiva vs 0,3% senza terapia ormonale sostitutiva) e una chirurgia non completa (22,2% con terapia ormonale sostitutiva vs 1,9% senza terapia ormonale sostitutiva).

Commento

Lo studio randomizzato aveva una potenza statistica non sufficiente per fare emergere differenze cliniche importanti.⁴³

Quesito

Quali sono gli effetti del trattamento ormonale pre operatorio?

Interventi

Uno studio randomizzato ha trovato che il trattamento pre operatorio con analoghi della gonadorelina (ormone di rilascio della gonadotropina) non facilita la chirurgia rispetto al non trattamento. Un altro studio randomizzato non ha trovato differenze significative nella difficoltà dell'intervento chirurgico dopo un trattamento pre operatorio con analoghi della gonadorelina.

Entrambi i trattamenti sono stati misurati dal chirurgo mediante una valutazione soggettiva.

Effetti positivi

Non abbiamo trovato revisioni sistematiche, ma 2 studi randomizzati.^{42,44} Entrambi gli studi hanno confrontato 3 mesi di trattamento pre operatorio con un analogo della gonadorelina rispetto a nessun trattamento. Il primo studio randomizzato (75 donne con endometriosi moderata o grave [vedi glossario])⁴² ha valutato la semplicità di esecuzione dell'intervento chirurgico basandosi sul giudizio soggettivo del chirurgo. Lo studio non ha rilevato alcuna differenza significativa in termini di facilità di esecuzione dell'intervento chirurgico tra un gruppo di donne che ricevevano 200 microgrammi di nafarelina intranasale e senza trattamento pre operatorio con nafarelina (facilità di esecuzione: 14/25, 56%, con nafarelina vs 10/28, 36%, senza nafarelina; rischio relativo 1,60, limiti di confidenza al 95% da 0,86 a 2,90).⁴² Il secondo studio ha valutato se i chirurghi potevano fare distinzioni tra una chirurgia poco o molto difficile. Non si sono osservate differenze significative nella valutazione dei chirurghi tra le donne che ricevevano analoghi della gonadorelina e quelle con assenza di trattamento (14/27, 70%, con analoghi della gonadorelina vs 20/27, 74%, senza trattamento; rischio relativo 0,94, limiti di confidenza al 95% da 0,60 a 1,50).⁴⁴

Effetti negativi

Sia le donne che assumevano analoghi della gonadorelina in fase pre operatoria, sia quelle che non ricevevano una terapia hanno segnalato spesso effetti avversi (almeno un effetto avverso: 18/21, 86%, con analoghi della gonadorelina vs 21/27, 78%, senza trattamento; dati ricalcolati da *Clinical Evidence*; rischio relativo 1,1, limiti di confidenza al 95% da 0,8 a 1,4). Gli effetti avversi riferiti con più frequenza sono stati vampate di calore e cefalea, che sono scomparsi solo nelle donne che ricevevano analoghi della gonadorelina (vampate di calore 13/21, 62%; cefalea 6/21, 29%) [vedi gli effetti negativi dell'intervento «Effetti del trattamento ormonale alla diagnosi»].⁴⁴

Commento

Lo studio era troppo piccolo per poter escludere un effetto clinicamente significativo.

Quesito

Quali sono gli effetti dei trattamenti in donne con endometrioma ovarico?

Interventi

DRENAGGIO LAPAROSCOPICO RISPETTO A CISTECTOMIA LAPAROSCOPICA

Uno studio randomizzato ha riscontrato che il dolore e la fertilità miglioravano maggiormente con la cistectomia che con il drenaggio; lo studio non ha rilevato differenze nel tasso di complicanze.

Effetti positivi

Non abbiamo trovato revisioni sistematiche, ma uno studio randomizzato (64 donne) che ha confrontato la cistectomia laparoscopica con il drenaggio laparoscopico della cisti.⁴⁵

In donne con dolore attribuito a endometrioma: Lo studio ha trovato che a 2 anni la cistectomia riduceva la ricorrenza del dolore (odds ratio 0,2, limiti di confidenza al 95% da 0,05 a 0,77) e aumentava l'intervallo libero da dolore dopo l'intervento (intervallo mediano 19 mesi con cistectomia vs 9,5 mesi con drenaggio; $P < 0,05$).⁴⁵

In donne con subfertilità attribuita a endometrioma: Lo studio ha inoltre rilevato che la cistectomia aumentava in modo significativo il tasso di gravidanze (67% con cistectomia vs 24% con drenaggio; odds ratio 8,25, limiti di confidenza al 95% da 1,15 a 59).⁴⁵

Effetti negativi

Lo studio non ha riportato complicanze intra o post operatorie nei 2 gruppi.⁴⁵

Commento

Nessuno.

Glossario

Gravità dell'endometriosi:

Classificazione dello stadio o del grado di coinvolgimento endometriale che si basa su una scala di punteggio pesato di stime arbitrarie, valutando il coinvolgimento del peritoneo, delle ovaie e delle tube.¹ A seconda del punteggio si può distinguere un'endometriosi: lieve (stadio I e II) 1-15 punti; moderata (stadio III) 16-40 punti; grave (stadio IV) più di 40 punti.

Bibliografia

1. American Fertility Society. Revised American Fertility Society (RAFS) classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985;43:351-352.

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=85154683]
2. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991;6:544-549.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=92012134]
 3. Gruppo Italiano per lo studio dell'endometriosi. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994;9:1158-1162.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=95051375]
 4. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian County. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:559-562.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=97389311]
 5. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-258.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=97306464]
 6. Ajossa S, Mais V, Guerriero S, et al. The prevalence of endometriosis in premenopausal women undergoing gynecological surgery. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1994;21:195-197.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=98008254]
 7. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, et al. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:135-139.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=93259368]
 8. Berube S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Epidemiology* 1998;9:504-510.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=98397765]
 9. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ* 1993;306:182-184.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=93184575]
 10. Vercellini P, Trespidi L, DeGiorgi O, et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996;65:299-304.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=96154006]
 11. Rock JA, Markham SM. Pathogenesis of endometriosis. *Lancet* 1992;340:1264-1267.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=93061653]
 12. McLaren J, Prentice A. New aspects of pathogenesis of endometriosis. *Curr Obstet Gynaecol* 1996;6:85-91.
 13. Cooke ID, Thomas EJ. The medical treatment of mild endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1989;150:27-30.
 14. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2000;74:24-30.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=20363164]
 15. Compston JE, Yamaguchi K, Croucher PI, et al. The effects of gonadotrophin-releasing hormone agonists on iliac crest cancellous bone structure in women with endometriosis. *Bone* 1995;16:261-267.
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=95275606]
 16. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. In: Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software. Search date December 1998; primary sources Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register, and unpublished trials by UK distributors of GnRHAs.
 17. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestogens and antiprogestogens for pain associated with endometriosis. In: Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software. Search date January 2000; primary sources Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register.
 18. Selak V, Farquhar C, Prentice A, et al. Danazol versus placebo for the treatment of endometriosis. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software. Search date 2001; primary sources Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register, and hand searches of journals and conference proceedings.
 19. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for the treatment of painful

- symptoms associated with endometriosis. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software. Search date 2001; primary sources Medline, Embase, and Cochrane Controlled Trials Register.
20. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, et al. Estroprogestin vs gonadotrophin agonists plus estradiol in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:11-14.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=20123307\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=20123307)
 21. Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:628-637.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=11437721\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=11437721)
 22. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75-79.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=93292727\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=93292727)
 23. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, et al. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol* 1998; 91:16-24.
 24. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002;99:709-719
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=11978277\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=11978277)
 25. Bromham DR, Bookers MW, Rose R, et al. Updating the clinical experience in endometriosis -The European perspective. *B J Obstet Gynaecol* 1995(suppl);102:12-16.
 26. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression versus placebo in the treatment of endometriosis. In: *Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software. Search date February 1996; primary sources Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register, and hand searched journals and conference proceedings.
 27. Gregoriou O, Konidaris S, Vitoratos N, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogue plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial. *Int J Fertil Womens Med* 1997;42:406-411.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=98120705\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=98120705)
 28. Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:40-45.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=97140199\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=97140199)
 29. Morgante G. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Human Reprod* 1999;14:2371-2374.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=99400727\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=99400727)
 30. Proctor M, Farquhar CM, Sinclair O, et al. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. In: *Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software. Search date 1998; primary sources Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register, and hand searched journals, conference proceedings and references.
 31. Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software. Search date 1999; primary sources Medline, Embase, The Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group's Specialised Register of controlled trials, and the National Research Register.
 32. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software. Search date 2001; primary sources The Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group's specialised register of trials, Cochrane Controlled Trials Register, the National Research Register, Medline, Embase, and reference lists of articles.
 33. Sutton CJG, Ewen SP, Whitelaw N, et al. A prospective, randomised, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62:696-700.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=95010823\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=95010823)
 34. Sutton CJG, Pooley AS, Ewen SP. Follow-up report on a randomised, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:170-174.

35. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1205-1207.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=95068129\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=95068129)
36. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, et al. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Hum Reprod* 1999;14:1335-1337.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=99262732\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=99262732)
37. Telimaa S, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol* 1997;1:363-371.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=89022117\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=89022117)
38. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, et al. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:860-864.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=98051255\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=98051255)
39. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, et al. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:672-677.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=99355477\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=99355477)
40. Muzii L, Marana R, Caruana P, et al. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriosis: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:588-592.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=20448671\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=20448671)
41. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16:2399-2402.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=11679528\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=11679528)
42. Audebert A, Descampes P, Marret H, et al. Pre or post operative medical treatment with nafarelin in Stage III-IV endometriosis: a French Multicentered Study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:145-148.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=98386786\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=98386786)
43. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:52-61.
[\[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=11779591\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=11779591)
44. Shaw R, Garry R, McMillan L, et al. A prospective randomized open study comparing goserelin (Zoladex) plus surgery and surgery alone in the management of ovarian endometriomas. *Gynaecol Endosc* 2001;10:151-157.
45. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, et al. Randomised clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70:1176-1180.

Cynthia Farquhar Professor, School of Medicine, University of Auckland, New Zealand

Conflitti d'interesse: nessuno dichiarato.

**Documentazione fornita dagli auditi
nella seduta del 28 settembre 2005**

Indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale



Voglio esprimere innanzitutto l'apprezzamento per la sensibilità e l'interesse manifestati da questa Commissione verso una patologia femminile complessa e ancora troppo poco conosciuta, di difficile diagnosi e per la quale non esistono ancora, purtroppo, strategie terapeutiche definitive.

I dati sulla sua diffusione sono estremamente variabili e spesso contraddittori, ma è certo che l'endometriosi rappresenta una patologia debilitante per la donna, fonte di sofferenza, di interventi chirurgici spesso ripetuti, di terapie anche molto fastidiose, correlata in modo significativo all'infertilità e fonte di spesa su diversi versanti (costo delle terapie, giornate di assenza lavorativa ecc.)

La nostra ricerca riguarda la presenza dell'endometriosi nelle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) relative al 2003 e non è, non vuole né potrebbe essere un'indagine epidemiologica.

Dico questo a chiarimento dei dati da noi rilevati che presentano alcune discrepanze con le stime più diffuse.

Nonostante, per esempio, le stime che riferiscono in genere una prevalenza del 10-15% nella popolazione femminile in età riproduttiva, i dati SDO 2003, ricercando la diagnosi di **endometriosi** ovunque, sia in diagnosi principale che in tutte le diagnosi

secondarie, rilevano, nei dimessi donne (età compresa tra 14 e 55 anni) 19.518 ricoveri tra Day Hospital e ricovero ordinario, pari allo 0,66 % su un totale di 2.967.000 dimesse.

Questo dato è comunque particolarmente significativo in quanto si riferisce a diagnosi “certe” di endometriosi effettuate mediante laparoscopia o laparotomia ed eventuale esame istologico.

L'esiguità del dato, rende probabilmente ragione anche dell'assenza di un DRG specifico di riferimento, e della conseguente dispersione della voce endometriosi in altri DRG di cui vedremo, nelle tabelle, i più frequenti.

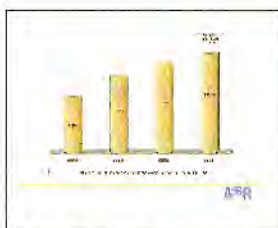


Tabella n° 1: l'andamento delle dimissioni per endometriosi mette in evidenza un incremento significativo passando dai 16104 casi del 2000 ai 19518 del 2003 (+21,20%)

Si tratta però dello 0,66% su 2.967.000 ricoveri- femmine 14-55 anni.

Tabella n° 2: Distribuzione regionale delle dimissioni per endometriosi e tipo di ricovero. La tabella mostra dati suddivisi per regione (Nord, Centro, Sud) e tipo di ricovero (Dayhospital, Ricovero ordinario). I dati sono presentati in una struttura a tre colonne principali per regione, con sottocolonne per i due tipi di ricovero. Il titolo della tabella è "Endometriosi - Dimissioni e ricoveri per regione e tipo di ricovero".

Tabella n° 2: descrive la distribuzione regionale delle dimissioni per endometriosi e il tipo di ricovero, se dayhospital o ricovero ordinario. E' evidente la grande variabilità nella distribuzione del ricovero in dayhospital, ma in particolare la significativa differenza (30/50% circa in meno) tra i ricoveri nel Sud rispetto al Centro e soprattutto al Nord. E' possibile ipotizzare una minore diffusione della laparoscopia diagnostica, ma riferendoci alle ipotesi patogenetiche, anche ad un effetto protettivo della parità, della maggiore durata dell'allattamento al seno, e della precocità della prima gravidanza, tradizionalmente presenti nelle donne del Sud.

Tabella 3: Presenza dell'endometriosi in diagnosi principale o secondaria. La tabella è divisa in due sezioni principali: "Endometriosi - Diagnosi principale" e "Endometriosi - Diagnosi secondaria". Ogni sezione contiene dati su numero di casi e altre informazioni. Il titolo della tabella è "Endometriosi - Diagnosi principale e secondaria".

Tabella 3: distingue la presenza dell'endometriosi in diagnosi principale o secondaria (13.078 contro 6.440) , le voci di diagnosi principale in cui l'endometriosi è secondaria, e quindi reperto accessorio ad altra patologia, ma correlata (e si tratta in genere di interventi per fibroma uterino e cisti ovarica).

Poiché non esiste il DRG endometriosi, abbiamo cercato dove la voce endometriosi trovasse “rappresentazione”. I primi 3 DRG per frequenza e che comprendono l’80% delle dimissioni si riferiscono ad interventi generici su utero e annessi, disturbi mestruali e dell’apparato riproduttivo e laparoscopia per occlusione delle tube (e qui è identificabile un primo riferimento chiaro all’infertilità).



Tabella n° 4: La distribuzione per aree di localizzazione anatomica dell’endometriosi vede al primo posto l’ovaio (con tutte le conseguenze relative al ruolo centrale di questo organo nella riproduzione e nella fisiologia femminile), seguito dalle localizzazioni al peritoneo pelvico e all’utero.

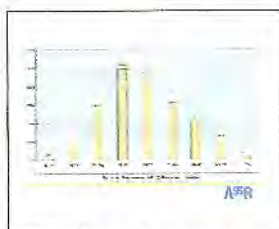


Tabella n° 5: Distribuzione per fasce di età: maggior frequenza di ricoveri nelle fasce di età più tipicamente correlate alla riproduzione (sottolinea il ricorso, in queste fasce

di età ad accertamenti diagnostici più approfonditi legati alle indagini per difficoltà riproduttive).

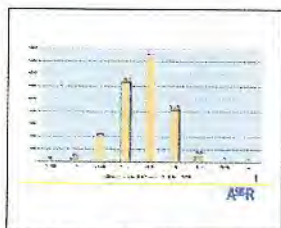


Tabella n° 6: La ricerca non riguarda direttamente l'endometriosi ma i casi di dimissione con diagnosi sia principale che secondaria, e quindi "ovunque" di **infertilità**, riferita a donne che hanno avuto un ricovero con questa motivazione. Particolarmente significativa la distribuzione per età che dimostra, ancora una volta, lo spostamento in avanti, verso età più mature, dell' interesse femminile per la riproduzione.

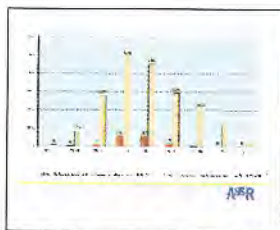


Tabella n° 7: Siamo allora andati a cercare, quante volte, in tutti i casi di dimissione per **endometriosi**, fosse associata la diagnosi o la voce di **infertilità**.

Il risultato dimostra, pur restando analoga alla precedente la distribuzione per fasce di età, bassi valori di associazione, nella fascia 5-13%.

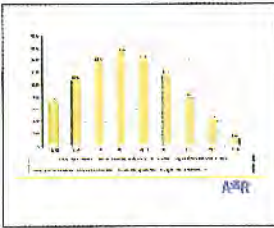


Tabella n° 8: un'altra associazione classicamente riferita dalla letteratura e dall'esperienza clinica è quella tra endometriosi e dolore pelvico o mestruale.

Questi sono i dati delle SDO: nei dimessi per dismenorrea o dolore pelvico femminile (8518 casi), l'endometriosi è presente come diagnosi correlata, principale o secondaria, soltanto in 448 casi.

Tabella n° 9: Questa è la distribuzione, per regione, delle diverse localizzazioni anatomiche dell'endometriosi come diagnosi principale.

Intervento	Casi	%
Laparoscopia	4066	47,12
Laparotomia	4567	52,88
Altri	5248	60,80
Totale	8633	47,12

Tabella n° 10: con questa tabella abbiamo voluto rappresentare le modalità di trattamento chirurgico dell'endometriosi, facendo riferimento ai primi dieci interventi principali effettuati (per un totale di 8633 casi su 13078) in cui l'endometriosi figura, a sua volta, come diagnosi principale. Ci interessava soprattutto evidenziare l'uso della procedura laparoscopica, meno invasiva e quindi con meno effetti collaterali postoperatori, minor degenza, assenza di cicatrici addominali importanti e attualmente uptodate.

Nei primi dieci interventi la laparoscopia viene utilizzata, per effettuare interventi di diverso tipo, 4066 volte su 8633 casi corrispondenti al 47%.

Il totale degli altri interventi eseguiti su dimesse con diagnosi principale di endometriosi si parcellizza in tanti piccoli dati per un totale di 5.248, su 13.078 casi, pari al 40,12%.

Fin qui i dati, che mi sono limitata a presentare nella loro significatività fattuale, senza commenti o ipotesi interpretative, che lascio volentieri alle riflessioni dei clinici e degli epidemiologi.

Una considerazione mi preme però fare: credo che di fronte alla rappresentazione emergente dell'importanza della patologia e alla contraddittorietà e difficile

definizione dei dati, sia indispensabile mettere a punto un sistema di monitoraggio basato su:

- Lineeguida per la messa a punto di protocolli diagnostici ineccepibili, rigorosi e condivisi sui quali basare la diagnosi di endometriosi
- Eventuale istituzione di DRG di riferimento
- Creazione di uno o più registri regionali ai quali far afferire i casi di endometriosi con diagnosi certa .

**Indagine conoscitiva sul fenomeno
dell'endometriosi come malattia sociale**

*Audizione della Dott.ssa Laura Pellegrini
Direttore dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali
28 settembre 2005*

*Senato della Repubblica 12^{sim} Commissione
Permanente Igiene e Sanità*

ASSR

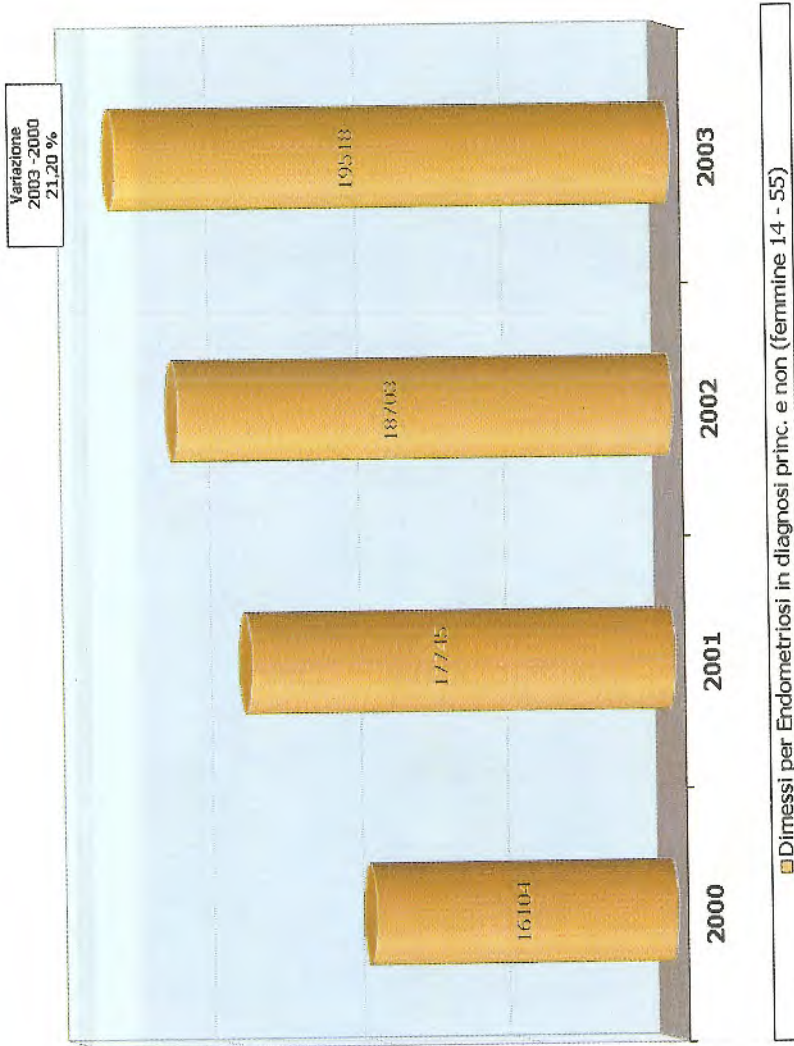


Tabella - 1

**Dimessi per endometriosi
(considera la regione dove è
avvenuto il ricovero)**

**Diagnosi principale e non
(femmine 14 - 55)**

Fonte: Sdo Ministero della Salute

Regioni	Totale Dimessi	Di cui: % in Dh	Dimessi per endometriosi per 100.000 dimessi (femmine 14-55)
Piemonte	1.393	18,16	811
Valle D'Aosta	17	11,76	366
Lombardia	4.477	9,67	936
Prov. Aut. Bozano	256	14,06	1.017
Prov. Aut. Trento	160	5,00	821
Veneto	2.160	10,88	1.040
Friuli V. Giulia	376	5,85	822
Liguria	575	7,65	727
Emilia Romagna	1.738	3,86	902
Toscana	915	8,42	600
Umbria	165	18,79	390
Marche	391	3,58	670
Lazio	1.885	4,83	608
Abruzzo	375	12,53	459
Molise	40	5,00	249
Campania	978	11,66	302
Puglia	1.200	2,08	574
Basilicata	58	15,52	221
Calabria	321	7,17	297
Sicilia	1.429	8,96	444
Sardegna	609	3,78	654
Italia	19.518	8,63	658

Tabella - 2

ASSR

Tot. Dimessi per Endometriosi	19.518	di cui: in diagnosi principale	13.078	di cui: in diagnosi correlate	6.440
			67,00%		33,00%



Dimessi per endometriosi localizzata in più aree
13,55%
2.646

Diagnosi principale correlata a diagnosi secondaria di endometriosi
<i>2189 leiomioma dell'utero, non specificato</i>
<i>2181 leiomioma intramurale dell'utero</i>
<i>2180 leiomioma sottomucoso dell'utero</i>
<i>6202 altra cisti ovarica non specificata</i>

Primi Drg per frequenza dimessi per endometriosi

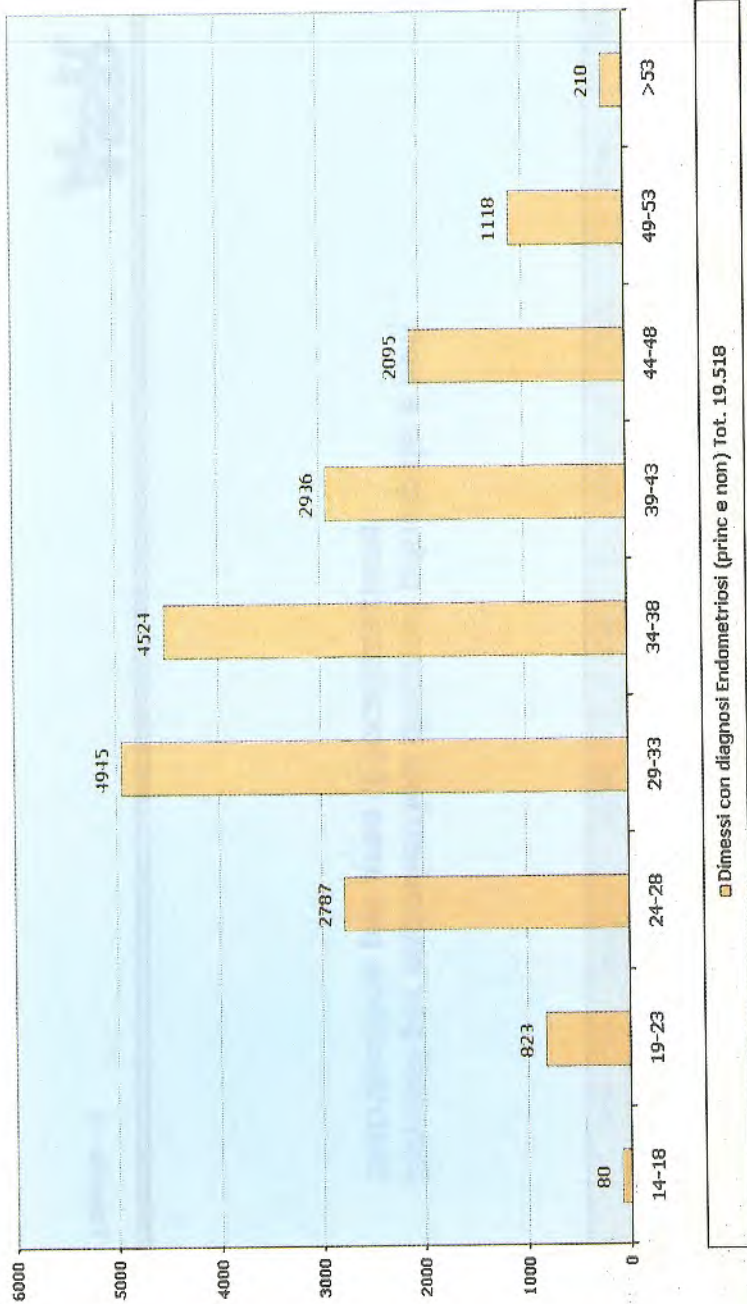
DRG	Descrizione DRG	Dimessi	%
359	Interventi su utero e ammessi non per neoplasie maligne, senza cc	13.220	67,73
369	Disturbi mestruali e altri disturbi dell'apparato riproduttivo femminile	1.382	7,08
361	Laparoscopia e occlusione laparotomica delle tube	1.123	5,75
		15.725	80,56

Endometriosi dell'utero	Endometriosi dell'ovaio	Endometriosi della tuba di Falloppio	Endometriosi del peritoneo pelvico	Endometriosi del setto retto-vaginale e della vagina	Endometriosi dell'intestino	Endometriosi di cicatrici cutanee	Endometriosi di altre sedi specificate (ombelico - polmone - vescica - vulva)	Endometriosi sede non specificate
2.069	11.009	168	4.294	444	158	231	448	697
10,60	56,40	0,86	22,00	2,27	0,81	1,18	2,30	3,57

**Dimessi per endometriosi diagnosi principale e non
Distribuzione per aree di localizzazione**

Tabella - 4

ASSR



ASSR

Tabella - 5

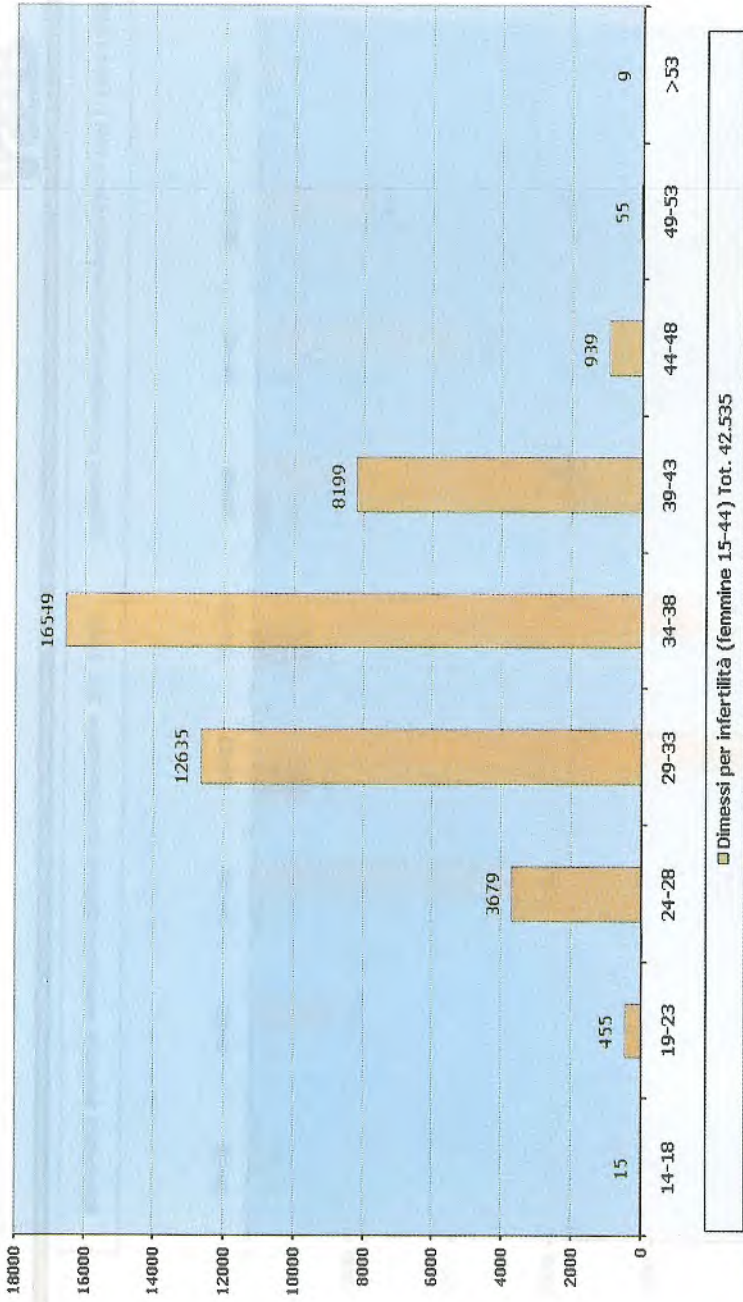
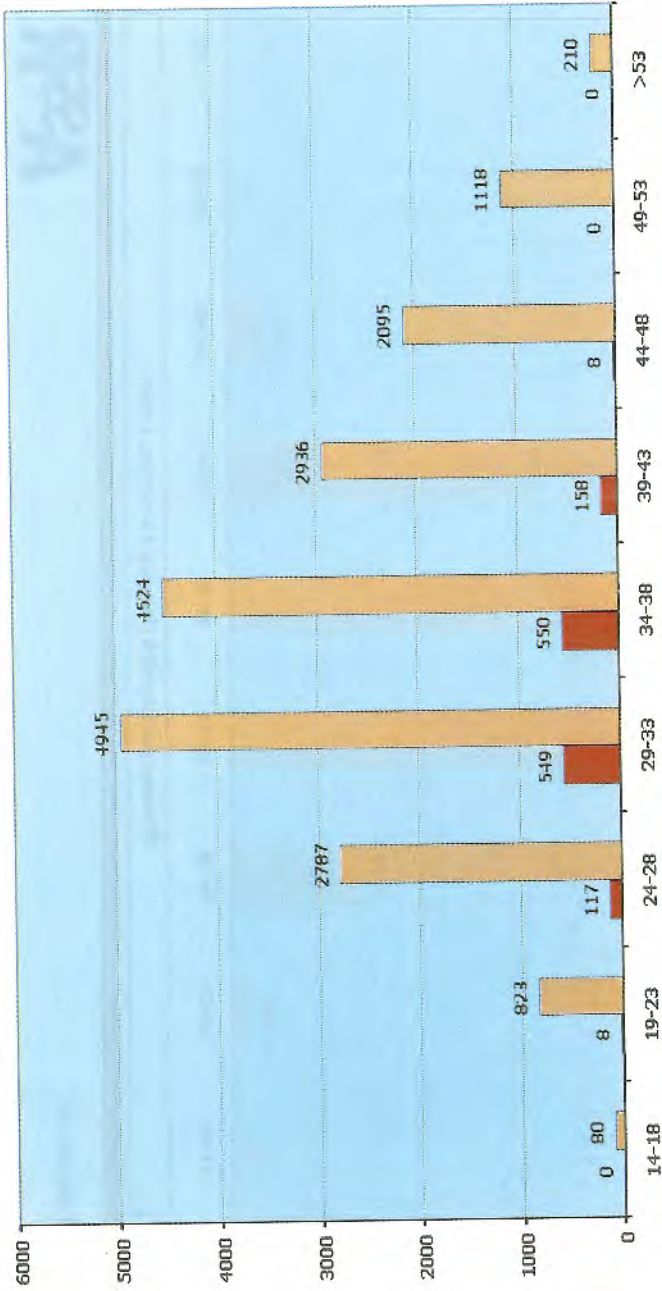


Tabella - 6

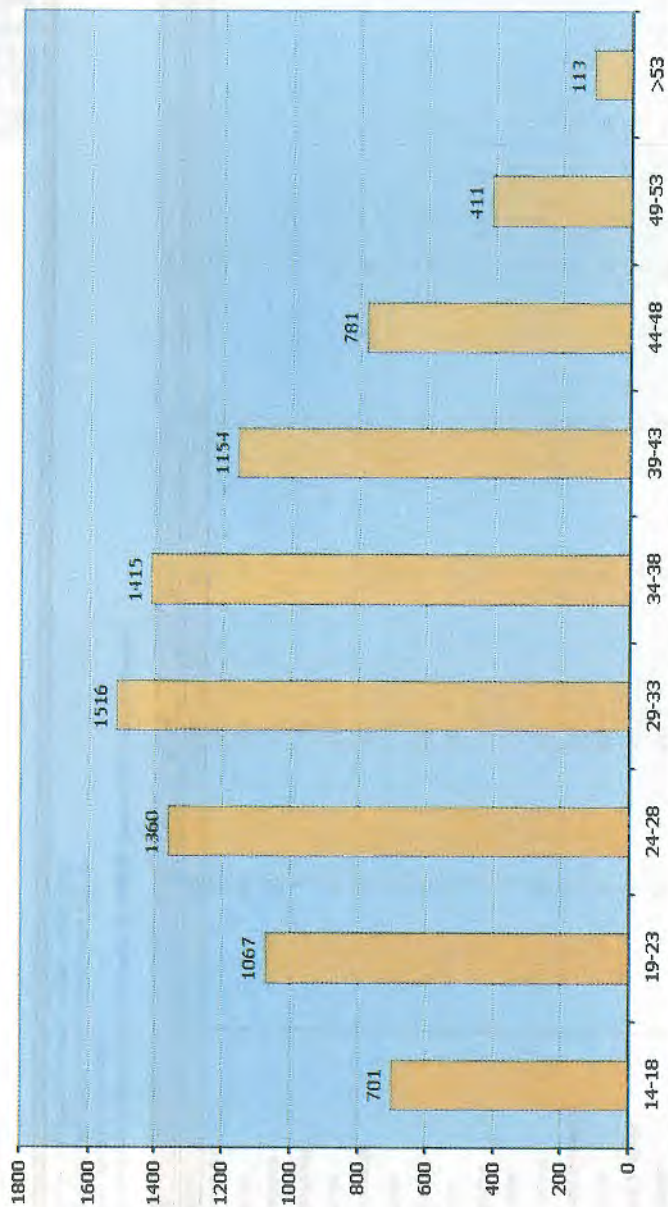
ASSR



■ Infertilità femminile associata a diagnosi di endometriosi Tot. 1.390 ■ Dimesse per endometriosi (diagnosi princ e non) Tot. 19.518

Tabella - 7





■ Dimessi per dismenorrea o sintomo non specificato associato agli organi genitali femminili (Tot. 8.518)

Dimessi per endometriosi associata a dismenorrea o sintomo non specificato agli organi genitali femminili 448

Tabella - 8

Distribuzione dimessi con diagnosi principale di endometriosi per Regione e area di localizzazione.

Regioni	Endometriosi dell'utero	Endometriosi dell'ovario	Endometriosi della tuba di Falloppio	Endometriosi del peritoneo pelvico	Endometriosi del setto retto-vaginale e della vagina	Endometriosi dell'intestino	Endometriosi di cicatrici cutanee
Piemonte	47	683	7	189	28	31	14
Valle D'Aosta	1	3	0	2	1	1	0
Lombardia	143	1873	19	607	108	33	30
Prov. Aut. Bolzano	22	70	5	54	3	2	2
Prov. Aut. Trento	4	83	2	23	2	0	0
Veneto	69	835	7	446	52	25	17
Friuli V. Giulia	9	163	2	51	5	1	1
Liguria	26	181	1	82	30	15	3
Emilia Romagna	57	757	5	216	43	10	15
Toscana	29	406	2	136	9	7	10
Umbria	5	66	1	13	2	0	2
Marche	3	174	1	60	7	2	4
Lazio	57	927	7	167	40	16	33
Abruzzo	19	124	2	52	4	2	4
Molise	10	9	1	3	0	0	0
Campania	66	406	7	104	28	2	30
Puglia	44	438	5	235	16	1	7
Basilicata	2	29	0	4	3	0	3
Calabria	22	111	2	32	7	2	4
Sicilia	104	508	9	122	8	6	25
Sardegna	15	192	8	132	14	5	2
Totale	754	8.038	93	2.730	410	161	206
%	5,77	61,46	0,71	20,87	3,14	1,23	1,58

Dimessi per Endometriosi (considera la regione dove è avvenuta il ricovero)

Solo diagnosi principale

Diagnosi principale e non (femmine 14 - 55)

Fonte: Solo Ministero della Salute - Anno 2003

Tabella - 9

Primi 10 interventi principali relativi ai dimessi con diag principale endometriosi

Descrizione	Dimessi	% sul totale
Laparoscopia	2.562	20,54
Altra asportazione locale o distruzione dell'ovaio	1.906	15,28
Altri interventi sull'ovaio (asportazione cisti)	1.273	10,20
Marsupializzazione laparoscopica di cisti ovarica	681	5,46
Altra asportazione locale o demolizione dell'ovaio	570	4,57
Asportazione o demolizione di tessuto peritoneale	415	3,33
Isterectomia addominale totale	403	3,23
Salpingo -ovariectomia laparoscopica monolaterale	322	2,58
Altra salpingo-ovariectomia laparoscopica monolaterale	259	2,08
Lisi laparoscopica di adesioni peritoneali	242	1,94
Totale dimessi - Primi 10 interventi principali	8.633	69,20

Tabella - 10

Endometriosi e sessualità

Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

Professore ac. Scuola di Specializzazione in Ostetricia e Ginecologia

Università di Firenze e Università di Parma

Introduzione

La sessualità femminile si articola in tre grandi dimensioni: **identità sessuale, funzione sessuale e relazione sessuale di coppia**. Tutte queste dimensioni possono essere colpite dall'endometriosi, in modo tanto più profondo quanto più l'esordio della malattia è precoce (1-3), quanto più il ritardo diagnostico è elevato (2), quanto più le terapie sono demolitive e quanto più il dolore pelvico cronico, conseguente all'endometriosi, diventa pervadente. Obiettivo di questa presentazione è analizzare l'impatto dell'endometriosi sulle diverse dimensioni della sessualità femminile.

L'endometriosi nella adolescente

Il diventare donna, per molte adolescenti, non coincide con l'aprirsi alla stagione più luminosa della vita. Per molte giovani donne la pubertà apre la stagione del dolore, come se un destino maligno di infelicità fosse scoccato proprio con le prime mestruazioni (1-3). Purtroppo il fatto che la dismenorrea sia un frequente sintomo di accompagnamento del flusso mestruale porta ad un grave ritardo diagnostico dell'endometriosi. Il ritardo **medio** dall'inizio dei sintomi alla diagnosi è infatti di ben **9.28 anni**: di cui 4.67 spesi dalla donna prima di accettare o riconoscere che quel dolore non è affatto normale, e altri 4.61 impiegati invece dai medici che consulta per capire che proprio di endometriosi si tratta (2).

Inoltre, il 47% di 4.000 donne affette da endometriosi ha dovuto **consultare cinque o più medici**, prima di avere la diagnosi giusta (2).

L'attenzione alla diagnosi corretta e precoce, specie nelle giovani e giovanissime, è necessaria perché (1-3):

- nel 38% dei casi l'endometriosi ha sintomi evidenti (ma non riconosciuti dai medici) già **prima dei 15 anni**,
- nel 70% dei casi di endometriosi le donne riportano sintomi tipici **prima dei 20 anni**;
- l'esordio è spesso un **dolore mestruale intenso**: sintomo negletto, in quanto "normale", e che invece deve essere compreso nella sua causa anomala se è di intensità superiore al piccolo dolore mestruale assolutamente tollerabile che non interferisce con le attività quotidiane;
- sintomi frequenti (e trascurati) sono il **dolore ovulatorio** o il dolore in altre fasi del ciclo;
- la **co-morbilità**, ossia la co-presenza di altri sintomi, è frequente e trascurata, soprattutto nelle giovani. Esse lamentano: **astenia e stanchezza** (il dolore divora l'energia vitale e lascia la donna comprensibilmente spossata); **sintomi gastrointestinali**; **meteorismo addominale**; **allergie e intolleranze alimentari**. Il

41% delle donne con endometriosi soffre di allergie al polline contro il 13% della popolazione generale (2). Interessante: quando le allergie vengono trattate con successo, si riduce il sintomo dolore, miglioramento mediato probabilmente dalla riduzione dell'iperattività dei mastociti, comune a entrambe le patologie:

- il dolore alla penetrazione profonda è più frequente nelle giovani, così come la disuria (2);
- cefalea, nausea e disturbi gastrici sono ugualmente più frequenti nelle giovani;
- a causa della complessità e gravità dei sintomi, e del ritardo diagnostico le donne con esordio precoce dell'endometriosi hanno anche maggiore infertilità e minori probabilità di diventare madri (2,9).

Il fatto che le adolescenti siano così colpite da endometriosi, e che l'omissione diagnostica sia ancora drammaticamente frequente, solleva alcuni interrogativi critici: Cosa è possibile fare per ridurre questo ritardo diagnostico? E, ancora più importante, il fatto che l'esordio avvenga nell'adolescenza, e abbia un più lungo ritardo diagnostico rispetto all'esordio dopo i trent'anni (quando i medici sono più propensi a ipotizzare questa malattia) può peggiorare la prognosi?

In termini semplici, può ridurre la qualità della vita, aumentando il "costo di vita" in termini di numero di interventi, di dolore, di malattia, di co-morbilità, di salute perduta, di possibilità esistenziali e professionali? Può aumentare il prezzo di infelicità e di rinunce, in una parola, che la donna (e la coppia) deve pagare?

Per questa ragione la relazione si focalizzerà sul gruppo delle donne più giovani, nelle quali si ritrovano accentuate le problematiche presenti anche nelle donne affette da endometriosi di età maggiore.

Endometriosi e sessualità

L'endometriosi può colpire la sessualità in modo articolato, nelle tre dimensioni che la compongono:

a) L'identità sessuale

Essa definisce la consapevolezza e il piacere di appartenere al sesso biologico di nascita. Ha una prima determinazione alla nascita (per la attribuzione del sesso anagrafico, coerente con i genitali esterni femminili) e una forte componente psicologica, per tutte le interazioni che durante l'infanzia e la fase prepubere confermano la bambina nella sua identità.

La grande conferma della femminilità, tuttavia, è sancita alla pubertà dalla comparsa dei caratteri sessuali secondari (mammelle, forma del corpo, peluria femminile, e dalla prima mestruazione). Conferme successive maturano attraverso i rapporti di amicizia e di amore, con il primo rapporto sessuale e, successivamente, con la maternità.

L'endometriosi può incrinare la percezione positiva della propria femminilità, della propria identità sessuale, per la temibile coincidenza tra mestruazione e dolore, per i sintomi e le difficoltà relazionali che causa, per le limitazioni, per il ritardo che comporta negli eventi normativi tipici dell'età (primo bacio, primo petting, primo rapporto, primo orgasmo) inibiti o rallentati dalle limitazioni di vita di cui molte di queste ragazze soffrono, dal dolore pelvico cronico, nonché dallo specifico dolore alla penetrazione profonda, se il rapporto è comunque avvenuto (1) nonché per

le ripercussioni sulla fertilità. L'esordio precoce dell'endometriosi aumenta anche la probabilità che la donna non possa mai diventare madre, per lo meno con ovociti propri, se la progressione della malattia ha comportato ovariectomia bilaterale e quindi menopausa precoce iatrogena.

b) La funzione sessuale

Desiderio, eccitazione mentale e genitale, capacità di orgasmo, possono essere inibiti dal dolore, specie durante la penetrazione profonda (dispareunia) (1).

Il dolore è la più potente causa riflessa di inibizione della lubrificazione vaginale. Causa quindi secchezza vaginale, aggravando il dolore avvertito alla penetrazione profonda, ma anche il dolore all'introito, ossia all'entrata vaginale (4-5). Molte donne riferiscono che a causa della persistenza del dolore, spontaneo e provocato, avvertono una progressiva caduta del desiderio (che spesso è parallela anche al senso di debolezza, di astenia, nonché alla depressione così frequentemente associata al dolore) (1,2,6). Il dolore cronico è infatti il più potente "distruttore" dell'energia vitale, perché esaurisce progressivamente tutti i meccanismi fisici e psicologici con cui la donna affronta la ciclicità e la pervadenza del dolore, incrementando la depressione e la tendenza a sviluppare una strategia difensiva perdente, detta "catastrofismo".

L'endometriosi causa dolore alla penetrazione profonda attraverso tre meccanismi fisiopatologici:

- per l'inibizione generale del desiderio e dell'eccitazione che si associa al dolore cronico e alla depressione e astenia che esso comporta (1,2,6);
- perché la mancata congestione vaginale riduce la naturale elasticità e distensibilità che quest'organo ha in condizioni di normale eccitazione (1,4-6);
- perché l'endometriosi è spesso localizzata a livello dei legamenti uterosacrali (che posteriormente uniscono il collo dell'utero all'osso sacro)(1,2,5). Essi vengono messi in tensione durante la penetrazione profonda. In presenza di isole endometriosiche, la tensione crea irritazione meccanica e stimolo delle terminazioni nervose del dolore. Può inoltre causare un'iperattività di una cellula particolare coinvolta nell'infiammazione dei tessuti, il mastocita, che libera tutte le sostanze dell'infiammazione, causando ulteriore dolore (1).

Importante: il dolore profondo, provocato durante la visita ginecologica, per la messa in tensione dei legamenti uterosacrali, dovrebbe sempre allertare il medico sulla possibile presenza di un'endometriosi. Spesso questo "sintomo spia" è il primo campanello di allarme (1-5).

c) La relazione di coppia

L'endometriosi può ripercuotersi sulla relazione di coppia in modo articolato.

Innanzitutto, per il carico di dolore, la depressione, l'astenia, la co-morbidità (ossia i molteplici sintomi associati) che rendono pesante la vita quotidiana alla donna e, indirettamente più triste l'atmosfera familiare anche per il partner ed eventuali figli. Spesso è il senso di impotenza, la frustrazione del desiderio di aiutare a trovare un rimedio efficace al dolore che pesa di più ai familiari.

Nello specifico, l'endometriosi può ledere l'intimità della coppia perché nessun uomo che ami davvero la propria donna vuole causarle dolore. Molti partner si astengono dalla penetrazione, altri da ogni forma di intimità. Per molti questa astinenza protratta diventa causa di tensioni familiari, di irritazione, di aggressività, soprattutto in quel lungo grigio periodo di tempo (anni!) in cui la diagnosi di endometriosi non è ancora stata fatta e spesso – e purtroppo – alla donna e al partner

viene detto che "il dolore è tutto nella sua testa", che "è psicogeno" o "psicosomatico". Il dolore viene allora peggiorato dall'incomprensione, dalla solitudine, dalla sensazione di trovarsi in un tunnel da cui sembra impossibile uscire.

In positivo, una **diagnosi precoce** può consentire di **rallentare l'evoluzione della malattia**, o arrestarla, **di ridurre il dolore** fino a renderlo poco disturbante, se non silente, e di dare all'intimità sessuale una migliore possibilità di espressione.

Endometriosi, infertilità e sessualità

L'**endometriosi** può **ridurre la fertilità**, costituendo un'altra ferita profonda per la donna, che, privata della gioia della maternità, si sente **diminuita nel suo valore di persona**, **ferita nell'identità sessuale**, di cui la **maternità è un pilastro fondante**. L'infertilità può anche ridurre la **motivazione ad avere ancora una vita sessuale attiva**, con caduta quindi del desiderio e riduzione della lubrificazione, che si sommano alla frenata del desiderio e dell'eccitazione causate dal dolore alla penetrazione profonda.

L'**endometriosi** può **ridurre la fertilità** per ragioni molteplici:

i) biologiche:

- a) per le **aderenze** tra i diversi visceri che lo stato infiammatorio cronico causato dall'**endometriosi** comporta e che "**allontanano**" la parte terminale della tuba dall'ovaio, rendendo difficile l'"**aspirazione**" dell'ovocita da parte delle fimbrie della tuba;
- b) per la soppressione necessaria della fertilità, quando l'ovaio viene messo a riposo da **contraccettivi ormonali o dalla terapia con analoghi**;
- c) per le **alterazioni dell'ovaio**, e la riduzione dei follicoli quando sono necessarie asportazioni di cisti ovariche di tipo endometriosico.

Implicazioni pratiche: Poiché il numero di ovociti (cellule riproduttive femminili) e di follicoli è limitato, l'asportazione di una parte o di un intero ovaio può causare una marcata deplezione di queste cellule, causando **menopausa precoce**, anche in giovane età. Questa menopausa, definita "iatrogena" (ossia causata da cure mediche), compare in modo drastico e definitivo quando a causa dell'**endometriosi** è necessario asportare entrambe le ovaie (ovariectomia). La menopausa comporta sterilità, per lo meno se si vuole una gravidanza con i propri ovociti. **La donna dovrebbe sempre essere informata della deplezione di follicoli che ogni asportazione di cisti ovarica**, a maggior ragione, **di un ovaio comporta**, così da poter programmare anche la ricerca di un figlio con maggiore consapevolezza dei rischi di infertilità - e limitata fertilità nel tempo - imposti dalla malattia.

ii) psicosessuali:

- a) per la **ridotta frequenza di rapporti**, a causa del **dolore** e dello **scarso desiderio**, che rende meno probabile il concepimento;
- b) per la **manca di orgasmo coitale** (durante la penetrazione) che riduce uno dei fattori di potenziamento del concepimento, quando l'orgasmo si associa a contrazioni uterine che "**aspirano**" gli spermatozoi facilitandone la risalita verso il terzo esterno della tuba dove normalmente avviene l'incontro con l'ovocita e la fecondazione;

Endometriosi, dolore pelvico cronico e sessualità

Il dolore pelvico può essere acuto, oppure cronico. L'**endometriosi** è tra le grandi cause di **dolore pelvico cronico**, descritto come un "dolore ciclico o non ciclico, di durata superiore ai sei mesi, che si localizza alla pelvi anatomica, sufficientemente grave da causare disabilità funzionale che richiede trattamento medico o chirurgico".

Il dolore pelvico cronico interessa circa il 10% delle donne che richiedono una visita ginecologica, il 40% delle indicazioni alla laparoscopia e il 10-15% delle indicazioni alla isterectomia.

L'etiologia è **multifattoriale**. Nel dolore cronico, anche da endometriosi, è frequente la **comorbilità**: ossia la presenza contemporanea di patologie diverse che concorrono a causare e/o mantenere il dolore. Vi concorrono fattori biologici, cui si sommano componenti psicosessuali e correlate al contesto.

Tra le cause **biologiche** del dolore pelvico cronico vanno indagate quelle:

- **ginecologiche** (tra cui endometriosi; adenomiosi, ossia endometriosi a livello del miometrio, muscolo che costituisce la parete uterina);
- **gastrointestinali** (costipazione, sindrome del colon irritabile, diverticolite, diverticolosi...);
- **allergiche**: intolleranze alimentari, spesso associate all'endometriosi (2,3,8), e morbo celiaco;
- **genitourinarie** (cistite interstiziale, cistiti recidivanti, spesso associate all'endometriosi, specie se ad esordio nell'adolescenza);
- **miofasciali** (mialgia del pavimento pelvico con dolori riferiti di tipo non dermatomericico: i muscoli afferenti ad un'area cronicamente infiammata si contraggono in modo riflesso e finiscono per diventare essi stessi causa di dolore ("mialgici");
- **neurologiche**, tra cui la sindrome iatrogena da intrappolamento dei nervi addominali (ACNES, abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome) o pelvici, specie dopo interventi chirurgici ripetuti; malattie scheletriche; ernie inguinali o addominali.

Fattori psicosomatici, tra cui pregressi abusi, parti o aborti traumatici, indagini invasive per sterilità, possono concorrere al dolore. Nel tempo, per la persistenza dei fattori causali il **dolore** può virare da **nocicettivo**, ossia indicatore di danno, a **neuropatico**, che diventa **malattia in sé**.

Le conseguenze **neurovegetative** (iperattività del sistema di allarme, alterazione del sonno, astenia, alterazione dell'appetito); **affettive** (depressione e ansia), e **cognitive** del dolore pelvico cronico, specie se associato ad endometriosi, **aumentano la paura del dolore**, che concorre alle **modificazioni comportamentali**, all'**autolimitazione esistenziale**, all'**evitamento di ogni attività che possa peggiorarlo, inclusi i rapporti sessuali** (1-8).

La diagnosi richiede un approccio multidisciplinare, di terapeuti - medici, infermieri e psicoterapeuti - che credano alla verità biologica del dolore e si impegnino a riconoscerne l'etiologia multifattoriale, per instaurare trattamenti multimodali efficaci.

Purtroppo è esperienza comune di tutte le donne affette da endometriosi che i **medici**, uomini e donne, tendano a **minimizzare la verità del dolore**, specie se non arrivano subito alla diagnosi corretta. La banalizzazione psicologica: "Il dolore è tutto nella sua testa, signora", "E' stressata. Si rilassi", fino al tremendo "E' impossibile che senta così male" creano una situazione emotiva terribile da sostenere, specie sul lungo termine. Questa negazione contribuisce alla **depressione**, **alla rabbia** e **all'aggressività**, per non sentirsi riconosciute nella verità del proprio dolore. Questi sentimenti negativi aumentano lo **stress personale** che a sua volta è un importante **fattore diretto e indiretto di amplificazione della percezione del dolore**.

Depressione, dolore pelvico cronico e dispareunia profonda contribuiscono a inibire tutta la funzione sessuale

Il non credere alla verità del dolore comporta infatti:

- **solitudine;**
- **abbandono del sostegno emotivo da parte della famiglia e del partner**, che finiscono col credere di più ai medici che non alla donna, specie se giovane;
- **aggravamento della depressione, dell'ansia**, dei comportamenti di **evitamento sociale**, che possono concorrere all'insuccesso scolastico e professionale;
- **perdita conseguente di autostima e di fiducia in sé**, che possono concorrere a causare un vero e proprio "collasso esistenziale" in cui tutta la vita diventa dominata dal dolore.

Inoltre, il **dolore dell'endometriosi tende a peggiorare** perché lo stato di **infiammazione cronica associato all'endometriosi** comporta una complessa alterazione dei meccanismi di difesa biologici con:

- a) **iperattivazione di una cellula dell'infiammazione (il mastocita)** che produce non solo fattori dell'infiammazione, ma anche il fattore di crescita dei nervi (Nerve Growth Factor, NGF) che causa la proliferazione delle fibre nervose del dolore nell'area infiammata, favorendo il viraggio del dolore da nocicettivo a neuropatico (1,4-6,8);
- b) **iperattivazione del sistema del dolore**, che si traduce in :
 - **aumento della produzione dei segnali del dolore**, da parte delle fibre del dolore iperattivate, che viaggiano verso il cervello;
 - **il reclutamento di fibre del dolore A delta e C**, normalmente silenti ("sleeping fibers", le fibre dormienti);
 - **dialogo incrociato ("cross talk")** tra fibre del dolore, con coinvolgimento di organi vicini: questo spiega la progressiva diffusione del dolore a tutta la pelvi e a organi come la vescica, l'intestino, il retto e così via, fenomeno esasperato in caso di localizzazioni vescicali, rettali etc dei focolai endometriosici;
 - **abbassamento della soglia centrale del dolore**, per cui la donna avverte dolore crescente anche per stimoli modesti (1,4-6,8);
- c) **iperattivazione del sistema muscolare**, con tensioni muscolari dolorose, sia nella pelvi, sia generalizzate, fino ad una vera e propria "**fibromialgia**"; spesso sono presenti anche **alterazioni posturali antalgiche** (1,4,5).

Questo coinvolgimento di più sistemi, e la co-morbilità associata, richiedono un **approccio terapeutico multimodale**, che non si limiti alla soppressione del ciclo ma sappia in parallelo ridurre le diverse iperattivazioni che concorrono a favorire, precipitare e mantenere il dolore pelvico cronico dell'endometriosi (1-10).

In positivo, una terapia articolata che agisca sulle diverse componenti del dolore può ottenere riduzioni della sintomatologia dolorosa e recuperi di qualità di vita impensabili fino a pochi anni fa.

Endometriosi, sessualità e qualità della vita

Con sintomi così impegnativi e complessi la **qualità della vita** risulta impoverita, tanto più quanto più **precoce** è l'**esordio della malattia**, **maggiore il ritardo diagnostico**, **maggiore l'intensità del dolore** (che non correla necessariamente allo stadio clinico), **inadeguate le misure antalgiche e di sostegno psicologico**, familiare e sociale.

Una terapia mirata a **ridurre le diverse componenti biologiche del dolore**, attraverso terapie antalgiche convenzionali e non convenzionali, e a **fornire un adeguato sostegno psicologico**, ha la massima probabilità di dare un miglioramento significativo della qualità della vita (1-10).

Uno specifico **aiuto a migliorare la sessualità**, dal punto di vista **biologico e psicosessuale**, dovrebbe essere offerto a tutte le donne e le coppie che presentino una specifica vulnerabilità in questo campo (11,12).

Nello specifico va ricordato che le donne affette da **endometriosi sottoposte a ovariectomia bilaterale** vanno incontro a **menopausa precoce** e sono private non solo della produzione ovarica di estrogeni e progesterone, ma anche di **androgeni**, con pesanti ripercussioni sia sulla sessualità (7,11,13) sia sulla qualità della vita. La terapia sostitutiva dovrebbe quindi considerare una personalizzazione capace di restituire anche una migliore sessualità.

Conclusioni

L'**endometriosi** è una malattia diffusa, ad esordio spesso precoce, che soffre di un **ritardo diagnostico** medio di oltre nove anni. **Interpretazioni psicologiche**, che negano la verità biologica del dolore, sono spesso offerte in assenza di una diagnosi adeguata, causando ulteriore **solitudine, depressione, evitamento dei contatti sociali**, perdita dell'autostima e della fiducia in sé e nella verità del proprio sentire.

Una **diagnosi precoce** e attenta alle diverse componenti del dolore, alle comorbilità associate, all'impatto della malattia sulla vita personale, affettiva e professionale della donna, possono nettamente migliorare il presente e il futuro delle donne affette.

Aumentare la **consapevolezza sull'esistenza di questa malattia** è il primo passo, il solo che consenta di accelerare la diagnosi. Il secondo è migliorare la **cultura del dolore**, tra il personale sanitario e la gente comune; il terzo è **impegnarci per terapie antalgiche articolate e multimodali**, che possano ridare serenità e fiducia nel futuro. Il quarto è impegnarci in ricerca, per comprendere la **fisiopatologia di questa malattia** ancora misteriosa che ci tiene in scacco con la sua aggressività e imprevedibilità di decorso.

Bibliografia

- 1) Graziottin A.
Il dolore segreto – le cause e le terapie del dolore femminile durante i rapporti sessuali
Mondadori, Milano, 2005
- 2) Ballweg ML.
Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe
J. Pediatr Adolesc Gynecol 16: S21-S26,2003
- 3) Black AY. Jamieson MA.
Adolescent endometriosis
Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 14: 467-474, 2002
- 4) Graziottin A. Chiozza M.L.
Vulviti e vestiboliti nell'infanzia e nell'adolescenza
in: Piccione E. Dei M. (a cura di) Donna domani, Atti dell'VIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SIGIA), Roma, 27-29 gennaio 2004, CIC Edizioni Internazionali, Roma, pag. 149-153, 2003
- 5) Graziottin A.
Il ginecologo e la dispareunia
in: Leiblum S.R. Rosen R.C. (a cura di), Principi e pratica di terapia sessuale. Edizione italiana aggiornata a cura di Alessandra Graziottin, CIC Edizioni Internazionali, Roma, pag. 248-270, 2004
- 6) Graziottin A.
Sexual pain disorders in adolescents
Proceedings of the 12th World Congress of Human Reproduction, International Academy of Human Reproduction, Venice, 10-13, 2005
CIC Edizioni Internazionali, Roma, p. 434-449, 2005; in: www.alessandragraziottin.it
- 7) Graziottin A. Basson R.
Sexual Dysfunctions in women with Premature Menopause
Menopause, 11 (6): 766-777, 2004
- 8) Zupi E (a cura di)
Dolore pelvico: endometriosi
Milano, Sentrix, 2003
- 9) Ballweg ML
Tips on treating teens with endometriosis
J Pediatr Adolesc Gynecol 16:S27-28, 2003
- 10) Greco CD
Management of Adolescent Chronic Pelvic pain from endometriosis: a pain center perspective
J Pediatr Adolesc Gynecol 16:S17-S19,2003
- 11) Dennerstein L. Koochaki P.E. Barton I. Graziottin A.
Surgical menopause and female sexual functioning: a survey of western european women
Menopause, 2005 (in press)
- 12) Ferrero S. Esposito F. Abbamonte LN. Anserini P. Remorgida V. Ragni N.
Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia.
Fertil Steril. 83(3):573-9, 2005
- 13) Graziottin A. Leiblum S.R.
Biological and Psychosocial Etiology of Female Sexual Dysfunction During the Menopausal Transition
The Journal of Sexual Medicine, 2005 (in press)

Endometriosi Sessualità e Qualità di Vita

Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H.San Raffaele Resnati, Milano

Co-direttore del Corso di Perfezionamento
Post-Universitario in Sessuologia Medica
Università di Firenze

www.alessandragraziottin.it

Obiettivi della presentazione

Discutere:

Omissione diagnostica sull'endometriosi

Impatto dell'endometriosi sulla sessualità
e qualità della vita

L'omissione diagnostica

Il ritardo diagnostico è di 9 anni e tre mesi

Su uno studio condotto su 4000 donne:

- 4.67 anni sono stati spesi dalla donna, o dalla sua famiglia, prima di riconoscere che quel dolore non è normale
- 4.61 anni sono stati impiegati dai medici che consulta per capire che proprio di endometriosi si tratta

Ballweg, J Pediatr Adolesc Gynecol, 2003

E' solo un problema dell'endometriosi?

No! nella vestibolite vulvare il ritardo diagnostico medio è di 4 anni e 8 mesi e nelle cistiti interstiziali varia da 5 a 7 anni

Graziottin, 2004, 2005

 **Il dolore ha cause mediche!**

L'omissione diagnostica

Il 47% delle donne affette da endometriosi ha consultato 5 o più medici prima di avere la diagnosi esatta

Nel 38% dei casi l'endometriosi ha sintomi evidenti (ma non riconosciuti dai medici) già prima dei 15 anni

Nel 70% dei casi le donne riportano sintomi tipici prima dei 20 anni

Ballweg, J Pediatr Adolesc Gynecol, 2003

L'omissione diagnostica

- Nel 75% l'omissione si accompagna alla banalizzazione "psicologica"
- Questo atteggiamento è identico in medici donna e uomini
- Comporta isolamento, frustrazione, rifiuto, costi enormi in psicoterapie inutili e nel crescendo di danni causati dalla malattia

Kate Weinstein, Living with endometriosis, 2002

L'omissione diagnostica

- Il sintomo di esordio è un dolore mestruale intenso: che non è normale quando interferisce con le normali attività quotidiane
- Il dolore ovulatorio o in altre fasi del ciclo è frequente e sottovalutato
- Il dolore alla penetrazione profonda è più frequente nelle giovani
- spesso si associa a disuria, ossia dolore alla minzione: co-morbilità

Ballweg, J Pediatr Adolesc Gynecol, 2003

L'omissione diagnostica

La co-morbilità è frequente e trascurata con:

- **astenia e stanchezza:** il dolore divora l'energia vitale e lascia la donna spossata e depressa
- **cefalea e nausea:** più frequenti nelle giovani
- **sintomi gastrointestinali:** meteorismo e difficoltà digestive
- **allergie e intolleranze alimentari:** il 41% delle donne con endometriosi soffre di allergie al polline contro il 13% della popolazione generale. Quando sono trattate con successo, si riduce il dolore
- **infertilità:** più precoce è l'esordio dell'endometriosi più è alto questo rischio
- **disfunzioni sessuali**

Ballweg, J *Pediatr Adolesc Gynecol*, 2003
Ferrero et Al, *Fertil.Steril.* 83 (3):573-579, 2005
A.Graziottin, *Il dolore segreto*, Monadori, 2005

Percezione del dolore

Fattori **BIOLOGICI**

DOLORE: gravità del danno tissutale, alterazioni ormonali, immunitarie, nervose, muscolari

Fattori **psicologici**

Paura del dolore e suo significato
Strategie per affrontarlo
Storia psicossessuale
Immagine corporea

FATTORI **CONTESTUALI**

Qualità della relazione di coppia
Qualità del supporto familiare
Accettazione sociale o meno
Significato del dolore

Endometriosi e Dolore pelvico cronico

DPC è:

- **un dolore ciclico o non ciclico**
- **di più di sei mesi di durata**
- **che si localizza alla pelvi anatomica**
- **sufficientemente severo da causare
disabilità funzionale**
- **che richiede trattamento medico o
chirurgico**

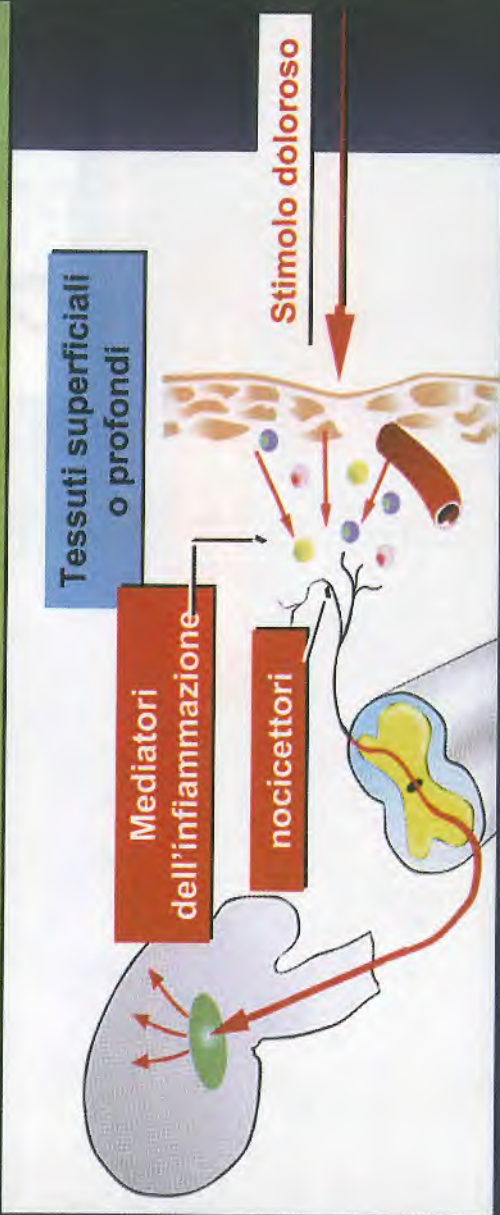
DOLORE PELVICO CRONICO

- **10 % di tutte le visite ginecologiche**
- **40 % delle indicazioni alla laparoscopia**
- **10-15% di tutte le isterectomie e ovariectomie**
- **Costi non quantizzabili: dolore in sé, depressione, ansia, rallentamento begli studi, perdita di lavoro, usura e frustrazione relazionale, insoddisfazione sessuale nella coppia, impoverimento della qualità della vita**

Gelbaya et Al. 2001

Dolore nocicettivo

Reazione fisiologica ad uno stimolo potenzialmente dannoso per l'organismo



Graziottin & Vincenti, 2004

Dolore neuropatico

Meccanismi patogenetici

A) Reclutamento di fibre del dolore "silenti" A-delta e C

B) Segnali di dolore incrociati (Cross-talk) tra organi differenti che condividono la stessa innervazione

C) Stimolo neurogeno: stimolo che si muove a ritroso e aumenta la infiammazione

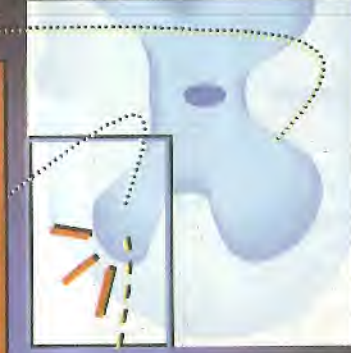
Deafferentazione centrale o periferica

Riduzione dei segnali discendenti inibitori

Sensibilizzazione centrale

Generatore di impulsi nervosi ectopici

Sensibilizzazione periferica



Dupont et Al, 2001; Wesselmann, 2001
Bonica, 2002; Yoshimura et Al, 2002
Vincenti e Graziottin, 2005

Graziottin & Vincenti, 2005

DOLORE

da sintomo di un danno in corso
“**nocicettivo**”

a malattia per sé
“**neuropatico**”

cronicità del dolore, vulnerabilità del sistema del dolore,
persistenza di fattori etiologici

Graziottin & Vincenti, 2003

Le conseguenze sulla sessualità

Identità sessuale



Funzione sessuale



Relazione di coppia

Conseguenze sull'identità sessuale

- Il menarca – che segna l'avvento della maturità sessuale – apre la stagione del dolore
- La percezione di femminilità è incrinata dalla negatività che il diventare donna ha comportato:
 - * per la coincidenza tra mestruazione e dolore insopportabile
 - * per i sintomi e le difficoltà relazionali
 - * per il ritardo negli eventi normativi tipici dell'adolescenza
 - * per il dolore alla penetrazione profonda

A. Graziottin, Il dolore segreto, Mondadori, 2005

Conseguenze sulla funzione sessuale

Il dolore:

- è il più forte inibitore riflesso dell'eccitazione genitale
- causa secchezza e dispareunia, anche superficiale
- provoca caduta secondaria del desiderio, dell'eccitazione mentale e dell'orgasmo

A. Graziottin, Il dolore segreto, Mondadori, 2005
Ferrero et Al, Fertil. Steril. 83 (3):573-579, 2005

Il dolore durante il rapporto

DISPAREUNIA

**DESIDERIO
SESSUALE**

**RISOLUZIONE
& SODDISFAZIONE**

**ECCITAZIONE
E RECETTIVITA'**

ORGASMO



Conseguenze sulla funzione sessuale

Perché l'endometriosi causa dolore alla penetrazione profonda?

- per l'inibizione generale del desiderio e dell'eccitazione
- perché la mancata congestione vaginale riduce la elasticità della vagina, mettendo in tensione i legamenti posteriori spesso sede di endometriosi
- perché l'endometriosi è spesso localizzata a livello dei legamenti utero-sacrali

 **La visita ginecologica può evocare lo stesso tipo di dolore profondo, che la donna prova nel rapporto**

A. Graziottin, Il dolore segreto, Mondadori, 2005

Conseguenze sulla relazione di coppia

- Depressione
- Senso di frustrazione e di impotenza
- Distruzione dell'intimità sessuale, e perfino affettiva
- Problemi sessuali secondari nel partner
- Tensioni familiari, irritazione, aggressività

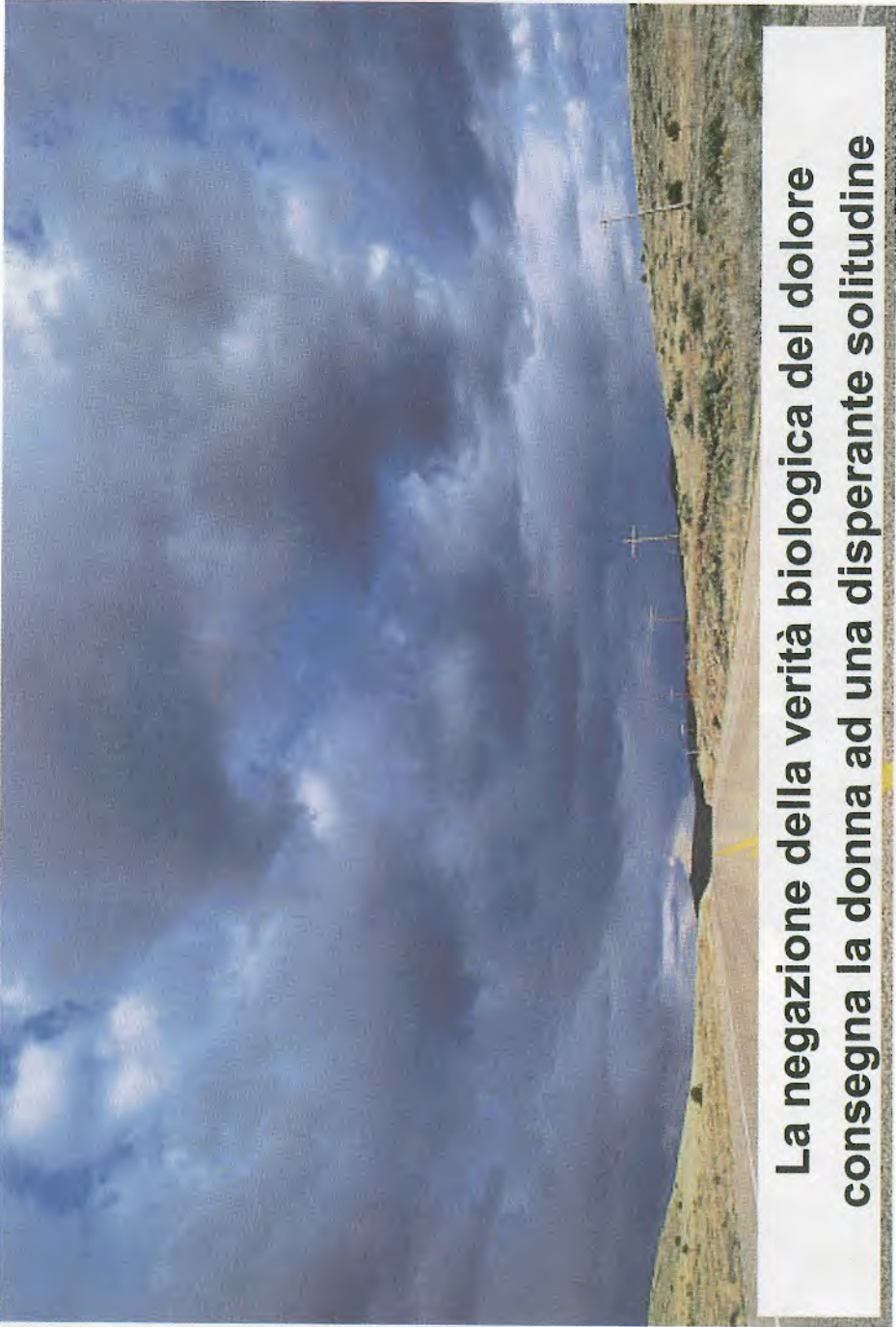
A. Graziottin, Il dolore segreto, Mondadori, 2005

Endometriosi e qualità della vita

Alterazioni progressive e ingravescenti, SE:

- L'endometriosi e il dolore non vengono diagnosticati presto e curati in modo competente
- La famiglia e il contesto psicosociale non danno un supporto affettivo e umano
- La verità biologica del dolore non viene compresa, rispettata e curata da medici e altri operatori della salute

A.Graziottin, Il dolore segreto, Mondadori, 2005



**La negazione della verità biologica del dolore
consegna la donna ad una disperante solitudine**

Conclusioni

- L'endometriosi è malattia progressiva e invalidante
- E' una causa frequente, sottovalutata e sottodiagnosticata di dolore pelvico cronico e di disporeunia
- Il ritardo diagnostico MEDIO di nove anni sottolinea lo sforzo educativo necessario su medici, infermieri e altri operatori della salute, inclusi gli psicologi



La diagnosi precoce di endometriosi, fin dall'adolescenza,
è essenziale per garantire la migliore qualità di vita

ENDOMETRIOSI

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO E TERAPIA DEL DOLORE

Maria Grazia Porpora
Ricercatore Confermato

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura
Policlinico Umberto I
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Introduzione

L'endometriosi è una patologia benigna, tipica dell'età fertile, caratterizzata dalla presenza di endometrio al di fuori della cavità uterina, che determina una reazione infiammatoria cronica. La malattia è causa frequente di una sintomatologia dolorosa, spesso invalidante, che comprende la dismenorrea (dolore durante la mestruazione), la dispareunia (dolore durante i rapporti) e il dolore pelvico cronico, ed è spesso associata a subfertilità. Tali sintomi provocano spesso un effetto negativo sul benessere generale, mentale e sociale, con gravi ripercussioni sulla vita familiare e, in particolare, sui rapporti di coppia. Allo stato attuale non esistono dati epidemiologici certi sulla reale incidenza della malattia nelle donne affette da dolore pelvico cronico, né sulla prevalenza del dolore nell'endometriosi. Nelle varie casistiche, la dismenorrea varia dal 30 al 90% dei casi, il dolore pelvico cronico non ciclico dal 26 al 60%, la dispareunia profonda dal 16 al 45%. Tuttavia, il 25% circa delle pazienti non lamenta alcuna sintomatologia dolorosa. E' da rilevare che più della metà delle adolescenti sottoposte a laparoscopia per algie pelviche, è affetta da endometriosi. Possono inoltre essere presenti, a seconda della localizzazione della malattia, dolore alla defecazione, alla minzione o in altre zone (inguine, nervo sciatico, parete addominale, polmone).

I sintomi possono essere aggravati dalla contemporanea presenza di altre patologie (colon irritabile, cistite interstiziale, litiasi renale, vulvodinia, sindrome temporomandibolare, emicrania, fibromialgia), evenienza peraltro frequente.

L'endometriosi associata a dolore determina elevati costi sociali e sanitari. Ogni anno, infatti, vengono eseguite per questa indicazione più di 400.000 laparoscopie e oltre 2 milioni e mezzo di pazienti assumono farmaci per il controllo della malattia e dei suoi sintomi. Negli Stati Uniti l'endometriosi è la terza causa di ospedalizzazione delle donne in età riproduttiva; nello stesso paese, già nel 1992,

il costo annuale per la cura dell'endometriosi sintomatica era pari a 579 milioni di dollari.

Il dolore pelvico è responsabile del 15% delle assenze lavorative delle donne in età fertile e determina una ridotta produttività nel 45% dei casi.

Per molte di loro la malattia diventa cronica a causa della sintomatologia dolorosa, dell'impatto emotivo determinato dalla subfertilità, dell'irritazione per la comparsa di recidive e dell'incertezza sul futuro, in relazione alla possibilità di ripetuti interventi chirurgici o di terapie mediche a lungo termine ed i loro effetti collaterali. Si viene a definire, quindi, il quadro della "Endometriosis-associated pain syndrome"; ossia una sindrome dolorosa nella quale si identifica una patologia iniziale ben definita ma che con il tempo coinvolge più sedi e meccanismi. E' necessario pertanto considerare l'endometriosi, quantomeno nei casi sintomatici, come una malattia cronica.

Rapporto tra endometriosi e dolore

La variabilità della prevalenza dei sintomi riflette sia le diversità delle varie forme della malattia nel provocare il dolore sia, probabilmente, la diversa percezione individuale e soprattutto le incertezze della ricerca sui fattori coinvolti. Il rapporto di causa ed effetto tra lesioni endometriosiche e sintomatologia algica è, almeno in parte, ipotetico e basato sull'osservazione clinica dell'effetto dei trattamenti farmacologici e chirurgici sui sintomi. I meccanismi che ne determinano la comparsa, l'intensità ed il tipo di sintomatologia ed i rapporti con i differenti aspetti e sedi delle lesioni sono, infatti, ancora oggetto di studio.

L'infiammazione peritoneale, l'infiltrazione dei nervi, il danno tessutale, il rilascio di mediatori chimici del dolore, la formazione di aderenze e retrazioni cicatriziali o la

rottura dell'endometrioma, sono i possibili meccanismi responsabili della sintomatologia dolorosa.

I dati disponibili sul ruolo delle prostaglandine e di altri mediatori dell'infiammazione, del tipo di lesioni peritoneali, dello stadio della malattia, della presenza e dimensioni dell'endometrioma ovarico o di eventuali fattori psicologici sono discordanti. Nella maggior parte degli studi non è stata riscontrata alcuna correlazione tra lo stadio della malattia, secondo la classificazione dell'American Society of Reproductive Medicine e l'intensità della sintomatologia dolorosa.

E' invece documentato che la presenza di endometriosi "profonda", che cioè infiltra i tessuti per una profondità superiore a 5 mm, è associata a dolore pelvico e dispareunia profonda di elevata intensità.

I tipi di dolore sono correlati alla localizzazione anatomica delle lesioni profonde: in particolare le lesioni a carico dei legamenti utero sacrali sono associate a dispareunia profonda ed ad una riduzione della frequenza e della qualità della vita sessuale.

Esiste inoltre un'associazione significativa tra la presenza e l'estensione delle aderenze pelviche e la sintomatologia dolorosa.

Gli endometriomi ovarici di per sé non sembrano influenzare la sintomatologia, tuttavia, se si associano alla presenza di aderenze sono fattori di rischio per il dolore.

L'endometriosi profonda, le aderenze pelviche e gli endometriomi ovarici sono, quindi, fattori predittivi indipendenti di dolore pelvico, soprattutto quando associati. Tuttavia in un recente studio italiano nel quale sono state seguite nel tempo 80 donne con endometriosi del setto rettovaginale asintomatica, solo nel 2,3% dei casi è stato notato un aumento delle dimensioni della lesione associato a comparsa di

dolore. Ciò indica che l'evoluzione di questa forma di endometriosi non è sempre uguale.

E' da tener presente che i legamenti uterosacrali e la zona rettovaginale sono riccamente innervati e pertanto il dolore può essere una conseguenza di un interessamento diretto dei nervi.

Alcuni ricercatori hanno osservato che il Nerve Growth Factor, importante mediatore del dolore, è aumentato in presenza di endometriosi profonda.

Sembra inoltre che nelle donne con endometriosi vi sia una sorta di facilitazione centrale della percezione del dolore.

Cause di dolore Pelvico Cronico

Il dolore pelvico cronico (DPC) è una condizione frequente nel sesso femminile; la sua prevalenza è del 3,8% nelle donne età compresa tra i 15 ed i 73 anni, e raggiunge il 20% nelle donne in età fertile. E' stato calcolato che è causa del 10% dei consulti ginecologici, del 40% delle laparoscopie e del 12% delle isterectomie. E' un sintomo spesso invalidante che costringe le pazienti a sottoporsi a numerose visite specialistiche e a vari accertamenti diagnostici senza riuscire tuttavia in alcuni casi ad individuare né la causa né una terapia efficace. Il problema è molto complesso perché il dolore cronico, a differenza di quello acuto, non è solo il sintomo di una malattia, ma esso stesso è una malattia, dove cause organiche o disfunzionali a carico di diversi organi o apparati, fattori ambientali e psicoaffettivi contribuiscono al mantenimento dei sintomi creando un circolo vizioso spesso molto difficile da interrompere. Purtroppo, la presenza di un gran numero di possibili cause ginecologiche e non ginecologiche pone serie difficoltà per stabilire la responsabilità di ciascuna di esse nel determinismo del dolore.

Tra le cause non ginecologiche, le più frequenti sono le alterazioni organiche e funzionali del sistema gastrointestinale (50-80% dei casi), le affezioni neurologiche e muscolo-scheletriche (30-70%) e le patologie urinarie (10%). Le cause ginecologiche includono l'endometriosi ovarica e/o peritoneale, le aderenze pelviche, la malattia infiammatoria pelvica subacuta e cronica, l'adenomiosi, il varicocele pelvico, le neoplasie maligne, e, meno frequentemente, i miomi uterini, le malformazioni mulleriane, la gravidanza ectopica cronica, le masse ovariche, la presenza di dispositivi intrauterini, le stenosi cervicali e la retroversione uterina. Nell'esperienza personale, solo il 57 % delle 280 donne osservate per dolore pelvico cronico, aveva una patologia ginecologica; l'endometriosi è stata confermata nel 40% dei casi, seguita dalla patologia gastrointestinale presente nel 22%, ma il dato più importante è stata la contemporanea presenza di più affezioni morbose nel 20% delle pazienti.

Qualunque sia l'origine, quando il dolore diventa cronico si viene a determinare quella che viene definita " la sindrome del dolore pelvico cronico", nella quale si identifica una precisa patologia iniziale che tuttavia con il tempo coinvolge più sedi e più fattori. In tali pazienti un'associazione tra più condizioni morbose è presente in circa il 30% dei casi con un chiaro effetto peggiorativo sull'intensità dei sintomi. Diventa allora difficile capire se la presenza di endometriosi è la sola causa del dolore, se essa ne condivide la responsabilità con altri fattori, o se, viceversa, è asintomatica e casualmente presente, e sono altre le cause della sintomatologia. E' quindi importante chiarire in ogni singolo caso quale sia il ruolo della malattia nel determinare la sintomatologia per evitare errori nel trattamento.

Inquadramento diagnostico

Sulla base della sola sintomatologia dolorosa può essere difficile porre diagnosi di endometriosi. Altre condizioni, quali ad esempio la sindrome del colon irritabile o la malattia infiammatoria pelvica, provocano sintomi simili; ciò conduce spesso ad un ritardo di parecchi anni nella diagnosi definitiva.

L'endometriosi può causare una grave dismenorrea, dispareunia profonda, dolore pelvico aciclico, dolore ovulatorio o perimenzstruale, astenia e perdite ematiche irregolari; tuttavia, il valore predittivo di ciascun sintomo è incerto perché può avere altre cause.

Per tale motivo, il dolore pelvico cronico richiede un approccio multidisciplinare.

La valutazione diagnostica della donna con sintomi algici deve naturalmente iniziare con l'anamnesi e l'esame obiettivo e continuare con l'esecuzione di esami a specificità crescente, da eseguire solo sulla base di un reale sospetto diagnostico, pronti a fermarsi per iniziare una terapia specifica appena ottenuta la diagnosi.

Storia clinica

Nella paziente con dolore pelvico, la diagnosi richiede un'accurata anamnesi, sia familiare che personale, con particolare attenzione alla storia ginecologica e ostetrica e alla vita sessuale. E' necessario indagare su precedenti diagnosi di endometriosi o altre patologie che possono causare dolore e sui trattamenti eseguiti. Poiché il tempo a disposizione per una normale visita ginecologica è sempre limitato e non è facile raccogliere tutte le informazioni necessarie, è consigliabile far compilare alla paziente un questionario, di semplice comprensione e che, allo stesso tempo, consenta di ottenere notizie importanti e dettagliate, in modo da indirizzare la diagnosi verso una specifica causa o un gruppo di patologie, evitando l'esecuzione di ulteriori costosi esami, che spesso si rivelano inutili. Il

questionario, infatti, sollecita risposte precise da parte della paziente che spesso tende a fornire elementi talvolta fuorvianti; le offre il tempo di riflettere e le consente di indicare su un disegno e sulle scale del dolore allegate, la mappa e le caratteristiche del dolore stesso (temporali, sede, intensità, irradiazione).

E' inoltre indispensabile rilevare l'eventuale presenza altri sintomi. Rettorragie o ematuria durante la mestruazione possono essere presenti nelle donne con endometriosi che infiltra il rettosigma o la vescica. Le pazienti con endometriosi possono lamentare senso di fatica, distensione addominale, diarrea con dolore durante il ciclo o dopo un rapporto sessuale, metrorragie o perdite ematiche irregolari, nausea vertigini e cefalea, bassa resistenza alle infezioni e manifestazioni allergiche con la mestruazione.

Le informazioni ottenute e l'esame obiettivo indirizzeranno i successivi accertamenti.

Valutazione del dolore

Particolare attenzione deve essere rivolta alle caratteristiche del dolore: carattere, modalità di insorgenza, durata, sede, irradiazioni, fattori o farmaci che lo attenuano o lo esacerbano, sintomi associati (ginecologici, gastroenterologici, urinari ecc.), rapporti con la fase del ciclo mestruale, con la vita sessuale e con l'attività lavorativa. L'intensità del dolore può essere valutata quantitativamente utilizzando diverse scale quali la scala analogica visiva (VAS) o l'indice di Mc Gill. E' utile che la paziente compili fino all'incontro successivo un diario del dolore, indicandone tutte le caratteristiche.

Nella donna adulta, la dismenorrea può far sospettare un'endometriosi soprattutto se compare dopo anni di cicli mestruali asintomatici. La dismenorrea spesso inizia prima della mestruazione e continua per tutto il periodo. Nell'adolescente, il dolore

può essere presente già dai primi cicli mestruali dopo il menarca.

La localizzazione del dolore è variabile ma in genere interessa entrambi i lati e può col tempo evolvere verso la cronicità. A seconda del tipo di lesione e della sua localizzazione, il dolore si può irradiare alla coscia (ovaio), al perineo (retto), o alla schiena (legamenti uterosacrali).

Esame obiettivo

Durante la visita ginecologica, il riscontro di una dolorabilità alla palpazione, di un utero retroversoflesso poco mobile, di una dolorabilità dei legamenti uterosacrali o della presenza di ovaie di dimensioni aumentate è suggestivo di endometriosi. Il sospetto diventa maggiore in presenza di nodularità in corrispondenza dei legamenti uterosacrali o nel cavo del Douglas o ancor di più quando sono visibili lesioni sul collo dell'utero o nella vagina. L'esame obiettivo può tuttavia non rilevare anomalie che invece possono essere evidenti quando si ripeta l'esame durante la mestruazione.

Diagnostica strumentale e di laboratorio

Ecografia pelvica: L'ecografia pelvica transvaginale ha una sensibilità superiore all'80 % ed una specificità del 90% nella diagnosi di endometriosi, ed è utile soprattutto per confermare o escludere la presenza di endometriomi ovarici (cisti endometrioidiche), e può contribuire alla diagnosi di lesioni profonde della parete vescicale e rettale. L'ecografia transrettale consente la visualizzazione di noduli del setto rettovaginale con una sensibilità dell'80-100% ed una specificità del 96-100%. Tale metodica sembra migliore della RMN nella diagnosi dell'interessamento rettale dell'endometriosi profonda in termini di sensibilità, specificità, valore predittivo

positivo e valore predittivo negativo. Al contrario l'esame ecografico non è idoneo per rilevare focolai peritoneali o in altre sedi.

Risonanza magnetica Nucleare (RMN). La RMN è una metodica non invasiva utile nella diagnosi di lesioni profonde. Non consente di visualizzare piccoli impianti peritoneali ed aderenze, ma riesce a caratterizzare le lesioni extraperitoneali ed il contenuto delle masse pelviche. Il suo ruolo nella diagnostica dell'endometriosi è tuttavia ancora dibattuto a causa degli alti costi che non sono supportati da una migliore accuratezza diagnostica rispetto all'ecografia. Sono, infatti, ancora in corso studi su ampia scala per capire se c'è un ruolo nella diagnostica dell'endometriosi per questa tecnica.

Cistoscopia, Pielografia, Clisma opaco. L'endometriosi profonda può coinvolgere la vescica, l'uretere e l'intestino. La scelta della metodica diagnostica da utilizzare da sola o in associazione con le altre varia da caso a caso.

Dosaggio del CA-125. Il livello plasmatico del CA-125 ha un valore limitato come test di screening della malattia. E' discusso se il dosaggio di routine del CA-125, possa essere giustificato per identificare un sottogruppo di donne che possono trarre vantaggio da una laparoscopia precoce.

Tale marker non è indicato nella diagnosi ma può essere utile nel monitoraggio degli effetti del trattamento.

Laparoscopia. La Laparoscopia è il "gold standard" nella diagnosi di endometriosi. Tuttavia, è da tener presente che anche la sola procedura diagnostica è associata ad un rischio pari allo 0.06% di complicanze maggiori (quali la perforazione intestinale).

La diagnosi laparoscopica della malattia dipende in larga misura dall'esperienza del chirurgo, soprattutto per le lesioni atipiche, intestinali, vescicali, ureterali e diaframmatiche. Alla laparoscopia, la cavità addominale dovrebbe essere

sistematicamente ispezionata per verificare la presenza di endometriosi; includendo l'ispezione e la palpazione dell'intestino, dell' utero, delle tube, delle ovaie, del cavo del Douglas, dei legamenti larghi e di eventuali ernie (ASRM, 1997). La diagnosi di endometriomi ovarici è facilitata dall'accurata ispezione di entrambe le ovaie, il che può essere difficile in presenza di aderenze. Durante la laparoscopia si può eseguire il trattamento della malattia, combinando quindi il tempo diagnostico e terapeutico.

Dal momento che un fluido cistico color cioccolato può essere presente anche in altri tipi di cisti ovariche (corpo luteo emorragico o cisti neoplastiche), la completa rimozione della cisti ed il successivo esame Istologico è indicato quando il suo diametro è superiore a 3 cm. L' endometriosi ovarica isolata si osserva in meno dell'1% delle pazienti, le rimanenti hanno anche altre localizzazioni, soprattutto pelviche.

Classificazione. Sono state proposte molte classificazioni dell'endometriosi, ma la più utilizzata è quella dell'American Fertility Society (AFS) ora divenuta American Society of Reproductive Medicine (ASRM, 1997) che suddivide la malattia in 4 stadi. La classificazione assegna un punteggio in base 1) all' apparenza, dimensioni e profondità delle lesioni peritoneali ed ovariche; 2) alla presenza, estensione e tipo di lesioni: rosse, bianche (inclusi i difetti peritoneali) e nere; 3) alla presenza, estensione e tipo di aderenze a livello degli annessi ed il grado di obliterazione del cavo del Douglas. In base al punteggio complessivo si riconoscono 4 stadi della malattia: - *stadio I* o endometriosi minima (punti 1-5), - *stadio II* o endometriosi lieve (punti 6-15), - *stadio III* o endometriosi moderata (punti 16-40) - *stadio IV* o endometriosi severa o grave (punti > 40).

Questo sistema riflette l'estensione dell'endometriosi, ma ha una considerevole variabilità legata all'esperienza dell'osservatore. Inoltre, poichè tale stadiazione è

stata elaborata soprattutto per l'infertilità, il punteggio attribuito alle aderenze annessiali è probabilmente sproporzionato. Allo stesso modo, lo stadio non è correlato ai segni e ai sintomi della malattia né ai risultati del trattamento. Non ci sono dati infatti che mostrino che questa classificazione corrisponda ad alcuna prognosi clinica.

E' da tener presente che alla laparoscopia le lesioni profonde possono apparire come malattia minima (I stadio), determinando una sottostima della gravità.

Terapia

Le incertezze sulle cause responsabili del dolore nelle pazienti affette da endometriosi e le notevoli differenze nella risposta alle terapie rendono difficile definire un trattamento standard per questa patologia.

I presidi terapeutici possono essere utili nell'alleviare e, talvolta, risolvere la sintomatologia, favorire la fertilità, ridurre l'estensione dei focolai e ripristinare l'anatomia della pelvi. La scelta del tipo di trattamento si basa su diversi fattori: le dimensioni, la localizzazione e l'estensione della malattia, l'età della paziente e il tipo e la gravità della sintomatologia. A parte i trattamenti farmacologici sintomatici, la terapia medica mira a ridurre il livello degli estrogeni in modo da porre un freno allo sviluppo dell'endometriosi. Il trattamento chirurgico può essere conservativo, con lo scopo di eliminare solo la malattia e ripristinare l'anatomia o di ridurre il dolore (attraverso l'interruzione delle fibre nervose afferenti con la neurectomia presacrale o la resezione dei legamenti utero-sacrali), oppure radicale, e cioè rimuovere l'utero e le ovaie.

Purtroppo è possibile che, sia dopo la sospensione della terapia medica, che dopo l'intervento chirurgico, possa ricomparire la sintomatologia; problema ad oggi ancora irrisolto.

Terapia medica

La terapia ormonale dell'endometriosi ha l'obiettivo di provocare un'atrofia degli impianti endometriosisici riducendo lo stimolo estrogenico. I farmaci di comune uso sono:

Estroprogestinici: creano un ambiente ormonale nel quale il progestinico impedisce l'effetto dell'estrogeno sull'endometrio (inibisce il picco ovulatorio) ed induce decidualizzazione e successiva atrofia delle lesioni endometriosisiche riducendo pertanto la sintomatologia dolorosa. Gli effetti collaterali dell'assunzione includono aumento di peso, perdite ematiche irregolari e cefalea. Il loro uso è controindicato nelle donne che hanno una storia di malattie epatiche, flebiti agli arti inferiori, sospetta neoplasia mammaria o nelle forti fumatrici. Studi controllati randomizzati hanno riportato un'efficacia nel controllo della sintomatologia sovrapponibile a quella degli analoghi del GnRh. Sono attualmente i farmaci di prima scelta nel controllo del dolore, soprattutto per un trattamento a lungo termine, per l'efficacia, gli scarsi effetti collaterali ed il basso costo. E' ancora oggetto di studi clinici se sia più efficace la loro somministrazione continua o ciclica.

Progestinici; inibiscono la crescita del tessuto endometriosisico determinando un'ipotrofia endometriale poiché antagonizzano l'effetto proliferativo degli estrogeni sull'endometrio. Ad alte dosi inibiscono la secrezione di gonadotropine e la produzione ovarica inducendo uno stato di amenorrea. Possono insorgere effetti collaterali quali aumento di peso, ritenzione idrica, cefalea e depressione. Tali sintomi scompaiono immediatamente dopo la sospensione del trattamento. Studi

clinici hanno mostrato la loro efficacia nel controllo dei sintomi sebbene la comparsa di effetti collaterali riduca la "compliance" delle pazienti. *Dispositivi intrauterini al progesterone.* L'uso di dispositivi intrauterini a lento rilascio di progestinici (levonorgestrel), ha determinato una significativa diminuzione della dismenorrea e delle lesioni profonde soprattutto nelle pazienti con noduli del setto rettovaginale. La terapia locale dovrebbe ridurre gli effetti collaterali e quindi consentire una migliore accettabilità e la possibilità di un trattamento prolungato.

Analoghi del GnRh. Gli agonisti del GnRh causano una pseudomenopausa sopprimendo la produzione ipofisaria di FSH e LH e di conseguenza la produzione ovarica di estrogeni e, di conseguenza, atrofia degli impianti endometriocici. Le preparazioni commerciali disponibili possono essere somministrate per via intramuscolare, sottocutanea o come spray nasale. Il loro uso determina un miglioramento nella sintomatologia nel 75-92% dei casi. Dopo l'interruzione del trattamento, tuttavia, il dolore recidiva entro un anno in circa 50% delle pazienti. Il trattamento preoperatorio riduce l'incidenza di recidive dopo resezione laparoscopica degli endometriomi ovarici. Possono determinare la comparsa di effetti collaterali sia soggettivi (vampate di calore, secchezza vaginale, possibili variazioni di umore) che oggettivi (riduzione della densità ossea), limitandone il loro uso prolungato. L'aggiunta di una terapia ormonale sostitutiva come "add-back" (estrogeni e progestinici combinati, soli progestinici o tibolone) alla terapia con analoghi del GnRh rappresenta una strategia in grado di migliorare i sintomi menopausali rimanendo, comunque, a dosaggi abbastanza bassi da conservare il controllo della sintomatologia dolorosa.

Per tale motivo il loro uso è stato proposto "a priori" anche nelle donne con diagnosi presunta, non laparoscopica di endometriosi. Non si hanno tuttavia dati definitivi sul loro uso prolungato in associazione alla terapia add-back e quale sia la

combinazione migliore. Inoltre, non sembra che essi offrano vantaggi significativi rispetto agli estroprogestinici soprattutto per terapie a lungo termine. Per il momento quindi il loro uso resta limitato ad un periodo di 3-6 cicli.

Danazolo ha effetto inibitorio sugli enzimi steroidogenetici, provoca atrofia endometriale, blocca il picco preovulatorio del LH. Col danazolo si assiste ad un significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa. Purtroppo i suoi effetti collaterali sono numerosi anche alle comuni dosi d'impiego e sono di tipo androgenico: acne, seborrea, dolori muscolari, ipotrofia mammaria, riduzione del colesterolo HDL e aumento del LDL, talvolta aumento delle transaminasi.

Gestrinone (19-nor testosterone derivato) agisce sull'endometrio determinando un'ipotrofia, ed un'inibizione del picco preovulatorio di LH e di gonadotropine. Gli effetti sulla sintomatologia dolorosa sono sovrapponibili a quelli del danazolo, mentre gli effetti collaterali di tipo androgenico (irsutismo) sono inferiori.

Pur con le diversità e le specificità d'azione dei diversi farmaci, è evidente che il comune denominatore è il controllo dei livelli plasmatici di estrogeni in modo da inibire l'attività endometriale. Numerosi studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato l'efficacia di tutte le terapie ormonali nel controllo del dolore durante il trattamento. Purtroppo, dopo meno di un anno dalla sua sospensione i sintomi ricompaiono in oltre il 50% dei casi. Allo stato attuale una terapia che possa essere utilizzata a lungo termine e con effetti collaterali modesti è ancora oggetto di studio.

Terapie sperimentali

Negli ultimi anni, grazie alla diffusione di modelli animali e alle nuove acquisizioni in biologia molecolare, si stanno mettendo a punto approcci alternativi (nuove categorie di farmaci e diverse vie di somministrazione in grado di rendere più maneggevoli i farmaci già in uso) che si basano sulle recenti conoscenze

eziopatogenetiche della malattia. Esistono, infatti, una serie di terapie che potrebbero venire potenzialmente impiegate nel trattamento dell'endometriosi:

Antiprogestinici (Mifepristone RU486, steroide di sintesi, farmaco antiprogestativo, attualmente utilizzato in alcuni paesi come abortivo); bloccano l'azione proliferativa degli estrogeni a livello endometriale con un meccanismo che può essere definito antiestrogenico non competitivo. Tale risultato è sorprendente dal momento che fino ad ora i progestinici venivano utilizzati per antagonizzare l'effetto degli estrogeni e quindi gli antiprogestinici, teoricamente, dovrebbero facilitare gli effetti proliferativi degli estrogeni. Il loro utilizzo nell'animale ha determinato atrofia e riduzione dell'attività mitotica ghiandolare sia nell'endometrio eutopico che negli impianti endometriosisi.

Inibitori dell'aromatasi. Le aromatasi sono enzimi che catalizzano la conversione degli steroidi a 19 atomi di carbonio in estrogeni nell'ovaio, nella placenta e nei tessuti extraghiandolari come il tessuto adiposo ed il cervello. Nell'endometrio normale non si rileva alcuna attività aromatasica, mentre è presente sia nel tessuto ectopico sia nell'endometrio di donne con endometriosi. Ciò determina una produzione locale di estrogeni indipendente dal controllo centrale. L' anastrozolo è un inibitore dell'aromatasi che è stato utilizzato con successo in casi selezionati. Gli inibitori dell'aromatasi potrebbero quindi essere candidati per la terapia dell'endometriosi resistente ai comuni trattamenti.

Immunomodulatori. Negli ultimi anni la ricerca ha messo in evidenza il ruolo del sistema immunocompetente nello sviluppo dell'endometriosi. Il sistema immunitario sembra svolgere un compito fondamentale nell'eliminazione delle cellule endometriali refluite nel peritoneo. Il deficit dell'immunosorveglianza in donne destinate a sviluppare endometriosi sembra sostenere l'attacco, la persistenza e la progressione di tessuto endometriale ectopico. In particolare sembra esserci un

deficit locale dell'attività citotossica delle cellule NK. Sono in corso studi sulla pentoxifillina ed il verapamil per i loro effetti immunomodulatori e di inibizione dei macrofagi attivati. Studi nell'animale da esperimento hanno inoltre mostrato che la somministrazione intraperitoneale d'interleuchina-12 (IL-12) è in grado di prevenire lo sviluppo della malattia. Esiste una segnalazione in vivo riguardante un gruppo di donne trattate con e senza interferon- α -2b; sono state trattate 25 donne infertili con endometriosi pelvica e suddivise per stadio. La somministrazione è avvenuta in corso di laparoscopia. Dopo il trattamento si è avuta una riduzione significativa di tutta la sintomatologia; la riduzione è stata proporzionale alle dimensioni degli impianti e al grado di endometriosi.

Antagonisti del GnRh. La loro efficacia è sovrapponibile agli analoghi del GnRH. Essi si legano competitivamente al recettore per il GnRh, causando un'immediata soppressione delle gonadotropine. Tra questi il più maneggevole è il Cetorelix, un decapeptide che ha mostrato essere sicuro ed efficace nell'inibire l'LH e la secrezione degli steroidi sessuali sia negli studi sugli animali che negli studi clinici.

Danazolo per via vaginale. Sembra un trattamento molto promettente per il controllo dell'endometriosi senza i noti effetti collaterali sistemici del farmaco. E' in corso di valutazione questa modalità di somministrazione prima della laparoscopia, in particolare nelle donne con endometriosi intestinale allo scopo di ridurre le dimensioni delle lesioni fibrotiche, rendendo il successivo intervento chirurgico il più conservativo possibile.

Terapia chirurgica

La chirurgia può essere conservativa o demolitiva. Lo scopo della chirurgia conservativa è quello di rimuovere le lesioni endometriosiche (cisti ovariche, focolai di endometriosi sul peritoneo sia tipiche che atipiche, lesioni profonde) e le

aderenze e ristabilire la normale anatomia. La laparoscopia (tecnica chirurgica con accesso alla cavità addominale mediante strumentazione endoscopica) rappresenta il trattamento chirurgico di scelta, può essere eseguita nella maggior parte dei casi, ed offre il vantaggio di provocare minori cicatrici chirurgiche sull'addome, una breve degenza ospedaliera, un migliore decorso postoperatorio, una rapida ripresa delle attività lavorative e di ridurre la formazione di aderenze postoperatorie. La laparotomia deve essere riservata ai soli casi di malattia molto avanzata nei quali non è possibile eseguire l'intervento endoscopico.

La laparoscopia permette di effettuare, oltre alla diagnosi ed alla stadiazione dell'endometriosi, il trattamento della malattia: cauterizzazione o escissione di lesioni superficiali, asportazione degli endometriomi ovarici, resezione di noduli di endometriosi profonda e lisi delle aderenze. E' possibile inoltre eseguire l'interruzione delle fibre nervose al fine di interrompere lo stimolo doloroso, mediante la resezione dei legamenti uterosacrali o la neurectomia presacrale, interventi che, tuttavia, non hanno dato un'evidenza di efficacia superiore al solo trattamento della malattia e, pertanto, ancora discussi.

In presenza di endometriosi profonda ed estesa, la completa escissione delle lesioni può determinare la necessità di resezioni intestinali, vescicali o ureterali e può essere associata alla comparsa di complicanze maggiori. E' importante, pertanto, un'adeguata valutazione preoperatoria dell'estensione della malattia con le metodiche già descritte. Appare indispensabile fornire alla paziente un'informazione accurata sul tipo di intervento proposto che dovrà essere concordato con la paziente stessa. Inoltre, poiché la malattia può coinvolgere altri apparati, quali intestino e apparato urinario, può essere opportuno in tali casi avere il supporto di chirurghi specialisti di altre discipline.

In ogni caso la paziente deve essere informata sulla possibilità che, date le incertezze sui meccanismi responsabili del dolore nell'endometriosi, il trattamento può non essere risolutivo nei riguardi della sintomatologia, che può richiedere ulteriori terapie.

Poiché spesso le donne con la malattia hanno altre condizioni morbose che intensificano i sintomi, è indispensabile una collaborazione con gli altri specialisti per un corretto approccio multidisciplinare.

La chirurgia radicale, ossia l'isterectomia e/o annessiectomia bilaterale, è indicata solo in caso di endometriosi severa e di lunga durata e in donne senza desiderio di gravidanze. Tuttavia la decisione di ricorrere a questo tipo di intervento deve essere valutata con molta attenzione.

L'efficacia della terapia chirurgica è confermata da studi clinici ben disegnati che hanno dimostrato una significativa riduzione dei sintomi. Gli effetti della chirurgia sul dolore nelle donne con endometriosi possono essere influenzati da fattori psicologici e ambientali. E' difficile valutare l'effetto obiettivo dei diversi approcci chirurgici dal momento che non è solo la distruzione o rimozione del tessuto patologico che determina il risultato, ma anche la chirurgia di per sé, il rapporto medico paziente, le complicanze, ecc. Esiste un effetto placebo importante in tutte le terapie. Il rischio di recidiva è correlato all'età della paziente: più è giovane al momento della diagnosi maggiore è il rischio.

Il problema principale nella valutazione della chirurgia è la relativa mancanza di studi prospettici randomizzati con un lungo follow-up. Tuttavia, studi clinici randomizzati a doppio cieco hanno confermato la superiorità del trattamento chirurgico rispetto al placebo nell'endometriosi moderata e grave ed un miglioramento complessivo della qualità della vita. Meno efficace è la chirurgia nelle donne con endometriosi minima. Il miglioramento dei sintomi perdura nel 90% dei

casi dopo un anno dal trattamento. La chirurgia inoltre ha un effetto positivo nel 80% delle donne con stadi avanzati di malattia che non hanno risposto alla terapia medica. Nell'esperienza personale, il trattamento laparoscopico ha determinato la completa remissione della sintomatologia dolorosa nel 80% dei 215 casi sottoposti a trattamento laparoscopico e seguiti per un periodo superiore a 2 anni dopo l'intervento. In particolare la chirurgia si è mostrata efficace soprattutto nei confronti del dolore pelvico cronico e della dispareunia profonda, migliorati rispettivamente nel 90 e 95% delle pazienti.

Dopo l'intervento chirurgico si ha, in genere, la scomparsa o con una sensibile attenuazione dei sintomi. Purtroppo il dolore così come la malattia può recidivare. Spesso, per prevenire le possibili recidive dell'endometriosi, si propone un periodo di terapia farmacologica dopo l'intervento chirurgico.

Terapia combinata

Nelle pazienti molto sintomatiche la chirurgia sembra essere l'opzione più efficace, alla quale può eventualmente essere associata la terapia medica. Nelle donne con endometriosi profonda e/o con endometriomi ovarici non c'è dubbio che il trattamento laparoscopico rappresenti la terapia d'elezione. Non ci sono dati che indichino un vantaggio nel prescrivere una terapia medica preoperatoria, mentre la ricerca clinica ha evidenziato un vantaggio nell'uso di trattamenti ormonali per 6- 12 mesi dopo l'intervento.

Tale associazione è efficace nel prolungare il tempo di comparsa della recidiva, anche se, a lungo termine, l'incidenza del dolore tra coloro che hanno ricevuto terapia medica dopo chirurgia, rispetto a coloro che non l'hanno ricevuta, non sembra differire. Non esistono studi clinici che indichino con certezza quale tipo di trattamento medico o chirurgico sia più efficace nel ridurre la sintomatologia

dolorosa nelle pazienti affette da endometriosi. La scelta della terapia va stabilita in relazione agli effetti collaterali, all'età della paziente al desiderio di gravidanza, alla gravità della sintomatologia.

Terapia ormonale sostitutiva Nelle donne con endometriosi, che hanno subito un intervento d'isterectomia con ovariectomia bilaterale in giovane età, è raccomandata la terapia ormonale sostitutiva. Il tipo di trattamento non è chiaro ma sembra importante in queste pazienti inserire un progestinico per antagonizzare l'effetto degli estrogeni su eventuali focolai di malattia residua e quindi il rischio teorico di una ripresa della malattia.

Terapie sintomatiche e di supporto

In alcuni casi si può tenere una condotta d'attesa, o avvalersi solo dell'uso di antidolorifici antinfiammatori non steroidei (FANS), sottoponendo la donna a controlli regolari per valutare l'evoluzione della patologia. I FANS sono stati largamente studiati in trials clinici controllati e randomizzati che hanno dimostrato la loro efficacia nella dismenorrea primitiva. Sono comunemente utilizzati in maniera empirica come trattamento di prima linea del dolore pelvico cronico.

Studi clinici hanno dimostrato che le tecniche di elettrostimolazione, l'agopuntura, un apporto supplementare di vitamina B1 e magnesio possono migliorare la dismenorrea. Molte donne con endometriosi affermano che fattori nutrizionali e terapie complementari quali la riflessologia plantare, la medicina cinese tradizionale, erbe medicinali, omeopatia o terapie fisiche migliorano la sintomatologia. Data la natura cronica e persistente dell'endometriosi, ci sono dei quadri clinici che possono beneficiare di ulteriori terapie oltre a quelle già consolidate. Sebbene non ci sia evidenza scientifica che supporti l'efficacia di questi

trattamenti, essi non dovrebbero essere esclusi se la donna ne trae giovamento e migliora la propria qualità di vita.

Dal momento che non c'è nessuna evidenza che supporti un trattamento piuttosto che un altro è importante tener presente che la scelta deve essere personalizzata e discussa con la paziente dopo una corretta informazione sui pro e i contro di ciascuna terapia, le realistiche possibilità di guarigione e la necessità di ulteriori controlli nel tempo. Sentimenti di risentimento e frustrazione, frequenti in tutte le malattie croniche, spesso derivano dalla mancata corrispondenza tra aspettative della donna e risultati del trattamento e dall'impreparazione alla comparsa di effetti collaterali o recidive. E' pertanto necessario un adeguato "counseling" prima, durante e dopo il trattamento da parte del medico curante come parte integrante della terapia stessa dell'endometriosi.

Considerazioni conclusive

La sintomatologia dolorosa associata all'endometriosi può interferire negativamente sulla salute fisica, mentale e sulla vita di relazione delle donne affette da tale patologia. La malattia ha importanti costi sociali determinati sia dalle spese mediche per la diagnosi ed il trattamento di essa e dei sintomi correlati, sia dalla ridotta produttività e dall'interferenza con la vita familiare della paziente. La sovrapposizione dei sintomi con quelli di altre affezioni comporta spesso una difficoltà nella diagnosi che viene spesso formulata in ritardo rispetto alla loro comparsa. E' pertanto fondamentale ascoltare con attenzione le sofferenze, i dubbi e le preoccupazioni delle pazienti che sono afflitte da questa condizione cronica. Altre donne invece non lamentano alcun sintomo. Il motivo di queste differenze sembra essere determinato da fattori, per il momento ancora poco chiari, che intervengono nel causare dolore delle diverse forme e localizzazioni della malattia.

Le incertezze si riflettono sui risultati del trattamento: farmaci sintomatici o con attività ormonale, escissione chirurgica delle lesioni, terapie combinate o di supporto, hanno mostrato la loro efficacia sul dolore ma con una certa variabilità dei risultati soprattutto a distanza. Il trattamento quindi deve essere individualizzato, tenendo in considerazione il problema clinico nella sua totalità, incluso l'impatto della malattia e dei suoi trattamenti sulla qualità della vita. Il dolore può persistere a dispetto di quanto sembri adeguato la terapia. In tali circostanze, è necessario un piano tempestivo di valutazione e trattamento multidisciplinare. Tale obiettivo può essere ottenuto solo mediante la costituzione di ambulatori e cliniche del dolore pelvico. Sono inoltre importanti il coinvolgimento della donna in tutte le decisioni; la flessibilità nella scelta dei presidi diagnostici e terapeutici, un buon rapporto medico paziente, e la disponibilità da parte dello specialista di chiedere la collaborazione di un collega più esperto nell'ambito di un contesto multidisciplinare. Il problema del trattamento del dolore nell'endometriosi non è ancora risolto ed è pertanto indispensabile da un lato che ricerca di base e clinica continui e dall'altro che, nel frattempo, siano promossi degli spazi di confronto e discussione del problema da parte degli operatori e delle pazienti stesse.

Note Bibliografiche

- Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, Vignali M. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2001Nov;16(11):2399-402.
- Fauconnier A., Chapron C., Dubuisson JB., Vieira M., Dousset B. and Breart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis.

- Fedele, Bianchi et al. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992; 79:767-769.
- Ferrero S., Esposito F., Abbamonte L.H., Anserini P., Remorgida V., Ragni N. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril*.2005;83(3):573-79.
- Gambone J C., Brian S. Mittman, Munro M G., Scialli A. R., Winkel C. A., and the Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002;78:961-72
- Gomel V, Taylor PJ. Pelvic pain.in Gomel V, Taylor PJ, editor. *Diagnostic and operative laparoscopy*. St Louis: Mosby, 1995:115-122.
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis *Human Reproduction* 2005; 20: 2698-2704
- Konickx PR. Biases in the endometriosis literature. Illustrated by 20 years of endometriosis research in Leuven. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Dec;81(2):259-71.
- Marana R., Muzii L, Caruano P, Dell'Acqua S, Mancuso S. Evaluation of the correlation between endometriosis extent, age of the patients and associated symptomatology. *Acta Eur Fertil*, 1991 Jul-Aug 22 (4): 209-212.
- Muzii L., Marana R., Caruana P., Catala GF., Margutti F. and Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives

- after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Sep;183(3):588-92.
- Muzii L., Marana R., Pedulla S., Catalano GF and Mancuso S. Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhea and the presence of typical or atypical lesions. *Fertil Steril.* 1997 Jul;68(1):19-22.
 - Parazzini F., Fedele L., Busacca M., Falsetti L., Pellegrini S., Venturini PL. and Stella M. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Nov;171(5):1205-7.
 - Porpora M.G., Konickx P.R., Piazzè J., Natili M. et al. Correlation between Endometriosis and Pelvic Pain. *The J. Am Ass. Gyn.Lap.* november 1999, vol.6, no 4.
 - Porpora M.G., Gomel V. The role of laparoscopy in the management of pelvic pain in women of reproductive age. *Fertil Steril.* 1997 Nov;68(5):765-79.
 - Vercellini P, Trepidi L et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996;65:299-304.
 - Walker JJ and Irvine. G. How should we approach the management of pelvic pain? *J Gynecol Obstet Invest*, 1998;45:6-11
 - Walker. J.J. Moving toward a new therapeutic model for chronic pelvic pain: a summary. *Int. J. Gyn. Obs.* 2001, 71(1) S31-S32.

ENDOMETRIOSI: INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO E TERAPIA DEL DOLORE

Maria Grazia Porpora

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericoltura



La Sapienza

Università degli Studi di Roma





- 70-90% delle donne adulte ed oltre il 50% delle adolescenti sottoposte a laparoscopia per DPC hanno endometriosi
- Dismenorrea, Dolore Pelvico Cronico, Dispareunia sono sintomi frequenti nelle donne con endometriosi
- Possono essere presenti dolore alla defecazione, dolore alla minzione o in altre sedi (inguine, nervo sciatico, parete addominale, polmone ecc)
- Molte donne (5-40 %) con endometriosi non hanno dolore



MGP UNI ROMA "LA SAPIENZA"

- Responsabile del 15% delle assenze lavorative
- Gravi ripercussioni sulla qualità della vita e i rapporti di coppia

- Ogni anno vengono eseguite circa 400.000 laparoscopie
- e oltre 2,5 milioni di donne assumono farmaci



MGP UNI ROMA "LA SAPIENZA"

sintomatologia dolorosa

incertezza
sul futuro

malattia cronica
Endometriosis-associated pain syndrome

impatto
emotivo

interventi chirurgici ripetuti e di
terapie mediche a lungo termine

comparsa di
recidive

Quesiti

- ✓ Che rapporto c'è tra caratteristiche dell'endometriosi e il dolore?
- ✓ Come possiamo capire se è l'endometriosi la causa del dolore alla luce di tutte le possibili cause?
- ✓ Quale deve essere il percorso diagnostico?
- ✓ Quali sono le possibilità terapeutiche?



RAPPORTO TRA ENDOMETRIOSI E DOLORE PELVICO



MGP UNI ROMA "LA SAPIENZA"

Dati Controversi:

- **Stadio**
- **Endometriomi Ovarici**
- **Tipo di impianti peritoneali**
- **Infiltrazione dei nervi**
- **Fattori Psicologici**

Fattori certi

- **Presenza e sede della "endometriosi profonda"**
- **Presenza ed estensione delle aderenze pelviche**
- **Endometriomi ovarici con aderenze**



Quesiti

- ✓ **Che rapporto c'è tra localizzazione, stadio, tipo di lesione e il dolore?**
- ✓ **Come possiamo capire se è l'endometriosi la causa del dolore alla luce di tutte le possibili cause?**
- ✓ **Quale deve essere il percorso diagnostico?**
- ✓ **Quali sono le possibilità terapeutiche?**



CAUSE GINECOLOGICHE

- Adenomiosi
- Aderenze
- Dismenorrea primitiva
- **ENDOMETRIOSI (33,6%)**
- Ernie
- GEU "cronica"
- IUD
- Malformazioni Mulleriane
- Masse annessiali
- Mittelschmerz
- Malattia pelvica infiammatoria sub acuta e cronica
- Miomi Uterini
- Neoplasie maligne
- Patologie del pavimento pelvico
- Post-isterectomia
- Pregresso Taglio cesareo
- Problemi Incisionali
- Retroversion Uterina
- Sindrome dell' ovaio residuo
- Stenosi Cervicale
- "Sindrome" Vulvare e vaginale
- Tubercolosi genitale
- Varicocele pelvico





CAUSE NON GINECOLOGICHE

- > GASTROINTESTINALI
- > UROLOGICHE
- > MUSCOLOSCHIELETRICHE, NEUROLOGICHE
- > PSICHOSOCIALI
- > ALTRO



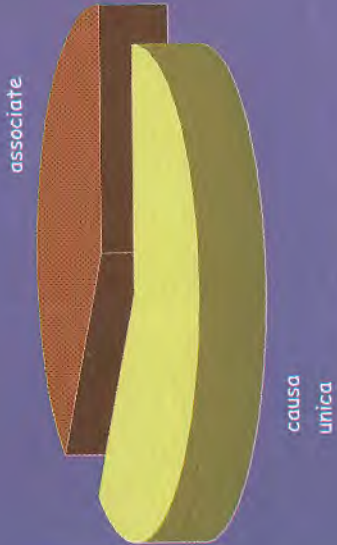


MGP UNI ROMA "LA SAPIENZA"

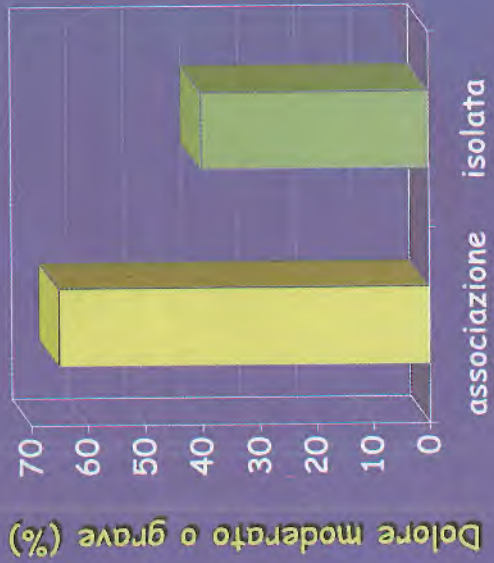
Cause di CPP

Zondervan et al, Br J Ob Gyn 1999
 Walker J J and Irvine G Gynecol Obstet Invest 1998; 45: 6-11
 Zondervan et al, Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1149-55

Prevalenza di patologie associate del
 30-50%



Effetto significativo sull'intensità
 del dolore



- Il dolore può essere causato:
 - dall'endometriosi
 - dall'endometriosi e altri fattori
 - da altri fattori in presenza di endometriosi asintomatica
- E' importante valutare il ruolo della malattia nel determinare la sintomatologia per evitare trattamento inefficace



QUESITI

- ✓ L'endometriosi causa dolore?
- ✓ Che rapporto c'è tra localizzazione, stadio, tipo di lesione e il dolore?
- ✓ Come possiamo capire se è proprio l'endometriosi la causa del dolore alla luce di tutte le possibili cause?
- ✓ Quale deve essere il percorso diagnostico?
- ✓ Quali sono le possibilità terapeutiche?



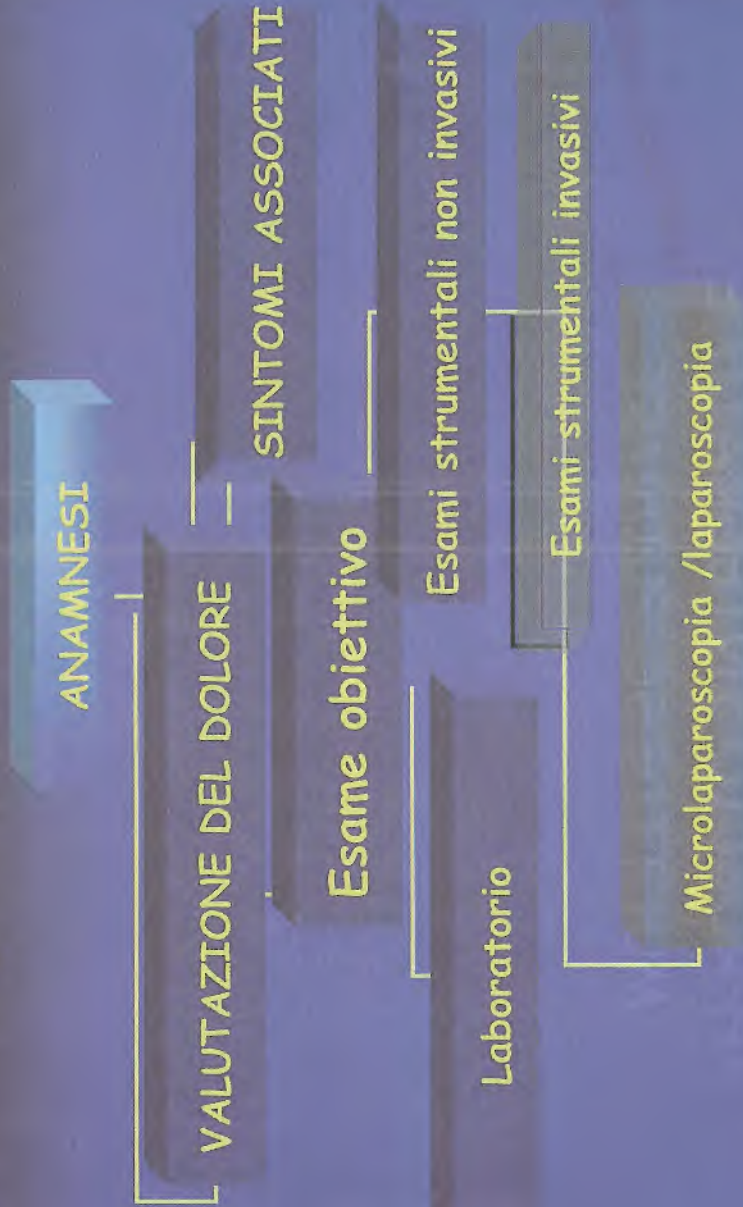
APPROCCIO INTEGRATO E MULTIDISCIPLINARE



MGP UNI ROMA "LA SAPIENZA"



Algoritmo diagnostico





Dolore nell'endometriosi

- Comune ad altre patologie:
Ritardo diagnostico
- Nella donna adulta, la dismenorrea può comparire dopo anni di cicli mestruali asintomatici
- Il dolore è localizzato in entrambi i lati ed evolve verso la cronicità.
- L'irradiazione varia a seconda del tipo di lesione e della sua localizzazione.
- Può essere presente dispareunia profonda.
- Possono manifestarsi rettorragie o ematuria durante la mestruazione

Esame obiettivo

- Esame obiettivo generale
- **Esame obiettivo ginecologico in diverse fasi del ciclo**
- **Controllo del collo dell'utero e della vagina con lo speculum**
- **Valutazione della dolorabilità e della presenza di noduli nel Douglas e sui legamenti uterosacrali.**
- **Visita rettale**



Diagnosi di endometriosi

- Anamnesi
- Esame obiettivo
- Ecografia pelvica
- RMN
- CA-125, *clisma opaco a doppio contrasto, rettosigmoidoscopia, cistoscopia*
- Laparoscopia ("gold standard")
- Biopsia





LAPAROSCOPIA

- Riconoscimento diretto delle lesioni e stadiazione
- La biopsia conferma la diagnosi
- Trattamento
- Possibili complicanze
- Non tutte le lesioni sono visibili alla laparoscopia per le piccole dimensioni o la localizzazione
- L'endometriosi profonda è rilevabile soprattutto con la palpazione



QUESITI

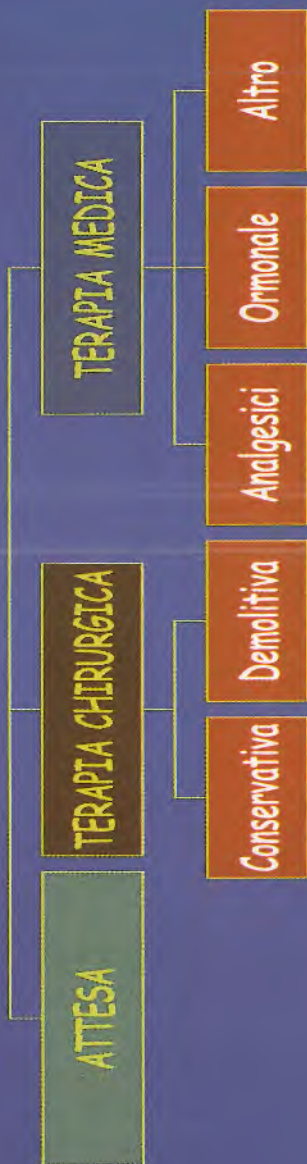
- ✓ **Che rapporto c'è tra localizzazione, stadio, tipo di lesione e il dolore?**
- ✓ **Come possiamo capire che è proprio l'endometriosi la causa del dolore alla luce di tutte le possibili cause?**
- ✓ **Quale deve essere il percorso diagnostico?**
- ✓ **Quali sono le possibilità terapeutiche?**



Terapia Dell'endometriosi



MGP UNI ROMA "LA SAPIENZA"



Considerazioni generali sul trattamento

- **Riconoscimento degli obiettivi:**
 - Controllo del dolore
 - Fertilità
- **Criteri di scelta della Terapia:**
 - Età
 - Desiderio di gravidanza
 - Gravità dei sintomi
 - Estensione della malattia (presenza di endometriomi > 2 cm)
- **Informazione della paziente:**
 - La malattia può essere cronica e non "curabile"
 - Non esiste una terapia ottimale
 - Pro e contro e possibili effetti collaterali
 - Richiede controlli regolari
 - Può recidivare



Obiettivi della chirurgia

- **Chirurgia conservativa:**
 - Ripristino dell'anatomia
 - Distruzione o asportazione dell' Endometriosi
 - Adesiolisi
 - Resezione vie nervose afferenti (l. uterosacrali) o neurectomia presacrale

- **Chirurgia Radicale: Ovariectomia, Annessiectomia, Isterectomia**

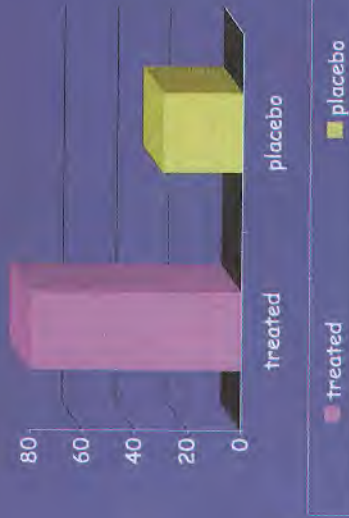




MGP UNI ROMA "LA SAPIENZA"

CHIRURGIA LAPAROSCOPICA

- Prima scelta per i vantaggi rispetto alla laparotomia
- Efficace sulla sintomatologia dolorosa nel 70-80 % dei casi
- L'effetto permane dopo un anno nel 90% delle donne
- Discussa l'efficacia della LUNA e neurectomia presacrale



Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. Abbott J, et al Fertil Steril. 2004 :878-84

TERAPIA MEDICA DELL'ENDOMETRIOSI



MGP UNI ROMA "LA SAPIENZA"

In uso

- ■ Analgesici antinfiammatori
- Terapia ormonale soppressiva
 - Danazolo
 - Gestrinone
 - Progestinici
 - Agonisti del GnRh± add-back
 - Contraccettivi orali

Sperimentali

- Immunomodulatori
- Antagonisti del GnRh
- Inibitori dell'aromatasi
- Nuovi antiestrogeni (SERMs)
- Antiprogestinici (mifepristone, lioipristone, onapristone)

➤ Medicina non tradizionale

- Nuove vie di somministrazione
 - IUD al LEVONORGESTREL
 - DANAZOLO VAGINALE



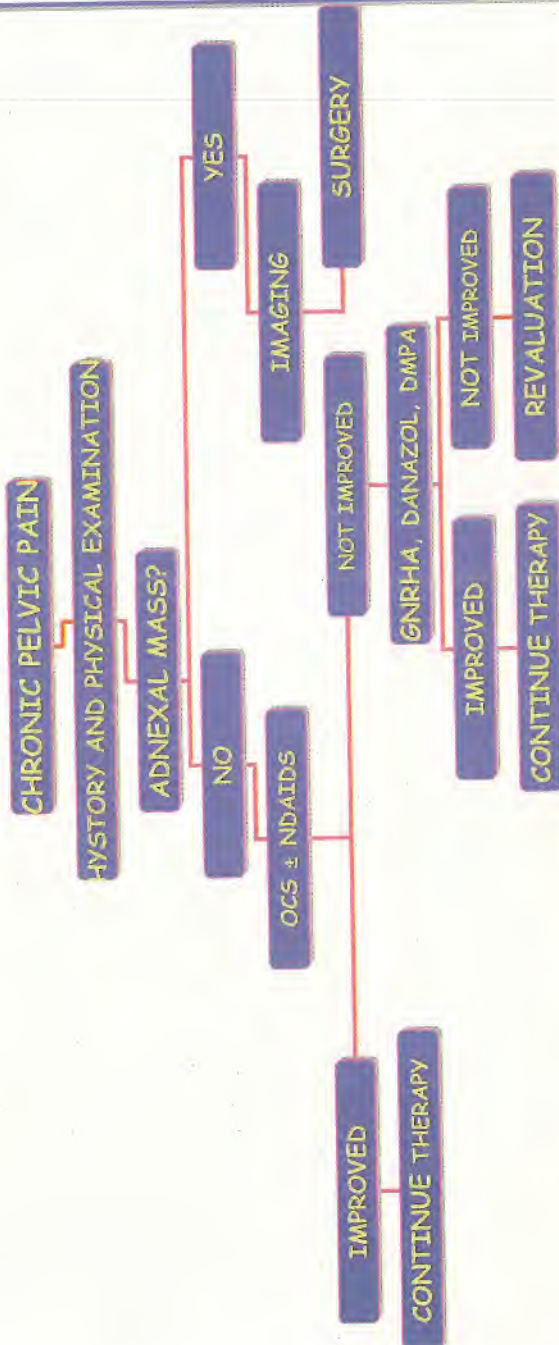
MGP UNI ROMA "LA SAPIENZA"

Terapia medica

Moore et al., 1997; Prentice et al., 1999; Prentice et al., 2000; Selak et al., 2001.

- **Efficace sul dolore durante il trattamento.**
- **Recidiva del dolore in circa il 40% dei casi.**
- **Gli effetti collaterali e costi elevati ne limitano l'uso prolungato.**
- **Dati discordanti sulla terapia medica dopo chirurgia.**
- **Il danazolo e gli GnRHa prolungano di circa 1 anno la ricomparsa della dismenorrea**
- **Gli estroprogestinici sono attualmente la terapia di elezione a lungo termine anche se sono efficaci soprattutto sul dolore non mestruale.**
- **In corso di valutazione l'uso di GnRha con terapia add-back e lo IUD al progestinico**

Algoritmo per la valutazione e il trattamento di donne con DPC di presumibile origine endometriosa



Modified from Gambone JC, Mittman B, Munro M, et al. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril.* 2002;78:961-972

Considerazioni conclusive

- Il dolore ha gravi ripercussioni sulla salute fisica e la qualità di vita delle donne
- Sintomi comuni con quelli di altre affezioni determinano spesso un ritardo diagnostico
- Indispensabile l' "ascolto" della paziente
- Manca un trattamento ottimale
- Corretta informazione della paziente: risentimento e frustrazione derivano spesso dalla delusione delle aspettative e dalla impreparazione agli effetti collaterali e alle recidive
- Studi clinici sono attualmente in corso



Endometriosi e "Diossine"

Dott.ssa Maria Grazia Porpora

Specialista in Ginecologia e Ostetricia

Ricercatore Confermato

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Policlinico Umberto I

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura

L'endometriosi è una patologia ginecologica benigna che interessa circa il 10% delle donne in età riproduttiva (Eskenazi et al, 1997). La malattia è caratterizzata dalla presenza di endometrio, cioè di tessuto che riveste la cavità uterina, al di fuori della stessa, in altri organi pelvici o extrapelvici.

La sua incidenza appare in continuo aumento, l'epoca di insorgenza sempre più precoce ed ha inoltre una evidente familiarità. In Italia ha una prevalenza del 12% (Gruppo Italiano di Studio dell'endometriosi, 1994).

L'endometriosi causa frequentemente una sintomatologia dolorosa, talvolta estremamente invalidante, che comprende la dismenorrea (dolore durante la mestruazione), la dispareunia (dolore durante i rapporti) e il dolore pelvico cronico, ed è spesso associata a subfertilità, con importanti riflessi sociali ed economici. E' da rilevare che oltre il 50% delle adolescenti sottoposte a laparoscopia per dolore pelvico è affetta da endometriosi. Nella nostra esperienza, nella donne con endometriosi una dismenorrea moderata o grave, cioè che richiedeva l'uso di farmaci antidolorifici, era presente nel 65,5%, il dolore pelvico cronico nel 50% e la dispareunia in circa il 40% dei casi (Porpora et al, 1999). Possono essere presenti dolore alla defecazione, alla minzione o in altre zone (inguine, nervo sciatico, parete addominale, polmone). I sintomi sono aggravati dalla contemporanea presenza di altre patologie (colon irritabile, cistite interstiziale, litiasi renale, vulvodinia, sindrome temporo-mandibolare, emicrania, fibromialgia).

La sintomatologia influenza negativamente la qualità di vita e di relazione di queste pazienti, con pesanti ripercussioni sulla vita di familiare e i rapporti di coppia.

L'endometriosi ha elevati costi e sociali sanitari. Ogni anno, infatti, vengono eseguite per questa indicazione più di 400.000 laparoscopie e oltre 2 milioni e mezzo di donne assumono farmaci per il controllo della malattia e dei suoi sintomi. Negli Stati Uniti l'endometriosi è la terza causa di ospedalizzazione delle donne in età riproduttiva (Farquar 2001). La malattia è

responsabile del 15% delle assenze lavorative delle donne in età fertile e determina una ridotta produttività nel 45% dei casi.

Sebbene sia stata descritta più di cento anni fa, la sua patogenesi non è ancora chiara. L'ipotesi più accreditata ne attribuisce la responsabilità al reflusso di endometrio e sangue mestruale attraverso le tube durante la mestruazione. Altri hanno suggerito la possibilità che si verifichi una metaplasia tissutale (trasformazione di un tessuto in un altro) o che i tessuti interessati abbiano una origine comune (celomatica) che ne consenta la differenziazione anomala. E' stato inoltre preso in considerazione anche un eventuale trasporto del tessuto endometriale attraverso i vasi (sanguigni o linfatici) o per causa iatrogena, durante gli interventi chirurgici sull'utero. Tuttavia nessuna delle singole ipotesi patogenetiche, riesce a giustificare tutte le forme della malattia, per il cui sviluppo è inoltre indispensabile la presenza di estrogeni e, probabilmente, una situazione immunitaria locale e/o sistemica alterata, in grado di facilitare l'impianto e la progressione dell'endometrio ectopico. Si tratta quindi di una malattia multifattoriale, dove anche i fattori ambientali, tra i quali gli agenti inquinanti, sembrano avere un ruolo rilevante.

Inquinanti organici persistenti e salute riproduttiva

La specie umana e gli ecosistemi sono continuamente esposti a sostanze esogene o xenobiotici, tra i quali i composti inquinanti organici persistenti, presenti nell'ambiente o nella dieta, molti dei quali in grado di interferire, a vari livelli, con l'omeostasi endocrina ed eventualmente di provocare danni alla salute riproduttiva sia maschile che femminile. L'effetto di queste sostanze sull'apparato riproduttivo è stato documentato negli animali selvatici ed è stato oggetto di studi nel modello animale, mentre solo alcuni dati epidemiologici sono disponibili per l'essere umano.

Attualmente sono in corso studi per caratterizzare l'esposizione a tossici ambientali come fattori di rischio per le patologie dell'apparato riproduttivo e la fertilità della donna: carcinoma della mammella, pubertà precoce, ridotta fertilità, poliabortività, menopausa precoce ed endometriosi.

Le sostanze suddette possono danneggiare l'apparato riproduttivo con effetti diversi (peraltro non ancora ben chiari) a seconda dell'età di esposizione.

Nel danno da esposizione a tossici ambientali sembra siano determinanti il momento, l'intensità, la durata e l'accumulo dell'esposizione, la suscettibilità di ciascun tessuto ed i meccanismi di difesa dell'ospite.

Purtroppo, i dati disponibili non consentono di trarre conclusioni per l'esiguo numero di studi effettuati sulla donna, per il limitato numero dei campioni esaminati e per l'assenza di idonei gruppi di controllo.

Gli inquinanti organici persistenti ed endometriosi

Gli inquinanti organici persistenti sono composti organoclorurati con un'ampia attività a livello tossicologico.

Alcuni di essi sono pesticidi, dei quali è stato fatto ampio uso in passato. Adesso non sono più utilizzati, tuttavia, per l'elevata emivita (tempo di dimezzamento e quindi di scomparsa) e per la capacità di bioconcentrarsi negli organismi, sono ancora potenzialmente pericolosi.

Altri composti, quali i policlorobifenili (PCBs), sono prodotti di derivazione industriale, altri, come la diossina (2,3,7,8 tetraclorodibenzodiossina TCDD o "diossina di Seveso) e altre sostanze cosiddette diossino-simili (definite anche "diossine"), che ne condividono il

meccanismo d'azione mediante il legame con un recettore chiamato recettore arilico, sono sottoprodotti di reazione e di incenerimento di rifiuti.

Tutte queste sostanze sono caratterizzate da un'elevata persistenza ambientale e biologica e quindi dalla capacità di bioconcentrarsi negli organismi ed accumularsi all'interno della catena alimentare.

L'esposizione della popolazione a questi composti è inevitabile: sono ubiquitari, persistenti, chimicamente stabili, liposolubili. La lipofilia, caratteristica comune a molti xenobiotici, consente loro di penetrare facilmente attraverso la cute, i polmoni, il tratto intestinale, a seconda della via di esposizione (cutanea, inalatoria, orale) e di accumularsi, una volta assorbiti, nelle cellule adipose e nei tessuti ricchi di grasso. La lipofilia costituisce perciò un ostacolo alla loro eliminazione dall'organismo e favorisce il raggiungimento di concentrazioni tossiche nei tessuti.

L'esposizione umana a tali sostanze avviene essenzialmente per via alimentare, soprattutto con cibi di origine animale, con un'esposizione continua ad eccezione di picchi accidentali, quale ad esempio l'incidente di Seveso nel 1976.

Tali inquinanti sono presenti, con eguale distribuzione, in tutti i compartimenti corporei: nel sangue, nel latte umano e anche nel fluido follicolare ovarico, e possono interferire con il sistema riproduttivo comportandosi da "endocrine disruptors", ossia influenzando il sistema endocrino come agonisti o antagonisti di ormoni endogeni, o come immunotossici, agendo cioè sul sistema immunitario.

I due tipi di meccanismi potrebbero anche coesistere ed essere interdipendenti.

L'azione può essere diretta, e cioè determinata dalla loro sostituzione alle molecole endogene che abbiano una struttura chimica analoga, o indiretta, dopo conversione metabolica nell'organismo in sostanze attive che interferiscono con gli ormoni endogeni.

Tutto ciò può causare modificazioni dei normali processi cellulari, con alterazioni della crescita, della funzione o della morte cellulare.

Studi sugli animali di laboratorio hanno mostrato che alcuni composti, quali il DDT, hanno un'attività prevalentemente estrogenica, altri, quali i PCBs, estrogenica o antiestrogenica, altri ancora, come la diossina ed i furani, prevalentemente antiestrogenica.

Pur avendo un'attività ormonale, queste sostanze sono generalmente meno attive dell'ormone endogeno: sono infatti necessarie concentrazioni estremamente elevate, fino a 100000 volte quelle dell'ormone endogeno perché si abbia la stessa efficacia.

Tuttavia, la continua esposizione, determinata dal loro accumulo nella catena alimentare e nell'organismo, può controbilanciare la bassa affinità per il recettore.

Non si può inoltre escludere un effetto sinergico dell'esposizione a più sostanze.

Recentemente è stato ipotizzato che l'esposizione ad alcuni idrocarburi aromatici polialogenati, incluse le diossine (TCDDs), i dibenzofurani (PCDFs) e i policloro-bifenili (PCBs) possa aumentare il rischio di sviluppare l'endometriosi.

L'attenzione riservata all'associazione tra esposizione ad inquinanti ed endometriosi è stata stimolata dagli studi della Rier che, dopo aver somministrato dosi diverse di diossina a scimmie rhesus, ha osservato negli animali esposti una correlazione positiva tra l'esposizione e l'incidenza, la progressione e la gravità dell'endometriosi.

La stessa ricercatrice, a distanza di 13 anni dall'esposizione alla diossina, ha dosato i livelli di quest'ultima e di PCBs in 9 scimmie esposte e in 6 controlli, osservando nelle prime non solo elevati livelli di diossina ma anche di PCBs.

Ciò che appare importante, è che questi livelli sono simili a quelli osservati nella popolazione femminile umana.

Nel topo e nel ratto, dosi subcroniche di diossina o congeneri determinano la crescita e la progressione delle lesioni endometriose, mentre composti non "dioxin-like", che cioè non si legano al recettore arilico, non hanno alcun effetto su queste lesioni.

Tali dati sembrano suggerire che l'effetto sulla progressione della malattia possa essere mediato dal recettore arilico localizzato nel citoplasma cellulare. Il complesso diossina-recettore raggiunge il nucleo, lega il DNA e determina quindi la trascrizione genica, con un meccanismo analogo a quello degli steroidi. Il recettore arilico è stato trovato sia nell'endometrio eutopico che nel tessuto endometrioso.

L'ipotesi che anche nella donna queste sostanze possano agire da fattori di rischio per l'endometriosi è sostenuta dall'osservazione dell'elevata prevalenza della malattia in Belgio, paese nel quale è stata riscontrata la maggiore concentrazione di queste sostanze nel latte materno, indice fedele di esposizione.

Gli studi fino ad ora eseguiti sulle donne hanno dato risultati discordanti: alcuni di essi riportano un'associazione significativa di alcuni tossici con l'endometriosi, altri non hanno documentato livelli diversi di tali sostanze tra pazienti e donne prive di malattia. È necessario però sottolineare, che il confronto tra i dati disponibili è difficile per le diversità del disegno e della metodologia utilizzata nei vari studi.

Tra le donne di Seveso coinvolte nell'incidente del 1976, non è stato osservato un rischio aumentato della malattia, tuttavia, in questo caso l'esposizione accidentale è stata massiva e ad un'unica sostanza e cioè la 2,3,7,8 tetraclorodibenzodiossina, i cui effetti non si possono confrontare con quelli riscontrabili nella popolazione generale sottoposta cronicamente a basse dosi di più tossici.

I meccanismi responsabili dell'effetto dei composti organoclorurati sulla patogenesi e sulla progressione dell'endometriosi non sono ancora stati chiariti.

Alcune sostanze sono molto attive sul sistema immunitario, che sembra svolgere un ruolo chiave nell'impianto e la progressione dell'endometriosi, altre mostrano un'interferenza endocrina, sia sull'attività estrogenica, che sulla funzione del progesterone, sebbene ci sia un'ampia variabilità di effetti per i diversi composti.

Studi recenti hanno rilevato per alcuni tossici un importante effetto antagonista nei confronti dell'attività del progesterone, ormone che ha un ruolo fondamentale nel controllo della proliferazione dell'endometrio eutopico ed ectopico, tanto che i suoi derivati sono ampiamente utilizzati nel controllo dell'endometriosi.

E' inoltre possibile che le mutazioni geniche, spesso osservate nelle pazienti e nelle donne della loro famiglia, possano coinvolgere enzimi di detossificazione delle "diossine", determinandone un loro accumulo fino a raggiungere livelli responsabili degli effetti tossici.

Ricerche attualmente in corso

L'Istituto Superiore di Sanità (Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria), sulla base delle osservazioni epidemiologiche e dei dati contrastanti riportati in letteratura relativi all'esposizione a tali inquinanti, sta svolgendo un progetto di ricerca multidisciplinare, iniziato nel 2000 e tuttora in corso, che coinvolge chimici, biologi e medici, nel quale si sta valutando, nelle donne e negli animali da esperimento, il ruolo dell'esposizione a queste sostanze nell'endometriosi e i meccanismi d'azione coinvolti.

Il Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura dell'Università di Roma "La Sapienza" ha partecipato sia ad uno studio preliminare sull'esposizione a questi inquinanti in donne italiane e belghe, paesi a diversa prevalenza della malattia e diversi livelli di esposizione, sia ad un ampio studio caso-controllo.

Nel primo studio pilota, pubblicato lo scorso anno, sono stati determinati i livelli plasmatici di diossine e PCBs in 22 donne italiane e 18 belghe, tutte sottoposte a laparoscopia per la verifica della presenza o assenza della malattia. I livelli degli inquinanti nelle donne belghe erano 3 volte superiori a quello delle donne italiane indipendentemente dalla presenza o meno della malattia (De Felip et al, 2004). L'esiguità numerica del campione non ha consentito di valutare la presenza di differenze significative tra casi e controlli.

Nello studio caso-controllo, in via di completamento, sono state reclutate 160 donne di età compresa tra 20 e 40 anni, nullipare, residenti nella provincia di Roma; 80 con endometriosi e le altre con patologie ginecologiche benigne diverse, sottoposte a laparoscopia e conferma istologica della malattia. Tutte hanno compilato un questionario sulle abitudini alimentari e di vita (fumo di sigaretta, attività lavorativa, luogo di residenza) in modo da escludere eventuali fattori che potevano interferire con l'esposizione a queste sostanze. Le donne non dovevano aver allattato, poiché l'allattamento è la principale modalità di eliminazione di queste sostanze. In tutte è stato valutato l'indice di massa corporea (Body Mass Index). Prima dell'intervento è stato eseguito un prelievo di sangue per la determinazione dei livelli di diossine e PCBs, per l'analisi di alcuni geni, a volte soggetti a mutazione in donne con endometriosi e sospettati di essere coinvolti nella detossificazione di alcune di queste sostanze, come il gene che codifica per la Glutathione-S- transferasi, e per la valutazione dello stato immunologico sistemico e della capacità delle cellule immunocompetenti a rispondere in vitro a diversi stimoli. Durante l'intervento sono state eseguite biopsie delle lesioni endometriotiche e di aree di peritoneo apparentemente indenne nei controlli, per eseguire l'esame istologico e, nel caso delle lesioni endometriotiche, per la ricerca del recettore erilico.

Al momento sono disponibili solo dati parziali sui livelli dei PCBs che tuttavia sembrano già indicare che il valore di alcuni di essi nelle donne con endometriosi è significativamente

superiore a quello di pazienti con altra patologia benigna (Porpora et al, 2005). L'analisi delle abitudini alimentari e di vita non ha mostrato differenze significative. Allo stato attuale quindi è difficile individuare il motivo di questa maggiore concentrazione di inquinanti nei casi con endometriosi. Verosimilmente, potrebbero essere coinvolti fattori individuali di suscettibilità e/o immunologici.

L'impegno è ora teso ad ottenere al più presto dati sufficienti per poter stabilire se l'esposizione agli inquinanti organoclorurati è un fattore di rischio per la malattia e quali sono i possibili meccanismi d'azione.

Considerazioni conclusive

L'endometriosi è una malattia frequente nell'età fertile ed in progressivo aumento, che determina sintomi gravi che interferiscono con la fertilità della donna e con la sua qualità di vita. Tutto ciò comporta costi elevati sia in termini di cura della malattia che di astensione dall'attività lavorativa.

L'esposizione ambientale a sostanze potenzialmente tossiche per la salute riproduttiva di entrambi i sessi è una realtà che ha spinto già clinici, epidemiologi e ricercatori a collaborare in ricerche volte a chiarire gli effetti di queste sostanze sull'uomo, i meccanismi d'azione, i livelli ai quali si manifesta la tossicità.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, in una recente rivalutazione dell'assunzione giornaliera tollerabile ("Tolerable Daily Intake") delle "diossine", ha incluso l'endometriosi tra gli "end points" tossicologici più sensibili dell'esposizione a questi inquinanti (WHO 1998).

Molti studi sono in corso ed hanno mostrato che in effetti, quantomeno in alcune donne che forse hanno una predisposizione individuale, una correlazione tra esposizione e rischio della malattia esiste.

Vi sono però molti aspetti ancora da chiarire: i meccanismi d'azione di alcuni di essi devono essere ancora caratterizzati, le differenze specie-specifiche nella regolazione del sistema endocrino e la suscettibilità di quest'ultimo all'effetto di ciascun composto.

E' possibile che l'esposizione simultanea a più composti potenzi l'azione di ciascuno di essi con modalità ancora da verificare. E' inoltre necessario far luce su quale sia il momento, la durata e i livelli di esposizione critici per influenzare la salute riproduttiva.

Pertanto è necessario che, a fronte dell'eco suscitato dai media, i dati pubblicati vengano esaminati con cautela.

Si deve tener presente che alcuni studi possono avere "bias" metodologici e che l'attribuzione al genere umano di dati ottenuti da studi su animali può essere fuorviante se non si tengono presenti le differenze specie-specifiche dell'apparato riproduttivo, il rapporto dose-effetto e le differenze metaboliche.

Molte sostanze possono infatti essere tossiche per l'animale ma non per la specie umana ed, al contrario, altre possono essere dannose per la donna ma non per le specie animali, come dimostrato, ad esempio, dagli effetti sull'apparato riproduttivo del dietilstilbestrolo.

L'impegno dei clinici, degli epidemiologi e dei ricercatori deve essere rivolto a chiarire gli effetti sulla donna dell'esposizione ambientale a tali inquinanti utilizzando studi con "endpoints" definiti, su grandi numeri e con una metodologia adeguata.

Bibliografia consigliata

1. Atuna S.S., Aune M. Method for the determination of PCB congeners and chlorinated pesticides in human blood serum. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1999 Jan; 62(1): 8-15.
2. Baranova H., Canis M., Ivaschenko T., et al. Possible involvement of arylamine *N*-acetyltransferase 2, glutathione *S*-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 1999 Jul; 5 (7): 363-41.
3. Bonefeld-Jørgensen E.C., Andersen H.R., Rasmussen T.H., Vinggaard A.M. Effect of highly bioaccumulated polychlorinated biphenyl congeners on estrogen and androgen receptor activity. *Toxicology.* 2001 Feb 14; 158 (3): 141-53.
4. Louis G.M., Weiner J.M., Whitcomb B.W., et al. Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2005 Jan; 20(1): 279-85.
5. Connor K., Ramamoorthy K., Moore M. et al. Hydroxylated polychlorinated biphenyls (PCBs) as Estrogen and Antiestrogens: Structure-Activity Relationship. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997 Jul; 145 (1): 111-23.
6. De Felip E., Porpora M.G., di Domenico A. et al. Dioxin-like compounds and endometriosis: a study on Italian and Belgian women of reproductive age. *Toxicol Lett.* 2004 Apr 21; 150 (2): 203-9.
7. De Felip E., di Domenico A., Miniero R., Silvestroni L., Polychlorobiphenyls and other organochlorine compounds in human follicular fluid. *Chemosphere.* 2004 Mar; 54 (10): 1445-9.
8. Eskenazi B., Warner, M.L. Epidemiology of endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 24, 235-58.
9. Eskenazi B., Mocarelli P., Warner M., et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect.* 2002; 110 (7): 629-34.

10. Gerhard I., Runnebaum B. The limits of hormone substitution in pollutant exposure and fertility disorders. *Zentralbl Gynakol.* 1992; 114: 593-602.
11. Glynn, A.W., Wolk, A., Aune, M., et al. Increased serum polychlorobiphenyl levels in Belgian women with adenomyotic nodules of the rectovaginal septum. *Fertil. Steril.* 81, 456-458.
12. James, M.O. Polychlorinated Biphenyls: Metabolism and Metabolites. In: PCBs: Recent Advances in Environmental Toxicology and Health Effects Ed. Larry W. Robertson and Larry G. Hanse, The University Press of Kentucky.
13. Kester M.H., Bulduk S., Tibboel D. et al. Potent Inhibition of Estrogen Sulfotransferase by Hydroxylated PCB Metabolites: A Novel Pathway Explaining the Estrogenic Activity of PCBs. *Endocrinology.* 2000 May; 141 (5) 1897-900.
14. Koninckx, P.R., Braet, P., Kennedy, S.H., Barlow, D.H., 1994. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum. Reprod.* 9, 1001-1002.
15. Korach K.S., Sarver P., Chae K. et al. Estrogen receptor-Binding Activity of Polychlorinated Hydroxybiphenyls: Conformationally Restricted Structural Probes. *Mol Pharmacol.* 1998 Jan; 33: 120-6.
16. Lebel G., Dodin S., Ayotte P., Marcoux S., Ferron L.A., Dewailly E. 1998. Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil Steril.* 1998; 69 : 221-8.
17. Leibson CL, Good AE, Hass SL et al. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. *Fertil Steril.* 2004 Aug; 82 (2): 314-21.
18. Mayani A., Barel S., Soback S., Almagor M., Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1997; 2: 373-5.

19. Pauwels A., Schepens P.J., D'Hooghe T., et al. The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum Reprod.* 2001; 16:2050-5
20. Porpora M.G., Koninkx P.R., Piazze J et al, Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Ass Gynecol Laparosc* 1999; 6: 429-34.
21. Rier S.E., Turner W.E., Martin D.C. et al. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci.* 2001 Jan; 59 (1): 147-59.
22. World Health Organization, 1989. Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in breast milk: Result of WHO Coordinated Interlaboratory Quality Control Studies and Analytical fields Studies. In: WHO Environmental Health Series, N° 34. WHO, Geneva, Switzerland.

Incidenza, infertilità, dolore pelvico e recidive

Fabio Parazzini

**Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano e Seconda
Clinica Ostetrico Ginecologica, Università di Milano, Milano**

Nelle ultime decadi, l'endometriosi è diventata un argomento di diffuso interesse nella pratica e nella ricerca ginecologica per la sua rilevanza clinica e la relazione con l'infertilità ed il dolore pelvico (1). Tuttavia, nonostante il numero degli studi su questo tema, il profilo epidemiologico delle donne con tale malattia è ancora sostanzialmente non ben definito (1-11).

In particolare si hanno pochi dati da studi ben condotti sulla prevalenza della endometriosi nella popolazione generale. Similmente pochissimi studi hanno valutato l'insorgenza della malattia in un dato periodo di tempo in donne precedentemente libere da essa (incidenza) (12). Le stime di frequenza della malattia endometriosica disponibili in letteratura sono basate su popolazioni ospedaliere variamente selezionate e mostrano tassi di prevalenza che variano da 0.5 al 20% (1-11).

Le differenti prevalenze (fino a 30-40 volte) sono largamente spiegate dalle diverse indicazioni alla laparoscopia ed alla laparotomia, o anche forse più semplicemente dall'attenzione posta dai chirurghi nel "cercare" la patologia endometriosica e a meccanismi di selezione verso centri più o meno specialistici di pazienti con sospetto di endometriosi o con sintomi correlati a tale patologia.

Vale la pena notare che gli studi finora pubblicati non sono stati condotti su campioni rappresentativi della popolazione generale. In generale, è difficile paragonare le stime di prevalenza di studi che includono donne con patologie differenti e condotti in centri che applicano diversi criteri diagnostici e che hanno differenti livelli di interesse clinico verso l'endometriosi.

Meccanismi di selezione sono stati chiamati in causa per interpretare la maggior frequenza della malattia nelle donne di razza bianca rispetto alle popolazioni nere. I dati disponibili di prevalenza nelle diverse razze spesso non tengono in conto il motivo di ricovero per la chirurgia pelvica (che potrebbe selettivamente essere associato ad una maggior o minore probabilità di diagnosticare la malattia) o se le pazienti erano private o coperte da meccanismi assicurativi. E' infatti facile pensare che le donne di razza nera, ad esempio negli Stati Uniti, siano in genere di più basso stato socioeconomico e, di conseguenza, meno indagate per patologie "minori" come la sterilità od il dolore pelvico. I pochi studi che nell'ambito della stessa istituzione hanno valutato popolazioni comparabili per l'indicazione alle indagini diagnostiche e per classe socio-economica, non hanno in genere trovato sostanziali differenze nella prevalenza della malattia in donne di razza diversa.

Riferendosi alla situazione italiana, un ampio studio comprendente 30 centri distribuiti in tutta la nazione ha dimostrato una prevalenza di endometriosi pelvica del 12% in donne sottoposte a chirurgia per fibromi, applicando criteri uniformi in tutti i centri per la diagnosi (3). Questa può essere considerata una stima ragionevole della frequenza della malattia in una popolazione a rischio. Va tuttavia notato che tale stima è riferita alla frequenza di patologia in generale e non alla patologia clinicamente rilevante, ossia che richieda un trattamento. Infatti nella larga maggioranza dei casi l'endometriosi è asintomatica. E' difficile stimare la frequenza di endometriosi sintomatica, anche se è possibile pensare che tale frequenza sia pari a circa il 2-3% delle donne in età fertile con alcune differenze tra le varie fasce di età (minore nella fascia 20-30 anni maggiore

successivamente.

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

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

Pochi dati sono disponibili relativamente alla distribuzione anatomica dei siti di endometriosi, e spesso sono basati su studi condotti venti-trenta anni orsono (9,10). D'altra parte una analisi dei siti di localizzazione può suggerire ipotesi sui meccanismi eziopatogenetici della malattia e sulla relazione tra sito della malattia e sviluppo della sintomatologia dolorosa o infertilità. Nello studio collaborativo italiano si è osservata una maggior frequenza di endometriosi nel compartimento pelvico posteriore, osservazione che può essere discussa alla luce della ipotesi eziopatogenetica del reflusso mestruale. In questo studio inoltre i legamenti utero-sacrali e il cavo del Douglas erano più frequentemente interessati da endometriosi nelle donne con sterilità e dolore pelvico cronico che in quelle con fibroma o cisti ovarica. Le localizzazioni dell'endometriosi nel compartimento pelvico posteriore possono essere più frequentemente causa di aderenze, che a loro volta sono associate ad una maggior frequenza di sterilità o dolore pelvico cronico.

Con riferimento ai pattern temporali, alcuni studi ormai riferiti a più di

dieci anni fa hanno suggerito che la frequenza di endometriosi sia in aumento (11). I meccanismi di selezione possono essere coinvolti anche nell'interpretazione delle tendenze temporali nella frequenza della malattia come ad esempio una maggior attenzione verso l'endometriosi che può portare ad una maggiore attenzione diagnostica. L'aumento può essere d'altra parte parzialmente spiegato dalle mutate abitudini riproduttive. In assenza di studi ben condotti, il pattern temporale di incidenza dell'endometriosi è ancora sconosciuto.

Con riferimento al rischio di recidiva nelle pazienti non sono disponibili in letteratura molti studi basati su serie ampie. Considerando come riferimento italiano la esperienza del gruppo collaborativi GISE, che vede la partecipazione di più di 20 centri diffusi su tutto il territorio nazionale, il rischio di recidiva dopo terapia chirurgica in donne con endometriosi algica era circa pari a 2 anni al 6% nella endometriosi minima ed al 15% nella endometriosi avanzata (1). Le frequenza di recidiva aumenta con il tempo dopo la chirurgia ed è stata riportata pari a circa 30% dopo otto anni nella esperienza della Clinica Mangiagalli di Milano (Busacca, comunicazione personale)

In conclusione, l'endometriosi è una condizione comune in età fertile, che tuttavia rappresenta un problema clinico in una percentuale più limitata di donne (circa il 2.3%). L'elevato impatto sintomatologico in questo gruppo di donne è tuttavia elevato. L'alto rischio di recidiva inoltre sottolinea come tale patologia possa avere un impatto invalidante per un lungo periodo della età fertile di una donna.

Bibliografia

1. Parazzini F, et al. per il Gruppo di Studio sulla Endometriosi. Determinants of short term recurrence rate of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:216-9
2. Houston DE, Noller KL, Melton LJ III, et al. The epidemiology of pelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31:787.
3. Gruppo Italiano per lo studio dell'endometriosi. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994;9:1158.
4. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, et al. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982;38:667.
5. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6:544.
6. Aimakhu VE, Osumkoya BO. Endometriosis externa in Ibadan, Nigeria. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 489.
7. Kleppinger RK. One thousand laparoscopies at a community hospital. *J Reprod Med* 1974; 13: 13.
8. Falls R, Roseblum G. Endometriosis: a study of 260 private hospital cases. *Am J Obstet Gynecol* 1940; 39: 964.
9. Ranney B. Endometriosis III. Complete operations: reasons, sequelae, treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 1137.
10. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 335.

- 11 Mangtani P, Booth M. Epidemiology of endometriosis. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47:84.

**Documentazione fornita dagli auditi
nella seduta del 18 ottobre 2005**

Società Italiana di Fertilità, Sterilità e
Medicina della Riproduzione

SIFES-MR

Senato della Repubblica
Commissione Igiene Sanità

18 ottobre, 2005

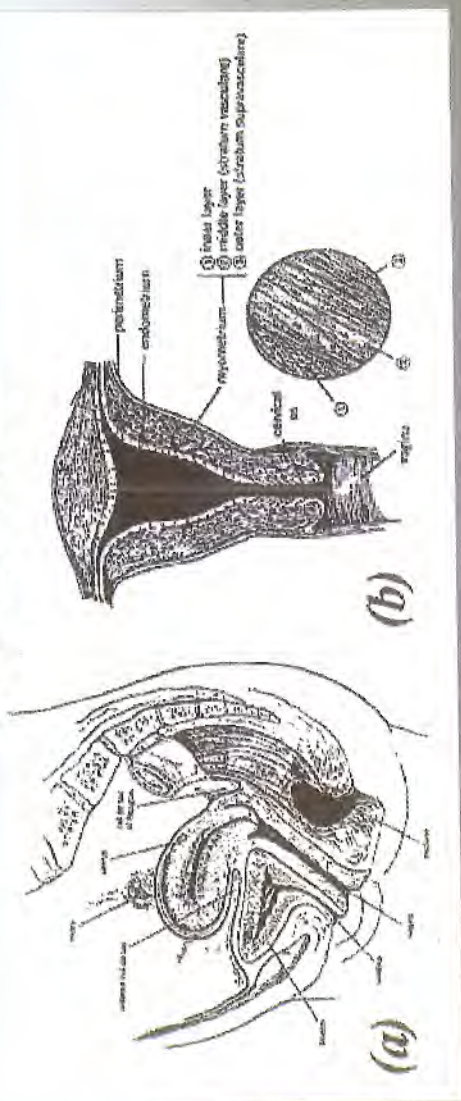
Ore 15:30

Società Italiana di Fertilità, Sterilità e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MR)

www.sifes.org



La distribuzione del tessuto endometriale dalla cavità uterina ai distretti pelvici. Come fermare la diffusione?



UBICAZIONE PREVALENTE DELLA MALATTIA

Common sites for endometrial growths in red



Normal endometrial lining

ADAM

Società Italiana di Fertilità, Sterilità e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MR)
www.sifes.org



Le cisti endometriose



Normal ovary



Cystic ovary



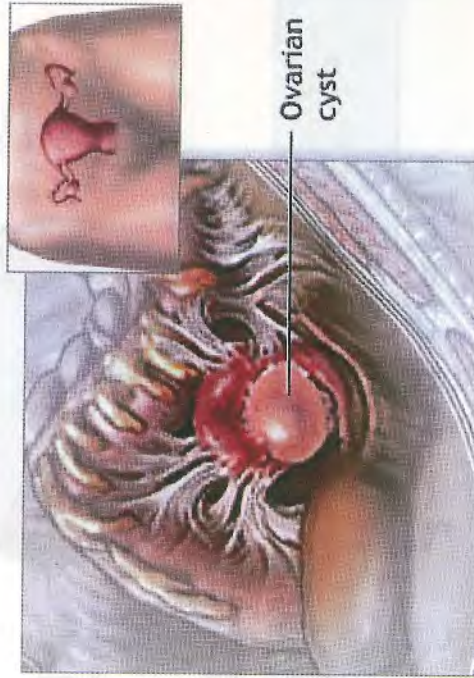
ADAM

Società Italiana di Fertilità, Sterilità e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MR)

www.sifes.org



Le sequele

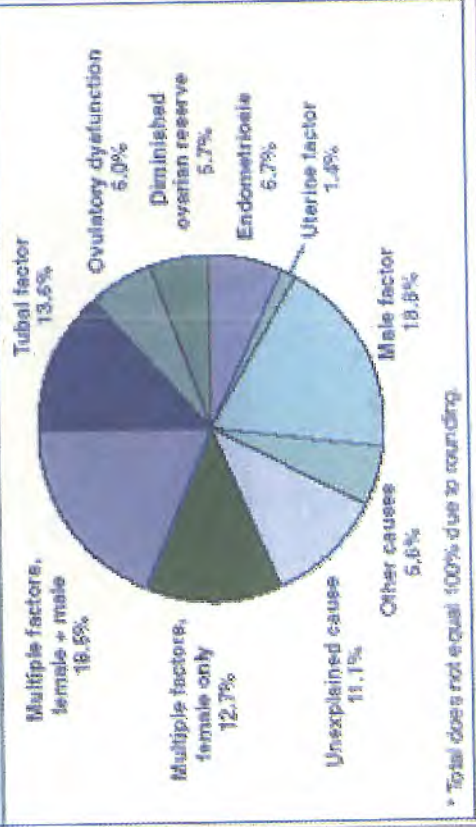


www.ADAM.it
Società Italiana di Fertilità, Sterilità e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MIR)



La frequenza della malattia nella donna sterile

Figure 14
Diagnoses Among Couples Who Had ART Cycles Using Fresh Nondonor Eggs or Embryos,* 2002

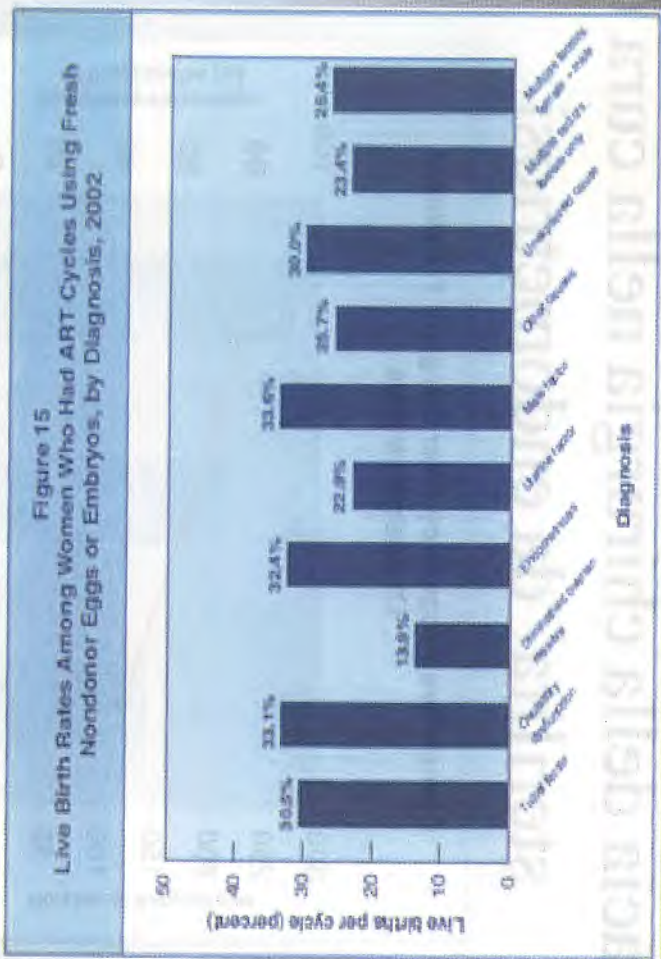


Società Italiana di Fertilità e Sterilità e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MR)

www.sifes.org



L'efficacia della ART nelle coppie sterili in ordine alla causa della loro

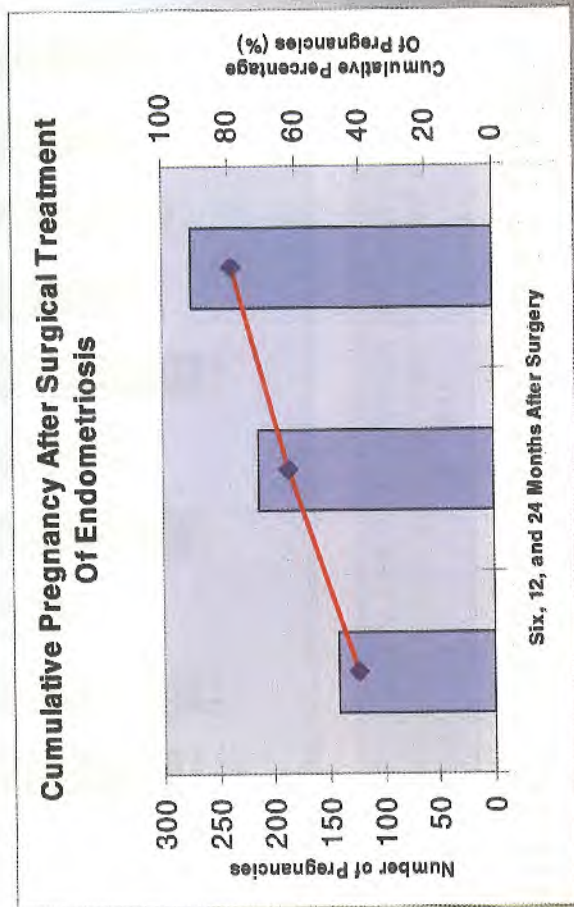


Società Italiana di Fertilità, Sterilità e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MIR)

www.sifes.org



Efficacia della chirurgia nella cura della sterilita' da endometriosi

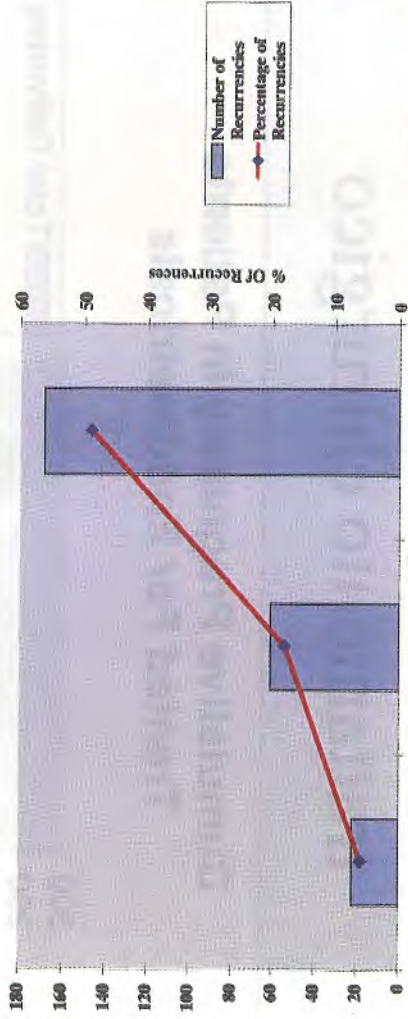


Societa' Italiana di Fertilita', Sterilita' e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MR)
www.sifes.org



La ricorrenza della malattia

Cumulative Recurrences Of Endometriosis in 24 Months



Six (1), Twelve (2), and Twentyfour (3) Months



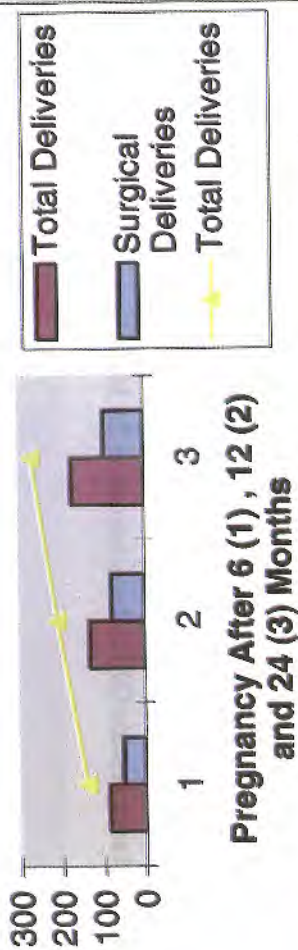
Societa' Italiana di Fertilita', Sterilita' e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MR)

www.sifes.org



Gravidanze nelle pazienti sottoposte a trattamento chirurgico

Cumulative Pregnancy In Patients Treated For Endometriosis

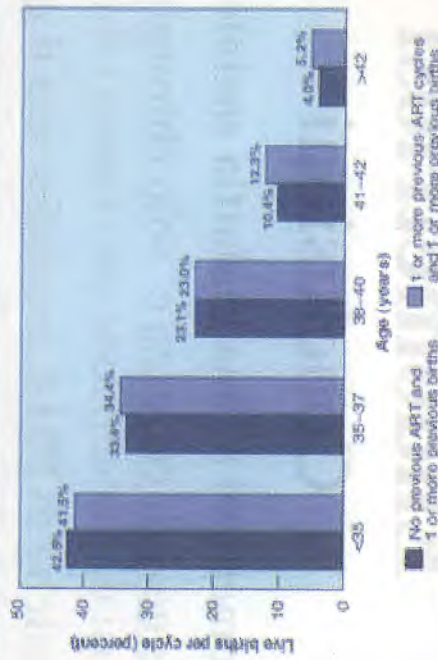


Pregnancy After 6 (1), 12 (2)
and 24 (3) Months



Efficacia delle cure in rapporto all'età della donna

Figure 21
Live Birth Rates for ART Cycles Using Fresh Nondonor Eggs or Embryos, by Woman's Age and History of Previous ART Cycles, Among Women with One or More Previous Births, 2002.



Società Italiana di Fertilità, Sterilità e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MR)
www.sifes.org



Endometriosi

Conclusioni

- L'endometriosi è una **malattia sociale**
- La diagnosi di certezza è solo chirurgica, la diagnosi di presunzione può essere clinica;
- Le **tecniche di PMA costituiscono il gold standard** della cura nelle pazienti con recidive della malattia;
- Le tecniche chirurgiche endoscopiche costituiscono una buona opzione di cura con la prima evidenza endoscopica della malattia

- SIFES-MR

Società Italiana di Fertilità, Sterilità e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MR)

www.sifes.org



Endometriosi

Conclusioni

- La endometriosi e' causa di sterilita' nel 15%-25% delle coppie che entrano nei centri di PMA ma probabilmente il dato e' sottostimato;
- Atteggiamenti chirurgici aggressivi od inesperti possono decurtare invece che migliorare il potenziale riproduttivo della paziente con endometriosi;
- Esistono trattamenti di I e di II livello ma poiche' il sintoma non e' suggestivo del grado di diffusione della malattia, la malattia dovrebbe essere trattata solo in centri dotati di skill professionali di massimo livello (certificati)



Societa' Italiana di Fertilita', Sterilita' e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MR)
www.sifcs.org

• SIFES MR

Endometriosi

Conclusioni SIFES-MR

- Auspichiamo che la malattia venga annoverata tra le malattie sociali;
- Che le associazioni dei malati vengano coinvolte nelle iniziative di revisione dell'impegno del SSN alla cura;
- Che le donne trovino conforto nell'impegno del SSN a considerare questa malattia come una priorit  per:
 - La cura
 - La ricerca
 - La verifica che gli ospedali ed i centri di cura siano dotati di strumenti e professionalita' idonei al trattamento esaustivo ed in buona pratica medica della malattia nelle finalita' della cura del dolore, della sterilita' e nella prevenzione della degenerazione neoplastica della malattia stessa

– SIFES-MR



Societa' Italiana di Fertilita', Sterilita' e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MR)

www.sifes.org



Endometriosi

Conclusioni

- Segnaliamo la necessita' di rivolgere una attenzione profonda alle cure di non provata efficacia (mediche e chirurgiche) per la possibilita' che questi trattamenti non siano sempre e comunque l'indicazione primaria per la salute riproduttiva delle donne con questa malattia.

- SIFES-MR

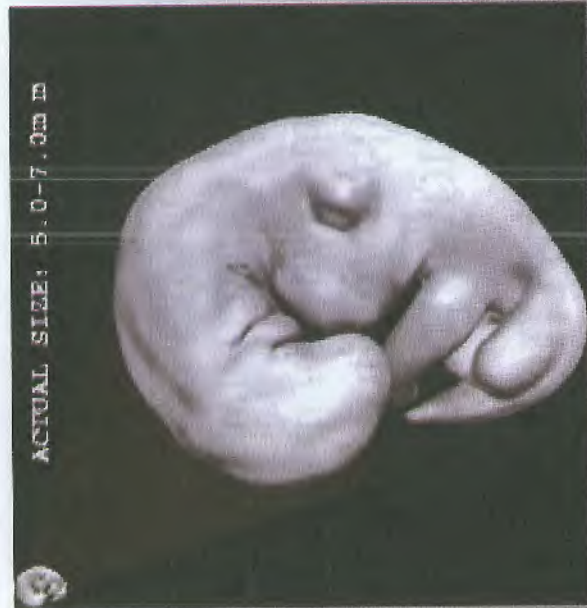


Societa' Italiana di Fertilita' e Sterilita' e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MR)

www.sifes.org



Conclusioni SIFES-MR



ACTUAL SIZE: 5.0-7.0cm D

Grazie

Grazie



Società Italiana di Fertilità, Sterilità e
Medicina della Riproduzione (SIFES-MR)
www.sifes.org



IL RUOLO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA ENDOMETRIOSI ONLUS

Jacqueline S. Veit
Associazione Italiana Endometriosi Onlus

Per descrivere il ruolo dell'Associazione Italiana Endometriosi Onlus partiamo dalle parole scritte sulla fascia che attraversa il globo terrestre, simbolo dell'AIE: educazione, sostegno, ricerca.

Gli scopi principali dell'AIE infatti si coagulano intorno a questi tre settori:

- informare la comunità, le donne e le loro famiglie, i medici e il personale sanitario sui vari aspetti coinvolti nella patologia;
- sostenere le donne affette da endometriosi;
- promuovere la ricerca.

1. Epidemiologia

1.1 Endometriosi: questa sconosciuta

Innanzitutto occorre soffermarsi sui numeri dell'epidemiologia.

Quante sono le donne affette da endometriosi?

Poche, si potrebbe pensare, dato che l'endometriosi è una malattia pressoché sconosciuta alla maggior parte delle persone. Qui si insinua però una delle contraddizioni più evidenti di questa malattia.

Infatti, si stima che ne sia colpito il 10-17% delle donne in età fertile.

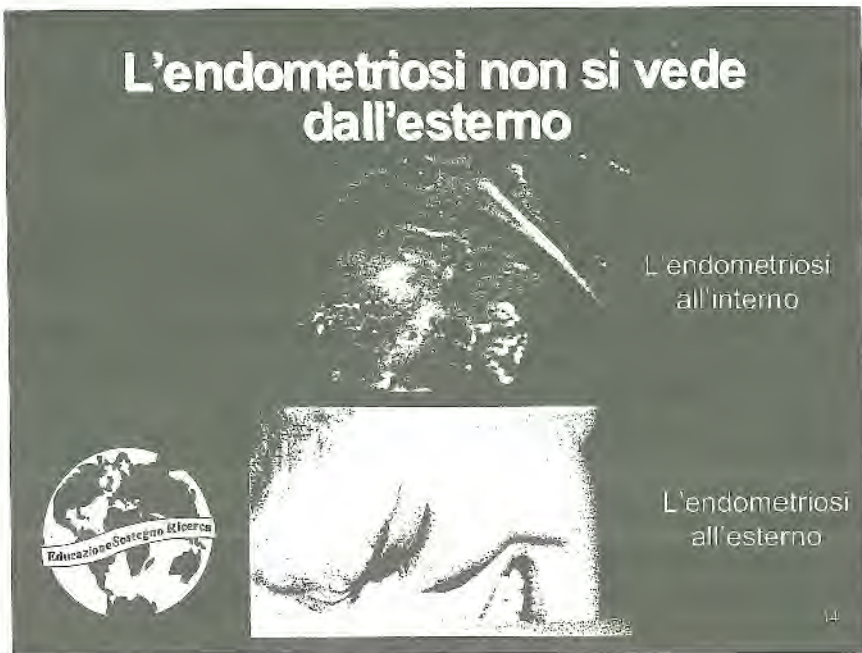
Recenti dati indicano nell'Unione Europea un coinvolgimento di 14.000.000 di donne e ragazze.

Procediamo allora con un confronto.

Le donne affette da endometriosi sono quasi il doppio dei malati di Alzheimer e sette volte i malati di Parkinson. Eppure tutti sanno dell'esistenza della malattia di Alzheimer e del morbo di Parkinson. Anche la popolarità di malattie come la distrofia muscolare o la sclerosi multipla non correla immediatamente con la loro prevalenza. Infatti in Italia i malati di distrofia muscolare, nelle varie forme esistenti, sono circa 15.000 e i malati di sclerosi multipla 50.000; molto meno del milione e mezzo di donne affette da endometriosi.

Questo confronto è soltanto indicativo e non intende affatto essere svalutativo rispetto a queste altre gravissime patologie.

Certamente però i dati spingono ad una riflessione. Iniziative come Telethon e le maratone televisive favoriscono la diffusione di un'informazione capillare e permettono la raccolta di finanziamenti per la ricerca. Tutto questo contribuisce ad una maggiore consapevolezza tra la gente e perciò ad una pressione verso riconoscimenti istituzionali di supporto e di studio.



L'AIE è un'associazione di pazienti che vuole farsi portavoce del popolo silenzioso e nascosto delle donne affette da endometriosi, perché l'omertà intorno a questa malattia non continui ad essere complice di tanta sofferenza femminile. Noi donne affette da endometriosi vogliamo uscire allo scoperto, vogliamo che la nostra voce di donne che stanno male si senta fragorosamente.

2. I costi dell'endometriosi

L'endometriosi è una malattia costosa, sotto molti punti di vista.

Essa infatti ha pesanti risvolti non solo sul piano fisico, ma anche su quelli psicologico, affettivo, relazionale, sociale, lavorativo.

L'endometriosi produce dolori anche molto intensi che ostacolano fortemente quelle attività della vita quotidiana considerate "normali".

Spesso determina dispareunia, cioè dolore ai rapporti sessuali ed è causa di infertilità: ciò frustra il desiderio di famiglia e può mettere in crisi i rapporti di coppia.

2.1 Alcuni numeri dell'impatto psicologico e sociale

Da uno studio europeo ⁽¹⁾ si è visto che:

il 73% delle donne intervistate a volte non è in grado di compiere attività quotidiane a causa dell'endometriosi;

l'80% ha detto che la malattia interferisce con il sonno;

per il 35% l'endometriosi ha influenzato il rapporto di coppia o ne ha causato la rottura.

Ma non si tratta solo di numeri.

Nessuno calcolerà mai quanto costa l'endometriosi a livello emotivo. Paura, confusione, insicurezza, ansia, frustrazione, depressione, apatia, rabbia, nervosismo, irritabilità, solitudine. Questi sentimenti contribuiscono poi a determinare sensi di colpa, scarsa fiducia in se stesse, poca autostima. La necessità di un lavoro interiore profondo di elaborazione della sofferenza diventa indispensabile per entrare in contatto con le aree problematiche di sé, per attenuare gli aloni emotivi che il dolore fisico produce. Le relazioni con gli altri si infragiliscono e si allontanano: le incomprensioni in famiglia, con gli amici, sul luogo di lavoro gravano pesantemente sull'emotività della donna.

Ma quanto "costa" una psicoterapia? Quanto "costa" un matrimonio fallito? Quanto "costa" un lavoro insoddisfacente ben al di sotto delle proprie capacità intellettuali ma a malapena calibrato sulle proprie forze fisiche?

2.2 Costi economici indiretti

Lo studio europeo citato sopra ⁽¹⁾ riporta che l'80% delle intervistate ha perso giorni lavorativi durante gli ultimi 5 anni a causa dell'endometriosi.

Inoltre:

- il 14% ha perso il lavoro o è andato in pensione;
- l'8% ha cambiato il lavoro;
- il 14% ha ridotto l'orario pur continuando a lavorare per la stessa ditta.

Questo si traduce in 30 miliardi di euro persi ogni anno in Europa in termini di ore lavorative mancate.

A queste cifre dobbiamo aggiungere anche le ore scolastiche perse dalle adolescenti. Queste ore non sono calcolate in nessuno studio e non sono convertite in denaro, ma certamente rappresentano una voce da non sottovalutare che si traduce in perdita di rendimento scolastico e cioè in compromissione nell'investimento culturale.

2.3 Costi economici diretti - sanitari

Naturalmente, bisogna poi considerare le spese sanitarie per i farmaci (antidolorifici, dei trattamenti ormonali, del contenimento degli effetti collaterali delle terapie di base), per le analisi diagnostiche, per gli esami di follow up,

per i ricoveri ospedalieri e per gli interventi chirurgici, per i trattamenti di procreazione medicalmente assistita ecc.

2.4 Le cose da fare: cosa chiediamo, cosa proponiamo

L'Associazione Italiana Endometriosi Onlus vuole sollecitare le istituzioni perché prendano provvedimenti concreti a favore delle donne affette da endometriosi.

E' necessario che sia riconosciuta la cronicità di questa patologia e che essa sia annoverata tra le malattie invalidanti. Fino ad ora, non esistono cure che guariscano definitivamente l'endometriosi. E' una malattia che può accompagnare la donna per tutta la vita a partire dalla sua adolescenza potendo provocare danni anche molto pesanti a carico di vari organi.

Tutta questa sofferenza si traduce in spese sanitarie molto elevate che gravano pesantemente sui bilanci familiari.

Analisi per arrivare alla diagnosi, analisi per il follow up, visite mediche ripetute in vari ambiti clinici, cicli di procreazione medicalmente assistita per le coppie che desiderano un figlio ma che l'endometriosi spesso impedisce. Inoltre, spese per i farmaci mirati a contenere il dolore che può raggiungere livelli intollerabili e difficilmente controllabili.

Come Associazione chiediamo pertanto il riconoscimento dell'esenzione dal pagamento del ticket per tutte le analisi e per tutti i trattamenti volti alla cura dell'endometriosi.

Il Sistema Sanitario Nazionale elenca, tra le malattie per le quali è riconosciuta tale esenzione, patologie ben note e molto diverse tra di loro quali l'asma, il diabete, l'anoressia nervosa, la psoriasi.

Perché l'endometriosi non è ancora presente tra queste?

Inoltre, richiediamo:

- il riconoscimento della validità della certificazione di malattia per giustificare l'assenza dal lavoro e per la regolamentazione delle visite fiscali;
- l'individuazione di criteri di valutazione medico-legale in ambito assicurativo, infortunistico (INAIL e privato), ai fini del riconoscimento dell'invalidità civile e di cause di servizio;
- l'individuazione e l'accreditamento di strutture specialistiche idonee alle certificazioni.

3. La diagnosi

3.1 I ritardi

3.1.1 Uno dei punti nodali però è che non è così scontato arrivare alla diagnosi di endometriosi ed arrivarci in tempi ragionevoli.

Dati americani ⁽³⁾ di qualche anno fa, che sono stati recentemente confermati a livello europeo ⁽²⁾, dicono che occorrono in media 9 anni per ottenere una diagnosi di endometriosi.

La difficoltà di ricevere una diagnosi tempestiva e corretta è spesso dovuta alla poca consapevolezza sia tra il pubblico sia tra i medici.

La conoscenza dell'endometriosi come nozione di cultura generale aumenterebbe l'attenzione delle donne che da sé saprebbero allertarsi in modo adeguato e rivolgersi al medico con una precisa consapevolezza dei loro sintomi. La richiesta di aiuto al medico sarebbe allora mirata e il medico sarebbe facilitato nell'indirizzare la donna allo specialista. I pregiudizi che vogliono normali dolori mestruali anche molto forti fanno sì che la donna si rivolga al medico dopo anni di sofferenze.

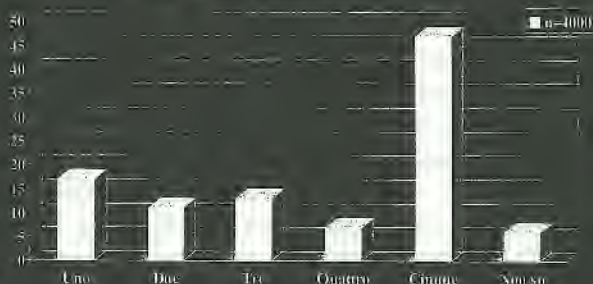
3.1.2. Anche la consapevolezza medica però richiede di essere migliorata.

Infatti, i dati europei ⁽²⁾ indicano che il 66% delle donne con endometriosi aveva originariamente ricevuto una diagnosi diversa.

La probabilità che una donna abbia diagnosi di endometriosi dal primo ginecologo cui si rivolge è piuttosto bassa: solo il 15% delle donne intervistate in uno studio dell'Endometriosis Association ⁽⁴⁾ è stato così fortunato.

Oltre il 45% delle donne ha dovuto consultare 5 ginecologi prima di ottenere una diagnosi di endometriosi.

Numero di medici consultati prima di giungere ad una diagnosi



Fonte: Endometriosis Association 1998

Esiste, è vero, un'oggettiva difficoltà determinata dal fatto che l'endometriosi produce sintomi non specifici, condivisi con molte altre patologie anche non di tipo ginecologico. Inoltre, sottovalutare la prevalenza della malattia e la sua età di insorgenza, come spesso accade, causa gravi ritardi e conseguenze pesanti sulla salute della donna. Del resto, il prelievo bioptico mediante laparoscopia, prevedendo un intervento chirurgico relativamente invasivo, non può essere adottato come esame di screening, anche se allo stato attuale delle conoscenze sarebbe l'unico modo per arrivare ad una diagnosi certa.

Tutto questo fa comprendere come sia difficile dipanare la "matassa" dell'endometriosi.

3.2. Le cose da fare: cosa chiediamo, cosa proponiamo

3.2.1. Informazione per il pubblico

Occorre allora lavorare per un'adeguata informazione già a partire dalle scuole superiori, in modo che le ragazze sappiano dell'esistenza di questa malattia e sappiano di potersi rivolgere ad un ginecologo per parlare dei loro sintomi e per dissipare i loro dubbi con approfondimenti diagnostici adeguati.

L'AIE a questo riguardo ha messo a punto un progetto che si sta svolgendo in provincia di Cuneo e che sta permettendo di informare una grande quantità di ragazze. Alcune di loro sanno già di essere affette da endometriosi. La stragrande maggioranza però non ha neanche mai sentito la parola "endometriosi". Informarle significa dare loro una possibilità in più per difendersi.

Le ASL hanno tra le loro attività istituzionali quella dell'educazione alla salute da promuovere presso le scuole sia con gli insegnanti sia con gli allievi. Una collaborazione tra i Servizi Territoriali, in particolare i Servizi Consultoriali, e l'Associazione Italiana Endometriosi permetterebbe la diffusione capillare di un'informazione collegata alla possibilità di una consultazione con personale sanitario competente. Si potrebbero organizzare progetti di informazione specifica sull'endometriosi o inseriti all'interno di percorsi di educazione alla sessualità. Molto importante sarebbe il coinvolgimento delle famiglie: anche i genitori hanno bisogno di informazioni e di strumenti per affrontare un'età difficile come l'adolescenza e vincere pregiudizi ancora oggi molto radicati.

Data l'impossibilità, per ora, di prevenire l'endometriosi, occorre puntare sulla diagnosi precoce: le adolescenti prima sono informate e prima potranno difendersi. Ciò si tradurrebbe in una migliore salvaguardia della salute delle donne con una ricaduta benefica sui bilanci economici pubblici e personali.

Campagne di informazione, di sensibilizzazione e di educazione sanitaria sono uno strumento indispensabile per aumentare la consapevolezza circa

questa patologia e offrire un'arma in più per contenerne conseguenze anche gravi.

3.2.2. Formazione per il personale sanitario

Il personale sanitario e i caregivers in generale che ruotano attorno alle donne affette da endometriosi appartengono a categorie e a discipline differenti: medici di medicina generale, medici specialisti, personale infermieristico, psicologi, terapisti di varie discipline, ecc. La loro adeguata formazione è una questione determinante che deve andare di pari passo con l'organizzazione delle strutture in cui il personale è chiamato ad operare.

La formazione è importante innanzitutto per i medici di medicina generale perché si attivino di fronte ai sintomi descritti dalla loro paziente non sottovalutandoli. L'invio poi deve essere correttamente incanalato verso lo specialista ginecologo. Il ginecologo collaborerà con altri specialisti che potranno intervenire nella formulazione di un piano terapeutico mirato, specifico per il singolo caso.

I percorsi diagnostico-terapeutici devono mantenersi circolari: dal medico di medicina generale al ginecologo, dal ginecologo al radiologo, al gastroenterologo, al dietologo, allo psicologo, all'AIE per ritornare nuovamente al medico di medicina generale, con una circolazione di informazioni ed un aggiornamento continuo sullo stato di salute della paziente. La donna, al centro di questa rete, deve essere la reale protagonista intorno alla quale far ruotare le scelte terapeutiche bilanciate sulle sue esigenze soggettive.

3.2.3. Le strutture della rete sanitaria: centri di eccellenza e servizi territoriali di supporto

Tutto questo sarà possibile se si costituirà una rete sanitaria ben coordinata che veda da un lato centri di eccellenza e dall'altro i servizi territoriali locali in continuo colloquio.

Come Associazione di pazienti pertanto chiediamo la costituzione di centri multidisciplinari/interdisciplinari di eccellenza – i cui parametri di qualità siano standardizzati – che siano in continuo coordinamento con i centri territoriali locali di primo livello.

I centri di eccellenza, necessariamente limitati sul piano numerico, possono essere concentrati in poche aree geografiche. Sulle varie realtà territoriali devono, perciò, essere attivi centri di primo livello dotati di personale sanitario competente che si faccia punto di raccordo e di supporto rispetto ai centri di eccellenza. Si tratta di organizzare una rete diagnostico-terapeutica che accompagni la donna nel suo percorso di malattia in modo costante e continuato. I servizi territoriali vicini alla zona di residenza della donna

sarebbero il primo filtro diagnostico e farebbero da supporto per il follow up, rimandando ai centri di eccellenza per le prestazioni altamente specializzate. Una rete ben coordinata ha però bisogno di uniformità e di standardizzazione dell'iter diagnostico e terapeutico su tutto il territorio nazionale. Ciò permetterebbe:

- l'accREDITAMENTO di strutture specialistiche dedicate;
- una maggiore informazione per il personale sanitario e caregivers;
- l'elaborazione di linee guida riguardanti:
 - a. l'iter diagnostico strumentale;
 - b. l'utilizzazione appropriata di presidi terapeutici (farmaci, terapie convenzionali non farmacologiche, medicine alternative);
 - c. l'applicazione appropriata delle terapie chirurgiche.



L'AIE, nel proprio operato al fianco delle donne affette da endometriosi, si pone in una prospettiva di collaborazione con la classe medica e con tutto l'ambito terapeutico. La nostra presenza, infatti, vuol essere un'estensione delle cure che le pazienti ricevono dal loro medico: è ormai universalmente riconosciuto che molti malati ottengono un beneficio tangibile, quando le loro esigenze psicologiche sono oggetto di cura insieme a quelle strettamente fisiche.

In questa direzione, l'AIE propone la propria collaborazione con gli enti pubblici, per fornire alla donna materiale informativo sulla patologia, per offrire sostegno derivato dal confronto diretto con altre donne che vivono lo stesso problema, che devono affrontare le stesse difficoltà quotidiane, gli stessi dilemmi e le stesse difficili scelte. L'AIE infatti intende promuovere la consapevolezza realistica della donna soppesata alle possibilità terapeutiche che la medicina mette a disposizione. Donne correttamente informate hanno attese realistiche, affrontano più serenamente la loro condizione, sono più collaborative con i medici.

4. Un enigma da risolvere: la ricerca

Per aiutare le donne affette da endometriosi però occorre una ricerca che si impegni per trovare una cura definitiva alla patologia e la trasformi da malattia cronica, che segna irrimediabilmente il destino di una donna, a malattia curabile circoscritta ad un periodo della vita e che possa considerarsi capitolo chiuso.

Per la risoluzione dell'enigma "endometriosi" occorre una pianificazione intelligente che sappia guardare avanti con investimenti mirati e con finanziamenti adeguati, convogliati su progetti di ricerca seri e ben calibrati.

Tagliare i fondi alla ricerca scientifica significa avere uno sguardo miope che costringerà le donne affette da endometriosi a rimanere nella loro condizione di malate croniche, senza possibilità di riscatto personale né di sollievo per i conti pubblici di assistenza.

5. L'Associazione Italiana Endometriosi Onlus

L'AIE è nata nell'agosto del 1999 dalla volontà di tre donne affette da endometriosi. Adesso siamo 1065 donne iscritte, per un totale di 1850 donne che si sono associate nella breve storia dell'Associazione. In questi anni abbiamo avuto più di 7500 contatti per richiesta di informazioni. Il nostro è un costante lavoro che offre sostegno ed informazioni alle donne e alle loro famiglie, alla comunità e alla classe medica.

Sul piano del sostegno, l'AIE, basandosi su una filosofia di aiuto reciproco tra donne affette, è attiva mediante:

- I gruppi di auto-aiuto (in cui donne affette dalla patologia si confrontano e si sostengono reciprocamente; il gruppo però è anche fonte privilegiata di informazioni perché alterna riunioni di auto-aiuto puro ad incontri con fini informativi con relatori specialisti del settore);
- una rete di sostegno telefonico (costituita dai nominativi di associate che hanno dato la loro disponibilità a pubblicare il loro recapito telefonico per lo

scambio di esperienze e di informazioni con le altre associate che desiderino un confronto tra donne);

- un forum e una chat room sul sito Internet (per un sostegno virtuale ma certo non meno prezioso).

Sul piano dell'informazione, le attività svolte comprendono:

- materiale informativo inviato gratuitamente a tutti coloro che contattano l'Associazione;

- materiale divulgativo messo a punto sotto forma di opuscoli informativi;

- il sito Internet sempre aggiornato;

- informazioni promosse tramite i mass-media nazionali e locali;

- serate informative aperte al pubblico.

Per le associate sono disponibili in modo particolare:

- il trimestrale "Endo News";

- le consulenze ginecologiche telefoniche e attraverso il forum nella stanza dedicata.

Per il personale medico e paramedico:

- materiale informativo;

- presenza ai convegni e ai più importanti appuntamenti scientifici per presentare il punto di vista della paziente.

Perché possiamo continuare ad operare efficacemente al fianco delle donne sono necessari però impegni economici seri.

L'AIE attualmente sopravvive grazie al lavoro volontario di pochissime persone e al contributo delle quote associative delle pazienti. Occorrono finanziamenti di base che sostengano le attività istituzionali dell'Associazione. Occorrono stanziamenti specifici per progetti mirati nelle direzioni che abbiamo indicato sopra.

Il Congresso Internazionale di Maastricht che si terrà a settembre 2005 avrà per titolo "La paziente come partner". Non possiamo essere partner soltanto a livello sanitario nel rapporto medico-paziente, lo dobbiamo essere anche a livello politico-istituzionale. Per poterci muovere in modo sempre più incisivo, occorrono figure professionali qualificate che contribuiscano con competenza alla strutturazione di un lavoro multidisciplinare in cui l'AIE sia uno dei partners. Questo significa un riconoscimento preciso per un'Associazione che lavora accanto alle donne affette da questa patologia.

Nell'ambito delle associazioni di pazienti, l'AIE non si muove da sola, ma rientra nel grande circuito internazionale dell'Endometriosis Association, presente in 66 paesi nel mondo.

Inoltre, ad ottobre 2004 si è costituita la European Endometriosis Alliance (EEA), un'alleanza che raccoglie le associazioni nazionali di pazienti

attualmente di 12 paesi europei. La nostra Associazione ha creduto fortemente in questa iniziativa, l'ha promossa e sostenuta nel suo nascere perché unire le forze significa dare sempre più rilievo a questo tema.

L'EEA innanzitutto ha indetto la settimana di consapevolezza dell'endometriosi: la Awareness Week. E' stata scelta la seconda settimana di marzo, quella in cui cade l'8 marzo, la giornata internazionale della donna.

La volontà di crescere insieme, di far sentire a livello sovranazionale la voce delle donne affette da endometriosi, ha portato il 9 marzo scorso l'EEA a Strasburgo, al Parlamento Europeo, per proporre ai parlamentari la firma di una dichiarazione che testimoni una reale presa di consapevolezza sui gravi problemi che l'endometriosi causa alle donne e alle loro famiglie.

Questo stesso convegno è stato proposto come "la prima tappa di un percorso che il Ministero della Salute intende realizzare in accordo anche alle recenti, specifiche sollecitazioni del Parlamento europeo alla Commissione ed ai governi degli Stati membri", come si legge nel testo di presentazione.

Pertanto, è questa un'occasione più che mai opportuna per chiedere a forza che l'endometriosi esca dal buio e ne sia riconosciuta la reale portata di malattia sociale.

Riepilogando

I punti su cui lavorare sono molti e cioè:

- il riconoscimento dell'endometriosi come malattia cronica ed invalidante che dà diritto all'esenzione dal pagamento del ticket;
- le campagne informative di educazione sanitaria nelle scuole e tra la popolazione;
- la formazione per i sanitari;
- la costituzione di centri multidisciplinari/interdisciplinari affiancati da servizi territoriali adeguatamente attrezzati;
- la promozione della ricerca

Allo stato attuale delle cose, pertanto, bisogna intervenire su tre piani.

1. E' urgente sostenere economicamente le donne, mediante il sollievo dalle spese del ticket sanitario e mediante il riconoscimento dell'invalidità in cui spesso la patologia costringe. Questo però non deve essere un intervento puramente assistenzialistico. Deve invece essere una misura di emergenza, un modo per far fronte nel presente ad un problema sempre più sentito, in attesa che gli investimenti a più lungo termine nella ricerca portino i loro frutti.
2. Bisogna strutturare l'assistenza sanitaria – diagnostica e terapeutica – tramite l'organizzazione di centri specializzati in coordinamento con i servizi

territoriali a più capillare distribuzione per migliorare le condizioni di vita delle donne affette da endometriosi.

3. Infine, occorre lavorare per risolvere il problema alla radice, dando un impulso deciso e decisivo alla ricerca.

Operare per ripristinare la salute delle donne non sarebbe soltanto un segno di responsabilità verso una categoria specifica di cittadini, ma significherebbe anche la riduzione drastica della spesa sanitaria e delle ore lavorative perse con un beneficio a vantaggio di tutta la collettività.

Per fare questo, una prima proposta concreta è l'istituzione di una Commissione Nazionale, promossa dal Ministero della salute, composta da specialisti medici del settore, rappresentanti dell'AIE come associazione di pazienti, rappresentanti della CUF, di Enti Pubblici, Compagnie assicurative e Ministeri interessati, allo scopo di elaborare linee guida utilizzabili per gestire la patologia sotto il profilo clinico-scientifico, assistenziale, sociale e previdenziale.

... e per concludere, una digressione personale che guarda al futuro

A dicembre 2004 è nata la mia nipotina, Victoria Miriam Veit. Sua madre ha avuto la prima mestruazione all'età di 12 anni – tra 12 anni Victoria potrebbe avere i sintomi dell'endometriosi.

Lavorando tutti insieme potremo impedire che Victoria e la prossima generazione soffra di questa malattia e potremo migliorare la qualità della vita di noi donne già affette da endometriosi.

Aiutateci ad aiutare le ragazze e le donne con tutti i mezzi in vostro possesso: dopo tutto, se non siamo noi ad aiutare le nostre figlie, chi lo farà?

⁽¹⁾ Endometriosis All Party Parliamentary Group. Il sondaggio ha coinvolto 2.559 donne affette da endometriosi in Europa che hanno compilato un questionario cartaceo o in internet tra luglio 2004 e gennaio 2005. Il sondaggio è tuttora in corso e i dati vengono revisionati per aggiornamenti periodici.

⁽²⁾ Endometriosis All Party Parliamentary Group. Il sondaggio ha coinvolto 300 primary care trusts (PCTs) che hanno compilato un questionario.

⁽³⁾ Endometriosis Association

1° sondaggio 1980/1986 = 3.000 pazienti

2° sondaggio 1998 = 4.000 pazienti

⁽⁴⁾ Endometriosis Association 1998

L'Endometriosis All Party Parliamentary Group (EAPPG) è stato fondato nel luglio 2001 in Gran Bretagna ed è composto da membri del Parlamento, da

associazioni nazionali di endometriosi, da varie organizzazioni, da un gruppo di sostegno indipendente e da singoli individui.

Riproduzione e traduzioni anche parziali vietate

© 2005 Associazione Italiana Endometriosi

ENDOMETRIOSI: Malattia Sociale

Impatto, costi e qualità di vita

Jacqueline Veit

Presidente dell'Associazione Italiana
Endometriosi
ONLUS

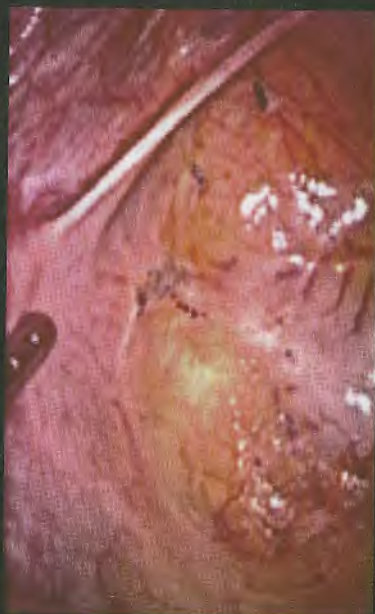


Scopi principali AIE

- Offrire sostegno e aiuto alle donne affette da endometriosi
- Informare le pazienti, la comunità e la classe medica
- Promuovere la ricerca



L'endometriosi non si vede dall'esterno



L'endometriosi all'interno



L'endometriosi all'esterno



Alcuni numeri dell'impatto psicologico e sociale

- il 73% delle donne a volte non è in grado di compiere attività quotidiane
- l'80% ha detto che la malattia interferisce con il sonno
- nel 35% l'endometriosi ha influenzato il rapporto di coppia o ne ha causato la rottura.

NON SI TRATTA SOLO DI NUMERI

**Nessuno calcolerà mai quanto
costa l'endometriosi a livello
emotivo**

Fonte: Endometriosis All Party Parliamentary Group.
Il sondaggio ha coinvolto 2.559 donne affette da endometriosi in Europa che
hanno compilato un questionario cartaceo o in internet tra luglio 2004 e gennaio
2005.



Dati europei

- l'80% ha perso giorni lavorativi
- Il 14% ha perso il lavoro o è andato in pensione
- l'8% ha cambiato il lavoro
- Il 14% ha dovuto ridurre l'orario di lavoro

Costo annuale in termini di ore lavorative perse = **30 miliardi di euro.**



Spese sanitarie elevate

- Analisi
- Visite
- Cicli PMA
- Farmaci

= Spese sanitarie molto elevate che gravano pesantemente sui bilanci familiari



Richiediamo

- L'esenzione del pagamento ticket
- Il riconoscimento della validità della certificazione di malattia
- L'individuazione di criteri di valutazione ai fini del riconoscimento dell'invalità civile
- L'individuazione e l'accreditamento di strutture specialistiche idonee alle certificazioni



Programma educativo

- Far conoscere l'endometriosi alle adolescenti
- Educare e sostenere le ragazze e le loro famiglie
- Evitare preoccupazioni ed allarmismi
- Introdurre l'argomento della salute femminile nel programma scolastico di educazione sanitaria



Percorsi diagnostico- terapeutici

RADIOLOGO **PSICOLOGO** **DIE** **DIETOLOGO**

RADIOLOGO

PSICOLOGO

LA PAZIENTE

INFERMIERE

GASTROENTEROLOGO

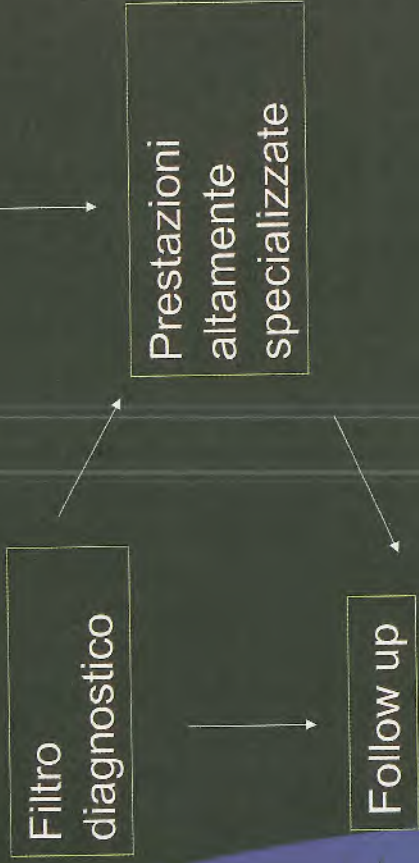
GINECOLOGO

MMIG



Rete Sanitaria

Servizi territoriali locali Centri di eccellenza



L'Associazione Italiana Endometriosi: una estensione delle cure



Endometriosi: un enigma da risolvere

Investimenti mirati

Finanziamenti adeguati

LA RICERCA

Sollievo conti pubblici
Riscatto personale



Associazione Italiana Endometriosi ONLUS

(Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale)

- Un impegno
- Un sostegno
- Un aiuto



Sostegno

- ✓ Gruppi di auto-aiuto regionali
- ✓ Rete nazionale di sostegno telefonico
- ✓ Servizio di risposte e-mail
- ✓ Forum e chat in internet



Informazione

- ✓ L'invio gratuito di materiale informativo
- ✓ Il sito Internet
- ✓ Collaborazione con i mass-media
- ✓ Organizzazione di incontri con specialisti
- ✓ Pubblicazione di un notiziario trimestrale
- ✓ Il Servizio Medico di Consulenza
- ✓ Presenza a convegni



**Per continuare ad operare al
fianco delle donne occorrono
finanziamenti per sostenere le
attività istituzionali dell'AIE
Onlus**



LAVORARE INSIEME



La paziente come partner



L'unione fa la forza

EUROPEAN

ENDOMETRIOSIS

ALLIANCE



In breve...

I punti su cui lavorare

- Riconoscimento dell'endometriosi come malattia cronica**
- Campagne informative di educazione sanitaria**
- Costituzione di centri multidisciplinari/interdisciplinari**
- Promozione ricerca**



**Ripristinare la salute delle donne
un segno di responsabilità
un beneficio per tutta la
collettività**



Associazione Italiana Endometriosi ONLUS

Casella Postale 114
20014 Nerviano (MI)
(+39) 0331 589800



info@endoassoc.it
www.endoassoc.it



Altra documentazione acquisita



Azienda di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione
Ospedale Civico e Benefratelli G. Di Cristina e M. Ascoli
Dipartimento per la tutela della salute della donna e della vita nascente
U.O. Ostetricia e Ginecologia
Direttore *Luigi Alio*

Ipotesi di
Registro Nazionale dell'Endometriosi

Prof. L. Alio

Audizione presso il Senato della Repubblica

Roma 12 ottobre 2005

PREMESSA

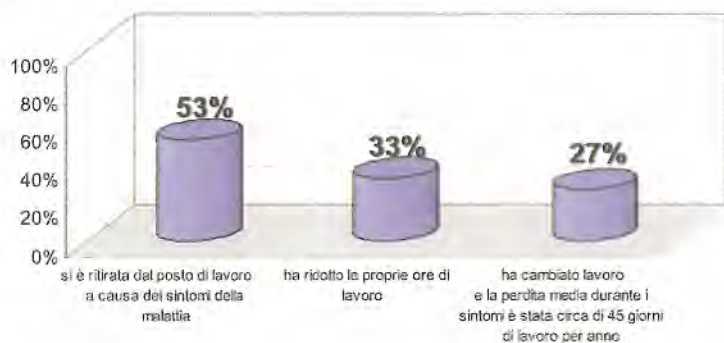
L'endometriosi è una malattia di notevole e crescente interesse clinico, scientifico e sociale con un'incidenza stimata tra il 10 ed il 12% delle donne in periodo fertile.

Se non curata precocemente e con efficacia può diventare invalidante e provocare importanti ricadute sia dal punto di vista fisico che psicologico, affettivo e relazionale.

STUDI E RICERCHE

Si stima che 14 milioni di Donne in Europa ne siano affette e che il tempo medio della diagnosi sia intorno a 8 anni. Il 47% delle donne affette incontra almeno 5 medici diversi prima di ricevere una diagnosi corretta e questa latenza comporta un peggioramento dei sintomi nel 71% dei casi ed un trattamento chirurgico più drastico nel 51% dei casi. Inoltre il ritardo è maggiore nelle fasce di età più giovane con ovvie ricadute sociali. Nel regno Unito uno studio ha dimostrato che il 53% delle donne affette ha perso o si è ritirata dal posto di lavoro a causa dei sintomi della malattia, il 33% ha ridotto le proprie ore di lavoro, il 27% ha cambiato lavoro e la perdita media durante i sintomi è stata circa di 45 giorni di lavoro per anno.

UK - Studio sulle conseguenze nel lavoro in pazienti affette da Endometriosi



(9th World Congress on Endometriosis, 14 – 17 September 2005, Maastricht, The Netherlands).

ASPETTI CLINICI

Malgrado, comunque, l'enorme numero di lavori pubblicati sull'argomento, (13035 endometriosis items su pub med) sono ancora tantissimi gli aspetti poco chiari di tale patologia che continuano ad alimentare numerose linee di ricerca. La diagnosi, la terapia e soprattutto il follow up di queste pazienti, spesso giovanissime, rimangono troppo spesso affidati a decisioni cliniche che appaiono poco aderenti alle indicazioni derivanti dall'analisi della letteratura. (Jones KD, Fan A, Sutton CJ. *The ovarian endometrioma: why so poorly managed? Indicators from an anonymous survey. Human Reproduction* 2002; 17: 845-9.)

Questo provoca importanti ricadute negative dal punto di vista clinico, in termini di futuro riproduttivo e dolore pelvico cronico, e determina un gravoso ed inutile dispendio di risorse economiche (eccessivo ricorso a tecniche diagnostiche "pesanti", inadeguata prescrizione di farmaci costosi, lunghi ricoveri ospedalieri per interventi laparotomici piuttosto che laparoscopici, migrazione di pazienti verso pochissimi centri ospedalieri o universitari specializzati, elevato numero di giornate lavorative perse).

Seppure la ricerca stia approfondendo tantissimo gli aspetti scientifici riguardanti l'eziopatogenesi, la diagnosi, la terapia medica e chirurgica di questa malattia, poche sono le notizie riguardanti gli aspetti epidemiologico-clinici e quindi l'impatto che l'endometriosi ha e, soprattutto avrà, sulla popolazione italiana e sul Servizio Sanitario Nazionale.

Le informazioni deducibili sull'incidenza della malattia non sono molte ma il suo andamento nel tempo suggerisce un trend in aumento tra le donne in periodo riproduttivo.

(Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. : Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. Vol. 18, No 2, pp 177-200, 2004.)

La maggior parte dei pochi dati epidemiologici oggi in nostro possesso, comunque, fa riferimento a studi eseguiti in altri Paesi e quelli italiani, seppure di ottima qualità metodologica, si basano però su piccoli gruppi di pazienti, mentre i dati clinici descrivono spesso la realtà di pochi Centri

particolarmente specializzati che sicuramente non manifestano un campione reale di quella che è la situazione nell'intero territorio nazionale.

L'ESPERIENZA SICILIANA

Presso la U.O. di Ginecologia e Ostetricia dell'ARNAS Ospedale Civico di Palermo è stato istituito, a marzo del 2003, un ambulatorio dedicato a pazienti affette da endometriosi con i seguenti obiettivi:

- Adottare tecniche e procedure diagnostiche che aumentino la sensibilità e la specificità nei confronti delle lesioni endometriosiche.
- Stabilire percorsi terapeutici appropriati e soprattutto personalizzati.
- Incrementare il ricorso a terapie chirurgiche miniinvasive.
- Promuovere linee guida per le complesse problematiche del follow up.
- Fornire adeguato supporto psicologico alle donne.
- Contribuire alla ricerca scientifica.
- Diffondere la conoscenza di questa malattia nella popolazione generale, presso i medici di famiglia e gli specialisti operanti nel territorio.

I risultati dei primi due anni di attività sono stati davvero incoraggianti in termini di pazienti affluite, di nuovi casi diagnosticati e di interventi chirurgici eseguiti.

Sono emersi comunque dei dati che dimostrano la carenza di strumenti indispensabili nella lotta a questa patologia.

Osservatorio epidemiologico dell'endometriosi

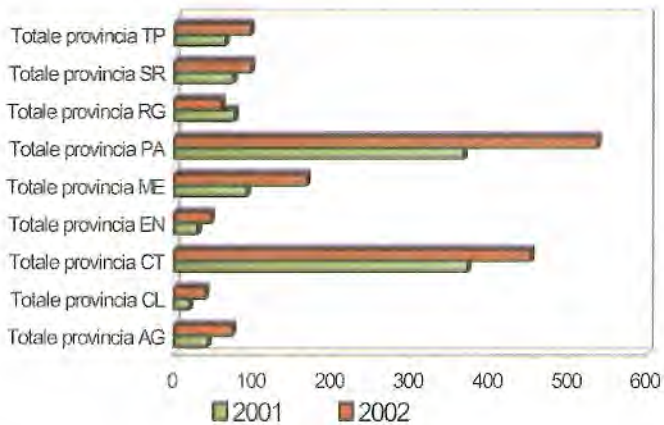
Uno di questi è un osservatorio epidemiologico dell'endometriosi in grado di fornire preziose informazioni, ritenute indispensabili alla luce della medicina basata su prove di evidenza:

- Incidenza della patologia.
- Prevalenza della patologia.
- Numero di casi diagnosticati e/o trattati.
- Distribuzione per età, razza, residenza geografica, livello sociale.
- Numero di casi attesi.
- Tempo medio dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi e alla terapia.
- Tipo di terapia chirurgica e medica effettuate.
- Tipo di follow up praticato.

Allo scopo di trarre informazioni su questa patologia è stata compiuta un'analisi di tutte le SDO della regione Sicilia con diagnosi di endometriosi negli anni 2002 e 2003 e questa analisi ha consentito di trarre alcune interessanti conclusioni.

- **Un trend in aumento degli interventi chirurgici per endometriosi sia in termini regionali che nelle singole province.**
- **La presenza di poche diagnosi in alcune province rispetto ad altre.**
- **L'assenza di diagnosi nelle SDO di alcune strutture ospedaliere.**

DRG riferibili ad Endometriosi nella regione Sicilia negli anni 2001-2002



Sebbene le SDO possano consentire una conoscenza quantitativa grossolana dell'incidenza della malattia risultano però uno strumento inadeguato al fine di conoscere dati approfonditi sulle pazienti affette da endometriosi.

Progetto ReSEt

È stato pertanto progettato e realizzato un **Registro Siciliano Endometriosi (RE.S.ET)** su base multicentrica regionale con la creazione di un archivio digitale alimentato e consultabile via WEB al fine di:

- **conoscere dati epidemiologici**, clinici e sociali sulle Donne affette da Endometriosi nell'ambito del territorio siciliano (*studio epidemiologico osservazionale multicentrico*).
- **favorire lo scambio di dati clinici**, esperienze e suggerimenti, tra i centri partecipanti.
- **stabilire concrete strategie di lotta** nei confronti della malattia derivate dall'analisi di dati specifici per un determinato ambito geografico.

Vedi protocollo allegato

Tale Osservatorio Epidemiologico ha appena terminato la sua fase sperimentale, della durata di un anno, collezionando dati riguardanti pazienti afferenti ai 30 centri partecipanti distribuiti nel territorio regionale (il database offre la possibilità di archiviare più di 200 informazioni per ogni singola paziente). Nel frattempo, grazie alla rapidità delle connessioni via

web ed alle molteplici opportunità offerte dal sistema informatico, il sistema è diventato uno strumento agile e veloce attraverso il quale possono essere scambiate tra i medici partecipanti al progetto informazioni, pareri, immagini, consigli riguardanti le pazienti affette ed in genere la patologia dalla quale sono affette.

Il sistema possiede, infatti, un'area privata consultabile solo dal singolo Centro in cui sono custoditi i dati delle pazienti, la cui riservatezza è assolutamente garantita, ed un'area pubblica nel quale ogni singolo Centro può inserire qualsiasi informazione o immagine non coperta dal vincolo della privacy e che può essere consultata da chiunque acceda al sito web. Il Centro coordinatore può accedere ai dati di tutti gli altri centri seppure privati di tutti i possibili riferimenti che possano consentire l'identificazione delle singole pazienti per gli ovvi fini scientifici.

La banca dati ha consentito di ottenere dati epidemiologici e clinici di notevole rilevanza scientifica e si ritiene che contribuirà certamente ad elevare il grado di conoscenza della malattia e di conseguenza la qualità assistenziale. Da ciò potrà discendere sia una migliore razionalizzazione delle risorse umane ed economiche nella lotta all'endometriosi sia una ricaduta positiva sulla diagnosi precoce, sul trattamento più adeguato e sulla prognosi delle pazienti affette.

PROGETTO: REGISTRO ITALIANO ENDOMETROSI

Alla luce dell'esperienza maturata con il Registro Siciliano Endometriosi sembra opportuna la proposta di estendere il progetto a Centri presenti su tutto il territorio nazionale considerato il prezioso contributo che una tale raccolta di dati potrebbe dare in termini scientifici, clinici e sociali.

Il progetto si basa sull'ampliamento del modello attuale, con l'inserimento di tutti i Centri che ne facciano richiesta suddivisi per regione.

L'obiettivo è avere un unico archivio web di facile accesso e di immediata consultazione che permetta tutte le possibili analisi di dati ed i relativi incroci con tutte le possibili elaborazioni epidemiologiche

Vedi Protocollo Reset

Sarebbe opportuno promuovere per ogni regione un centro di coordinamento (centro di coordinamento regionale) che farebbe capo assieme a tutti gli altri ad un centro nazionale (centro di coordinamento nazionale) sotto il controllo scientifico, tecnico e tecnologico di un gruppo di esperti che comunque possieda già una struttura organizzativa adeguata.

Date le moderne caratteristiche del modello informatico già utilizzato tale strumento non servirebbe soltanto a costituire una banca dati utilizzabile dal singolo centro, da ciascuna regione o da tutta la nazione, ma consentirebbe inoltre uno scambio di informazioni cliniche e scientifiche tra i singoli centri partecipanti e tra i centri stessi e qualsiasi sede o persona che abbia accesso al web.

Si allega :

protocollo del Registro Siciliano Endometriosi (Re.S.Et)

Reset



Registro Siciliano per l'Endometriosi

*Banca dati regionale on WEB per lo studio ed il miglioramento
continuo della qualità della cura dell'Endometriosi*



Registro Siciliano per l'Endometriosi

*Banca dati regionale on WEB per lo studio ed il miglioramento
continuo della qualità della cura dell'Endometriosi*

Scheda del Progetto

Responsabile Scientifico: Antonio Maiorana.

Coordinamento Scientifico:

Segreteria Regionale – Sicilia - S.E.G.I. (Resp. L. Alio)

Segreteria Regionale – Sicilia - A.O.G.O.I. (Resp. G. Ettore)

Comitato Scientifico: V. Giambanco, L. Alio, G. Ettore, S. Corrao, M. Petronio, A. Perino, P. Scollo,
G.M. Scafidi Fonti

Centro coordinatore: Ambulatorio per la diagnosi e cura dell'endometriosi – Dipartimento per la tutela della salute della donna e della vita nascente ARNAS Ospedale Civico Palermo

Responsabile della realizzazione dei prodotti software on WEB:

CREO srl (www.creo.it)

Via Plinio, 43

20129 Milano

Responsabile interno di progetto L. Avitabile

Centro elaborazione dati:

U.O. di Metodologia Clinica ad indirizzo Epidemiologico-Statistico (Responsabile: S. Corrao)

Collaboratori: L. Clemente, C. Cicerone, S. Arnone, A. Giacalon

Centri partecipanti

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia ARNAS Ospedale Civico - Palermo

Direttore: V. Giambanco

Responsabile progetto: A. Maiorana

Centro: Clinica Ostetrica I Università di Palermo

Direttore: P. Quartararo

Responsabile progetto: F. Fiorino

Centro: Cattedra di Fisiopatologia della Riproduzione dell'Università di Palermo

Direttore: A. Perino

Responsabile progetto: G. Castelli

Centro: Clinica Ostetrica I Università di Catania

Direttore: S. Caschetto

Responsabile progetto: M. Palumbo

Centro: Clinica Ostetrica II Università di Catania

Direttore: A. Cianci

Responsabile progetto: A. Cianci

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale Garibaldi - Nesima

Direttore: G. Ettore

Responsabile progetto: M. La Greca

Centro: Ospedali Riuniti di Sciacca

Direttore: L. Alio

Responsabile progetto: L. Alio

Centro: Ospedali Ingrassia - Palermo

Direttore: M. Petronio

Responsabile progetto: M. Gulizzi

Centro: Azienda Ospedaliera Cannizzaro

Direttore: P. Scollo

Responsabile progetto: G. Scibilia

Centro: Clinica Ostetrica II Università di Messina

Direttore: P. Mastrantonio

Responsabile progetto: V. Benedetto

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia del PO San Vito e Santo Stefano Alcamo

Direttore: A. Lupo

Responsabile progetto: A. Lupo

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale di Castelvetro

Direttore: G. Bavetta

Responsabile progetto: D. Di Carlo

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia I.M.I. Palermo

Direttore: G. Catalano

Responsabile progetto: C. Tiberio

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia Osp. Buccheri La Ferla F.B.F.

Direttore: G. Vegna

Responsabile progetto: G. Polizzi

Centro: Azienda Ospedaliera Agrigento

Direttore: S. Bennici

Responsabile progetto: S. Bennici

Centro: Azienda Ospedaliera S. Elia - Caltanissetta

Direttore: G. Giannone

Responsabile progetto: G. Giannone

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia - PO R. Guzzardi - Vittoria

Direttore: S. D'Asta

Responsabile progetto: S. D'Asta

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale S Cimino – Termini Imerese

Direttore: G. Canzone

Responsabile progetto: G. Canzone

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale Mazzara del Vallo

Direttore: P. Di Liberto

Responsabile progetto: M. Di Liberto

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale M P Arezzo - Ragusa

Direttore: G. Giudice

Responsabile progetto: G. Giudice

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale PO Sant'Antonio Abate

Direttore: G. Lo Dico

Responsabile progetto: P. Fasullo

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia PO Palazzo Adriano

Direttore: A. Giunta

Responsabile progetto: F. Labbate

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale Regionale di Comiso

Direttore: D. Arezzo

Responsabile progetto: D. Arezzo

Centro: U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale San Biagio - Marsala

Direttore: A. Governale

Responsabile progetto: A. Governale

Centro: Servizio di Ginecologia endoscopica Casa Di Cura Candela - Palermo

Direttore: L. Carlino

Responsabile progetto: L. Carlino

Centro: Servizio di Ginecologia endoscopica Casa Di Cura Noto - Pasqualino - Palermo

Direttore: G. Pulvirenti

Responsabile progetto: G. Rubino

Centro: Servizio di Ginecologia endoscopica Casa Di Cura Lucina - Catania

Direttore: L. Di Leo

Responsabile progetto: L. Di Leo

Centro: U.O. di Ginecologia – Ospedale Umberto I

Direttore: S. Tavana

Responsabile progetto: S. Tavana

Centro: U.O. di Ginecologia – Ospedale San Vincenzo

Direttore: N. Caudullo

Responsabile progetto: E. Garozzo

Centro: U.O. di Ginecologia – Ospedale Gravino

Direttore: A. Tarascio

Responsabile progetto: A. Tarascio

Centro: Centro Andros

Direttore: A. Allegra

Responsabile progetto: A. Allegra

Background

L'endometriosi è una malattia di notevole e crescente interesse clinico, scientifico e sociale con una incidenza stimata tra il 10 ed il 12 % delle donne in periodo fertile.

Malgrado, comunque, l'enorme numero di lavori pubblicati sull'argomento, sono ancora tantissimi gli aspetti poco chiari di tale patologia che continuano ad alimentare numerose linee di ricerca. La diagnosi, la terapia e soprattutto il follow up di queste pazienti, spesso giovanissime, rimangono troppo spesso affidati a decisioni cliniche che appaiono poco aderenti alle indicazioni derivanti dall'analisi della letteratura. Questo provoca importanti ricadute negative dal punto di vista clinico, in termini di futuro riproduttivo e dolore pelvico cronico, e determina un inutile dispendio di risorse economiche (eccessivo ricorso a tecniche diagnostiche "pesanti", inadeguata prescrizione di farmaci costosi, lunghi ricoveri ospedalieri per interventi laparotomici piuttosto che laparoscopici, migrazione di pazienti verso centri ospedalieri del centro-nord, elevato numero di giornate lavorative perse).

Presso la II U.O. di Ginecologia e Ostetricia dell'ARNAS Ospedale Civico di Palermo è stato Istituito, a marzo del 2003, un ambulatorio dedicato a pazienti affette da endometriosi con i seguenti obiettivi:

- Adottare tecniche e procedure diagnostiche che aumentino la sensibilità e la specificità nei confronti delle lesioni endometriose.
- Stabilire percorsi terapeutici appropriati e soprattutto personalizzati.
- Incrementare il ricorso a terapie chirurgiche mininvasive.
- Promuovere linee guida per le complesse problematiche del follow up.
- Fornire adeguato supporto psicologico alle donne.
- Contribuire alla ricerca scientifica.
- Diffondere la conoscenza di questa malattia nella popolazione generale, presso i medici di famiglia e gli specialisti operanti nel territorio.

I risultati dei primi sei mesi di attività sono stati davvero incoraggianti in termini di pazienti affluite, di nuovi casi diagnosticati e di interventi eseguiti.

Sono emersi comunque dei dati che dimostrano la carenza di strumenti indispensabili nella lotta a questa patologia.

Uno di questi è un osservatorio epidemiologico regionale dell'endometriosi in grado di fornire preziose informazioni sulla patologia:

- Incidenza della patologia.

- o Prevalenza della patologia.
- o Numero di casi diagnosticati e/o trattati.
- o Distribuzione per età, razza, residenza geografica, livello sociale.
- o Numero di casi attesi.
- o Tempo medio dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi e alla terapia.
- o Tipo di terapia chirurgica e medica effettuate.
- o Tipo di follow up praticato.

L'analisi di questi dati è indispensabile per stabilire una strategia di lotta efficace nei confronti di una patologia molto frequente ma ancora poco conosciuta e soprattutto frequentemente trattata in modo inadeguato.

Obiettivo

Costruire un registro siciliano sull'endometrosi su base multicentrica regionale con la creazione di un archivio digitale via web.

Metodi

Fasi dello studio

- **Reclutamento** di alcune **strutture sanitarie** in cui si pratica il trattamento chirurgico e medico dell'endometrosi, sia private che pubbliche, presenti su tutto il territorio regionale, disposte ad aderire al progetto ed identificare in ognuna di esse un responsabile della raccolta dei dati.
- **Assegnazione ai vari responsabili periferici dello studio una password per l'accesso riservato** alle schede di raccolta dati su supporto telematico.
- **Compilazione, da parte dei centri partecipanti, delle schede** (previa richiesta dell'apposito consenso al trattamento dei dati sensibili alla singola Paziente) ed invio delle stesse, per via telematica, al centro di coordinamento, dotato di apposito database.
- **Analisi ed elaborazione dei dati raccolti.**
- **Pubblicazione dei dati elaborati.**
- **Realizzazione un network regionale fra i Centri** che si occupano di Endometrosi al fine di scambiare esperienze, consigli e pareri clinici, producendo, pertanto, cultura scientifica.

Durata dello studio

1 anno (estendibile)

Tipo di studio

Studio multicentrico epidemiologico.

Popolazione di pazienti

Pazienti affette da endometriosi, sia genitale che extra genitale, la cui diagnosi attuale o pregressa sia stata effettuata chirurgicamente, attraverso qualsiasi via di accesso (laparoscopica, laparotomica, vaginale), che afferiscono ai vari centri partecipanti distribuiti nel territorio siciliano, sia in regime ambulatoriale che di ricovero.

Criteri di inclusione

Diagnosi operatoria, attuale o pregressa, di endometriosi in qualsiasi sede anatomica.

Nessuna altra patologia associata, ginecologica o no, pregressa, attuale o che si manifesti durante lo studio, comporta l'esclusione.

Ai fini dell' inserimento nello studio la diagnosi di endometriosi, seppure chirurgica, non necessita di conferma istologica. Anche se vi è consenso unanime in letteratura che questo, ove possibile, avvenga nella totalità dei casi.

Criteri di esclusione

Pazienti con diagnosi clinica di endometriosi non confermata dalla diagnosi chirurgica.

Specifico giudizio dello sperimentatore: *"...nel caso in cui il soggetto sia in una condizione di dipendenza o nel caso acconsenta mentre è privato della libertà ..."* dall'art.19 della dichiarazione di Helsinki (**Appendice_1**).

Procedure dello studio

Alle Pazienti che afferiscono ai singoli Centri e che corrispondono ai criteri di inclusione verrà proposto di aderire allo Studio spiegandone con chiarezza gli scopi e le finalità.

Successivamente la Paziente firmerà un consenso informato e riceverà una lettera informativa per il Medico di Famiglia.

Per ogni paziente verranno compilate le schede direttamente su supporto informatico. Ogni scheda contiene 10 pagine:

- Anagrafica
- Dati anamnestici
- Caratteristiche mestruali
- Abitudini
- Sintomi
- Esame obiettivo
- Accertamenti diagnostici
- Diagnosi clinica e istologica
- Terapia chirurgica
- Terapia medica

il cui testo può essere consultato direttamente sul WEB.

La Paziente verrà intervistata dal medico responsabile dello studio nei singoli centri o da un collaboratore (medico, infermiere professionale o ostetrica) appositamente addestrato e sempre sotto la supervisione del responsabile.

Durante la raccolta i dati verranno immediatamente trasferiti sul database e resteranno disponibili per ogni centro nella loro interezza.

Ogni responsabile dei singoli centri potrà quindi, con la propria password, accedere ai propri dati e modificarli in qualsiasi momento .

Il sistema potrà consentirgli di conservare nel tempo un archivio informatico di tutte le pazienti con endometriosi afferite nel proprio centro ed è allo studio la possibilità di aggiungere delle schede per le volte successive in cui la stessa paziente si rivolgerà allo stesso centro.

Il responsabile del centro di coordinamento potrà accedere ai propri dati come qualsiasi altro centro periferico e potrà accedere ai dati complessivi in modo anonimo (cioè senza alcuna possibilità di identificare la singola paziente).

Ogni sei mesi i dati raccolti verranno analizzati ed elaborati con metodica in seguito specificata.

Registrazione dei dati

Avverrà tramite interfaccia WEB con la creazione di un database residente fisicamente presso i server della società Creo srl di Milano. Tutto il flusso di informazioni dal data base ai centri e viceversa e qualsiasi accesso all'area WEB avverrà con protocollo di sicurezza SSL a 128 bit

Il protocollo di sicurezza SSL trasmette in forma crittografata, sia l'URL delle pagine, sia le pagine che i dati delle form.

I requisiti minimi per accedere al Reset sono:

Browser internet:

- Internet Explorer 4.0 o superiore
- Netscape 4.0 o superiore

Sistema operativo:

- Windows 95 o superiore
- MacOS 7 o superiore
- Linux

Analisi dei dati

Semestralmente verranno prodotti report descrittivi complessivi da distribuire ad ogni centro. Annualmente sarà stilata una elaborazione dati di tipo descrittivo con analisi inferenziale di tipo regressivo o di correlazione all'occorrenza con la produzione di una relazione dettagliata, comunicazione sulla stampa divulgativa e su quella scientifica.

L'analisi descrittiva verrà eseguita per i gruppi ed i sottogruppi dello studio utilizzando idonee misure di posizione e di dispersione sulla base del tipo di variabili da analizzate. Le stime utilizzeranno gli intervalli di

confidenza al 95%. L'analisi inferenziale sarà eseguita utilizzando idonei test parametrici e non parametrici sulla base della distribuzione delle variabili da confrontare; ciò anche nel caso di analisi della varianza per confronti multipli con adeguati test post-hoc. L'analisi di correlazione utilizzerà metodi parametrici e non parametrici sulla stessa base e le tecniche di regressione saranno applicate senza trasformazioni di variabili distribuite anche in maniera non Gaussiana nel caso siano rispettate le assunzioni di base (residui con varianza uniforme e distribuzione normale etc.).

Dichiarazione di Helsinki (Appendice 1)

Lo studio verrà condotto in conformità alla Dichiarazione di Helsinki e successive modificazioni.

Comitati Etici

Questo studio è uno studio epidemiologico osservazionale e non è uno studio il cui disegno e/o gli obiettivi propongono di valutare l'efficacia o la tollerabilità di qualunque farmaco. Ad ogni modo si ritiene opportuna la comunicazione ai singoli Comitati Etici e la eventuale valutazione per quei Comitati Etici Locali che fanno esplicito riferimento alla valutazione di studi osservazionali non dei medicinali differenti quindi da quelli a cui si riferisce la Circolare 2 settembre 2002 n.6 del Ministero della Salute (GURI serie generale n.214 del 12.09.2002).

Consenso Informato (Appendice 2)

I responsabili della raccolta dati individuati in ogni Centro di studio, informeranno il paziente sugli scopi dello studio osservazionale richiedendone il consenso scritto al trattamento dei dati personali. Il paziente potrà, in qualsiasi momento e per qualsiasi motivo, ritirare il consenso informato.

Confidenzialità delle informazioni e ritorno informativo

La proprietà dei dati è dei singoli centri partecipanti. La comunicazione a terzi dovrà essere limitata a persone autorizzate alla elaborazione dei dati, alla revisione degli aspetti scientifici ed etici e ai partecipanti dello studio. Verranno prodotti reports relativi ad ogni Unità Operativa coinvolta nella sperimentazione e comunicati alla rispettiva direzione di presidio e/o aziendale nel pieno rispetto della privacy dei pazienti.

I dati finali saranno pubblicati a nome di tutti i partecipanti dello studio.

Il centro di coordinamento si impegna a citare i centri partecipanti in tutti i lavori scientifici in cui vengano utilizzati i dati collettivi.

Conflitto di interesse

Questo studio è sponsorizzato da Arseducandi srl, società di consulenza e formazione medico scientifica.

Tuttavia, lo sponsor non ha avuto o avrà alcun ruolo o ha esercitato né eserciterà la benché minima influenza nel disegno di studio, nella raccolta, analisi ed interpretazione dei dati o nella redazione di ogni eventuale report successivo.

Lo sponsor avrà comunque accesso ai reports finali dello studio anche prima della sua pubblicazione e non potrà fornire o utilizzare tali dati senza prima avere consultato il comitato scientifico.



Reset

Appendice_1

LA DICHIARAZIONE DI HELSINKI

Principi etici per la ricerca medica che coinvolge i soggetti umani.

La dichiarazione, adottata nella diciottesima Assemblea Generale della World Medical Association (WMA), tenutasi nel giugno del 1964 ad Helsinki in Finlandia, è stata emendata dalla: ventinovesima Assemblea Generale della WMA, ottobre 1975, Tokio, Giappone, trentacinquesima Assemblea Generale della WMA, ottobre 1983, Venezia, Italia, quarantunesima Assemblea Generale della WMA, settembre 1989, Hong Kong, quarantottesima Assemblea Generale della WMA, ottobre 1996, Somerset West, Repubblica Sudafricana, cinquantaduesima Assemblea Generale della WMA, ottobre 2000, Edinburgo, Scozia.

La nota di chiarificazione sul paragrafo 29 è stata aggiunta nell'Assemblea Generale della WMA, tenutasi a Washington nel 2002.

A. INTRODUZIONE

1. La Dichiarazione di Helsinki, elaborata dall'Associazione Medica Mondiale, costituisce una dichiarazione di principi etici, il cui obiettivo è quello di fornire consigli ai medici e ad altri partecipanti alla ricerca medica, che coinvolge i soggetti umani. Questa include ugualmente la ricerca su materiale umano o su dati identificabili.
2. La missione del medico è di salvaguardare la salute dell'uomo. La sua scienza e la sua coscienza sono dedicate all'adempimento di questa missione.
3. La Dichiarazione di Ginevra dell'Associazione Medica Mondiale lega il medico a queste parole: «La salute del mio paziente sarà la mia prima considerazione». Il Codice internazionale di Etica Medica dichiara che «Il medico nel fornire le cure mediche che possono avere l'effetto di indebolire le condizioni fisiche e mentali del paziente opererà solo nell'interesse del paziente».
4. Lo scopo della ricerca biomedica che coinvolge esseri umani deve essere il miglioramento delle procedure diagnostiche, terapeutiche e di prevenzione e la conoscenza della eziologia e della patogenesi delle malattie.

5. Nella pratica medica attuale la maggior parte delle procedure diagnostiche, terapeutiche o di prevenzione comportano rischi. Ciò si applica in particolare modo alla ricerca biomedica.

6. Il progresso della medicina è basato sulla ricerca che in definitiva deve essere basata almeno in parte sulla sperimentazione sull'uomo.

7. Nel campo della ricerca biomedica una fondamentale distinzione deve essere fatta tra ricerca medica il cui scopo è essenzialmente diagnostico e terapeutico per il paziente e ricerca medica il cui scopo è puramente scientifico e senza dirette implicazioni diagnostiche o terapeutiche per il soggetto della ricerca.

8. Speciale attenzione deve essere posta nella conduzione della ricerca che può avere effetti sull'ambiente e il benessere degli animali utilizzati per la ricerca deve essere rispettato.

9. Poiché è essenziale che i risultati degli esperimenti di laboratorio siano applicati all'uomo per migliorare le conoscenze scientifiche e aiutare l'umanità che soffre, la Associazione Medica Mondiale ha preparato le seguenti raccomandazioni perché servano da guida a ciascun medico nella ricerca biomedica sull'uomo. Esse dovrebbero essere tenute sotto controllo in futuro. Deve essere sottolineato che le norme proposte sono solo una guida per i medici di tutto il mondo. I medici non sono pertanto sollevati dalle responsabilità penali, civili ed etiche previste dalle leggi del loro paese.

B. PRINCIPI DI BASE

10. La ricerca biomedica sull'uomo deve conformarsi ai principi scientifici generalmente accettati e dovrebbe essere basata su sperimentazioni di laboratorio e sull'animale adeguatamente eseguite su una completa conoscenza della letteratura scientifica.

11. Il disegno e l'esecuzione di ciascuna procedura sperimentale che coinvolge l'uomo dovrebbero essere chiaramente formulati in un protocollo sperimentale che dovrebbe essere trasmesso a un apposito comitato indipendente per l'esame, un commento e delle direttive.

12. La ricerca biomedica sull'uomo dovrebbe essere condotta solo da persone scientificamente qualificate e sotto la supervisione di un medico clinicamente competente. La responsabilità dell'uomo oggetto della ricerca deve essere sempre di un medico e mai dello stesso uomo oggetto della ricerca, anche se egli/ella ha dato il suo consenso.

13. La ricerca biomedica sull'uomo non può essere legittimamente eseguita se l'importanza degli obiettivi non è proporzionale ai rischi inerenti.

14. Ogni progetto di ricerca biomedica sull'uomo dovrebbe essere preceduta da un accurato studio dei prevedibili rischi in comparazione con i benefici che si possono anticipare per lui/lei od altri. La salvaguardia degli interessi dell'uomo oggetto della ricerca devono sempre prevalere sugli interessi della scienza e della società.

15. Il diritto del soggetto della ricerca di salvaguardare la sua integrità deve essere sempre rispettato. Ogni precauzione va presa per rispettare la riservatezza del soggetto e per minimizzare l'impatto dello studio sulla sua integrità fisica e mentale e sulla sua personalità.

16. Il medico dovrebbe astenersi dall'iniziare progetti di ricerca sull'uomo se i soggetti della ricerca non sono d'accordo che i rischi inerenti sono prevedibili. I medici dovrebbero astenersi da qualsiasi ricerca se si trova che i rischi superano i potenziali benefici.

17. Nella pubblicazione dei risultati della propria ricerca, il medico è obbligato a preservare l'accuratezza degli stessi risultati. Rapporti su ricerche eseguite in contrasto con i principi di questa Dichiarazione non dovrebbero essere accettati per la pubblicazione.

18. In ogni ricerca su esseri umani, ciascun potenziale soggetto deve essere adeguatamente informato sugli scopi, i metodi, i benefici previsti e i potenziali pericoli dello studio e dei disturbi che esso può comportare. Esso dovrebbe essere informato che è libero di astenersi dal partecipare allo studio e di ritirare il suo consenso in qualsiasi momento. Il medico dopo una adeguata informazione dovrebbe ottenere un libero consenso preferibilmente scritto.

19. Nell'ottenere un consenso informato per un progetto di ricerca il medico dovrebbe essere particolarmente cauto nel caso in cui il soggetto sia in una condizione di dipendenza o nel caso acconsenta mentre è privato della libertà. In questo caso il consenso informato dovrebbe essere ottenuto a cura di un medico che non è coinvolto nella ricerca e che è completamente indipendente da questa relazione ufficiale.

20. Nel caso di soggetto non responsabile legalmente, il consenso informato dovrebbe essere ottenuto attraverso il tutore legale in accordo con la legislazione locale. Laddove l'incapacità fisica o mentale rende impossibile ottenere un consenso informato o quando il soggetto è un minore, il permesso del parente responsabile sostituisce quello del soggetto in accordo con la legislazione locale. Ogniqualvolta un minore è di fatto capace di dare il suo consenso, questo deve essere acquisito in aggiunta al consenso del tutore del minore stesso.

21. Il protocollo dovrebbe contenere sempre una dichiarazione sui problemi etici dello studio e dichiarare espressamente che i principi enunciati nella seguente Dichiarazione sono osservati.

C. RICERCA MEDICA ASSOCIATA ALLA CURA PROFESSIONALE (RICERCA CLINICA)

22. Nel trattamento della persona malata il medico deve essere libero di usare una nuova misura diagnostica o terapeutica, se a suo giudizio essa offre la speranza di salvare la vita, di ristabilire la salute o di alleviare le sofferenze.

23. I benefici potenziali, i rischi e i disagi di un nuovo metodo dovrebbero essere sempre comparati nei riguardi dei vantaggi dei migliori metodi diagnostici e terapeuti disponibili.

24. In qualsiasi ricerca medica ciascun paziente - ivi inclusi quelli di un gruppo di controllo se c'è - dovrebbero avere la garanzia dell'impiego dei migliori mezzi diagnostici e terapeutici.

25. Il rifiuto di un paziente a partecipare in uno studio non deve mai interferire con la relazione medico-paziente.

26. Se il medico considera essenziale non ottenere il consenso informato, le ragioni specifiche per questa proposta dovrebbero essere descritte nel protocollo sperimentale per la trasmissione ad un comitato indipendente.

27. Il medico può unire la ricerca medica alla cura professionale con l'obiettivo di acquisire nuove conoscenze mediche solo nella misura in cui la ricerca medica è giustificata dal potenziale valore diagnostico o terapeutico per il paziente.

D. RICERCA BIOMEDICA NON TERAPEUTICA SULL'UOMO (RICERCA BIOMEDICA NON CLINICA)

28. Nell'applicazione puramente scientifica della ricerca biomedica sull'uomo è compito del medico essere il protettore della vita e della salute della persona su cui la ricerca è condotta.

29. I soggetti dovrebbero essere volontari, sia sani che pazienti per i quali il disegno sperimentale non è correlato alla loro malattia.

30. Il ricercatore o il gruppo di ricerca dovrebbe interrompere la ricerca se a suo o a loro giudizio può essere dannosa per l'individuo nel caso venga continuata.

31. Nella ricerca sull'uomo l'interesse della scienza e della società non dovrebbero mai prendere il sopravvento sulla salvaguardia del benessere del paziente.



Appendice_2

Scheda informativa per il paziente:

Studio: Progetto ReSET - Registro Siciliano per l'Endometriosi

Reparto/Servizio:

Responsabile locale dello Studio:

OBIETTIVO DELLO STUDIO: Migliorare la conoscenza della malattia endometriosica.

COSA COMPORTA LA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO: Lo studio prevede la raccolta di informazioni sulle Pazienti affette da endometriosi.

Tutti i dati potranno essere archiviati in banche dati su supporto magnetico, mantenuti, utilizzati e analizzati in forma anonima a fini di studio, ricerca e pubblicazione. Tali dati verranno elaborati e trattati per una ricerca sull'endometriosi.

POTENZIALI BENEFICI DERIVANTI DALLA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO:

La paziente arruolata in questo studio verrà seguita e trattata clinicamente secondo le più aggiornate conoscenze scientifiche sull'endometriosi e godrà indirettamente dei risultati ottenuti.

POTENZIALI RISCHI DERIVANTI DALLA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO: Nessun esame diagnostico o farmaco aggiuntivo verrà richiesto o prescritto al di fuori di quelli previsti per la patologia presentata e decisi dal medico ospedaliero curante.

DIRITTI DEL PAZIENTE: La Sua partecipazione a questo studio ed ogni informazione relativa ai dati della Sua persona (dati sensibili) rimarranno strettamente confidenziali (Legge 675 art.10 del 31/12/96).

Non verranno comunicati o diffusi dati riguardanti singoli individui o dati che individuano chiaramente un paziente o comunque in forma tale da potere portare ad un eventuale riconoscimento.

Lei è libera di non partecipare allo studio o di ritirarsi dallo stesso anche senza preavviso o motivazione, non Le verrà fatto mancare in ogni caso il trattamento terapeutico e la migliore assistenza medica necessarie per la sua situazione clinica.

ULTERIORI INFORMAZIONI: per qualsiasi ulteriore informazione, chiarimento e comunicazioni durante lo studio sarà a disposizione il dott. _____

Il protocollo dello studio che Le è stato proposto è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica dell'Unione Europea e alla revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico di questa struttura.

Dichiarazione di Consenso Informato

Studio: Progetto ReSET - Registro Siciliano per l'Endometriosi

Reparto/Servizio:

Responsabile locale dello Studio:

1. [SI] [NO] Ha avuto a disposizione tempo sufficiente per poter leggere attentamente e comprendere ed eventualmente farsi spiegare quanto contenuto nella scheda informativa?
2. [SI] [NO] Ha ricevuto dal Dott. _____ che opera presso la Divisione/Servizio di _____ esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta di partecipazione allo studio in oggetto, secondo quanto riportato nella Scheda Informativa qui allegata?
3. [SI] [NO] Ha potuto porre tutte le domande che ha ritenuto necessario?
4. [SI] [NO] Ha ricevuto risposte soddisfacenti?
5. [SI] [NO] Ha chiesto il parere del suo medico o altra persona di fiducia in merito al contenuto dello studio?
6. [SI] [NO] Se non lo ha richiesto è perché non lo ha ritenuto necessario?
7. [SI] [NO] E' stato informato del Suo diritto di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento, senza dovere dare spiegazioni e senza compromettere l'assistenza medica futura?
8. [SI] [NO] Le è stato dato il nominativo del Dott. _____ come suo medico referente per qualsiasi ulteriore chiarimento?
9. [SI] [NO] Autorizza i responsabili dello studio e le altre autorità competenti ad accedere ai dati relativi alla sua partecipazione allo studio, che verranno comunque trattati come strettamente confidenziali?
10. [SI] [NO] Le è stata rilasciata copia della Scheda Informativa e del Consenso Informato per Suo riferimento?
11. [SI] [NO] Ha avuto tempo e modi idonei per prendere una decisione consapevole?
12. [SI] [NO] Accetta liberamente di partecipare allo studio, avendo capito completamente il significato della richiesta e avendo compreso i rischi e i benefici che esso implica?

Data _____

Firma del paziente _____

Firma di un parente o persona che assiste _____

Recapito telefonico del parente o persona che assiste _____

Firma del medico che ha informato il paziente _____

Io sottoscritto, dott. _____, attesto che il Sig. _____, al momento in cui ha letto la scheda informativa qui allegata, ha risposto affermativamente a tutte le domande e ha sottoscritto il presente consenso a partecipare allo studio in oggetto, aveva chiaramente compreso le informazioni ricevute ed era in grado di formulare una scelta pienamente consapevole.

Data _____

Firma del medico _____

Modello lettera informativa medico curante

Su carta intestata della U.O.

Al Medico Curante

Del Sig. _____

Oggetto: Progetto ReSEt - Registro Siciliano per l'Endometriosi

Caro Collega,

al suo paziente è stata proposta la partecipazione ad uno studio epidemiologico sull'endometriosi.

Questa indagine sarà condotta su pazienti con diagnosi di endometriosi.

Lo studio prevede la raccolta di informazioni su alcuni dati clinici che documentano lo stato di salute del suo paziente e la terapia praticata.

Tutti i dati saranno archiviati in banche dati su supporto magnetico, mantenuti, utilizzati e analizzati in forma anonima a fini di studio, ricerca e pubblicazione.

Nessun esame diagnostico o farmaco aggiuntivo verrà richiesto o prescritto al di fuori di quelli previsti per la patologia presentata e decisi dal medico curante.

Nella conduzione dello studio saranno rispettate le Norme di Buona Pratica Clinica (DM n.86 del 26 aprile 1992, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15 giugno 1992).

Si specifica che il suddetto studio è stato approvato dal Comitato Etico locale in data

Restiamo a disposizione per eventuali chiarimenti e la ringraziamo per la collaborazione.

I medici della divisione referenti per questo studio saranno:

Firma del Responsabile locale dello studio

Reset

RESETELLI - VIA S. GIUSEPPE 10 - 00187 ROMA - TEL. 06/47801111 - FAX 06/47801112

Data: Palermo _____

Il sottoscritto: _____ Responsabile del Centro: _____

Presso la struttura: _____

Indirizzo: _____ Città: _____ CAP: _____

Recapito telefonico 1: _____ Recapito Telefonico 2: _____

Cellulare: _____ e-mail: _____

Dichiara il proprio interesse a partecipare al progetto ReSET e chiede di essere contattato al fine di ricevere la documentazione necessaria per la regolare iscrizione.

Autorizza il trattamento dei dati ai sensi della legge 675/96

Firma leggibile

I PERCORSI CLINICO – TERAPEUTICI: LA TERAPIA CHIRURGICA

INTRODUZIONE

L'approccio chirurgico al dolore pelvico secondario a endometriosi, indipendentemente dalla localizzazione delle lesioni, prevede la possibilità di intervento con modalità diverse. L'intervento può essere condotto per via laparoscopica (terapia ablativa conservativa), o secondo un approccio endoscopico più articolato nei casi di endometriosi profonda infiltrante. Altre modalità di intervento prevedono la denervazione pelvica. Infine, in casi selezionati, può essere necessario ricorrere alla chirurgia demolitiva.

CHIRURGIA CONSERVATIVA PER VIA LAPAROSCOPICA NEL DOLORE PELVICO ASSOCIATO A ENDOMETRIOSI

La terapia chirurgica conservativa, ovviamente, consta di una serie di momenti nei quali la adesiolisi è comunque fondamentale, anche quando ci sono indicazioni di evidenza clinica documentabile. Questo concetto, ormai è condiviso da tutti gli operatori a seguito di ben evidenti dati di letteratura. Uno studio prospettico, randomizzato, ha ben documentato quello che la pratica chirurgica consentiva di apprezzare: l'ipotesi di un intervento limitato a un drenaggio e ad una coagulazione dà risultati decisamente non validi quando confrontato con l'asportazione della cisti (Beretta et al; 1998). L'ablazione, cioè l'asportazione di tutti i focolai visibili, preferibilmente con la tecnica di idrodissociazione o tramite diatermocoagulazione bipolare ha dimostrato di migliorare significativamente sia il dolore pelvico, sia la performance riproduttiva della paziente (Sutton et al. 1994; Marcoux et al. 1997). Per valutare l'efficacia della chirurgia laparoscopica nel trattamento del dolore pelvico associato a endometriosi, la *Cochrane Foundation* ha condotto un'analisi degli studi randomizzati con dati di confronto tra procedure laparoscopiche di qualsivoglia tecnica, ed altri interventi, compresa la semplice osservazione o il confronto con placebo. Tra i quindici *trial* pubblicati solo uno studio di confronto tra laparoscopia laser vs laparoscopia diagnostica (lo studio di Sutton, 1994 già citato) presentava le caratteristiche per essere ammesso alla *review* (Fig. 14).

La laparoscopia laser ha dimostrato di produrre un significativo controllo del dolore a sei mesi dall'intervento nelle endometriosi minime, lievi e moderate (non erano incluse nella casistica pazienti con endometriosi al quarto stadio). Le operazioni effettuate durante l'intervento erano l'ablazione dei focolai, l'adesiolisi e, in alcuni casi anche la denervazione. Questo è un punto debole dello studio in quanto non è possibile distinguere l'effetto delle singole componenti del trattamento sull'*outcome* clinico.

Lo studio, poi, non ha valutato la tollerabilità e le complicanze degli interventi e il rapporto costo – efficacia. Infine resta ancora aperta la questione relativa al confronto tra terapia medica e chirurgia laparoscopica nel trattamento del dolore pelvico associato a endometriosi.

Quindi, considerare la chirurgia ablativa superiore al *non-intervento* per il dolore pelvico da endometriosi non è del tutto certo ma è molto probabile; le considerazioni possono essere simili a quelle dimostrate da Marcoux et al. (1997) quando hanno valutato le *performance*

riproduttive considerando sempre la chirurgia ablativa laparoscopica verso la laparoscopia diagnostica (fig. 15).

CHIRURGIA LAPAROSCOPICA NEL DOLORE PELVICO ASSOCIATO A ENDOMETRIOSI PROFONDA

In presenza di endometriosi infiltrante, la fibrosi cicatriziale, determinando un forte coinvolgimento delle fibre nervose sensitive, sostiene una componente algica rilevante. L'obiettivo dell'intervento chirurgico, quindi, sarà quello di rimuovere il più possibile questo tessuto fibroso, attività che richiede competenze tecniche estremamente raffinate e complesse, stante le disparate situazioni che, probabilmente, l'operatore può dover affrontare. Questo tipo di intervento, quindi, si è coperto di un'aurea di leggenda con la tendenza a rimanere confinato presso strutture chirurgiche di eccellenza anche se nel 1992, Nezhat lo definiva la terapia di elezione di tutte le endometriosi del setto retto-vaginale.

Facendo riferimento alla casistica di Redwine, l'Autore che ha la maggiore esperienza al mondo, su un totale di circa 5.000 endometriosi operate solo il 7% ha richiesto una resezione a tutto spessore del retto-sigma (Redwine et al. 1996). Anche altri Autori citano la necessità di eseguire una *bowel-resection*, intervento che può essere eseguito con *stapler* o con resezione per via vaginale (Nezhat et al. 1996; Redwine et al. 1996; Possover et al. 2000).

Gli studi che hanno valutato l'efficacia di questo intervento sul dolore pelvico, anche se condotti senza randomizzazione, sono concordi nell'attribuire alla chirurgia una significativa efficacia (tabella 16).

L'efficacia analgesica dell'intervento chirurgico è stata messa in luce anche da uno studio pubblicato nel 1999 da Chapron et al. con miglioramenti della dismenorrea in oltre l'80% della casistica e della dispareunia in quasi il 90% delle pazienti.

L'efficacia analgesica è stata documentata anche nel trattamento laparoscopico delle obliterazioni complete del Douglas trattate con asportazione "in blocco" (tabella 17). Va ricordato che questa situazione è estremamente complessa in quanto si effettua una viscerolisi, quindi una liberazione dei vasi uterini per poi giungere a trattare l'endometriosi del setto retto-vaginale.

Relativamente alle complicanze del trattamento laparoscopico dell'endometriosi profonda infiltrante, i dati della letteratura probabilmente sottostimano la reale incidenza di complicanze intra- e post-operatorie; ad esempio, Chapron et al. (1999) riportano un'incidenza di fistola retto-vaginale dello 0.9%, un dato che sembra discostarsi dalla realtà pratica. Relativamente all'efficacia dell'intervento sulla sfera riproduttiva, analogamente a quanto riportato precedente, anche questa tecnica dimostra la propria efficacia (fig. 16).

In questo tipo di chirurgia, un approccio razionale con positivi risultati sul dolore può essere quello di lasciare un piccolo residuo profondamente inglobato nella parete del retto-sigma piuttosto che procedere con una resezione "in blocco", associando una denervazione uterosacrale (tabella 18).

DENERVAZIONE PELVICA

Nella disamina degli approcci chirurgici al dolore pelvico da endometriosi, la denervazione pelvica si avvale fondamentalmente di due tecniche: la resezione dei legamenti utero-sacrali (UNA: *Uterosacral Nerve Ablation*) e la neurectomia presacrale (PSN: *PreSacral Neurectomy*). La tecnica chirurgica nel corso di UNA è molto semplice, più complessa invece la PSN.

La resezione dei legamenti utero-sacrali prevede dapprima l'identificazione degli stessi, si procede quindi alla loro dissezione dalla cervice con elettrocauterizzazione (uni- o bipolare) e alla coagulazione con pinza bipolare; quindi vengono coagolate le fibre di tessuto connettivo che collegano la cervice posteriore con le regioni istmiche più basse, laddove le fibre nervose si fondono.

La PSN, pur essendo più complessa, presenta difficoltà tecniche che non escludono la possibilità di intervenire in tal senso presso una qualsiasi struttura di chirurgia ginecologica di secondo livello.

La tecnica prevede dapprima la retrazione del sigma; quindi, ed è fondamentale conoscere l'anatomia del trigono per identificare la biforcazione aortica, le arterie iliache comuni, le mesenteriche inferiori, gli ureteri e i vasi emorroidari superiori, si procede con l'infiltrazione di vasopressina nello spazio retroperitoneale e quindi alla resezione di un tronco nervoso che solo nel 10% dei casi circa è visibile; la resezione dovrà asportare tutti gli strati dal sottoperitoneale al perostio in modo da avere la certezza (indispensabile la conferma con esame istologico) di aver agito sul maggior numero possibile di fibre nervose del plesso parasimpatico.

Anche le denervazioni sono state oggetto di una meta-analisi da parte della *Cochrane Library* volta a definire l'efficacia di queste tecniche chirurgiche nel trattamento della dismenorrea primaria e secondaria.

Tra tutta la letteratura disponibile, solo 3 *trial* rispondevano ai criteri di selezione per la meta-analisi, altri 3 sono stati utilizzati solo per redigere il testo della *review* in quanto i dati erano presentati in una forma non utile per il calcolo dell'*Odds Ratio*.

Ad un confronto con un gruppo di controllo non trattato, la dismenorrea primaria risultava migliorata nelle pazienti sottoposte a UNA; tra UNA e PSN, inoltre, nel breve termine non vi erano differenze significative in termini di controllo del dolore pelvico; tuttavia, nel *follow-up* a lungo termine la PSN risultava significativamente superiore alla resezione dei legamenti utero-sacrali.

Relativamente alla dismenorrea secondaria a endometriosi è emerso che il trattamento combinato di asportazione degli endometriomi e UNA nulla aggiunge al sollievo sintomatologico rispetto alla sola chirurgia ablativa. C'è da considerare che in questa meta-analisi lo studio di Candiani et al. (1992) ha posto un pesante blocco ad una valutazione ulteriore della PSN in quanto il lavoro dimostra che l'associazione della chirurgia conservativa alla neurectomia presacrale non determina risultati altamente migliorativi (tabella 19).

Nonostante il dato generale non dimostri una significativa differenza tra i due gruppi di trattamento, la stratificazione per tipologia del dolore (mediale, laterale, dorsale) dimostra una superiore efficacia della PSN nei confronti della sola chirurgia conservativa.

Questo dato è confermato dai risultati ottenuti da Tjaden et al. (1990) in uno studio che ha arruolato solo 8 pazienti e che quindi è stato sospeso per ragioni etiche quando tutti e 4 i casi randomizzati a PSN ottenevano il controllo della dismenorrea (dolore mediale, laterale e dorsale) e della dispareunia a differenza delle 4 pazienti non trattate. Questo dato, a favore della PSN nella dismenorrea secondaria a endometriosi non è stato inserito nella meta-analisi della *Cochrane Library*.

Altri dati che dimostrano l'efficacia della denervazione pelvica per via laparoscopica associata alla terapia conservativa sono stati pubblicati nel 1996, relativamente alla dismenorrea secondaria ad endometriosi e nelle algie pelviche croniche secondarie, la PSN si è dimostrata più efficace rispetto alla UNA (tabelle 20 e 21).

Relativamente alle pazienti con dismenorrea primaria, non si evidenziava una particolare efficacia di una tecnica rispetto all'altra. Altri 2 studi [1 non pubblicato di Dover et al. (1999) e 1 presentato come abstract da Vercellini et al. (1997)] mettono in dubbio l'efficacia dell'associazione dei legamenti utero-sacrali e terapia conservativa nella gestione del dolore pelvico cronico.

Lo studio retrospettivo di Chen et al. (1997) su 527 donne con dismenorrea (primaria e secondaria), i cui dati non sono stati inseriti nella meta-analisi della *Cochrane Library*, dimostra una superiore efficacia della PSN rispetto alla UNA (successo clinico su tutta la casistica a 12 mesi: 81,8% vs 51,4%, $p < 0,01$) (tabella 22).

Altri 2 studi (Lee et al. 1996) e Perez (1990)] hanno indagato sull'applicazione di PSN e UNA nel trattamento della dismenorrea primaria e secondaria, senza giungere peraltro (soprattutto per inadeguato disegno dello studio) a risultati definitivi.

CHIRURGIA DEMOLITIVA

I criteri dettati dall'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) per sottoporre una paziente a isterectomia per il trattamento del dolore pelvico cronico prevedono che si sia eseguito precedentemente un intervento laparoscopico, che il trattamento medico non dia risultati, che la sintomatologia dolorosa abbia una durata di almeno 6 mesi e sia invalidante al punto tale da compromettere la qualità della vita della paziente. Ovviamente, altre cause che sostengono il dolore pelvico dovranno essere escluse.

Relativamente a queste indicazioni, tuttavia, non sempre vengono rispettate e vi è una certa tendenza a sovrautilizzare il ricorso alla chirurgia demolitiva; secondo una recente ricerca retrospettiva in 497 donne che avevano subito una isterectomia, infatti, il report medico presentava una sensibilità del 77% e una specificità del 55% per quel che riguarda il dolore pelvico (Broder et al. 2001).

Da lavori pubblicati circa l'efficacia dell'isterectomia nel dolore pelvico, sembra che questa sia molto buona in caso di adenomiosi (Wood 1998); nell'endometriosi, invece, sintomi residui potrebbero persistere anche in caso di isterectomia sopracervicale (Nezhat et al.

1996; MacDonald et al. 1999); l'abbinamento ad una annessiectomia bilaterale, invece, parrebbe migliorare l'*outcome* clinico (Prentice 2001).

CONCLUSIONI

La chirurgia, secondo le modalità descritte in questo capitolo rappresenta uno strumento terapeutico efficace nel dolore pelvico associato a endometriosi.

Resta sempre aperto, tuttavia, il problema della giusta discriminazione circa il momento cui applicare la tecnica chirurgica, essendo l'alternativa medica parimenti efficace; e questo è ancor più vero se si considera il sottogruppo delle pazienti in età adolescenziale.

In particolare, partendo da dati già acquisiti in altre patologie (fibromi) andranno percorse altre strade che prevedano l'uso di altre strategie terapeutiche il più possibile scevre da effetti collaterali quali la *Add-back therapy* con il GnRH analogo e tibolone o con i nuovi inibitori delle aromatasi (GnRH analogo + raloxifene).

Italian Guidelines for the treatment of pelvic endometriosis

Mauro Busacca, Fabio Parazzini,
Pier Luigi Venturini
On behalf of GISE

Gruppo Italiano di Studi Endometriosi

- More than 10 years of activity
- More than 50 centres
- 6 protocols
- 9 publications in Br. J. Ob. Gyn., Hum. Rep., Eur. J. Obstet. Gynecol.



The methods

Methods

**RAND University
(California, USA) based on the
Delphi panel method.**

**The panelists are asked to define
the appropriateness of specific
procedures in selected “clinical
scenaria”**



First phase

Review of literature



Second phase

Definition of "clinical scenaria"

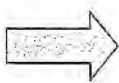
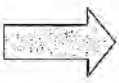
The scenaria referred to:

**Women in their fertile age with
first diagnosis laparoscopically or
laparotomically confirmed.**

Three groups

	No. of panelists
Asymptomatic	18
Pain	18
Infertility	13

Treatments

Medical treatment		Surgery	
Symptomatic	Specific	Conservative	Demolitive
 Oral contraceptives FANS Progestins	 Danazol Gestrinone GNRHa		

Infertility: characteristics

- Age: <40/>40
- Stage: 1st/2nd/3rd/4th
- Site of endometriosis: ovary/peritoneum/
deep endometriosis/ pelvis
- Other causes of infertility: no/yes
- Reproductive desire: now/in the next years

256 scenaria

Pain: characteristics

- Age: <40/>40
- Stage: 1st/2nd/3rd/4th
- Site of endometriosis: ovary/peritoneum/
deep endometriosis/pelvis
- Type of pain: cyclic/continous
- Intensity of pain: mild/moderate/severe
- Reproductive desire: No/Yes

Asymptomatic women: characteristics

- Age: <40/>40
- Stage: 1st/2nd/3rd/4th
- Site of endometriosis: ovary/ peritoneum/
deep endometriosis/pelvis
- Reproductive desire: No/Yes

64 scenaria

Prima valutazione appropriet zza

Chapter 1: Trattamento Endometriosis con DOLORE

ID	Indicativo	Terapia medica Sistemica Low bound: 1 - Inappropriate High bound: 9 - Appropriate	Terapia medica Specifica Low bound: 4 - Inappropriate High bound: 9 - Appropriate	Terapia Conservativa Low bound: 1 - Inappropriate High bound: 9 - Appropriate	Chirurgia Demolitiva Low bound: 1 - Inappropriate High bound: 9 - Appropriate
1	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Est perimenstruale < 40 anni <input type="checkbox"/> Dispareunia di tipo No <input type="checkbox"/> Sede prelevata mediante Ovario <input type="checkbox"/> Sede metastasi Stadio <input type="checkbox"/> Tipo dolor Cefico <input type="checkbox"/> Intensit� dolor Moderata 	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9

Third phase – 1st round

The panelists judge each treatment using a 9 points scale

1 non appropriate  9 appropriate

Definitions

Agreement: when 80% of panelists
Voted 1 to 3 (inappropriate) or 6 to 9
(appropriate)

Disagreement: in all other cases

**Each panelist received a report of
first round.**

ROUND N° 1

Prima valutazione appropriatezza

Chapter 1: Trattamento Endometriosi in donne con INFERTILITA'

ID	Indications	Terapia nella Sindrome	Terapia nella Specifica	Change's Conservativa	Change's Devolutiva
1	<ul style="list-style-type: none"> ■ Estinzione < 45 anni ○ Desidero di prole 1/0 <ul style="list-style-type: none"> ■ Sede prevalente anellite Divalica ■ Studio radiatico / Stadio ■ Fattori associati di sterilità: Si <ul style="list-style-type: none"> ■ Disponibilità a tecniche di riproduzione assistita Si 	1 rating(s) given to : 1 rating(s) given to 1 2 rating(s) given to 5 1 rating(s) given to 6 4 rating(s) given to 7 1 rating(s) given to 8 1 rating(s) given to 9 .. N° of ratings: 11 Min:3 Max:9 Median:7 - Disagreements:	6 rating(s) given to 1 2 rating(s) given to 3 1 rating(s) given to 5 2 rating(s) given to 7 .. N° of ratings: 11 Min:1 Max:7 Median:6 - Disagreements:	1 rating(s) given to 1 1 rating(s) given to 2 2 rating(s) given to 3 1 rating(s) given to 7 4 rating(s) given to 8 2 rating(s) given to 9 .. N° of ratings: 11 Min:2 Max:9 Median:8 - Disagreements:	1 rating(s) given to : .. N° of ratings: 11 Min:1 Max:1 Median:1 - Agreements or Inappropriate:

Fourth phase

**In case of disagreement, the
panelist was asked to
vote again.**

**Disagreements after 2nd round
were discussed in a plenary
session of all panelists**

The guidelines



Infertility

Infertile patients: guidelines

	Medical treatment	
	Conservative surgery	Medical treatment
Stage I-II		
Ovarian disease	YES	NO
Peritoneal disease	YES	NO
Deep disease	NO(Yes in case of pain)	NO
Stage III-IV		
Ovarian disease	YES	YES
Peritoneal disease	YES	YES
Deep disease	YES	YES

Pelvic pain

Patients with pain: guidelines

	Conservative surgery		Medical treatment	
Stage I-II				
Ovarian disease	YES		NO	
Peritoneal disease	YES		NO	
Deep disease	YES		NO	
Stage III-IV				
Ovarian disease	YES		YES	
Peritoneal disease	YES		YES	
Deep disease	YES		YES	

Asymptomatic patients

Asymptomatic patients: guidelines

	Conservative surgery	Medical treatment
Stage I-II		
Ovarian disease	NO (Yes if surgery for other reasons)	NO
Peritoneal disease	NO	NO
Deep disease	NO	NO
Stage III-IV		
Ovarian disease	YES	NO
Peritoneal disease	YES	NO
Deep disease	YES	NO

Results: agreement

Demolitive Surgery

Demolitive surgery inappropriate in all cases:
except

- In women with:
- Severe pain
 - No reproductive desire
 - Stage 4th
 - Ovarian or deep endometriosis

**Comparison of Italian
guidelines vs RCOG and
Cochrane evidences**

Endometriosis with infertility: conservative surgery

	Italian guidelines	Royal College	Clinical Evidence
Stage I-II	Yes (except deep disease)	May improve fertility rates (A)	May improve fertility rates (A)
Stage III-IV	Yes		

Stage not considered

Endometriosis and pain: conservative surgery

	Italian guidelines	Royal College	Clinical Evidence
Stage I-II	Yes	Potentially useful	Yes(No)
Stage III-IV	Yes		

Stage not considered

Endometriosis with infertility: Medical treatment

	Italian guidelines	Royal College	Clinical Evidence-Cochrane
Stage I-II	No	No	No
Stage III-IV	No	No	No

Endometriosis and pain: Medical treatment

	Italian guidelines	Royal College	Clinical Evidence-Cochrane
Stage I-II	No(yes symptomatic drugs)	Yes	Yes
Stage III-IV	No	Stage not considered	Stage not considered

Impact of Italian guidelines in clinical practice



**We have evaluated the impact of
GISE guidelines in a sample of
gynecologists**

The questionnaire was sent during the period

April – June 2003

**GRUPPO ITALIANO
DI STUDIO
DELL'ENDOMETRIOSI**

Aprile 2003

QUESTIONARIO SULLA VALUTAZIONE DELLE LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA ENDOMETRIOSICA PELVICA

Carissimo Collega,
nel maggio 2002 sono state realizzate dai GISE le LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA ENDOMETRIOSICA PELVICA.

Stanno valutando a distanza di un anno l'attività e l'impatto che esse hanno avuto nella nostra pratica clinica. L'obiettivo di tali linee guida era infatti di favorire l'applicazione da parte dei medici italiani di comportamenti comuni basati su criteri di efficacia ed efficienza.

A questo proposito ti chiedo solo pochi minuti del tuo prezioso tempo per rispondere ad alcune domande sul inviare il form compilato al Dr. Fabio Parazzini via fax al n. 02 35200231 oppure per posta c/o l'Istituto Mangiagalli, Ospedale Sacer Giovanni, Via della Comandata 12 - 20122 Milano

1. Hai ricevuto le linee guida GISE? SI NO

2. Come valuti la loro rilevanza?

Non rilevante	Poco rilevante	Abbastanza Rilevante	Rilevante	Molto rilevante
---------------	----------------	----------------------	-----------	-----------------

3. Come valuti la qualità di queste linee guida?

Scarsa	Mediocre	Soddisfacente	Buona	Eccellente
--------	----------	---------------	-------	------------

4. Come valuti l'utilità delle linee guida per la tua attività clinica?

Non utili (non ho imparato nulla per la mia attività clinica)	Parzialmente utili (mi ha confermato che non ho necessità di modificare la mia attività clinica)	Abbastanza utili (mi ha stimolato a modificare alcuni aspetti del mio approccio terapeutico abituale)	Utili (mi ha stimolato a cambiare alcuni elementi della mia attività clinica)	Molto utili (mi ha stimolato a cambiare la modo di fare la mia attività clinica)
---	--	---	---	--

We have information for 133 questionnaires
(out of 171 questionnaires)

Impact on clinical practice
(0=*none*, 4=*very relevant*)

0	1	2	3	4
-	1	19	69	11

Panelists

* **Coordinamento:** Busacca (MI), Parazzini (MI), Venturini (MI) - Ardovino (BN), Bolis (VA), Del Frate (TS), Garzetti (AN), Massobrio (TO), Melis (CA), Scarselli (FI), Schonauer (BA), Scollo (CT), Zupi (Roma). **Membri del Panel:** *Settore infertilità:* Barletta (Roma), Bo (PD), Bracco (FI), Cappiello (Avelino), Cela (PI), Colarieti (SA), Consonni (CO), Cozzi (FI), D'Amato (Castellana - BA), De Marzi (Lecce), Dessoie (SS), Falsetti (BS), Genazzani (PI), Gennarelli (TO), Montanino (Roma), Murlana (CT), Perino (PA), Pittino (UD), Razzi (SI), Sorrenti (Roma), Trossarelli (TO), Vicino (BA). *Settore Dolore:* Aguzzoli (Carpì), Bertulesi (MI), Bianco (SA), Casa (Roma), Ciavattini (AN), Di Dionisio (TN), Dolcetta (Arzignano - VI), Giuliano (SA), Guazzelli (Feltre), La Grotta (Massafra - TA), Litta (PD), Martulli (Biritto - BA), Mazzini (SI), Meroni (Rozzano - MI), Micallef, Marchino (TO), Petrelli (Narni - TR), Porpora (Roma), Saccucci (Roma), Troiano (Vittorio V. - TV), Zingaro (Orbassano - TO). *Settore malattia asintomatica:* Aretini (FI), Ceccarelli (PG), Congiu (Roma), Dal Pozzo (Montebelluna), De Marzo (FG), De Santo (UD), Fanfani (Roma), Gervasi (PD), Giacomucci (BO), La Greca (CT), Mais (CA), Mariani (Roma), Martinello (FE), Melis (CA), Pansini (BA), Pasini (CO), Pinto (GE), Pironi (Montebelluna), Provaroni (Sangemini - TR), Puglisi Allegra (UD), Santuz (UD), Schonauer (BA), Sesti (Roma), Tinelli (Lecce), Volpi (TO).

Comparative Results of Conservative Surgery for Endometriosis by Laparoscopy vs Laparotomy

Chong & Luciano	13	53.8%
Fayez & Collazo	42	36.0%
Adamson et al.	52	34.6%
Chong & Luciano	11	54.5%
Fayez & Collazo	106	58.0%
Adamson et al	48	37.5%

Adapted from Luciano AA et al. *Infert Reprod Med Clin North Am* 1992;3:657

Since laparotomy does not seem to add any advantage in term of pregnancy rate or recurrence rate, **Laparoscopy can be considered the best surgical approach** for endometriosis-associated infertility.

Milingos S et al. *J Gynecol Surg* 1999; 15:131-136

Sawada T et al. *J Gynaecol Endosc* 1999; 8:17-19

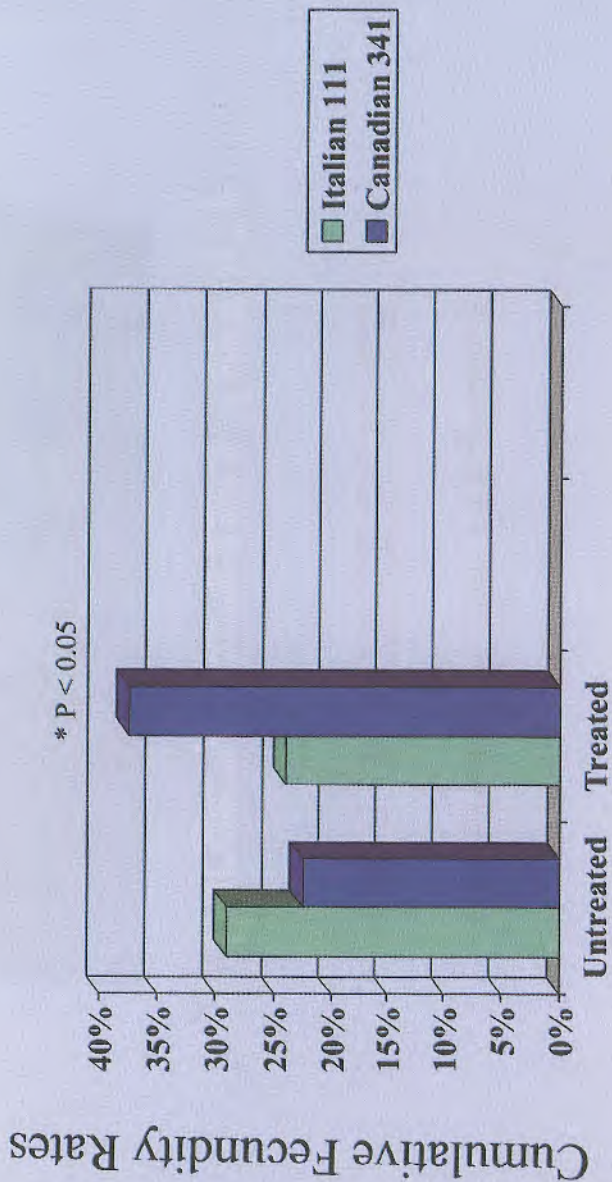
Chapron C et al. *Hum Reprod Update*. 2002 Nov-Dec; 8(6):591-597

Jones KD et al. *Hum Reprod* 2002; 17:845-849

Hemmings R et al. *Fertil Steril* 1998; 70:527-529

Busacca M. et al. *J.A.Assoc.Gynecol.Laparosc.* 1999; 6: 55-58

Mild Endometriosis and Infertility



Parazzini F. Hum Reprod 1999;14:1332-4

Marcoux S, et al. N Engl J Med 1997;337:217-222

Surgical treatment and Infertility

Common OR for Pregnancy

OR 1.7; 95% CI 1.1 to 2.5

✓ Surgery increases fertility

Jacobson T, Barlow D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD001300



The New England
Journal of Medicine

Olive D, Pritts E. *NEJM*, 2001, 4:266-275

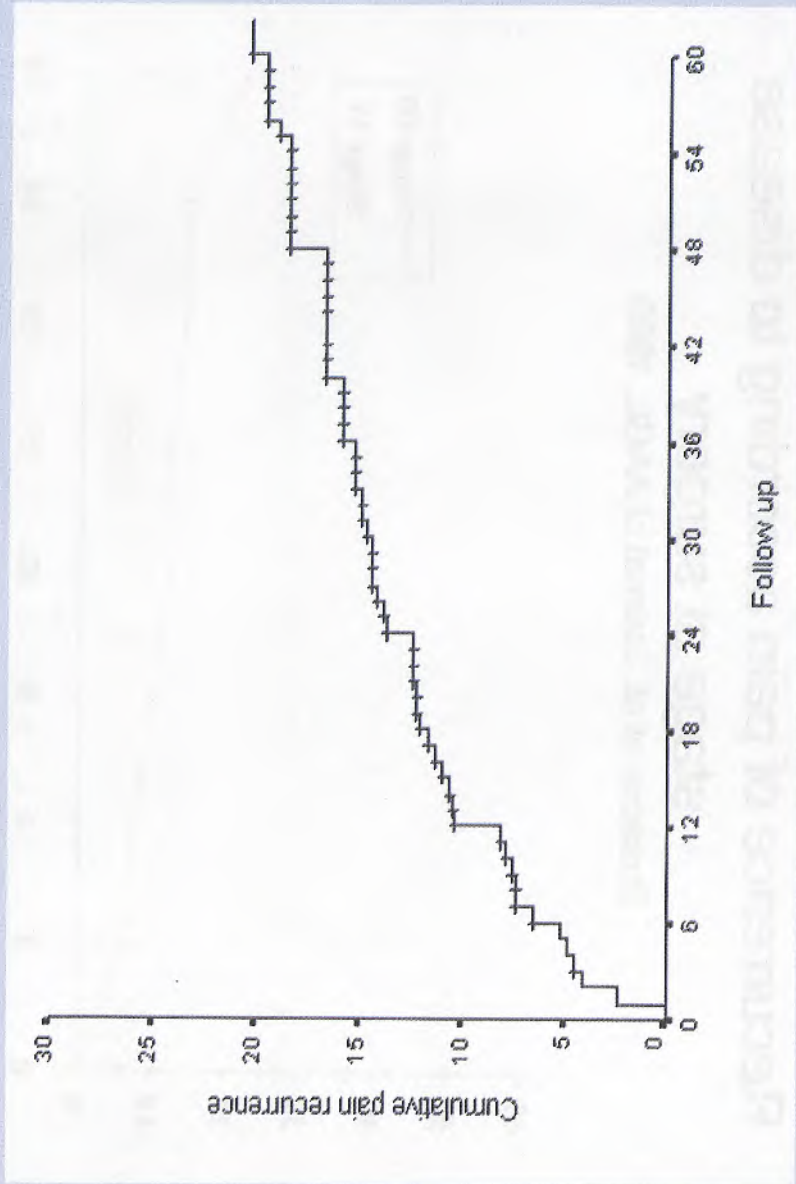
Univariate analysis: continuous variables with reproductive prognosis

	PREGNANCY	NO PREGNANCY	P
Age	29.6 ± 3.2	32.4 ± 3.8	.0004
R-AFS score	36.1 ± 19.1	42.3 ± 22.2	NS
Implants score	25.6 ± 8.7	25.6 ± 9.6	NS
Adhesions score	10.4 ± 15.4	16.7 ± 19.5	.08
Desire of pregnancy	19.5 ± 6.6	24.1 ± 7.3	NS
Larger cyst size (cm)	49.9 ± 19.3	53.2 ± 22.3	NS

Univariate analysis: categorical variables with reproductive prognosis

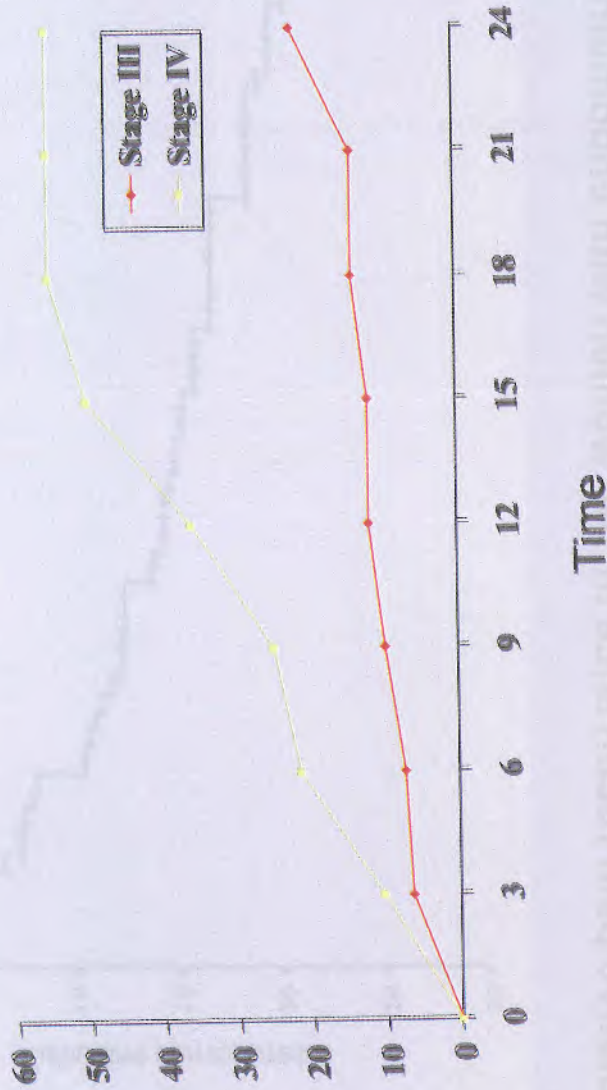
	PREGNANCY	NO PREGNANCY	P
AFS Stage III	32 (58%)	23 (42%)	NS
AFS Stage IV	20 (56%)	16 (44%)	NS
Previous endometriosis	12 (40%)	18 (60%)	.06
Post-op medical TX	11 (50%)	11 (50%)	NS
Number of cysts			
<i>1 cyst</i>	35 (56%)	27 (44%)	NS
<i>> 1 cyst</i>	13 (45%)	16 (55%)	NS
Recurrence of Endomet.	2 (29%)	5 (71%)	NS

Cumulative pain recurrence in 740 women with endometriosis



Recurrence of pain according to disease stage at surgery

Busacca et al. Journal of AAGL, 1999



Predictive factors of pain recurrence in 740 patients

Pregnancy	0.3 (0.15 - 0.65)
Age*	2.1 (1.01 - 4.5)
Radicality	0.4 (0.23 - 0.71)

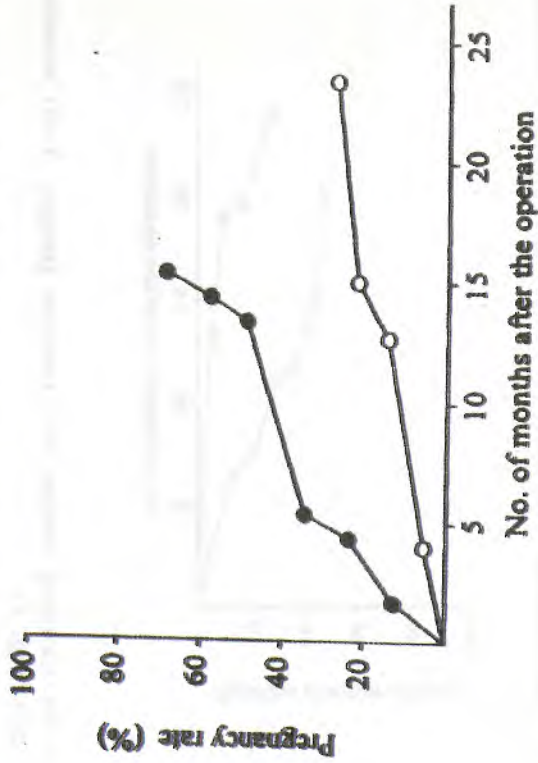
*Age <25 years versus >30 years

Recurrence rate following laparoscopic management of endometrioma

Authors	Years	No	Follow-up (months)	Recurrence Rate (%)
Drainage and coagulation				
Donnez et al	1996	814	2-11 yrs	8
Brosens et al	1996	18	30.5	0
Sutton et al	1997	165	6	12.5
Hemmings et al	1998	80	36	8
Beretta et al	1998	64	24	18.8
Tulandi & Saleh	1999	70	18	21.9
Cyst excision				
Tulandi & Saleh	1999	161	18	6.1
Bateman et al	1994	36	12	11.1
Canis et al	1992	42	6-3	7.6
Marana et al	1994	40	21	10
Montanino et al	1996	25	12	11.1
Busacca et al	1999	366	48	11.7

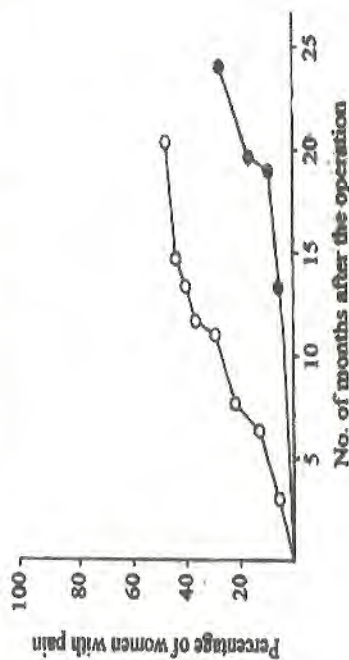
Modified from K. Jones & CD Sutton, 2002

Survival analysis of the interval between operation and the occurrence of a pregnancy according to the type of surgery performed (closed circles = cystectomy of the endometrium; open circles = drainage and coagulation) (generalized Wilcoxon's test for survival analysis, $P < .05$).



Vol. 70, No. 6, December 1998

Survival analysis of the interval between operation and the recurrence of moderate to severe pain (dysmenorrhea, deep dyspareunia, or nonmenstrual pelvic pain) according to the type of surgery performed (closed circles = cystectomy of the endometriomas; open circles = drainage and coagulation) (generalized Wilcoxon's test for survival analysis, $P < .05$).



13.5-24 months] versus 9.5 months [range, 3-20 months], $P < .05$) (Fig. 1).

The 24-month cumulative PR was significantly higher in group 1 than in group 2 (6/9 (66.7%) versus 4/17 (23.5%), $P < .05$). Figure 2 shows the monthly PR according to the type of laparoscopic surgery performed. Logistic regression revealed that when conditions such as the patient's age, the presence of deep dyspareunia and/or nonmenstrual pelvic pain after the operation, and the type of treatment were used as covariates, the only variable that was strongly associated

FERTILITY AND STERILITY®
VOL. 82, NO. 6, DECEMBER 2004
Copyright © 2004 American Society for Reproductive Medicine
Published by Elsevier Inc.
Printed on acid-free paper in U.S.A.

A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas

**Saeed Alborzi, M.D., Mozdeh Momtahan, M.D.,
Mohammad Ebrahim Parsanezhad, M.D., Sedigheh Dehbashi, M.D.,
Jaleh Zolghadri, M.D., and Soroosh Alborzi**

*Division of Infertility and Endoscopy, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Shiraz
University of Medical Sciences, Shiraz, Iran*

TABLE 3

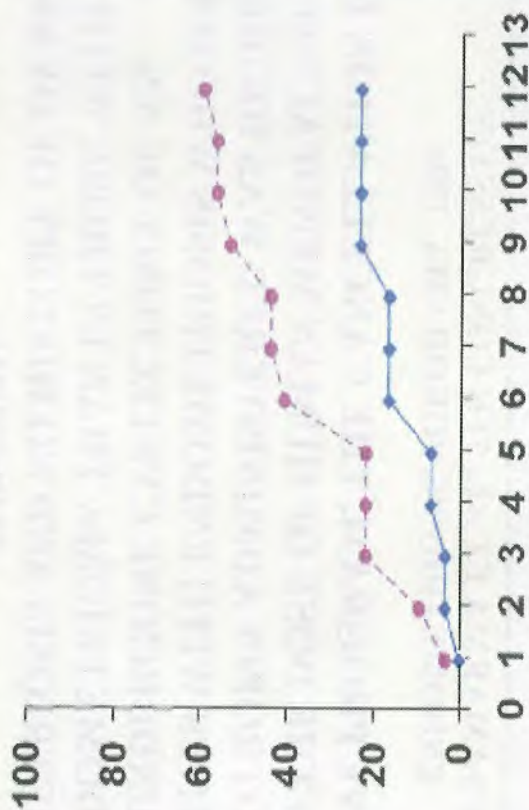
Recurrence of signs and symptoms of endometriomas and rate of reoperation after 2 years.

	Cystectomy	Fenestration and coagulation	P
Recurrence of cyst (%)	9/52 (17.3)	15/48 (31.3)	.16
Recurrence of symptoms (%)	6/38 (15.8)	17/30 (56.7)	.001
Reoperation (%)	3/52 (5.8)	11/48 (22.9)	.003

Alborzi. Endometriomas: cystectomy or coagulation. Fertil Steril 2004.

FIGURE 1

Cumulative pregnancy rate according to the type of surgery performed after 1 year. Vertical axis: cumulative pregnancy rate (%); horizontal axis: no. of months after the operation. Cystectomy is shown by the circle-dashed line, and fenestration and coagulation are shown by the diamond-solid line.



Alborzi. Endometriomas: cystectomy or coagulation. *Fertil Steril* 2004.

**UYAMARMA ET AL, 5TH CONGRESS ON
ENDOMETRIOSIS, YOKOHAMA, 1996**

**IN THE IVF PROGRAM, THE CANCELLATION RATE
AND THE DOSE OF HUMAN MENOPAUSAL
GONADOTROPIN ADMINISTERED WAS HIGHER IN
PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS WHO HAD
UNDERGONE CYSTECTOMY OF AN
ENDOMETRIOMA THAN IN THOSE WITH
ENDOMETRIOSIS AND NO HISTORY OF OVARIAN
SURGERY.**

A RETROSPECTIVE STUDY

Canis M., Hum.reprod., 16,2583,2001

IVF results

Group A: cystectomy for endometrioma (41)

Group B: endometriosis without
endometrioma(139)

Group C: patients with tubal infertility(59)

	N° oocytes	N° embryos
Group A	9.4±6.2	4.7±3.6
Group B	11.6±7.5	5.1±4.9

.

Muzii L. et Al, Fertil.Steril., 77, 609, 2002

Laparoscopic excision of ovarian cyst
using strippin technique – 42 women

- Recognizable ovarian tissue adjacent to the cyst wall in 36%
- Significant difference between endometriotic and nonendometriotic cyst (54% vs 6%, $p<0.005$)
- No specimen showed the normal follicular pattern observed in healthy ovaries

**Ovarian response after laparoscopic
ovarian cystectomy for endometriotic cysts
in 132 monitored cycles**

Foo-Hoe Loh, M.R.C.O.G., Anna Tan Tan, M.D., † Jothi Kumar,
Ph.D.,* and*

*Soon-Chye Ng, M.D.**

*Department of Obstetrics and Gynaecology, National University of
Singapore, Singapore and
University of Santo Tomas Hospital, Manila, Philippines*

FERTILITY AND STERILITY

VOL. 72, NO. 2, AUGUST 1999

Table III Mean age of patients and cyst dimension of the 2 groups of patients treated laparoscopically (endometriomas without recurrence on the surgically treated ovaries and dermoid cysts)

	N	Mean \pm SD	Min-Max
Endometriomas			
Patient age (y)	56	30.6 \pm 6.0	17-44
Max cyst diameter (cm)	67	5.0 \pm 1.7	2.5-11.6
Cyst volume (cm ³)	67	45.6 \pm 46.5	3.9-264.8
Dermoids			
Patient age (y)	55	27.1 \pm 5.9	15-44
Max cyst diameter (cm)	62	5.5 \pm 2.2	2.5-15.0
Cyst volume (cm ³)	62	84.6 \pm 151.7	3.9-1019.8

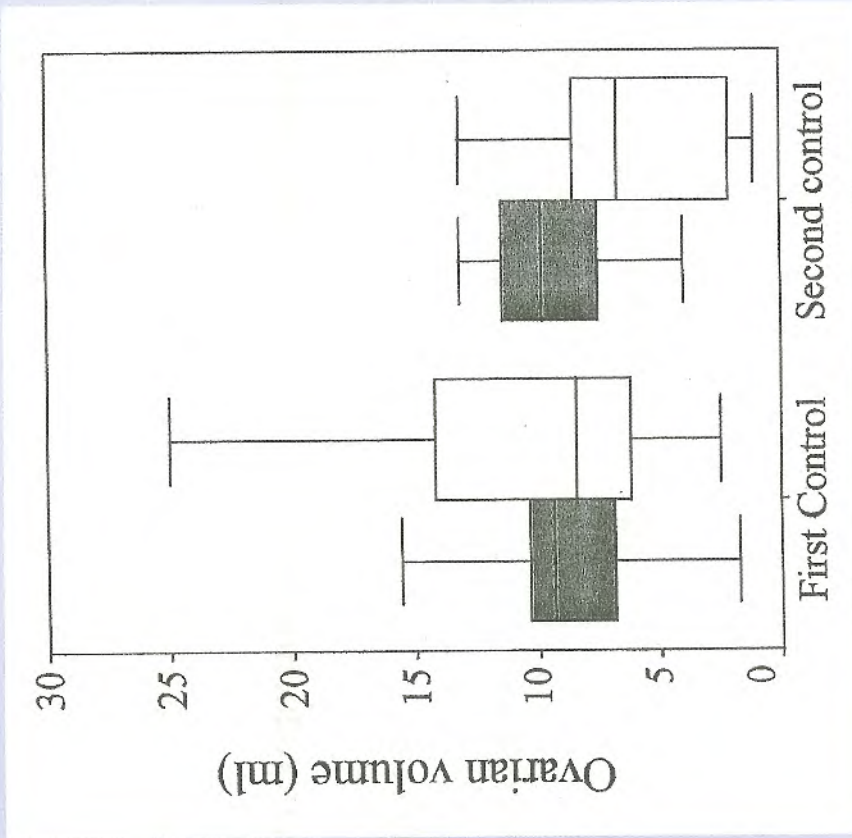
Somigliana, Fertil Steril., 2003

37 patients 53 cycles of IVF

	control ovary	operated ovary	
Basal volume	9.6 ± 6.1	7.4 ± 5.5 cm ³	p<0.007
N° follicles	4.4 ± 2.6	1.9 ± 1.4	p<0.001

Mean reduction in follicles retrieval **56% (95% C.I.)**

This reduction did not seem to be related to the histology of the dimension of the excise ovarian cyst



Ovarian volume and ovarian response interlinked

Fertil.Steril.2004,82:811

MOV correlated significantly with a range of IVF parameters, such as number of basal antral follicle, mature oocytes, and embryos, as well as peak of estradiol concentration

Volume less than 2 cm³ was associated with a higher cancellation rate, lower pregnancy rate than larger volume

Endometriosis and Cancer

- 20686 pts with proven endometriosis
- 11.4 yrs mean follow-up
- 1.2 overall cancer SIR (Standardized Incidence Ratio)
- 1.9 SIR ovarian cancer *hazard ratio* (CI 1.8-4.9) in pts with ovarian endometriosis

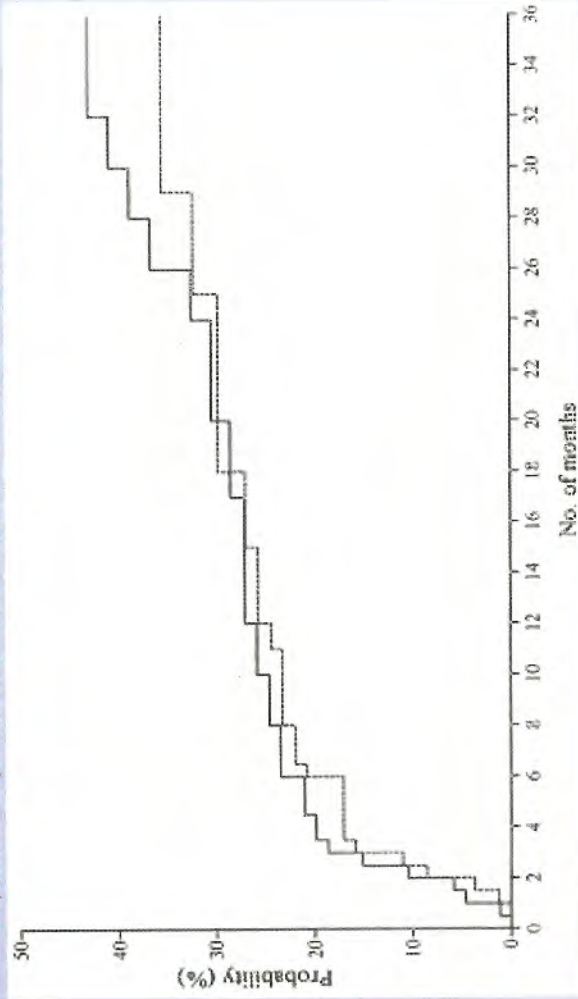
Brinton LA. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 176:572-579

Resection of uterosacral ligaments for medline pelvic pain and dyspareunia

recent metanalysis did not confirm the
efficacy of this procedure

Proctor M.L., cochrane Review, 2002

Cumulative 36-month probability of recurrence of severe dysmenorrhea, as assessed by a linear analogue scale in 180 symptomatic women with endometriosis who had laparoscopic surgery with (solid line) or without (dashed line) uterosacral ligament resection (log-rank test $X^2=28$; $P=59$) **Vercellini P., Aimi G., Busacca M. et Al, Fertil. Steril. 80:310, 2003**



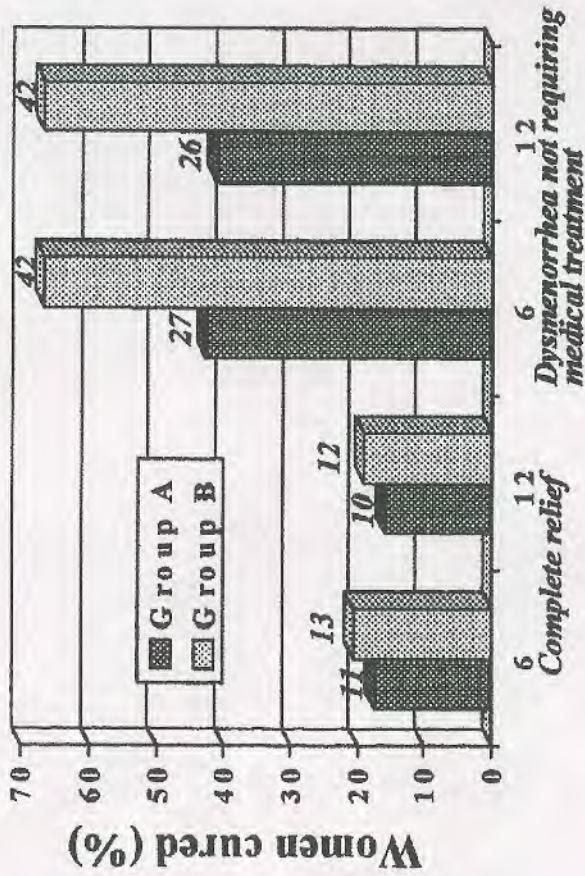


Figure. Percentage of women who reported absence of dysmenorrhea or dysmenorrhea that did not require medical treatment 6 and 12 months after surgery.

Postoperative Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized study

Clinical outcome of patients

	Controls	GnRH analogue
Follow-up (months)	20 (10-31)	18 (6-36)
Cumulative Pregnancy Rate at 18 months	40	38
Objective disease recurrence	4 (9%)	4 (9%)

Busacca M et al. Human Reproduction, 16, 2399, 2001

Muzii et al Am J Obst Gynecol 183:588, 2000

590 Muzii et al



Fig 1. Life table comparing cumulative rates of recurrence of either symptoms or endometriomas after oral contraceptive treatment (squares) versus no postoperative treatment (arrowheads) after laparoscopic treatment of moderate-to-severe endometriosis.

Vercellini, Fertil.Steril.,2003

Symptom	Postoperative Lng-IUD group		Conservative surgery only group	
	Visual analog	Multidimensional (n = 18) ^a	Visual analog	Multidimensional (n = 19) ^b
Dysmenorrhea				
Baseline values	79 (65-83)	2 (1-2)	77 (59-83)	2 (1-2)
12-month values	22 (12-39)	1 (0-1)	41 (21-53)	1 (1-1)
Median reduction ^c	50 (35-65)	1 (1-2)	30 (25-40) ^d	1 (0-2) ^e
Deep dyspareunia ^f		(n = 9)		(n = 8)
Baseline values	52 (30-69)	1 (0-1)	55 (35-71)	1 (0-2)
12-month values	16 (12-23)	0 (0-1)	34 (20-44)	1 (1-1)
Median reduction ^c	31 (20-45)	1 (1-1)	15 (10-40)	1 (0-1)
Neumenstrual pain		(n = 5)		(n = 7)
Baseline values	53 (40-62)	1 (1-1)	49 (25-70)	1 (0-2)
12-month values	31 (20-48)	1 (0-1)	36 (21-45)	1 (0-1)
Median reduction ^c	17 (8-17)	0 (0-1)	10 (7-14)	0 (0-1)

Conservative management of recurrent endometriosis Busacca et al. Human Reproduction, 1998

	Laparoscopy	Laparotomy
<i>Recurrence of</i>		
<i>Dysmenorrhea</i>	8 (27.6%)	6 (30%)
<i>Pelvic Pain</i>	7 (33.3%)	9 (30%)
<i>Dyspareunia</i>	2 (13.3%)	7 (23%)
<i>Clinical signs</i>	6 (16.7%)	9 (24%)
<i>Re-operation</i>	2 (5.6%)	6 (16%)
<i>CDRR* at 24 months</i>	43%	34%
<i>CPR at 24 months</i>	54%	45%

*Cumulative dysmenorrhea recurrence rate

Hysterectomy for endometriosis

- Hysterectomy must be considered after the failure of conservative treatment in young women
- Age, gravidity and parity must be evaluated
 - Total laparoscopic o total abdominal Hysterectomy must be performed
- Bilateral salpingo-oophorectomy must be preferred

Hysterectomy for endometriosis why salpingo-oophorectomy must be performed?

- It is less known if all the endometrial tissue implanted outside the uterus is removed
- The rate of reoperation for ovarian pathology is 4%
- Repeat surgery after bilateral salpingo-oophorectomy is rare
- There is approximately a 15% of recurrence of symptoms after hysterectomy without ovariectomy.
- HRT after bilateral adnexectomy is save (3.5% rate of recurrence)

I COSTI DELL' ENDOMETRIOSI (EMILIA DEGENNARO)

L'esatta incidenza dell'endometriosi non è conosciuta ma si stima che a soffrirne siano tra il 10% e il 17% delle donne in età fertile¹. Inoltre, tra le donne con dolore pelvico e/o infertilità essa viene riscontrata in una percentuale di donne compresa tra il 20 e il 90%². Proprio a seguito del riconoscimento del rilievo sanitario e sociale di questa malattia che colpisce circa 14 milioni di donne nell'Unione Europea (secondo una stima ONU sarebbero **150 milioni nel mondo**), il Parlamento Europeo, considerati gli altissimi costi sociali che essa comporta (si stima un onere annuale di congedi per endometriosi attorno ai 30 miliardi di euro), gli attuali gravi ritardi scientifici e diagnostici, ha recentemente invitato i singoli governi nazionali a promuovere azioni di sensibilizzazione attraverso l'avvio di campagne informative rivolte al pubblico, ma anche alla classe medica e ai legislatori, al fine di colmare quanto più possibile le attuali lacune conoscitive su questa malattia.

L'endometriosi è una malattia estremamente debilitante ma al contempo largamente sottovalutata e, purtroppo, poco conosciuta: **soltanto un bassa percentuale di donne che soffre di endometriosi sa di esserne affetta**. Due studi americani condotti dall'EA tra il 1980 e il 1986² e nel 1998² rispettivamente su 3000 e 4000 donne, mettono in evidenza che:

- ◆ il 38% delle pazienti ha avuto il primo episodio di dolore pelvico a circa 15 anni;
- ◆ il 58% di queste pazienti ha ritenuto fossero sintomi normali e la maggior parte non immaginava affatto potesse trattarsi di endometriosi;
- ◆ **il 21% dei medici consultati ha affermato che queste pazienti non erano affette da endometriosi;**
- ◆ cumulando i dati dei due studi il tempo medio per la diagnosi è di 9,3 anni (dati italiani parlano ancora oggi di **circa 10 anni**):
 - ◆ 4,7 anni prima che la paziente consulti il medico
 - ◆ **4,6 anni per l'identificazione e la conferma della diagnosi**
 - ◆

Inoltre:

- il 35% delle pazienti non si sente presa seriamente in considerazione dal proprio medico
- il 38% non ha trovato aiuto da parte del medico stesso

Un ricerca più recente³ sviluppata su 2559 donne europee, mette in evidenza che, per quel che riguarda più da vicino (in termini sia di spazio sia di tempo) il nostro continente, il tempo medio per ottenere una diagnosi corretta di endometriosi è aumentato da sette a, addirittura, 9 anni.

Inoltre, al 66% delle rispondenti era stata effettuata una diagnosi diversa prima di ottenere quella corretta: al 24% fu diagnosticata un sindrome del colon irritabile, al 6% fu detto che si trattava di un "dolore di tipo psicologico" e al 3% fu fatta una diagnosi di depressione.

È chiaro che l'erroneità di queste diagnosi ha avuto come effetto quello di peggiorare non solo la condizione clinica della donna ma anche la sua qualità della vita.

¹ Fonte: Associazione Italiana Endometriosi, 2004

² J.S. Veit, "Il punto di vista del paziente", fonte dati: Endometriosis Association, 1983-86, 1998

³ Endometriosis All Party Parliamentary Group (EAPPG) Marzo 2005. L'indagine ha coinvolto 2559 donne in tutta l'Europa ed è ancora in corso. I dati presentati si riferiscono al periodo compreso tra luglio 2004 e genn.2005

Un altro studio condotto sempre dall'Endometriosis Association nel 1983, mette ancora in evidenza che:

- ◆ il 35% delle pazienti riferisce di non essere stata informata sulla gravità della propria condizione, anche se richiesto;
- ◆ il 23% dice di non essere stata informata sulla possibilità di eventuali problemi di infertilità;
- ◆ il 29% dice di non essere stata informata sugli effetti collaterali delle terapie mediche.

Anche se alcune pazienti sono asintomatiche, l'endometriosi è per la gran parte delle donne che ne soffrono una malattia spesso **molto dolorosa** potendo arrivare ad essere addirittura **invalidante** con tutte le conseguenze che questo può comportare: a livello personale (in famiglia, nella vita di coppia, nella professione) e a livello economico per gli alti costi che ne derivano (a livello individuale e a livello sociale).

Oltre agli aspetti più specificatamente fisiologici, l'endometriosi comporta spesso conseguenze negli atteggiamenti psicologici della donna che ne soffre e nei relativi comportamenti. In un altro studio dell'Endometriosis Association⁴ condotto su 315 donne affette da endometriosi, è emerso quanto segue:

- ◆ la maggior parte del campione accetterebbe l'aiuto di chiunque fosse stato disposto a dare aiuto perché al di fuori di se stesse non trovano la comprensione necessaria;
- ◆ il 39% dichiara di provare almeno uno tra questi stati: **depressione, frustrazione, rabbia;**
- ◆ Il 19%, oltre agli stati di cui sopra, prova anche **ansia, nervosismo, affaticamento e la sensazione di non essere aiutata**

Secondo uno studio americano⁵, le 68 pazienti interrogate manifestavano i seguenti pesanti disturbi a livello di umore durante gli eventi dolorosi associati all'endometriosi:

- **Depressione**
- **Irritabilità**
- **Alterazioni dell'umore**
- **Ansia**
- **Rabbia**
- **Frustrazione**
- **Bisogno di aiuto**
- **Impotenza e paura**
- **Preoccupazione**
- **Insicurezza**
- **Assenza di speranza**

L'infertilità è sicuramente una delle conseguenze più gravi dell'endometriosi (mediamente il 30-40% delle donne con questa patologia) che, a seconda dello stadio in cui si trova, può portare a conseguenze completamente invalidanti per la donna in cerca di gravidanza.

Uno studio italiano⁶ sviluppato a livello nazionale (in 30 centri distribuiti su tutto il territorio) ha messo in evidenza che il 30% delle pazienti sottoposte ad intervento per sterilità che manifestavano sintomatologie dolorose e infertilità, aveva endometriosi: tra queste il 51% era allo stadio I, il 22% allo stadio II, il 20% allo stadio III e il 7% allo stadio IV.

⁴ J.S. Veit, "il punto di vista della paziente", fonte dati: Endometriosis Association

⁵ T.Mastro, "The missed disease", Fonte dati: Endometriosis Association

⁶ Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric italian study. Hum Reprod 1994; 9:1158-62

Un altro studio italiano⁷ ha messo bene in evidenza, per quel che riguarda la nostra realtà nazionale, la **rilevanza medico-sociale** che riveste l'infertilità in quanto problema che coinvolge un ampio settore di popolazione e, quindi, la parte che vi svolge l'endometriosi in quanto causa di sterilità. Infatti, come mostra la tabella, sulla base delle nuove coppie formatesi nel 1991, si evince come l'endometriosi sia causa di circa 3.000 coppie sterili in Italia, di cui il 43% richiede una consulenza, con i relativi costi economici che ne possono conseguire.

TABELLA DATI COLLINS (1991) E SPIRA (1989)

Cause di sterilità	Spira	Collins
Fattore femminile	57%	54%
Difetto ovulatorio	29%	27%
Fattore tubarico	16%	22%
Fattore uterino	3%	-
Fattore cervicale	2%	-
Fattore maschile e femminile	18%	-
Fattore maschile	21%	25%
Altri	4%	-

Alla luce di quanto sinora esposto, l'endometriosi si è venuta a configurare come una patologia che ha **elevati costi in termini di salute fisica e psichica** per la donna che ne è affetta. Oltre alla sofferenza fisica collegata alla sintomatologia, l'endometriosi genera rilevanti conseguenze anche nell'ambito della vita sociale e di coppia: nei casi più estremi può portare alla fine dei matrimoni o delle relazioni affettive, può distruggere carriere ed influenzare negativamente la qualità della vita complessiva di una donna e del suo contesto di vita.

Nel recentissimo studio europeo (*Endometriosis All Party Parliamentary Group (EAPPG), Marzo 2005. L'indagine ha coinvolto 2.559 donne in tutta Europa ed è ancora in corso. I dati presentati si riferiscono al periodo compreso tra Luglio 2004 e Gennaio 2005*) che ha visto coinvolte 2.559 donne del nostro continente, emerge chiaramente in che misura l'impatto dell'endometriosi sia debilitante per la donna e per il suo contesto quotidiano.

Infatti:

- L'81% del campione manifestava disturbi del sonno
- Per il 79% l'endometriosi aveva influenze sul lavoro
- Il 77% manifestava rapporti sessuali dolorosi quando non addirittura impossibili, con pesanti conseguenze nel rapporto di coppia
- Il 73% ne percepiva l'influenza sulla propria vita sociale

Se da un lato, quindi, è più che evidente il rilevante impatto che l'endometriosi può avere nella vita della donna e in particolare nella sua **vita affettiva**, rendendo difficoltosi i rapporti familiari e in particolare di coppia (data l'influenza nel corso e dopo i rapporti sessuali e le pesanti conseguenze legate all'infertilità); d'altro canto, è sicuramente meno evidente ma non meno importante l'impatto che questa patologia ha sulla **vita lavorativa**

⁷ ISTAT 1998 - Proiezioni effettuate attraverso elaborazioni su Marchbaks (1988) e basate sulle nuove coppie formatesi in Italia al Censimento 1991.

della paziente, con tutti i costi sociali che da ciò derivano (solo in Europa si stimano 22 milioni di congedi l'anno legati a questa patologia).

Su questo tema, è possibile confrontare due studi che fanno riferimento a contesti sociali piuttosto differenti: il già citato recente studio sulle donne europee ed una ricerca analoga svolta precedentemente in America.

Secondo lo studio europeo, le donne affette da endometriosi dichiarano di perdere, mediamente, **almeno 5 giorni al mese** a causa dei vari sintomi dolorosi e molte di esse hanno dovuto adattare la loro vita lavorativa sulla base della loro malattia.

Il 14% dichiara di aver **abbandonato**, di aver **perso l'attività lavorativa** o di essere dovuta andare in **prepensionamento** a causa dell'endometriosi.

Complessivamente, nel corso degli ultimi 5 anni, l'80% del campione ha perso molti giorni lavorativi a causa degli eventi dolorosi associati a questa patologia.

Infine, più del 40% del campione di donne con endometriosi dichiara di temere di parlare della sua malattia al datore di lavoro per paura delle conseguenze.

Lo studio americano ha puntato a studiare la correlazione tra il **dolore pelvico cronico** associato all'endometriosi e la qualità della vita della donna, la produttività sul lavoro ed il ricorso all'assistenza sanitaria.

L'analisi del campione, composto da 5263 donne tra i 18 e i 50 anni che avevano manifestato per almeno sei mesi dolore pelvico cronico, fece emergere quanto segue:

- ◆ il 14% aveva avuto dolore pelvico cronico nei tre mesi precedenti l'indagine;
- ◆ il 79% delle donne con questo sintomo aveva risultati complessivamente peggiori relativamente allo stato di salute generale (rispetto al 70% delle donne senza questo sintomo);
- ◆ il 61% dichiarava che il dolore pelvico cronico di cui soffriva era di origine sconosciuta;
- ◆ le donne con diagnosi di endometriosi, presentavano uno stato di angoscia verso la propria salute generale, dolori durante e dopo il rapporto sessuale ed interferenze con l'attività lavorativa a causa del dolore;
- ◆ i costi medici diretti per visite ed accertamenti erano molto più alti rispetto alla popolazione femminile totale (i costi medici per le pazienti tra i 18 e i 50 anni con dolore pelvico cronico si aggiravano attorno ad una stima di 881,5 milioni di dollari all'anno);
- ◆ delle 548 donne lavoratrici del campione:
 - ◆ il 15% dichiarava **tempo perso da lavoro pagato**,
 - ◆ il 45% una **produttività ridotta**.

Come abbiamo visto, il tempo che intercorre tra la decisione di ricorrere al medico per i dolori associati all'endometriosi e l'ottenimento di una corretta diagnosi della patologia può raggiungere (ancora oggi) i **9-10 anni**.

È chiaro che questo comporta spese di rilievo per la paziente che, fino a che non sarà in possesso di una esatta diagnosi, avrà impiegato le sue disponibilità economiche per curare o almeno alleviare sintomi di cui ancora non conosce la causa (o ne conosce una sbagliata).

Oltre alle terapie farmacologiche a base di antidolorifici e antinfiammatori, la paziente sosterrà quindi svariate spese, prevalentemente a suo carico, per accertamenti diagnostici e ginecologici (visite specialistiche, ecografie...) che, spesso, non porteranno a una soluzione corretta e definitiva.

Una volta accertate le esatte cause del dolore e effettuata la giusta diagnosi, l'endometriosi si viene a configurare come una patologia particolarmente **impegnativa a livello economico** per la paziente: oltre a tutti gli accertamenti già citati sopra, la terapia prevede il trattamento chirurgico effettuato tramite la laparoscopia e l'impiego di varie

sostanze farmacologiche, che tenderanno a porre un freno (ormonale) alla crescita delle lesioni stesse o addirittura a ridurre le stesse.

Quindi la paziente rischia nel corso della sua vita **uno (o più) interventi chirurgici** (circa 5 mila euro per paziente molte delle quali arrivano addirittura a **tre ricoveri**) cui fa seguito l'assunzione di **farmaci molto costosi** non adeguatamente rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale.

Inoltre, si tratta di cure lunghe e fastidiose che comportano una lunga serie di effetti collaterali spiacevoli, senza considerare le ricadute, che non sono rare.

Ma quanto costa l'endometriosi? Proviamo ad esaminare alcune delle variabili economiche tipiche per chi è affetto da questa patologia (seguendo il percorso clinico e farmacologico medio per le donne con endometriosi)

TABELLA

Tipo di azione diagnostica* (Costi diretti per la paziente)	SSN	Privato
Visita ginecologia	€ 13,63	€ 80,00
Prelievo del sangue (generale)	€ 36,15	€ 100,00
Dosaggio marcatori		
Ca125	€ 19,11	€ 40,00
CEA	€ 19,11	€ 40,00
Ca 19-9	€ 19,11	€ 40,00
Ecografia pelvica	€ 32,02	€ 100,00
TAC pelvi	€ 36,15	€ 200,00
Risonanza magnetica	€ 36,15	€ 200,00
Totale	€ 211,43	€ 800,00

*Costi diretti per la paziente

Tipo di azione farmacologica

Farmaci antidolorifici*	€ 100,00
GnRh analoghi**	
Leuprorelina	€ 197,06
Gorselina	€ 205,33
Triptorelina	€ 189,58
Buserelina	€ 358,45

*Come criterio di misura vengono considerati solamente i farmaci assunti durante il decorso post-operatorio, ma per le donne con endometriosi l'assunzione di questa tipologia di farmaci è in media costante e continuativa

** Vengono presi ad esempio alcuni dei principi attivi attualmente utilizzati. Il costo è per singolo ciclo terapeutico (tre dosi per ciclo mensile). Farmaci in Classe A - Farmaci concedibile SSN

Inoltre, se si considera anche il percorso di una paziente affetta da endometriosi che deve intervenire chirurgicamente sulla patologia (e ciò può accadere anche più di una volta nella loro vita), confrontandone le voci di costo con alcuni beni di consumo e costi comuni, si ottiene quanto segue:

TABELLA

Premio assicurazione ciclomotore (cc 50)	☐	€ 170,00
Percorso diagnostico medio convenzionato SSN	■	€ 211,43
Premio medio assicurazione RC Auto	☐	€ 550,00
Percorso diagnostico medio non convenzionato	■	€ 800,00
Week end (per due persone) in una città europea	☐	€ 850,00
Televisore 32 pollici schermo piatto, 16/9	☐	€ 880,00
Costo per affitto in quartiere elegante di Roma (70mq)	☐	€ 1.000,00
Personal Computer portatile	☐	€ 1.200,00
Laparoscopia diagnostica	■	€ 1.413,07
Una settimana in villaggio turistico (per due persone)	☐	€ 1.590,00
Scooter (cc 50)	☐	€ 1.840,00
Laparoscopia operativa	■	€ 2.626,13


* Costi orientativi per categoria di prodotto

la durata media a livello nazionale delle degenze ospedaliere per endometriosi è di circa **4,6 giorni per paziente**.

In base a dati ASSR (Agenzia Servizi Sanitari Regionali) del 2002, sappiamo che:


- il costo medio nazionale per degenza in regime ospedaliero è di € 603,00;
- il costo nazionale medio del personale, inteso come ciascuna unità impiegata indipendentemente dal ruolo ricoperto, è di € 40.709,00; da ciò si ricava che il costo medio per ogni unità di personale (al di là del ruolo) è di € 111,53 per ogni giornata di degenza;
- secondo la media nazionale, ogni posto letto è seguito da 2,65 figure del personale (al di là del ruolo), di cui 0,47 medici e 1,11 infermieri.

Sulla base di questi dati è possibile stimare alcuni dei costi sostenuti dal SSN per le degenze ospedaliere di pazienti affette da endometriosi:

- il costo medio per la degenza di 4,6 giorni per ogni paziente affetta da endometriosi è di € 2773,80;
 - considerata la degenza media per endometriosi (4,6 giorni), il costo per ogni unità di personale che segue le pazienti con questa patologia è di € 513,04
 - considerando la media nazionale di figure che seguono ogni posto letto, per i 4,6 giorni di degenza il **costo complessivo per il personale** è di € 1359,57 per ogni paziente.
- 

Considerando dunque i 4,6 giorni di degenza media per endometriosi si ottiene che:

Per ogni paziente affetta da endometriosi il costo sostenuto dal SSN per la sola degenza ospedaliera è di € 2773,80



Nel 2002 in Italia sono state registrate 11.859 dimissioni per endometriosi. Pertanto il costo complessivo sostenuto dal SSN per le degenze ospedaliere per endometriosi è stimabile intorno a € 32.894.494,20

Seguono quattro carte tematiche relative a:

1. Ricoveri per endometriosi in Italia (valori assoluti 2002)
2. Ricoveri per endometriosi sul totale della popolazione italiana per regione
3. ricoveri per endometriosi per tipo di istituto
4. Degenze medie per endometriosi

Endometriosi: una descrizione del fenomeno

Ricoveri per Endometriosi
valori assoluti
Anno 2000

Italia 11.853



Fonte: Min. Salute (Registri ospedalieri)

Endometriosi: una descrizione del fenomeno

Ricoveri per Endometriosi sul totale (100%) degli interventi femminili
effettuati per endometriosi nel 2000

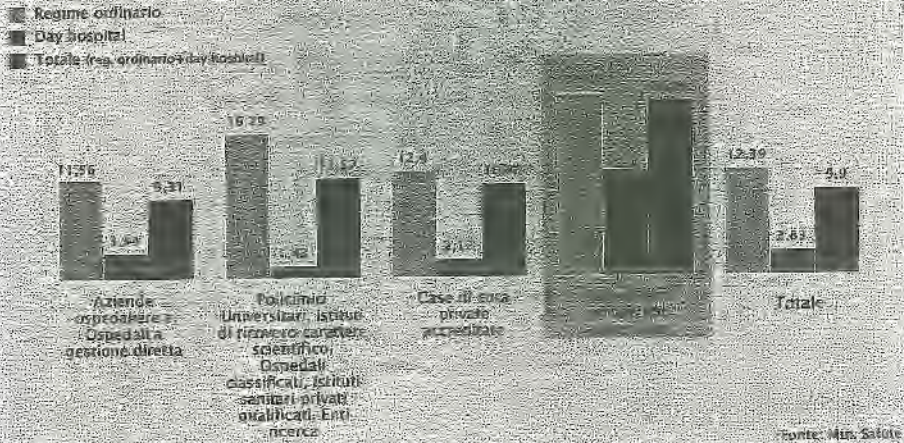
Anno 2000



Fonte: Min. Salute (Registri ospedalieri)

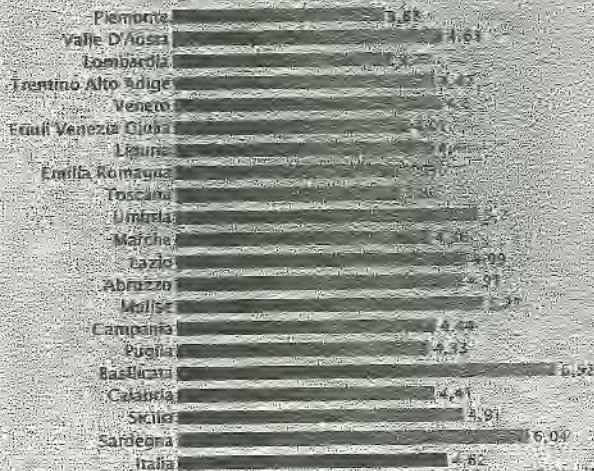
Endometriosi: una descrizione del fenomeno

Ricoveri per endometriosi per tipo di istituto
(valori % su 10.000 donne ricoverate)
Anno 2002



Degenze medie per endometriosi

Degenze medie dei ricoveri per endometriosi per regione (in giorni)
Anno 2002



IMAGING ECOGRAFICO ed ENDOMETRIOSI

C.Exacoustos

Introduzione

L'ecografia per la sua scarsa invasività, buona tolleranza, facile ripetizione, rapidità d'esecuzione e basso costo rappresenta in genere la primo approccio di imaging diagnostico nella paziente ginecologica. Inizialmente l'esame ecografico pelvico era eseguito solo per via transaddominale a vescica piena, il che poneva grossi limiti nella valutazione degli annessi soprattutto nelle donne in postmenopausa, nelle quali l'obesità, il meteorismo intestinale, la difficoltà di riempimento vescicale, l'incontinenza urinaria, il prolasso, l'involutione fisiologica degli organi genitali crea notevoli limitazioni all'esecuzione dell'esame. Con l'avvento dell'ultrasonografia transvaginale tali limiti sono stati superati. L'uso di sonde ad alta frequenza con immagini ad elevata definizione permette una migliore valutazione del volume, dei margini della morfologia e del contenuto delle tumefazioni, oltre il rapporto di queste con gli organi vicini.

L'ecografia è ormai largamente usata per la diagnosi dell'endometrioma ovarico con un'accuratezza diagnostica piuttosto elevata, specialmente se si associa (Mais 1993, Patel 1999, Guerriero 1996 Exacoustos 2003) all'esame con scala dei grigi anche il color o Power Doppler (Kurjak 1993, Kurjak 1994, Guerriero 1998). Purtroppo invece la diagnosi ecografica prechirurgica di endometriosi non ovarica presenta un'accuratezza diagnostica minore (Eskenazi 2001) e sicuramente all'esame ecografico, se non eseguito da operatori esperti, può sfuggire l'endometriosi aderenziale e profonda.

D'altra parte però è anche vero che la maggior parte di pazienti con endometrioma presenta altre localizzazioni pelviche (Redwine 1999) che vengono diagnosticate in genere durante l'intervento chirurgico, cogliendo spesso impreparato il chirurgo ad interventi più ampi. Molte pazienti ricevono spesso per tale motivo un trattamento chirurgico non adeguato, limitato solo all'asportazione dell'endometrioma ovarico, con adesiolisi solo parziali ed endometriosi profonda lasciata in situ.

Inoltre con l'avvento della laparoscopia che permette ormai un'asportazione più accurata dell'endometrioma ovarico rispetto alla laparotomia (Nezhat 1995, Martin 1991 Canis 1995), la chirurgia dell'endometriosi si è ancora più raffinata. Ma per l'asportazione in laparoscopia di noduli di endometriosi profonda o di aderenze l'operatore deve essere più che esperto (Redine 1992, Chapron 2004, Verzellini 2004) e questo è un grande limite nel trattamento dell'endometriosi pelvica: pochi operatori esperti, diagnosi prechirurgica difficile ed inaccurata,

ne consegue che la paziente spesso sotto-trattata nel primo intervento, ne riceve un secondo o un terzo prima di arrivare in mani esperte, sia per la diagnosi che per la terapia.

Da tutto ciò emerge quanto sia importante una diagnosi accurata e un mapping della localizzazione della malattia a livello pelvico, da poter indirizzare i casi più gravi a centri di chirurgia e trattamento specializzati. Pertanto operatori per un adeguata diagnosi dovrebbero essere presenti diffusamente per poter selezionare le pazienti ed inviare i casi più gravi a centri d'eccellenza. Quindi l'importanza di formare tanti operatori per la diagnosi, di istituire centri superspecialistici ed infine di educare i chirurghi a riconoscere i propri limiti e non cimentarsi in interventi difficili senza esperienza.

Il primo approccio per una diagnostica di imaging dell'endometriosi (per i motivi già citati scarsa invasività e bassi costi) è ecografico senza dimenticare però altre tecniche diagnostiche (risonanza magnetica, cistoscopia, colonscopia, etc) fondamentali per tale malattia, saranno utili come secondo approccio, prima di arrivare al tavolo operatorio e per scegliere la terapia più adeguata per la paziente. Non bisogna inoltre dimenticare che l'esame ecografico è un utile test nel follow up delle pazienti con endometriosi pelvica per monitorizzare gli esiti post chirurgici e della terapia medica.

Criteri ecografici per la diagnosi di endometriosi pelvica

Endometriosi ovarica

La cisti endometriosica dell'ovaio (endometrioma) presenta ecograficamente in genere un aspetto tipico, facilmente riconoscibile, che rende la diagnosi ovviamente associata alla sintomatologia, molto facile. Altre volte invece l'aspetto estremamente bizzarro di tali formazioni cistiche non permette una diagnosi semplice ed immediata e necessita l'aiuto di altre tecniche come lo studio della vascolarizzazione con Color e power Doppler o la valutazione della mobilità dell'ovaio. Infatti, la vascolarizzazione della cisti endometriosica è in genere scarsa a livello pericistico o nei setti (Kurjak 1994, Gueriero 1996,1998) e assente a livello centrale specialmente in presenza di tessuto iperecogeno. Infatti, è proprio la presenza di zone più iperecogene interne alla formazione cistica che pone i maggiori problemi di diagnostica differenziale specialmente con le cisti dermoidi ed alcuni tipi di tumori maligni (sterosi e borderline). Le aree interne iperecogene, apparentemente solide nell'endometrioma sono spesso coaguli organizzati, non mobili rispetto al coagulo di una formazione cistica emorragica di recente formazione e ovviamente non vascolarizzato.

Per quanto riguarda lo studio della vascolarizzazione, di recente sono stati effettuati molti studi sull'utilizzo del Color Doppler nelle cisti ovariche, ma i risultati del Color Doppler associato alla malignità ovarica sono discordanti. Nei tumori maligni sono state descritte caratteristiche di aumentata angiogenesi, ma è stato visto che tali risultati si sovrappongono in parte con quelli ottenuti valutando il Color Doppler nelle masse borderline e benigne e ciò ci ha portato a considerare il Doppler un parametro meno valido, rispetto agli anni precedenti.

L'analisi color Doppler flussimetrica delle cisti endometriosche può essere utile nella diagnosi differenziale con altre tipi di formazioni annessiali, specialmente in quei casi dove l'endometrioma non presenta un ecopattern tipico. Guerriero ha suggerito una classificazione in cui l'endometrioma presenta scarsa vascolarizzazione capsulare e non vascolarizzazione a livello interno specialmente quando si visualizzano papille interne. Tale caratteristiche color Doppler saranno utili nella diagnosi differenziale con corpi lutei endoemoragici, tumori maligni e borderline.

Pertanto l'endometrioma presenta sulla base di una classificazione fondamentale tre diversi pattern sonografici.

- 1) formazione cistica rotondeggiante con pareti interne regolari e contenuto ipoecogeno omogeneo a 'vetro smerigliato' (cisti a contenuto fluido-denso omogeneo) con scarsa vascolarizzazione pericistica e assenza di vasi centralmente
 - a) senza setti
 - b) con setti scarsamente vascolarizzati
- 2) cisti fluido densa omogenea con area iperecogena interna non vascolarizzata
- 3) cisti fluido densa trabecolata con scarsa vascolarizzazione pericistica

Sulla base di questi criteri diagnostici e ovviamente sulla valutazione soggettiva legata all'esperienza dell'operatore (pattern recognition) l'accuratezza diagnostica riportata in letteratura per la cisti endometriosica è molto elevata e varia dal 89 al 95% (Guerriero 1998, Valentin 1999, Exacoustos 2003)

Endometriosi aderenziale

La valutazione ecografica invece dell'endometriosi non ovarica sembrava fino a poco tempo fa non attendibile. In confronto con l'esame clinico, e la visita bimanuale presentava un'accuratezza diagnostica molto ridotta. Questo sicuramente era dovuto in parte alle tecniche usate (ecografia transaddominale, in parte ad apparecchi ecografici non digitalizzati, ed infine ad una mancanza di esperienza e di conoscenza della malattia da parte dell'operatore. Infatti prima di affermare

che è impossibile vedere ecograficamente bisogna sapere che cosa si deve andare a vedere ed ovviamente cercare poi l'approccio ecografico adatto per la valutazione e visualizzazione della patologia.

Per quel che riguarda le aderenze e la sindrome aderenziale pelvica indotta dalla patologia endometriosica sicuramente con l'esame bimanuale si apprezza la fissità degli organi pelvici in modo particolare delle ovaie in presenza di endometriomi o dell'utero. Ma se la palpazione alla cieca ci può fare porre diagnosi di aderenze endopelviche in 50-70% dei casi, ancora meglio potremo ottenere con una palpazione sotto guida ecografica. Valutando la mobilità dei vari organi tra loro, lo slittamento delle superfici degli organi tra loro (sliding sign) o al contrario la fissità tra utero ed ovaie, tra le pareti uterine ed il peritoneo posteriore ed anteriore, si possono diagnosticare e mappare meglio le aderenze. Inoltre in presenza di fluido endoperitoneale, anche in scarsa quantità, si possono visualizzare sottili setti aderenziali che alla palpazione risultano fluttuanti con un tipico effetto chiamato 'a vela'.

Per ottenere una valutazione delle aderenze e dell'estensione della malattia endometriosica abbiamo effettuato uno studio (Exacoustos 2003) attribuendo ad ogni paziente una stadiazione ecografica prechirurgica sulla base del diametro della formazione cistica, della posizione e mobilità dell'annessio rispetto al corpo uterino ed i tessuti circostanti:

1. Endometriosi lieve (stadio 2) : cisti endometriosica annessiale di diametro ≤ 3 cm , uni o bilaterale, annessi in sede normale e mobili rispetto al corpo uterino ed i tessuti circostanti.
2. Endometriosi moderata (stadio 3) : cisti endometriosica annessiale di diametro > 3 cm , uni o bilaterale, annessi in sede normale e mobili rispetto al corpo uterino ed i tessuti circostanti.
3. Endometriosi severa (stadio 4): cisti endometriosica annessiale di diametro > 3 cm, uni o bilaterale, annessi dislocati e adesi al corpo uterino e/o ai tessuti circostanti.

Confrontando questa stadiazione ecografica prechirurgica con quella effettuata alla laparoscopia ottenevamo una sensibilità del 100% e del 90 % per lo stadio lieve e moderato, rispettivamente, mentre per la stadio severo la sensibilità era del 76%. Questo probabilmente è dovuto alla difficoltà di visualizzare aderenze intestinali ed in secondo luogo dal fatto che questa classificazione non considerava la valutazione anche della presenza di endometriosi profonda. Inoltre bisogna sempre ricordare che la sindrome aderenziale endometriosica può essere presente anche senza endometriomi, deve essere sospettata e valutata ecograficamente sempre e specialmente in caso di dolore pelvico anche con ovaie del tutto normali.

Con l'approccio transvaginale quindi è possibile valutare con buona accuratezza sia l'endometrioma che l'estensione della malattia anticipando al chirurgo le possibili difficoltà del trattamento e tale risultato potrebbe anche suggerire diverso management della paziente.

Endometriosi profonda

La diagnostica dell'endometriosi profonda è attualmente la più problematica, in quanto più difficile, spesso non accurata e con notevoli ripercussioni sul management della paziente. Come già detto un'endometriosi profonda non diagnosticata implica una sottostadiazione della malattia, un non adeguato trattamento chirurgico al primo intervento, interventi chirurgici ripetuti, fallimento della terapia medica, progressione di malattia e una qualità di vita notevolmente alterata. Se la diagnosi è importante, ancora più importante è la conoscenza della malattia da parte del medico esaminatore per poter ricercare durante l'esame tutti i segni ecografici di endometriosi profonda.

La definizione di endometriosi profonda, specialmente quella posteriore presenta inoltre punti di confusione, vi sono diverse classificazioni (Koninckx 1992, Adamayan 1993, Martin 2001, Cahpron 2003 Vercellini 2004), vi sono diversi approcci diagnostici ed infine pochi esperti che conoscendo bene il problema sono in grado di trattarlo adeguatamente sia chirurgicamente che con terapia medica. Chapron in un suo recente studio (2004) suggerisce per la valutazione della paziente con sospetta endometriosi profonda tre punti importanti primo un colloquio con la ricerca dei sintomi poi la visita con esame bimanuale ed infine l'imaging.

Per quel che riguarda la diagnosi prechirurgica l'imaging ecografico è sicuramente una parte importante della valutazione della paziente. Essendo la localizzazione dell'endometriosi varia, diversi devono essere gli approcci e le tecniche ecografiche. Per noduli endometrioidici vaginali e del setto retto vaginale l'esame con accuratezza migliore è l'ecografia transrettale in grado di valutare anche l'infiltrazione della parete rettale (Fedele 1996,2004, Bazot 2004, Delpy 2005). Per noduli invece dei legamenti utero-sacrali, del Douglas, della giunzione retto sigmoidea e della vescica l'esame con sonda endovaginale o la risonanza magnetica hanno una buona accuratezza (Bazot 2004 2005). Recentemente è stata proposta anche l'associazione ecografia transvaginale o transrettale con sonda settoriale e vaginosonografia (Dessole 2004 Exacoustos 2005). Tale metodica consiste nel dilatare il canale vaginale con soluzione fisiologica sterile in modo d'avere una finestra anecogena che permette di valutare meglio le pareti vaginali, il fornice posteriore ed il setto retto vaginale. Il nodulo endometrioidico appare ecograficamente come una formazione ipoecogena a contorni irregolari e margini stellati, scarsamente vascolarizzato, la localizzazione come dicevamo è varia e spesso non è una lesione isolata ma multifocale. La localizzazione più comune è nei legamenti utero-sacrali e nel Douglas da qui il nodulo si estende nel setto retto vaginale o nel fornice vaginale posteriore o infila la parete retto sigmoidea. Per

questa caratteristica di multifocalità è importante non solo visualizzare il nodulo ma ottenere un preciso mapping prechirurgico delle lesioni. Si potrà pertanto associare al primo approccio ecografico transvaginale o transrettale anche una risonanza magnetica, una cistoscopia o rettoscopia per poter dare al chirurgo ma anche alla paziente tutte le informazioni necessarie.

Adenomiosi

Adenomiosi è una patologia piuttosto comune, causata dalla crescita di ghiandole endometriali nel tessuto miometriale. La frequenza di tale malattia oscilla nei vari studi dal 5% e 70% (Azziz, 1989). Quest'ampia variabilità nelle percentuali di frequenza è in gran parte dovuta dai criteri usati per la diagnosi, dall'età della popolazione studiata e dalla ricerca dell'adenomiosi nei preparati istologici (Bromley, 2000).

I sintomi associati all' adenomiosi sono piuttosto comuni ed aspecifici come menometrorragie e dismenorrea. La diagnosi pre-chirurgica e pre-istologica è difficile con qualsiasi metodo diagnostico, ma sembra che attualmente il migliore sia la risonanza magnetica (RMN) (Bazot 2004,2005). Purtroppo però la maggior parte delle pazienti con questi sintomi aspecifici eseguono inizialmente un esame ecografico ed è impensabile per gli elevati costi e per l'invasività di poter effettuare RMN a tutte le pazienti. Da qui la necessità di individuare anche ecograficamente dei segni e caratteristiche uterine per la diagnosi o almeno il sospetto di adenomiosi

All'esame ecografico adenomiosi si può sospettare in presenza pareti uterine ispessite, utero aumentato di volume senza segni di un fibroma con capsula ben definita. (Brosens, 1995). Usando solo questo criterio l'ecografia transvaginale mostra una buona sensibilità (86%) ma una bassa specificità (50%). Vi sono poi altri segni ecografici di adenomiosi che un occhio un po' più esperto può cogliere :

Segni ecografici di adenomiosi (Bromley, 2000, Bazot 2002)

1. Fondo uterino aumentato di volume
2. Piccole aree cistiche diffuse nel miometrio
3. Miometrio con ecostruttura irregolare e disomogenea
4. Asimmetria delle pareti uterine
5. Piccole striature iperecogene nel miometrio
6. Morfologia uterina globosa
7. Echi endometriali irregolari con bordi irregolari e giunzione endometrio-miometrio sfumata

La presenza pertanto di questo tessuto ghiandolare nel miometrio appare quindi con questi segni ben diagnosticabile con una accuratezza diagnostica che varia dal 85 al 95% (Bromley 2000, Bazot 2004, 2005). Avvolte queste zone di ectopia ghiandolare causano invece emorragie focali interne che si visualizzano come aree anecogene, fluide o fluido dense, nel tessuto miometriale, in questo caso la diagnosi è piuttosto semplice. L'esame Power Doppler mostra in genere scarsa vascolarizzazione dei focolai di adenomiosi e può essere utile per porre diagnosi differenziale con fibromi, fibrosi o varici uterine.

Ecografia nel follow up delle pazienti con endometriosi

L'esame ecografico inoltre si è dimostrato utile nel follow-up postoperatorio o della terapia medica sia per la valutazione delle aderenze, delle recidive che del tessuto ovarico residuo.

Alcuni autori segnalano che l'asportazione dell'endometrioma riduce la riserva ovarica (Loh 1999, Tinkanen 2000) Altri studi invece non evidenziano una riduzione della funzionalità ovarica espressa come risposta alla stimolo con gonadotropine (Canis 2001, Donnez 2001 Wu 2003). In realtà vi sono pochi studi che veramente su base istologica analizzano il tessuto ovarico dopo asportazione dell'endometrioma. Si è visto che mentre in caso di asportazione di cisti dermoide l'ovaio ritorna al suo volume originario mantenendo tutto il tessuto funzionale, lo stesso sembra non avviene nel caso in cui la cisti sia di natura endometriosica (Muzii 2002, Maneschi 1993). Indubbiamente l'asportazione mediante stripping della cisti endometriosica rimuove anche del tessuto ovarico anche se il tessuto rimosso pare presentare una scarsa funzionalità (Hachisuga 2004, Muzii 2002, Maneschi 1993)

Recentemente abbiamo condotto uno studio ecografico (Exacoustos 2004) in pazienti dopo chirurgia laparoscopica per la rimozione di endometriomi confrontandole con un gruppo controllo che veniva sottoposto alla rimozione di cisti dermoidi. E' stata riportata una riduzione del volume ovarico statisticamente significativa nel gruppo delle cisti endometriosiche ma non in quello dei dermoidi. Abbiamo anche riscontrato un inferiore volume dell'ovaio residuo in casi di endometrioma rispetto al dermoide. La tecnica dello "stripping" dell'endometrioma, ma non della cisti dermoide, determina una significativa riduzione del volume residuo ovarico. Tale perdita è probabilmente dovuta alla differenza tra la capsula cistica del dermoide e la pseudocapsula endometriosica ed alle difficoltà di reperimento e sviluppo di un adeguato piano di clivaggio (Hachisuga 2004, Ho 2002, Garcia Velasco 2004). Tale perdita di tessuto ovarico funzionale può essere clinicamente importante in pazienti affette da infertilità o in pazienti in

premenopausa, per tale motivo questi aspetti dovrebbero essere discussi con la paziente e far parte integrante del consenso informato alla chirurgia.

Altro importante valutazione ecografica nel follow up delle paziente risulta la diagnosi delle recidive sia di endometriomi che di malattia pelvica. La definizione della recidiva di malattia è diversa in nei vari studi, ne risultano pertanto anche percentuali di comparsa diverse che variano dal 7 al 30% (Fayez 1991, Saleh 1999, Busacca 1999, Ecacoustos 2004) Si può valutare come recidiva di malattia solo il sintomo, solo la necessità di un secondo intervento o la rilevazione ecografica. Indubbiamente la valutazione ecografica risulta più accurata rispetto alla sola valutazione del sintomo; ma è anche vero che la recidiva asintomatica non è sicuramente così importante come quella sintomatica. Quale siano i criteri diagnostici oltre la sintomatologia a portare ad un secondo intervento chirurgico o all'opzione per una terapia medica sono ancora del tutto da chiarire. Il diametro della cisti endometriosa non sembra determinate anche se importante (Saleh 1999, Busacca 1999), ma sicuramente la progressione della malattia e la presenza di noduli profondi possono essere fattori che influiscono sulla decisione di un reintervento chirurgico.

Conclusioni

L'esame ecografico è ad oggi dopo la visita (ed avvolta anche prima) il primo approccio alla paziente con dolore pelvico, infertilità ed endometriosi. Ovviamente più quest'esame sarà effettuato bene, migliore sarà l'accuratezza diagnostica e di conseguenza si otterrà un management della paziente adeguato e mirato. Mentre per la chirurgia ed il trattamento, le pazienti adeguatamente selezionate, si potranno inviare in centri superspecialistici, questo non vale per la diagnosi, che deve essere più accurata possibile sempre e non solo nei centri d'eccellenza, dove è ovvio che la diagnostica integrata sarà, e lo è già, ad altissimo livello.

Quel che manca a molti medici ginecologi ecografisti è la conoscenza diffusa della malattia e delle varie tecniche ecografiche disponibili. Pur essendo l'endometriosi una patologia così diffusa la maggior parte dei medici la identifica con una semplice cisti ovarica e questo porta ad una diagnostica semplice di approssimazione che a caduta causa un trattamento limitato. Un primo passo penso sia proprio quello di formare molti medici in grado di effettuare una diagnostica accurata ed in secondo luogo creare più centri specialistici di trattamento evitando, come per l'oncologia, che vengano effettuati interventi chirurgici non adeguati da chirurghi non esperti credendo di operare una semplice cisti ovarica.

Bibliografia

- Adamayan I.V. Additional international perspectives In Gynecologic and Obstetrics Surgery. Edited by DH Nichols. St. Louis Mosby 1993, pp 58-924-8
- Azziz R. Adenomyosis : current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16:221-35
- Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, Buy JN. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology*. 2004; 232:379-89.
- Bazot M, Darai E, Rouger J, Detechev R, Cortez A, Uzan S. Limitations of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis, histopathological correlation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 605-11
- Bazot M, Darai E. Sonography and MR imaging for the assessment of deep pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*, 2005;12:178-85.
- Bazot M, Thomassin I, Hourani R, Cortez A, Darai E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 ;24:180-5.
- Bromley B, Shipp TD, Benacerraf B. Adenomyosis: sonographic findings and diagnostic accuracy. *J Ultrasound Med*. 2000;19:529-34.
- Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG, Paraschos T, Winston RM. Endovaginal ultrasonography in the diagnosis of adenomyosis uteri: identifying the predictive characteristics. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 471-4
- Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999;80:519-23.
- Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod*. 2001;16(12):2583-6
- Canis M., Bruhat M.A., Pouly J.L., Cooper M.J.W., Wattiez A., Manhes H. Technique for ablation and excision of endometriosis In : *Endometriosis Advanced management and surgical technique*, Editors Nezhat CR., Berger G.S., Nezhat F.R., Buttram V.C., Nezhat C.H. Springer -Verlag New York, Inc., 85,1995
- Chapron C, Barakat H, Fritel X, Dubuisson JB, Breart G, Fauconnier A. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. *Hum Reprod*. 2005;20:507-13.
- Chapron C, Chopin N, Borghese B, Malartic C, Decuypere F, Foulot H. Surgical management of deeply infiltrating endometriosis: an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:326-37.
- Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, et al: Anatomic distribution of deeply infiltrating endometriosis: Surgical implications of and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003, 18:157-61.
- Delpy R, Barthet M, Gasmi M, Berdah S, Shojai R, Desjeux A, Boubli L, Grimaud JC. Value of endorectal ultrasonography for diagnosing rectovaginal septal endometriosis infiltrating the rectum. *Endoscopy*. 2005;37:357-61.
- Dessole S, Farina M, Rubattu G, Cosmi E, Ambrosini G, Nardelli GB, Sonovaginography is a new technique for assessing rectovaginal endometriosis *Fertil Steril*,2003; 79:10023-7.

- Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril*. 2001; 76(4):662-5
- Eskenazi B., Warner M., Bonsignore L., Olive D., Samuels S., Vercellini P. Validation study of non surgical diagnosis of endometriosis *Fertil Steril*. 2001, 76:929-33.
- Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Szaboics B, De Vivo B, Marconi D, et al. Laparoscopic removal of endometriomas: Sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:68-72
- Exacoustos C, Zupi E, Carusotti C, Rinaldo D, Marconi D, Lanzi G, Arduini D. Staging of pelvic endometriosis: role of sonographic appearance in determining extension of disease and modulating surgical approach. *J Am Assoc. Gynecol Laparosc* 2003;10(3): 378-82
- Fayez JA, Vogel MF. Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy. *Obstet Gynecol*. 1991;78:660-5.
- Fedele L, Bianchi S, Portuese A, et al: Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *ObstetGynecol* 1996, 91:444-8.
- Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Raffaelli R, Berlanda N. Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1539-42.
- Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zuniga V, Giles J, Arici A, Pellicer A. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes : a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004;81:1194-7.
- Guerriero S., Ajossa S., Mais V., Risalvato A., Lai M.P., Melis G.B.: The diagnosis of endometriomas using color Doppler energy imaging. *Human Reprod* 1998;13, 1691.
- Guerriero S., Ajossa S., Paoletti A.M., Mais V., Angiolucci M., Melis G.B. Tumor markers and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma. *Obstet Gynecol*, 88,403, 1996.
- Guerriero S., Mais V., Ajossa S., Paoletti A.M., Angiolucci M., Melis G.B. Transvaginal ultrasound combined with Ca-125 plasma level in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril*, 65,293,1996.
- Hachisuga T, Kawarabayashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Hum Reprod*. 2002;17(2):432-5.
- Ho HY, Lee RK, Hwu YM, Lin MH, Su JT, Tsai YC. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation *J Assist Reprod Genet* 2002;19(11):507-11
- Koninckx PR, Martin DC: Deep endometriosis: A consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril* 1992, 58:924-8.
- Kurjak A, Kupesic S : Scoring system for prediction of ovarian endometriosis based on transvaginal color pulsed Doppler sonography. *Fertility and Sterility* 62, 81,1994
- Loh FH, Tan AT, Kumar J, Ng SC. Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril* 1999;72:316-21.
- Mais V., Guerriero S., Ajossa S., Angiolucci M., Paoletti A.M., Melis G.B.: The efficiency of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril*. 60, 776 1993.
- Maneschi F, Marasa L, Incandela S, Mazzaresse M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 388-93

- Marconi G, Vilela M, Quintana R, Sueldo C. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas does not affect the ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril*. 2002;78(4):876-8.
- Martín D.C. Laparoscopic treatment of ovarian endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 34, 452, 1991
- Martín DC, Batt RE: Retrocervical, rectovaginal pouch and rectovaginal septum endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001, 8:12-7.
- Muzii L, Bianchi A, Crocè C, Mancì N, Benedetti Panici P. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure?. *Fertil Steril* 2002, 77: 609-14
- Nezhat CR, Nezhat FR, Luciano AA, Siegler AM, Metzger DA, Nezhat CH. Ovarian cysts. In: *Operative gynecologic laparoscopy. Principles and techniques*. ed. McGRAW-HILL, INC Health Professions Divisions.; 149, 1995
- Nezhat CR., Nezhat F.R., Nezhat C.H. Admon D. Treatment of ovarian endometriosis. In : *Endometriosis Advanced management and surgical technique*. Editors Nezhat CR., Berger G.S., Nezhat F.R., Buttram V.C., Nezhat C.H. Springer -Verlag New York, Inc., 95, 1995
- Patel M.D., Feldstein V.A., Chen D.C., Lipson S.D., Filly R.A. Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology* 210,739,1999.
- Redwine D.B. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease *Fertil Steril* 72, 310, 1999
- Redwine DB: Laparoscopic en bloc resection for treatment of the obliterated cul-de-sac in endometriosis. *J Reprod Med* 37:695-698, 1992
- Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas after excision and by fenestration. *Fertil Steril* 1999;72:322-4.
- Tinkanen H , Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 119-122
- Valentin L. : Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging : the contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14,338, 1999
- Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, Gattai U, Daguati R, Crosignani PG. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004 ;11:153-61. Review.
- Wu MH, Tsai SJ, Pan HA, Hsiao KY, Chang FM. Three-dimensional power Doppler imaging of ovarian stromal blood flow in women with endometriosis undergoing in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 21:480-5.

Dr Caterina Exacoustos

Dipartimento di Chirurgia, Unità di Ostetricia e Ginecologia

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Ospedale Generale S. Giovanni Calibita 'Fatebenefratelli',

Isola Tiberina 2

00186 Roma - Italy

TEL: +39 06 6837416 - 39 335 8303967 FAX: +39 06 3315514

E-mail : caterinaexacoustos@tiscali.it

INQUADRAMENTO ANATOMO-PATOLOGICO DELL'ENDOMETRIOSI IN TUTTE LE SUE ESPRESSIONI

Ezio Fulcheri

1. INTRODUZIONE

Si definisce come *endometriosi* la presenza di ghiandole e stroma endometriali al di fuori dell'utero. L'endometriosi si distingue dall'*adenomiosi*, caratterizzata invece dalla presenza di endometrio (stroma citogeno e ghiandole) nel contesto della parete uterina in seguito all'invaginazione di endometrio basale nel miometrio.

Oltre l'endometriosi devono essere ricordati altri tipi di proliferazione eterotopica di tessuti di derivazione mulleriana: l'*endocervicosi* e l'*endosalpingiosi*. E' in fatti noto che dai dotti di Muller, nel corso dell'organogenesi, derivino le tube, e per fusione dei dotti sulla linea mediana, il corpo uterino, il canale cervicale e la esocervice con parte del terzo superiore della vagina; l'originario epitelio mulleriano, cubico cilindrico, si differenzia sostanzialmente in quattro tipi di epitelio assai differenti tra di loro: l'epitelio cilindrico ciliato, l'epitelio delle ghiandole endometriali, l'epitelio cilindrico mucosecerno delle cripte endocervicali e l'epitelio piatto originale della esocervice.

L'*endocervicosi* è costituita da strutture ghiandolari che ricalcano, per forma e struttura, le cripte endocervicali. Analogamente alla mucosa endocervicale di superficie o criptica, le ghiandole sono costituite da epitelii cilindrici mucosecernenti eutipici. I focolai sono spesso profondi possono essere modificati e parzialmente destrutturati da laghi di muco che può anche innestare una reazione infiammatoria. Queste lesioni vanno accuratamente differenziate da un focolaio di adenocarcinoma mucinoso ben differenziato.

L'*endosalpingiosi* è invece costituita da strutture tubulari o da grappoli di formazioni cistiche (anche di grosse dimensioni, sino a 4 cm nella forma florida) che, analogamente alla mucosa tubarica, sono costituite da epitelii cilindrici ciliati eutipici. L'epitelio cilindrico appoggia su uno strato di connettivo denso e come ovvio manca lo stroma citogeno di accompagnamento; costante invece un modesto infiltrato linfoplasmacellulare di accompagnamento.

Nonostante la frequenza relativamente elevata l'endometriosi è a tutt'oggi una malattia ancora oscura, in particolare per quanto concerne la patogenesi, ed ancor più l'istogenesi. I fattori che controllano l'insorgenza, crescita, invasione ed evoluzione dei focolai sono stati negli ultimi anni oggetto di numerose pubblicazioni scientifiche. Tali lavori mostrano come i meccanismi patogenetici e l'evoluzione clinica dell'endometriosi siano molteplici e probabilmente coinvolgano l'endometrio, il peritoneo, il sistema mulleriano secondario, le tappe dell'organogenesi dell'apparato genitale femminile ed i numerosi sistemi di regolazione di differenziazione, di crescita e morte cellulare.

1.1 CARATTERISTICHE CLINICO-EPIDEMIOLOGICHE

La maggioranza delle donne con endometriosi sono in età riproduttiva con un picco di incidenza intorno alla seconda-terza decade. Raramente tale patologia si osserva nella post-menopausa, per lo più associata a terapia ormonale sostitutiva, ed in ragazze prepuberi, le quali non presentano concentrazioni ormonali circolanti sufficienti per stimolare la crescita endometriale. Appare dunque chiaro che l'endometriosi sia sottoposta ad influenza ormonale e che risponda, in modo analogo all'endometrio ortotopico, alle concentrazioni degli ormoni sessuali femminili [Di Zerega et al., 1980]. Infine, fattori genetici, più probabilmente poligenici e multifattoriali, giocano un ruolo importante nell'eziologia della malattia. Infatti, il rischio di sviluppare endometriosi se una parente di primo grado ne è affetta è di circa il 7%, rispetto all'1% di rischio della popolazione normale [Simpson et al., 2003]; le pazienti hanno inoltre maggiore probabilità di sviluppare una malattia clinicamente aggressiva, rispetto alla popolazione normale [Moen et al., 1993].

La localizzazione ovarica sia in forma cistica che a focolai, è associata frequentemente ad infertilità.

1.2 CARATTERISTICHE TOPOGRAFICHE E MORFOLOGICHE GENERALI

La distribuzione delle lesioni, basata su una serie clinica molto estesa [Shaw, 1993], individua i legamenti uterosacrali e le ovaie come le due sedi più frequentemente colpite (60%). La maggior parte delle pazienti presentano un coinvolgimento a sedi multiple. Nel 5% le lesioni coinvolgono l'intestino; la sede con maggiore incidenza è rappresentata dal retto-sigma e quindi, con frequenza decrescente, il colon prossimale, il piccolo intestino, l'appendice ed il cieco [Yantiss et al., 2001].

Altre sedi sono rappresentate dall'appendice ciecale, dalla vescica, dalla vagina o dalla vulva e dal setto retto vaginale.

Occorre ricordare che focolai endometriotici possono essere reperiti anche molto lontano dalle sedi predette. Come esempio citiamo il caso da noi descritto di endometriosi endorachidea [Carta et al., 1992].

Le lesioni endometriotiche possono essere superficiali (peritoneali) o profonde (setti rettovaginali, intestino, vescica). Queste ultime lesioni sono più frequentemente presenti in forme di malattia aggressive ed invalidanti per la paziente e costituiscono la vera malattia endometriotica [Koninckx et al., 1994; Vercellini et al., 1992].

In laparoscopia, l'endometriosi assume aspetti diversi in base alla sede ed all'evoluzione della lesione. Infatti, lesioni cistiche di dimensioni cospicue si osservano esclusivamente nell'ovaio, mentre in fase proliferativa in sede peritoneali le lesioni sono prevalentemente piccole, disseminate e non cistiche. Noduli o masse polipoidi endocistiche si osservano in sedi profonde, anche a carico di visceri cavi, mentre aderenze, retrazioni e restringimenti si accompagnano frequentemente alle lesioni localizzate nel tratto intestinale.

Nelle forme peritoneali superficiali s'individuano, sia laparoscopicamente sia durante l'ispezione macroscopica, diverse fasi evolutive [Jansen et al., 1986]. Le lesioni rosse sono considerate forme precoci, attive, che con il tempo evolvono in lesioni brune, tardive, meno attive. Infine, le lesioni bianche sono forme spente, caratterizzate da fibrosi e cicatrizzazione. Occorre qui ricordare che il termine evolutivo riferito ai focolai di endometriosi non si riferisce ad aspetti di iperplasia o trasformazione in senso neoplastico delle componenti epiteliali o stromali quanto piuttosto ai vari momenti di risposta funzionale delle isole di endometrio eterotopico e dei fenomeni reattivi che si instaurano nei tessuti adiacenti. Parimenti occorre sottolineare che i termini d'uso comune quali "infiltrazione" o "invasione" devono sempre essere riferiti ad atteggiamenti di crescita ed espansione ei focolai ed assolutamente non venir confusi con termini propri dell'oncologia e della proliferazione neoplastica in particolare.

Le cisti endometrioidiche ovariche hanno anch'esse quadri evolutivi diversi, si distinguono, infatti, forme floride, forme spente e cisti a "guscio d'uovo", vere e proprie pseudocisti costituite da una parete fibro-ialina e completamente prive di rivestimento epiteliale, di ghiandole o stroma.

1.3 CLASSIFICAZIONE CLINICA DELL'ENDOMETRIOSI

Nel 1979, con successive revisioni nel 1985 e nel 1996, l'American Fertility Society (poi diventata American Society for Reproductive Medicine) pubblicò una classificazione clinica dell'endometriosi che si proponeva di graduare l'endometriosi e di correlarla alla probabilità di gravidanza dopo terapia [The American Fertility Society, 1979 e 1985]. La classificazione si basa sull'estensione delle lesioni endometrioidiche e delle aderenze e, con un sistema a punti, permette la stratificazione dell'endometriosi in minima, lieve, moderata e grave. Revisionata nel 1996, tale classificazione non è risultata efficace per predire la probabilità di gravidanze future né l'entità del dolore [American Society for Reproductive Medicine, 1996] ma rimane comunque un valido metodo per documentare sede ed estensione delle lesioni. Tale classificazione tuttavia si basa unicamente su evidenze laparoscopiche e non prende in considerazione le possibili differenze biologiche o patogenetiche delle diverse lesioni, ed in particolare, la distinzione in tre forme: superficiali, profonde ed ovariche [Donnez et al., 1996; Nisolle et al., 1997].

1.4 DIAGNOSTICA ANATOMO - PATOLOGICA DELL'ENDOMETRIOSI

Microscopicamente l'endometriosi è caratterizzata da epitelio di superficie endometriale e ghiandole circondate da stroma citogeno.

L'epitelio di superficie è di tipo cilindrico monostratificato e chiaramente distinto dallo stroma anche se privo di una membrana basale; le cellule sono colonnari con nuclei allungati e orientati lungo l'asse maggiore della cellula, il citoplasma è eosinofilo e cilia sono talora presenti.

Le ghiandole sono del tutto analoghe a quelle dell'endometrio sebbene siano più corte e distribuite irregolarmente; immunofenotipicamente l'epitelio è anch'esso positivo alla Vimentina ed alla citocheratina CK 7.

Lo stroma citogeno è costituito da elementi di piccola taglia, monomorfi e talora, anch'essi in analogia con lo stroma citogeno endometriale, possono presentarsi distanziati per edema intercellulare assumendo una accennata forma stellata o fusi in metaplasia fibroblastica; immunofenotipicamente sono CD 10 positive [McCluggage et al., 2001]. Talora si osservano piccoli gruppi di fibre muscolari lisce interposte alla componente stromale; tali elementi sono positivi alla colorazione immunostochimica con anticorpi anti Actina muscolo liscio.

L'endometriosi può subire modificazioni cicliche come l'endometrio ortotopico ma spesso (44% - 80%) le ghiandole e lo stroma citogeno sono discordanti nei foci endometriosisici e non si osservano le fasi del ciclo mestruale appropriate; si è visto che maggiore è la fibrosi dei foci endometriosisici minore è la sensibilità al ciclo ormonale [Metzger et al., 1993]. Quando vengono esaminati foci endometriosisici diversi prelevati simultaneamente nella stessa paziente si osserva invece una frequente concordanza negli aspetti maturativi ed evolutivi degli stessi.

Le cellule stromali possono andare in contro a decidualizzazione in gravidanza o per somministrazione esogena di progestinici.

Le mestruazioni all'interno dei focolai endometriosisici determinano emorragie nello stroma ed all'interno delle ghiandole; successivamente si determina una reazione infiammatoria che consiste principalmente in una diffusa infiltrazione di istiociti. Questi ultimi, per attività emossiderofaga, si trasformano in cosiddette cellule xantogranulose e sono positive alla colorazione istochimica con il Blu di Prussia (Perls positive). Partecipa al processo, seppur in grado minore una reazione di linfociti ed altri elementi della flogosi.

Nei focolai endometriosisici si possono trovare tutti i tipi di metaplasia dell'epitelio endometriale in senso mulleriano (mucosecemente di tipo endocervicale, cilindrico ciliato di tipo tubarico , a cellule eosinofile o chiare) o dello stroma citogeno in senso fibroblastico o leiomioculare [Prefumo et al.,2002].

Nei focolai caratterizzati dalla presenza di ghiandole le ghiandole stesse presentano le tipiche modificazioni del ciclo con elementi pseudostratificati, affollati e con frequenti mitosi per la fase proliferativa, con elementi a vacuolo sub nucleare, a citoplasma ampio con all'apice tipiche estroflessioni o sfaldante con secrezione di tipo apocrino nella fase secretiva.

Nelle cisti, l'epitelio di superficie appare ampio e cubico con abbondante citoplasma eosinofilo e nuclei grandi ed atipici. Tali atipie nucleari sono da ritenersi di significato reattivo anche se a tuttora non ne è del tutto chiarito il significato; una parte di tali elementi infatti ha corredo cromosomico aneuploide.

L'epitelio di ogni focolaio endometriosisico può andare in contro a modificazioni iperplastiche con gradi di atipia cellulare di varia entità sino alla lesione francamente neoplastica intraepiteliale ed all'adenocarcinoma invasivo [Prefumo et al., 2003; Seidman 1996].

Analogamente lo stroma può diventare iperplastico ed atipico sino alla franca trasformazione sarcomatosa. Infine, seppur rari, vanno citati i carcinosarcomi (Tumori Maligni Misti Mulleriani) derivati da focolai endometriosisici.

Poiché le singole forme iperplastico-neoplastiche hanno incidenza differente a seconda della localizzazione dei focolai endometriosisici stessi, queste verranno trattate nelle parti speciali.

In pazienti in post menopausa l'epitelio endometriale di superficie e le ghiandole sono atrofiche, cisticamente dilatate e rivestite da epiteli appiattiti e

distanziati; lo stroma citogeno anch'esso partecipa ai fenomeni involutivi e diviene fibroso.

Talora una esuberante reazione istiocitaria caratterizzata da istiociti ripieni di emosiderina può portare alla scomparsa dell'epitelio e dello stroma citogeno. Ancora vanno ricordati i cosiddetti noduli pseudoxantogranulomatosi che sono costituiti da un nucleo necrotico circondato da istiociti emosiderofagi, da elementi xantogranulomatosi disposti a pseudopalizzata e da reazione fibrosa.

Per una corretta diagnosi di endometriosi sia la componente epiteliale che quella stromale devono essere riconosciuti e nei casi in cui manca la visualizzazione di entrambe le componenti la diagnosi deve essere di compatibilità della lesione con endometriosi e non di endometriosi "tout court".

2. QUADRI MACROSCOPICI E MICROSCOPICI DELL'ENDOMETRIOSI NELLE VARIE SEDI.

2.1 CISTI ENDOMETRIOSICHE OVARICHE

2.1.1 Le localizzazioni ovariche sono per lo più rappresentate da cisti (cosiddetta *cisti endometriosa o endometrioma*) di variabili dimensioni; sono bilaterali in proporzioni variabili da un terzo alla metà dei casi. Se monolaterali sono localizzate a sinistra con una prevalenza del 45-55 %; con discreta frequenza, monolaterali o bilaterali, sono associate a localizzazioni pelviche multiple o intestinali [Verzellini et al., 1998; Redwine 1999].

Le formazioni cistiche hanno un diametro medio di 15 cm ma oggi, a fronte di tecniche ecografiche e di indagini laparoscopiche sempre più raffinate, si può affermare che la dimensione media delle cisti asportate si aggira sui 7-10 cm.

Le cisti di piccole dimensioni sono spesso superficiali e proprio la loro localizzazione ha rafforzato la teoria per cui deriverebbero dalle cisti da inclusione celomatiche capaci di differenziarsi in ogni tipologia di epitelio mulleriano; proprio le cisti da inclusione celomatiche andrebbero incontro ad un processo di differenziazione in senso endometriale.

Le cisti di grosse dimensioni rimpiazzano tutto l'ovaio le cui parti residue e le strutture ilari in particolare vengono spinte ad un polo della formazione e vanno incontro ad atrofia.

Le formazioni cistiche derivano dalla distensione di una ghiandola divenuta iperplastica e funzionalmente attiva che accumula nel lume il secreto apocrino e materiale emorragico. Più ghiandole cisticamente dilatate possono, per effetto delle emorragie, rompersi e confluire in un'unica formazione in cui mantengono però alcuni sub setti; tale reperto è chiaramente identificabile all'ecografia nelle cisti di grosse dimensioni che appaiono pertanto pseudo camerate o con parti dense e corpuscolare in alcuni settori. In passato venivano dette "cisti a cioccolato" proprio per la raccolta all'interno di prodotti di degradazione delle emazie, istiociti e secreto ghiandolare di colore bruno caffeano.

Le cisti ovariche maggiori sono accompagnate sovente da cisti contigue minori, compenetra la lesione e tende a circoscriverla una reazione fibrosa densa e fibrosclerotica.

Nelle cisti di vecchia data l'epitelio tende a scomparire per sfaldamento nel lume e lo strato composto dallo stroma citogeno diviene tanto sottile da essere riconoscibile con difficoltà; per tali ragioni solo la parete fibrosa e depositi di emosiderina possono essere gli unici elementi rappresentativi e costituenti la lesione. In questi casi si tratta di cisti "spente", guscio d'uovo che richiedono una diagnostica istopatologica differenziale con altre formazioni cistiche in evoluzione fibrosa quali in particolare le cisti follicolo-luteiniche, le cisti sierose semplici complicate da emorragie.

Le complicanze sono comunemente riferite alle gravi sindromi aderenziali pelviche per diffusione delle reazioni infiammatorie alle strutture adiacenti o a fronte di piccole emorragie superficiali e, più raramente, alle rotture che tipicamente avvengono in gravidanza.

Da un punto di vista istologico occorre ricordare che il rivestimento delle cisti, analogamente a quanto avviene per l'endometrio ortotopico, è costituito da uno strato di epitelio di superficie sotteso da stroma citogeno che accoglie ghiandole endometriali variamente distribuite e variamente affollate e ramificate. L'epitelio ghiandolare, analogamente a quello endometriale tipico può andare incontro a tutte le forme di metaplasia mulleriana quali la metaplasia in cellule endocervicali mucosecerenti, in cellule ciliate di tipo tubarico, in cellule squamose, in cellule chiare, in cellule eosinofile etc. [Fukunaga et al., 1997; Masaharu et al., 1998].

Anche le modificazioni iperplastiche ricalcano i quadri dell'iperplasia endometriale uterina sì che si possono trovare focolai di iperplasia semplice e di iperplasia complessa (adenomatosa della vecchia terminologia) e variabili gradi di atipia cellulare sino alla forma francamente atipica che prelude l'insorgenza dell'adenocarcinoma [Feeley et al., 2001; Fukunaga et al., 1997]. E' stata notata una significativa tendenza all'aumento delle lesioni displastiche nelle pazienti con un'età più elevata e questo dato può essere correlato con una lunga durata della malattia. D'altro canto, in analogia con quanto avviene per l'endometrio, questo dato rafforza la teoria che l'iperplasia e l'atipia ghiandolare siano tappe intermedie obbligate per la progressione delle lesioni verso la neoplasia maligna e che tutte siano strettamente correlate con il periodo peri o post menopausale [Caduff et al., 1998].

L'adenocarcinoma endometriode dell'ovaio può infatti derivare da un preesistente cisti endometriosa con iperplasia ghiandolare atipica e può presentarsi in tutte le varianti ed i tipi (analogamente alla forma uterina) con ciò ancora una volta sottolineando l'obbligatorietà dei percorsi biologici metaplastici, iperplastici e neoplastici nei tipi di derivazione mulleriana che sono propri di tutto il tratto genitale femminile [DePriest et al., 1992; Vercellini et al., 1993].

Recentemente è stato suggerito che alterazioni dei geni onco-soppressori giochino un ruolo rilevante nello sviluppo dell'adenocarcinoma endometriode dalle cisti endometriose; In particolare sono state descritte instabilità genomiche del cromosoma 17 e due geni importanti quali P53 e c-erbB2 sono per l'appunto localizzati sul cromosoma 17 [Jiang et al., 1996; Jiang et al., 1998; Kosugi et al., 1999; Kupryjanczyk et al., 1993; Manavi et al., 1998].

2.1.2 Più rara e di quasi esclusivo riscontro istologico è l'*endometriosi superficiale*; questa viene di regola interpretata come vero impianto di endometriosi proveniente da focolai peritoneali.

Deve essere distinta dai focolai superficiali cistici che, di piccole dimensioni vengono confusi con le comuni cisti da inclusione celomatica specie quando lo stroma citogeno sia scarsamente rappresentato. La diagnosi differenziale diviene importante per la definizione della malattia che nel primo caso è pelvica e peritoneale e nel secondo caso è ovarica.

Occorre in fine ricordare che l'endometriosi superficiale può formare piccole escrescenze polipoidi o placche biancastre sottili che poco ricordano i focolai endometriosisici in quanto costituiti dalla sola reazione fibrosa agli stessi.

2.2 ENDOMETRIOSI DEI LEGAMENTI ED IN PARTICOLARE DEL LEGAMENTO UTERO-SACRALE

2.2.1 Si tratta di una disseminazione di *focolai endometriosisici* che è tipicamente associata ad una proliferazione della quota leiomuscolare patrimoniale [Fujii et al., 1981]. Tali focolai sembrano una diretta estensione dei focolai di adenomiosi della parete dell'utero. Anche lo stroma citogeno in queste localizzazioni, più che in altre sedi, può andare incontro a metaplasia in cellule leiomuscolari [Anaf et al., 2000]. Ricordiamo qui che lo stroma citogeno è derivato, come la componente epiteliale, dal dotto di Muller e che da tale primitiva differenziazione stromale deriva anche parte dello strato leiomuscolare del miometrio. Per tali ragioni non stupisce che nei focolai endometriosisici lo stroma citogeno possa mantenere le proprietà metaplastiche differenziative in cellule leiomuscolari.

2.2.2 Con le premesse sovra poste è possibile interpretare correttamente una lesione definita come *endometriosi* che viene descritta contigua ai linfonodi otturatorii. Taluni autori ritengono in fine che tale lesione costituisca una delle possibili spiegazioni alla cosiddetta *leiomiomatosi peritoneale disseminata* che per l'appunto si presenta come focolai di proliferazione leiomiomatosa eutipica lungo il decorso dei linfatici della catena otturatoria ed in generale lungo i legamenti uterini e della regione lombo sacrale [Fujii et al., 1980].

2.3 ENDOMETRIOSI CERVICALE

L'*endometriosi cervicale* veniva considerata un tempo una estensione dei focolai pelvici profondi del setto utero-vescicale, del pavimento pelvico o del cavo del Douglas.

L'endometriosi cervicale, isolata o in associazione con altre localizzazioni, è presente nel 5% delle isterectomie; costituita da singolo focolaio o da più foci di varie dimensioni, sempre intramurali, può essere associata ad endometriosi dei forni o della vagina.

Le caratteristiche istologiche sono proprie dell'endometriosi descritta per altri organi o della forma peritoneale. Importante in questa sede ricordare che per la diagnosi, più che altrove, è indispensabile il riconoscimento delle due componenti strutturali (ghiandole e stroma) e della reazione infiammatoria ed istiocitica - macrofagica di accompagnamento. Lesioni prive delle tre costituenti possono

essere confuse con residui cistici mulleriani e, più gravemente, in assenza della componente ghiandolare, con localizzazioni cervicali di un sarcoma dello stroma citogeno.

2.4 ENDOMETRIOSI VAGINALE E VULVARE

2.4.1 Una delle localizzazioni relativamente frequenti è l'*endometriosi del setto retto vaginale*. Analogamente ai focolai endometrioidici dei legamenti uterini e del legamento utero-sacrale si presenta in forma di focolai disseminati che tendono però ad affiorare sia sul versante vaginale che sul versante rettale [Kavallaris et al., 2003]. Ritenuta una sorta di estensione dell'endometriosi dei setti o dei legamenti [Donnez et al., 1995], oggi viene interpretata come effetto di una metaplasia occorsa nei residui mulleriani.

2.4.2 L'*endometriosi vaginale pura* come quella vulvare è invece una forma limitata alla mucosa. Deve essere conosciuta perché, analogamente alla forma cervicale, può determinare sfaldamento di cellule di tipo endometriale che vengono identificate nel Pap test. Proprio nello striscio cervico-vaginale tali elementi possono essere causa di errori interpretativi e soprattutto mimare la presenza di cellule cilindriche atipiche.

2.5 ENDOMETRIOSI VESCICALE

L'endometriosi infiltrante profonda coinvolge raramente la vescica. Ritenuta parte delle localizzazioni peritoneali e della localizzazione pelvica in particolare, oggi si ritiene possa derivare anch'essa da una metaplasia di residui embrionali o da una estensione di adenomiosi uterina [Fedele et al., 1998].

Le lesioni sono estremamente differenti da caso a caso ed in particolare sono differenti le modalità di reazione e della parete muscolare della vescica [Chapron et al., 2003]. Secondo Chapron [Chapron et al., 2002] l'endometriosi vescicale infiltrante la parete mostra tre aspetti che non rappresentano quadri evolutivi di gravità crescente ma sono espressione delle differenze nelle modalità di accrescimento ed infiltrazione dei focolai stessi ed in ultima analisi della possibile e probabile differenza istogenetica e funzionale degli stessi. Tali quadri in sintesi sono:

- iperplasia del tessuto fibro-muscolare
- dissociazione dei fasci leiomuscolari
- semplice ispessimento della rete di collagene interstiziale o sclerosi stromale.

E' intuitivo che a quadri anatomico patologici differenti possano corrispondere differenti alterazioni macroscopiche della parete e che queste si correlino con quadri clinici e profili sintomatologici assai differenti.

2.6 FOCOLAI ENDOMETRIOSICI PELVICI MULTIPLI E PERITONEALI DISSEMINATI

2.6.1 I *focolai endometriosici* possono trovarsi disseminati in tutto il peritoneo ma con maggior frequenza si osservano nella pelvi ove il rivestimento mesoteliale ne ricopre le pareti laterali, i legamenti uterini, ovarici e tubarici; ancor più si repertano sulla sierosa del corpo uterino, del retto-sigma e della vescica e ancora nei cavi di Douglas e nel cavo al di sopra del setto vescico-uterino [Koninckx et al., 1991].

I focolai endometriosici possono essere superficiali o profondi [Slavin et al., 2000], singoli o riuniti in piccoli aggregati o ancora distribuirsi in modo diffuso e disperso in più ambiti così configurando una vera disseminazione di notevole entità [Cornillie et al., 1990]. Raramente evolvono in formazioni polipoidi floride o vegetazioni soffici e grigiastre espanse sulla superficie sierosa (cosiddetta *endometriosi polipoide*) che simulano lesioni neoplastiche.

Macroscopicamente appaiono come aree piccole e a margini mal definiti di colore variabile dal rosso vinoso al blu, al marrone bruciccio o ancora come chiazze biancastre. Tutti questi aspetti dipendono dallo stadio evolutivo della lesione ed in particolare dallo stadio di degradazione e riassorbimento dell'emosiderina, dalla quantità di istiociti e dalla reazione fibrosa cicatriziale [Matsuzaki et al., 1999].

A carico di questi focolai, in analogia a quanto avviene nell'ovaio, seppur più raramente, può riproporsi la sequenza iperplasia-adenocarcinoma. La trasformazione maligna di focolai endometriosici peritoneali può spiegare il reperto di foci neoplastici multipli associati ad adenocarcinoma ovarico che invece rappresentano vere e proprie neoplasie sincrone o metacrone [Han et al., 1998; Heaps et al., 1990].

2.6.2 Rari casi di endometriosi peritoneale sono caratterizzati da una assenza o estrema povertà di ghiandole e pertanto vengono definiti come *endometriosi stromale*. Questa entità deve essere conosciuta e riconosciuta per evitare, come avveniva in passato, di interpretarla come un sarcoma stromale a basso potenziale di malignità. L'endometriosi stromale è anche presente con relativa frequenza nell'ovaio ove costituisce un reperto occasionale.

2.7 ENDOMETRIOSI INTESTINALE

L'endometriosi intestinale si differenzia dalla endometriosi peritoneale per il massivo coinvolgimento della parete enterica. I tratti maggiormente colpiti sono il sigma ed il retto, seguiti dal cieco e dall'appendice, meno frequente l'interessamento dell'ileo [Panganiban et al., 1972]. Complessivamente l'incidenza stimata si aggira attorno al 10-15 % [Redwine 1999].

Si parla di *endometriosi intestinale profonda* quando i focolai sono presenti nello spessore della parete e di *endometriosi intestinale superficiale* quando i focolai sono al di sotto della sierosa o nel tessuto periviscerale. Qualora i focolai siano esclusivamente rappresentati da placche sottosierose la lesione viene interpretata nell'ambito più ampio dell'endometriosi peritoneale e oggi pare difficile ascriverla alle lesioni d'organo [Weed et al., 1987].

Macroscopicamente il segmento interessato appare distorto e coartato da una reazione fibrosa e fibroplastica detracente innescata dai focolai endometrioidici. Il lume del viscerale conseguentemente appare distorto e spesso stenotico anche con restringimenti molto significativi che determinano sub oclusioni [Ridha et al., 2003]. Nei casi più gravi i focolai coinvolgono la sottomucosa e la mucosa ulcerandola mentre altre volte sollevano la mucosa in formazioni polipoidi sostenute da cumuli di ghiandole endometriali addossate o cisticamente dilatate. Come ovvio a monte della lesione si assiste ad uno sfiancamento del lume e la parete può essere sottile e flaccida. L'endometriosi in sede appendicolare è caratterizzata da una presentazione clinica del tutto particolare essendo infatti capace di determinare mucocèle e intussuscezione sempre come effetto della stenosi [Hapke et al., 1977; Mann et al., 1984].

Nelle aree coinvolte dall'endometriosi è riscontrabile dapprima una iperplasia con ipertrofia leiomuscolare della tonaca muscolare e poi una reazione fibrosa con formazione di tralci fibrosi e fibre ialine che disseca e sostituisce i fasci leiomuscolari della tonaca muscolare [Itoga et al., 2003]. Per quanto sopra detto non è vero che i focolai endometrioidici intestinali profondi siano sempre caratterizzati da fibrosi; possono infatti essere presenti nello spessore della tonaca muscolare focolai completi ed infiltranti che si estendono anche profondamente nella parete in totale assenza di reazione e con minima iperplasia leiomuscolare. Questa osservazione è degna di nota per le rilevanti implicazioni chirurgiche poiché diventa talora impossibile definire la reale estensione della lesione sulla base dei soli reperti macroscopici [Remorgida et al., 2005].

Un infiltrato infiammatorio reattivo è presente non solo a livello della mucosa e determina un quadro di colite o enterite cronica aspecifica ma anche a livello della sierosa determinando qui una reazione fibro aderenziale capace di produrre fissità di segmenti ileali al colon o delle anse distorte tra di loro senza peraltro causare la formazione di fistole [Langlois et al., 1994; Lea et al., 2003].

Un reperto interessante è il costante coinvolgimento dei plessi enterici extramurali (disposti lungo il decorso dei vasi) ed intramurali di Auerbach e di Meissner. Il contatto diretto e serrato dei foci endometrioidici determina una reazione dei fasci e dei gangli i cui elementi divengono ipertrofici ed iperplastici successivamente andando in contro a degenerazione e a sovvertimento strutturale [Anaf et al., 2000; Anaf et al., 2004; Mathias et al., 1998]. Anche il sistema diffuso delle cellule del Cajal, effettori degli stimoli simpatici e parasimpatici, subisce profonde alterazioni fino alla scomparsa degli elementi che divengono silenti e cioè non più rivelabili con le comuni tecniche immunohistochimiche [Remorgida et al., 2004].

2.8 ENDOMETRIOSI ENDOLINFONODALE

Nei linfonodi non è raro trovare residui mulleriani in forma di piccole cisti rivestite da epitelio cubico-cilindrico appoggiate ad una esile membrana basale ed a uno strato sottile di cellule muscolari lisce. L'epitelio di tipo mulleriano può presentare tutte le varianti proprie della linea differenziativa.

Più rare sono le vere lesioni endometrioidiche rappresentate da stroma citogeno e ghiandole endometriali. Si ritiene che queste derivino per un processo di differenziazione dai residui mulleriani sopraddetti con un meccanismo del tutto

analogo a quello prospettato per l'endometriosi ovarica che deriverebbe anch'essa da una differenziazione endometriale delle inclusioni celomatiche superficiali [Grécoureff 1982; Regidor-Brandau et al., 1994].

Raramente i focolai endometriosisi endolinfonodali raggiungono dimensioni visibili ad occhio nudo e sono pertanto riscontro occasionale all'esame routinario dei linfonodi stessi. Spesso sono associati e/o sincroni ad endometriosi intestinale profonda [Insabato et al., 1996; Lorente Poyatos et al., 2003; Tiemann et al., 1992].

3. PATOGENESI DELL'ENDOMETRIOSI

Sono state proposte numerose teorie patogenetiche per l'endometriosi, le tre più importanti sono:

- 1) *teoria della metaplasia celomatica* di peritoneo multipotente [Meyer, 1919];
- 2) *teoria dell'impianto* e crescita di endometrio per flusso mestruale retrogrado [Sampson, 1927];
- 3) *teoria dell'induzione* di mesenchima indifferenziato o residui embrionali in sedi ectopiche che forma tessuto endometriosiso per esposizione a sostanze inducenti (dal flusso mestruale? nell'ambiente peritoneale?) [Levander et al., 1956; Merrill, 1965].

3.1 TEORIA DELLA METAPLASIA CELOMATICA

La teoria, proposta originariamente da Meyer (1919), e successivamente sostenuta da numerosi ricercatori, spiega lo sviluppo dell'endometriosi per metaplasia dal mesotelio peritoneale. Per comprendere la multipotenzialità del mesotelio si deve ricordare la sua origine embriologica ed approfondire il concetto di *Sistema Mülleriano Secondario* [Lauchlan 1972; Lauchlan, 1994]. La comune origine celomatica del mesotelio peritoneale, dell'epitelio di superficie ovarico e del dotto paramesonefrico di Müller, suggerisce l'ipotesi che, sotto adeguato stimolo, il peritoneo pelvico, possa differenziarsi nei caratteristici epitelii Mülleriani, tra i quali l'endometrio [Novak, 1931]. Focolai di differenziazione celomatica del mesotelio peritoneale con maturazione in senso mulleriano vengono appunto definiti nel loro insieme come sistema mulleriano secondario [Gruenwald 1942].

Si deve preliminarmente considerare che le cellule germinali sono formate nel sacco vitellino e che molto precocemente migrano dalla regione ombelicale portandosi prima medialmente lungo l'asse del mesentere e poi lateralizzandosi bilateralmente verso le creste genitali. La colonizzazione delle creste genitali determina la comparsa delle cellule dei cordoni sessuali che, a disposizione cordonale costituiscono il substrato anatomico per la successiva colonizzazione degli elementi germinali stessi. A momento della colonizzazione si determina anche l'induzione delle trasformazioni del mesotelio peritoneale in epitelio celomatico che successivamente ricoprirà l'ovaio.

La teoria metaplastica può quindi spiegare le localizzazioni a distanza dell'endometriosi e l'esistenza di endometriosi in maschi ed in donne con assenza congenita dell'utero (Sindrome di Rokitansky) [El Mahgoud et al., 1980]. Inoltre un

modello in vitro [Matsuura et al., 1999] ha dimostrato che cellule superficiali ovariche umane messe in coltura con 17 β estradiolo possono andare incontro a metaplasia e sviluppare lesioni endometriosiche.

Nonostante ciò, una solida base scientifica di questa teoria non è ancora disponibile e molti autori ne contestano la validità [Robboy et al., 2002] sottolineando il fatto che anche le teorie impiantistiche ed induttive possono spiegare i fenomeni sopra descritti, così venendo a mancare gli argomenti a favore dell'ipotesi metaplastica [Acien et al., 1988].

3.2 TEORIA DELL'IMPIANTO

La teoria patogenetica con il più elevato numero di sostenitori è attualmente la teoria dell'impianto proposta da Sampson nel 1927 [Sampson, 1927]. In questa teoria l'endometriosi consegue al *reflusso mestruale* attraverso l'ostio addominale delle tube uterine con spandimento di sangue e cellule nella cavità peritoneale. Si ipotizza che il materiale mestruale contenga cellule endometriali vitali capaci di aderire alla superficie peritoneale, proliferare, invadere e quindi portare alle caratteristiche lesioni endometriosiche.

Molteplici sono gli argomenti a favore di questa ipotesi: 1) il reflusso di cellule endometriali durante la mestruazione è un fenomeno che interessa quasi la totalità delle donne in età fertile [Kruitwagen et al., 1991]; 2) la localizzazione peritoneale dell'endometriosi corrisponde all'area di reflusso tubarico [Hoshiai et al., 1993]; 3) studi in modelli animali ed umani mostrano che le cellule endometriali presenti in cavità peritoneale in fase mestruale sono vitali e capaci di proliferare [D'Hooghe et al., 1995]; 4) le cellule endometriali esprimono molecole di adesione ed enzimi che permettono di aderire al peritoneo ed invadere in profondità [Béliard et al., 1997; Kokorine et al., 1997] e producono fattori angiogenici essenziali per la neoangiogenesi e la sopravvivenza [Healy et al., 1998].

Dalle precedenti considerazioni emerge spontanea la domanda: se in tutte le donne si verifica reflusso di materiale mestruale perché l'endometriosi colpisce solo il 15% di esse? La spiegazione di questo fenomeno è probabilmente da ricercare in molteplici fattori genetici, intrinseci all'endometrio, al sistema immunitario e/o all'ambiente peritoneale, che devono concorrere per portare allo sviluppo di lesioni.

La successione degli eventi che porta all'endometriosi è la seguente: 1) caratteristiche dell'endometrio ortotopico, 2) reflusso di materiale mestruale, 3) permanenza di cellule e sostanze nella cavità peritoneale, 4) adesione al mesotefio con proteolisi ed invasione, 5) proliferazione, 6) apoptosi, 7) neoangiogenesi, 8) evoluzione della lesione.

3.2.1 Caratteristiche dell'endometrio ortotopico

Alcuni autori hanno dimostrato che l'endometrio ortotopico di donne con endometriosi presenta alterazioni del rapporto tra proliferazione ed apoptosi, che potrebbero rappresentare il difetto iniziale alla base dell'insorgenza delle lesioni. È infatti stato dimostrato che l'endometrio ortotopico delle donne con endometriosi presenti, rispetto a quello delle donne sane, un maggiore indice proliferativo [Wingfield et al., 1995] ed un minore indice apoptotico [Gebel et al., 1998]. È quindi stata avanzata l'ipotesi che il materiale endometriale derivato da un

endometrio ortotopico alterato, presente in peritoneo come conseguenza di reflusso mestruale, possa avere un vantaggio proliferativo ed infiltrativo con conseguente sviluppo della lesione endometriosica.

3.2.2 Reflusso di materiale mestruale

Alcune condizioni anatomiche predispongono al reflusso di materiale mestruale e quindi all'insorgenza di endometriosi. Si riscontrano frequentemente, in pazienti con endometriosi, ipotonia della giunzione utero-tubarica, peristalsi retrograda della muscolatura tubarica o miometriale e malformazioni o stenosi uterine/vaginali che ostacolano il normale flusso anterogrado. Le pazienti con endometriosi sono inoltre spesso polimenorriche, menorragiche e presentano cicli brevi [Vercellini et al., 1997]; questi fattori aumentano il flusso mestruale retrogrado e quindi la quantità di cellule endometriali vitali presenti in cavità.

3.2.3 Permanenza di cellule e sostanze nella cavità peritoneale

Si ipotizza che nella maggior parte delle donne sane le cellule endometriali che si trovano in cavità addominale al momento della fase mestruale siano eliminate da un sistema immunitario competente e non subiscano stimoli proliferativi alcuni. Si pensa quindi che l'ambiente peritoneale, modificato dal sistema immunitario, possa giocare un ruolo fondamentale nelle fasi iniziali e nella progressione delle lesioni, in particolare di quelle peritoneali.

La presenza di cellule e detriti nell'ambiente peritoneale stimola il sistema monocito/macrofagico nella sua funzione aspecifica di detersione. Alterazioni in questo sistema sono state evidenziate in pazienti con endometriosi, tali alterazioni comportano la riduzione della citotossicità contro elementi endometriali [Braun et al., 1998] ed iperattivazione con ipersecrezione di varie molecole [Rana et al., 1996]. La secrezione di citochine (IL-1, IL-6, IL-8) e dei fattori di crescita (PDGF, VEGF, TNF- α , EGF) da parte di macrofagi, monociti o cellule T attivate da uno stato infiammatorio nell'ambiente peritoneale è infatti uno stimolo importante alla crescita e permanenza delle lesioni endometriosiche [Lebovic et al., 2001].

La ridotta sorveglianza immunitaria specifica contro cellule vitali presenti nella cavità peritoneale può essere conseguenza sia di difetti dell'immunità umorale che di quella cellulo-mediata. Alcuni autori [Weed et al., 1980; Gleicher et al., 1987] avendo rilevato auto-anticorpi diretti contro antigeni endometriali, hanno proposto l'ipotesi che l'endometriosi sia una patologia autoimmune e che questo possa spiegare l'infertilità spesso non correlata con l'estensione delle lesioni. Peraltro la mancanza di modelli animali ed umani convincenti suggeriscono che l'immunità umorale sia probabilmente solo uno dei molteplici fattori coinvolti e che non abbia quindi un ruolo preponderante nella patogenesi dell'endometriosi.

In ugual modo le alterazioni dell'immunità cellulo-mediata sono state correlate all'insorgenza dell'endometriosi. È stata, infatti, dimostrata una ridotta citotossicità delle cellule NK peritoneali e periferiche [Oosterlynck et al., 1991] verso endometrio ortotopico ed ectopico in donne con endometriosi rispetto a soggetti sani; è stato ipotizzato che questa ridotta sorveglianza permetta lo sviluppo peritoneale del tessuto endometriosico. Inoltre è stata evidenziata *in vitro* una ridotta citotossicità T-mediata verso antigeni endometriali autologhi in pazienti con endometriosi [Gilmore et al., 1992].

3.2.4 Adesione al mesotelio con proteolisi ed invasione

Una tappa fondamentale nell'insorgenza delle lesioni endometriosiche è l'adesione al mesotelio peritoneale, con successiva invasione delle cellule endometriali refluite in cavità. I meccanismi d'adesione delle cellule endometriali al rivestimento mesoteliale sono ancora ignoti; infatti, non è ancora chiaro se lo stroma ed epitelio endometriali siano realmente capaci di aderire al mesotelio o se il mesotelio integro funzioni da barriera a cellule endometriali reflusse. Numerosi studi hanno evidenziato molecole d'adesione, coinvolte nelle interazioni intercellulari (caderine, integrine) e tra cellule e matrice extracellulare (integrine, laminina, fibronectine), localizzate su cellule mesoteliali [Witz et al., 2000] e a livello delle lesioni endometriosiche [Bridges et al., 1994; Béliard et al., 1997]. Altri ricercatori hanno dimostrato che, in vitro, l'endometrio può aderire a monostati mesoteliali [Witz et al., 1999], e successivamente interrompere la continuità ed invadere gli strati sub-mesoteliali [Wild et al., 1994] con successivo ripristino della continuità mesoteliale. Se questo avviene a mesotelio integro [Witz et al., 1999] o necessita di un precedente danno mesoteliale come substrato, [van der Linden et al., 1996] è questione ancora dibattuta. Inoltre, gli enzimi attivi nel rimaneggiamento ciclico della matrice extracellulare endometriale (plasmina, metalloproteinasi, catepsina D) potrebbero essere coinvolti nelle fasi invasive dell'endometriosi e nel successivo distacco e reimpianto di cellule endometriali. Infatti, si è visto che questi enzimi presentano un'aumentata espressione e/o attivazione nelle lesioni endometriosiche, composte sia da ghiandole sia da stroma, rispetto all'endometrio in donne sane [Bruse et al., 1998; Kokorine et al., 1997].

3.2.5 Proliferazione

La proliferazione, come tappa importante nella crescita e continuità delle lesioni, interviene, sia che si consideri come origine patogenetica delle lesioni endometriosiche la teoria dell'impianto sia che si consideri la teoria metaplastica.

L'indice proliferativo dell'endometrio normale varia in funzione della fase del ciclo mestruale [Mertens et al., 2002], essendo elevato nell'epitelio ghiandolare nella fase proliferativa e diminuendo sostanzialmente nella fase secretiva; l'indice proliferativo dello stroma presenta una variabilità ciclica con aumento dell'indice in corrispondenza della fase secretiva [Jurgensen et al., 1996]. Numerosi lavori, con risultati spesso contrastanti, hanno studiato l'indice di proliferazione nelle lesioni endometriosiche e nel corrispettivo endometrio ortotopico. Li et al [Li et al., 1993] hanno dimostrato un indice proliferativo maggiore nelle lesioni endometriosiche rispetto all'endometrio ortotopico, lavoro successivamente confermato da Matsuzaki et al. nel 2001 [Matsuzaki et al., 2001]. Contrariamente, i risultati di Jones et al [Jones et al., 1995] e di Scotti et al [Scotti et al., 2000] dimostrano una riduzione dell'indice di proliferazione nelle lesioni endometriosiche.

3.2.6 Apoptosi

L'apoptosi o morte cellulare programmata (PCD) è il meccanismo necessario e complementare alla proliferazione, e garantisce l'omeostasi di tutti i tessuti, regolando il bilancio tra divisione cellulare e morte cellulare.

Per quanto riguarda l'endometrio, Hopwood e Levinson dimostrarono, valutando corpi apoptotici al microscopio elettronico, modificazioni cicliche nell'indice apoptotico dell'epitelio ghiandolare nell'endometrio umano [Hopwood

et al., 1975]. Pubblicazioni più recenti hanno confermato la presenza di apoptosi nell'epitelio ghiandolare endometriale prevalentemente in fase secretoria avanzata ed in fase mestruale [Kokawa et al., 1996; Dahmoun et al., 1999; Meresman et al., 2000]. Alcuni lavori dimostrano che l'indice apoptotico nell'endometrio ortotopico di pazienti con endometriosi e nelle lesioni endometriose stesse, sia diminuito, con perdita della ciclicità, rispetto all'endometrio normale di controllo [Gebel et al., 1998; Meresman et al., 2000; Dmowski et al., 2001]. Questo dato suggerisce che una sopravvivenza anormale (in quanto riduzione di apoptosi) di cellule endometriali ortotopiche possa avvantaggiare queste cellule una volta refluite in cavità peritoneale, e quindi predisporre all'insorgenza ed alla crescita della lesione endometriosa. Nonostante ciò, non tutti i lavori in letteratura sono concordanti. Infatti, nel lavoro di Jones et al., non sono state dimostrate significative differenze dell'indice apoptotico tra endometrio di controllo, endometrio ortotopico ed endometrio ectopico [Jones et al., 1998] e viene messa in discussione l'importanza dell'apoptosi nella regolazione della crescita delle lesioni endometriose.

Regolatori dell'apoptosi. Tra le molecole coinvolte nella regolazione dell'apoptosi, il Bcl-2, la cui azione anti-apoptotica è ben nota in letteratura [Hockenbery et al., 1990; Yang et al., 1996], interviene in modo rilevante nel ciclo mestruale.

Nell'endometrio normale si osserva una spiccata ciclicità nell'espressione di Bcl-2 con elevata immuno-reattività in fase proliferativa e notevole riduzione, sino alla scomparsa, nella fase secretiva [Otsuki et al., 1994; Tao et al., 1997]; si ipotizza che la regolazione dell'espressione di Bcl-2 sia orrone-dipendente [Gompel et al., 1994; Koh et al., 1995]. In alcuni lavori è stata valutata l'espressione di Bcl-2 in endometrio ectopico [Watanabe et al., 1997; Suganuma et al., 1997] dimostrando un significativo aumento di espressione con perdita di ciclicità nelle lesioni endometriose ed individuando differenze di espressione di Bcl-2 tra endometriosi cistiche ovariche e lesioni endometriose pelviche [Suganuma et al., 1997; Nezhat et al., 2002].

3.2.7 *Neoangiogenesi*

Considerando la teoria impiantistica, i frammenti endometriali refluiti in cavità, una volta adesi ed impiantati sulla superficie peritoneale, necessitano di un apporto sanguigno adeguato; la crescita di un letto vascolare è quindi una tappa fondamentale per lo sviluppo della lesione endometriosa. Infatti, Healy et al. hanno dimostrato un aumento significativo nell'indice proliferativo medio di cellule endoteliali nelle lesioni endometriose comparate a controlli [Healy et al., 1998]. Inoltre l'espressione di VEGF, fattore di crescita per l'endotelio vascolare, sull'epitelio ghiandolare e sulle cellule stromali, è maggiore in lesioni endometriose "rosse", e quindi attive, a confronto con quelle "brune", considerate stadio evolutivo in via di spegnimento delle precedenti [Donnez et al., 1998].

La neoangiogenesi, come tappa fondamentale nella patogenesi dell'endometriosi ha anche risvolti terapeutici, infatti, agenti antiangiogenetici inibiscono lo sviluppo e la crescita di lesioni, e potrebbero essere utilizzati in pazienti con lesioni peritoneali rosse (e quindi angiogeneticamente attive) [Hull et al., 2003].

3.2.8 Evoluzione della lesione

Come già discusso l'evoluzione delle lesioni endometriose, dopo una fase attiva iniziale, porta alla progressiva inattivazione del focolaio, con riduzione della vascolarizzazione e progressiva fibrosi e cicatrizzazione. I meccanismi che regolano questo processo sono ancora sconosciuti, anche se modificazioni della vascolarizzazione, come già discusso, probabilmente intervengono nell'evoluzione da lesione "rossa" e lesione "bruna" [Matsuzaki et al., 2001].

3.3 TEORIA DELL'INDUZIONE

Questa teoria proposta da Levander nel 1956, riunisce alcuni aspetti delle due teorie precedenti. Infatti, nella teoria dell'induzione, non vi è crescita diretta di endometrio refluito, ma piuttosto la stimolazione da parte di uno o più fattori biochimici, immunologici o endogeni al mestruo, che porterebbe alla differenziazione in senso endometriale di cellule mesenchimali indifferenziate o residui embrionali [Levander et al., 1956].

La teoria è basata su modelli animali [Merrill, 1965] in cui filtri Millipore® contenenti prodotti mestruali venivano impiantati in animali ed inducevano lesioni peritoneali simili all'endometriosi. Numerosi autori, oggi, contestano la validità di tali esperimenti.

3.4 DISSEMINAZIONE LINFATICA O VASCOLARE

Altre teorie proposte sono la *disseminazione linfatica o vascolare* di endometrio, in cui cellule endometriali viaggerebbero in vasi linfatici o ematici dell'endometrio basale, embolizzando così in sedi distanti [Halban, 1924]. Si spiegherebbero in tal modo le endometriosi in linfatici ed in linfonodi [Ueki, 1991] e le rare lesioni a distanza (per es. polmonari).

3.5 RESIDUI DI ELEMENTI EMBRIONALI

Infine, è stata proposta l'ipotesi che l'endometriosi insorga da *residui di elementi embrionali*, per esempio residui Mülleriani o Wolffiani. Nonostante la teoria sia interessante e permetta di spiegare soprattutto le lesioni profonde e quelle localizzate verso la base del pavimento pelvico o a lato della vagina, le segnalazioni sono limitate a case reports senza l'inequivocabile riscontro di residui embrionali in metaplasia endometriale [Mai et al., 1998].

I dotti di Muller nella metà inferiore si portano medialmente e poi si fondono per dare origine al corpo uterino che nell'uomo è singolo e dotato di una unica cavità. Più in basso ancora la fusione porta alla formazione del canale cervicale ed ancora più in basso alla formazione del tubercolo cervicale e di parte della vagina. Per tali ragioni la cervice e la porzione alta della vagina sono di origine mulleriana; da ciò ne consegue che eventuali residui mulleriani possano trovarsi anche nella porzione più bassa del tratto genitale femminile ed in particolare nelle pareti della vagina o nel sotto retto-vaginale. Prima che venisse chiarito questo aspetto dell'embriologia del tratto genitale femminile, risultava difficile spiegare la presenza di residui embrionali a lato di una struttura che,

formatasi da una introflessione del seno genitale, sarebbe stata embriologicamente molto distante da tutto il sistema mulleriano.

3.5 DIFFERENZE PATOGENETICHE TRA FOCOLAI ENDOMETRIOSICI NELLE VARIE LOCALIZZAZIONI ANATOMICHE

Numerosi autori hanno ipotizzato che lesioni endometriosiche in sedi anatomiche diverse siano in realtà entità diverse, con patogenesi differenti e che quindi non esista una patogenesi unitaria che spieghi tutte le lesioni diverse. Nisolle e Donnez [Nisolle et al., 1997] distinguono tre tipi di lesioni con tre differenti patogenesi: lesioni peritoneali, lesioni ovariche e lesioni del setto rettovaginale. Gli autori propongono che:

- 1) la patogenesi dell'endometriosi peritoneale sia conseguente all'impianto di frammenti endometriali refluiti in cavità,
- 2) che le lesioni ovariche siano patogeneticamente secondarie ad invaginazione dell'epitelio celomatico superficiale nella corticale ovarica con conseguente metaplasia endometriale,
- 3) che i noduli endometriosici dei legamenti siano considerati estensione di un'adenomiosi uterina profonda,
- 4) che i noduli endometriosici del setto rettovaginale e probabilmente anche quelli vescicali ed intestinali profondi siano più verosimilmente dovuti a metaplasia di residui Mülleriani.

Queste diverse istogenesi potrebbero spiegare i diversi aspetti delle lesioni (piccole lesioni peritoneali disseminate/endometriomi cistici ovarici/noduli circoscritti), le caratteristiche istologiche [Abrao et al., 2003] e le differenze riscontrate per alcuni parametri (per es. indice mitotico [Donnez et al., 1996] e bcl-2 [Nezhat et al., 2002]). Alcuni autori suggeriscono inoltre che le diverse forme necessitino di terapie distinte e mirate in base alla sede [Vignali et al., 2002].

BIBLIOGRAFIA

- *Abrao MS., Neme RM., Carvalho FM., Aldrighi JM. and Piontti JA.,* 2003. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 82:31-40.
- *Acien P., Lloret M. and Chehab H.,* 1988. Endometriosis in a patient with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Gynecology and Obstetric Investigation* 25:70-22.
- *American Fertility Society,* 1979. Classification of endometriosis. *Fertility and Sterility* 32:633-634.
- *American Fertility Society,* 1985. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertility and Sterility* 43:351-352.
- *American Society for Reproductive Medicine,* 1996. Revised American Society for Reproductive medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and Sterility* 67(5): 817-821.
- *Anaf V., Simon P., El Naiadi I., Fayt I., Buxant F., Simonart T., Peny MO., Noel JC.* 2000. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 15, 1744-1750.
- *Anaf V., Simon P., Fayt I., Noel JC.* 2000. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod Vol* 15, N.4, 767-771.
- *Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Van de Stadt J, Fayt I, Simonart T, Noel JC.* 2004. Preferential infiltration of large bowel endometriosis along the nerves of the colon. *Hum Reprod.* Apr 19(4):996-1002.
- *Béliard A., Donnez J., Nisolle M. and Foidart JM.,* 1997. Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin and integrins in endometrium and endometriosis. *Fertility and Sterility* 67 (2):266-272.
- *Braun DP., Gebel H., Rana N. and Dmowski WP.,* 1998. Cytolysis of eutopic and ectopic endometrial cells by peritoneal blood monocytes

and peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 6:1103-1108.

- *Bridges JE., Prentice A., Roche W., Engelfield P. and Thomas EJ.,* 1994. Expression of integrin adhesion molecules in endometrium and endometriosis. *British Journal Obstetric Gynaecology* 101:696-700.
- *Bruse C., Bergqvist A., Carlstrom K., Fiaru-Jonasson A., Lecander I. and Astedi B.,* 1998. Fibrinolytic factors in endometriotic tissue, endometrium, peritoneal fluid and plasma from women with endometriosis and in endometrium and peritoneal fluid from healthy women. *Fertility and Sterility* 70:821-826.
- *Cuduff RF, Svoboda-Newman SM, Bartos RE, Ferguson AW, Frank TS.* 1998. Comparative analysis of histologic homologues of endometrial and ovarian carcinoma. *Am J Surg Pathol.* Mar;22(3):319-26.
- *Carta F., Guiducci G., Fulcheri E., Bernucci C., Rivana C.,* 1992. Radicular compression by extradural spinal endometriosis. case report. *Acta Neurochir.* 114, 68-71.
- *Chapron C., Boucher E., Fauconnier A., Vieira M., Dubuisson JB, Vacher-Lavenu MC.* 2002. Anatomopathological lesions of bladder endometriosis are heterogeneous. *Fertil Steril* Vol 78, N.4, 740-742.
- *Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, Vacher-Lavenu MC, Dubuisson JB.* 2003. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod.* Jan 18(1):157-61.
- *Cornillie FJ., Oosterlynck D., Laweryns JM., Koninckx PR.* 1990. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 53, 978-983.
- *Dahmoun M., Boman K., Cajander S., Westin P. and Bäckström T.,* 1999. Apoptosis, proliferation and sex hormone receptors in superficial parts of human endometrium at the end of the secretory phase. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84:1737-1743.
- *DePriest PD, Banks ER, Powell DE, van Nagell JR Jr, Gallion HH, Puls LE, Hunter JE, Kryscio RJ, Royalty MB.* 1992 Endometrioid

- carcinoma of the ovary and endometriosis: the association in postmenopausal women *Gynecol Oncol.* Oct;47(1):71-5.
- *D'Hooghe TM., Bambra CS., Raeymaekers BM. et al.* 1995. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 173:125-134.
 - *DiZerega GS., Barber DL. and Hodgen GD.,* 1980. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance and suppression. *Fertility and Sterility* 33:649-653.
 - *Dmowski WP., Ding J., Shen J., Rana N., Fernandez BB. and Braun DP.,* 2001. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Human Reproduction* 16(9):1802-1808.
 - *Donnez J., Nisolle M., Casanas-Roux F.* 1995. Rectovaginal septum, endometriosis or adenomyosis : laparoscopic management in a series of 231 patients. *Hum Reprod* 2, 630-635.
 - *Donnez J., Nisolle M., Smoes P., Gillet N., Beguin S. and Casanas-Roux F.,* 1996. Peritoneal endometriosis and endometriotic nodules of the rectovaginal septum are two different entities. *Fertility and Sterility* 66(3): 362-368.
 - *Donnez J., Smoes P., Gillerot S., Casanas-Roux F. and Nisolle M.,* 1998. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Human Reproduction* 13:1686-1690.
 - *El Mahgoud S. and Yaseen S.,* 1980. A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 137:137-140.
 - *Fedele L., Piazzola E., Raffaelli R., Bianchi S.* 1998. Bladder endometriosis deep infiltrating endometriosis or adenomyosis? *Fertil Steril* 69, 972-975.
 - *Feeley KM, Wells M.* 2001. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology.* Feb;38(2):87-95.

- *Fujii S., Okamura H., Nakashima N.* 1980. Leiomyomatosis peritonealis disseminate. *Obstet Gynecol* 55, 795-835.
- *Fujii S., Nakashima N., Okamura H.* 1981. Progesterone-induced smooth muscle-like cells in the subperitoneal nodules produced by estrogen. Experimental approach to leiomyomatosis peritonealis disseminate. *Am J Obstet Gynecol* 139, 164-172.
- *Fukunaga M., Nomura K., Ishikawa E., Ushigome S.* 1997. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology* 30, 249-255.
- *Fukunaga M., Ushigome S.* 1998. Epithelial metaplastic changes in ovarian endometriosis. *Mod Pathol.* Aug;11(8):784-8.
- *Gebel H., Braun DP., Tambur A., Frame D., Rana N. and Dmowski WP.*, 1998. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 69 (6):1042-1047.
- *Gilmore SM., Aksel S., Hoff C. and Peterson RDA.*, 1992. In vitro lymphocyte activity in women with endometriosis – an altered immune response? *Fertility and Sterility* 58:1148-1152.
- *Gleicher N., El-Roeity A., Confino E. and Friberg J.*, 1987. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstetrics and Gynecology* 70:115-122.
- *Gompel A., Sabourin JC., Martin A., Yaneva H., Audouin J., Decroix Y. and Poitout P.*, 1994. Bcl-2 expression in normal endometrium during the menstrual cycle. *American Journal of Pathology* 144(6):1195-1202.
- *Gricouraff G.* 1982. Epithelial inclusions in the lymph nodes. Diagnostic, histogenetic, and prognostic problems. *Diagn Gynecol Obstet.* Winter; 4(4):285-93.
- *Gruenwald P.* 1942 Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 44, 470-474.
- *Halban J.*, 1924. Hysteroadenosis metaplastica [in German]. *Weim Klin Wochenschr* 37:1205-1206.

- *Han AC, Hovenden S, Rosenblum NG, Salazar H.* 1998. Adenocarcinoma arising in extragonadal endometriosis: an immunohistochemical study. *Cancer Sep* 15;83(6):1163-9.
- *Hapke MR., Bigelow B.* 1977. Mucocoele of the appendix secondary to obstruction by endometriosis. *Hum Pathol* 8, 585-589.
- *Healy DL., Rogers PA., Hui L. and Wingfield M.,* 1998. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Human Reproduction update* 4: 736-740.
- *Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS.* 1990. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol.* Jun;75(6):1023-8.
- *Hockenbery D., Nunez G., Milliman C., Schreiber RD. and Korsmeyer S.J.,* 1990. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 348:334-336.
- *Hopwood D. and Levinson DA.,* 1975. Atrophy and apoptosis in the cyclical human endometrium. *Journal of Pathology* 119: 159-166.
- *Hoshiai H., Ishikawa M., Sawatari Y., Noda K. and Fukaya T.,* 1993. Laparoscopic evaluation of the onset and progression of endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 139:714-719.
- *Hull ML., Charnock-Jones DS., Chan CL., Bruner-Tran KL., Osteen K., Tom BD., Fan TP. and Smith SK.,* 2003. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*88(6):2889-2899.
- *Insabato L, Pettinato G.* 1996. Endometriosis of the bowel with lymph node involvement. A report of three cases and review of the literature. *Pathol Res Pract.* Sep;192(9):957-61; discussion 962.
- *Itoga T, Matsumoto T, Takeuchi H, Yamasaki S, Sasahara N, Hoshi T, Kinoshita K.* 2003. Fibrosis and smooth muscle metaplasia in rectovaginal endometriosis. *Pathol Int* Jun; 53(6):371-5.
- *Jansen RP. and Russell P.,* 1986. Non pigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathologic definition. *American Journal of Obstetrical Gynecology* 155 (6):1154-9.
- *Jiang X, Hitchcock A, Bryan EJ, Watson RH, Englefield P, Thomas EJ, Campbell IG.* 1996. Microsatellite analysis of endometriosis reveals

- loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer Res.* 1996 Aug 1;56(15):3534-9.
- *Jiang X, Morland SJ, Hitchcock A, Thomas EJ, Cumpbell IG.* 1998. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res.* Apr 15;58(8):1707-12.
 - *Jones RK, Bulmer JN, and Searle RF.*, 1995. Immunohistochemical characterization of proliferation, oestrogen receptor and progesterone receptor expression in endometriosis: comparison of eutopic and ectopic endometrium with normal cycling endometrium. *Human Reproduction* 10(12):3272-3279.
 - *Jones RK, Searle RF, and Bulmer JN.*, 1998. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Human Reproduction* 13(12):3496-3502.
 - *Jurgensen A, Mettler L, Volkov NI, and Parwaresch,* 1996. Proliferative activity of the endometrium throughout the menstrual cycle in infertile women with and without endometriosis. *Fertility and Sterility* 66(3):369-375.
 - *Kavallaris A, Kohler C, Kuhne-Heid R, Schneider A.* 2003. Histopathological extent of rectal invasion by rectovaginal endometriosis. *Hum Reprod.* Jun 18(6):1323-7.
 - *Koh ETA, Illigworth PJ, Duncan WC, and Crithley HOD.*, 1995. Immunolocalization of Bcl-2 protein in human endometrium in the menstrual cycle. *Lancet* 244:28-29.
 - *Kokawa K, Shikone T, and Nakano R.*, 1996. Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81:4144-4147.
 - *Kokorine I, Eeckhout Y, Nisolle M, Courtoy PJ, Donnez J, and Marbaix E.*, 1997. Expression of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) is related to the activity of human endometriotic lesion. *Fertility and Sterility* 68:246-251.
 - *Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ.* 1991. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive

disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 55, 759-765.

- *Koninckx PR.*, 1994. Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women?. *Human Reproduction* 9:2002-2205.
- *Koninckx PR., Oosterlynck D., D'Hooghe. and, Meuleman C.*, 1994. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non disease. *Annual New York Accademy of Science* 734:333-341.
- *Kosugi Y, Elias S, Malinak LR, Nagata J, Isaka K, Takayama M, Simpson JL, Bischoff FZ.* 1999. Increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* Apr;180(4):792-7.
- *Kruitwagen RFPM., Poels LG., Willemsen WNP. et al*, 1991. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertility and Sterility.* 55:297-303.
- *Kupryjanczyk J, Thor AD, Beauchamp R, Merritt V, Edgerton SM, Bell DA, Yandell DW.* 1993. p53 gene mutations and protein accumulation in human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jun 1;90(11):4961-5.
- *Langlois NE, Park KG, Keenan RA.* 1994. Mucosal changes in the large bowel with endometriosis: a possible cause of misdiagnosis of colitis? *Hum Pathol.* Oct 25(10):1030-4.
- *Lauchlan SC.* 1972 The secondary mullerian system. *Obstet Gynecol Surv* 27,133-146.
- *Lauchlan SC.*, 1994. The secondary Müllerian system revisited. *International Journal of Gynecological Pathology* 13:73-79.
- *Lea R, Whorwell P.J.* 2003. Irritable bowel syndrome or endometriosis, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Oct;15(10):1131-3.
- *Lebovic DI., Mueller MD. and Taylor RN.*, 2001. Immunobiology of endometriosis. *Fertility and Sterility* 75(1): 1-10.
- *Levander G. and Normann P.*, 1956. The pathogenesis of endometriosis: an experimental study. *Acta Gynecologica* 34:366-397.

- *Li SF., Nakayama K., Masuzawa H. and Fujii S.*, 1993. The number of proliferating cell nuclear antigen positive cells in endometriotic lesions differs from that in the endometrium. Analysis of PCNA positive cells during the menstrual cycle and in postmenopause. *Virchows Archives of Pathology and Histopathology* 423:257-263.
- *Lorente Poyatos R, Palacios Perez A, Bravo Bravo F, Lopez Caballero FJ, Bouhmidi A, Huertas Nadal C, Ruiz Escolano E.* 2003. Rectosigmoid endometriosis with lymph node involvement. *Gastroenterol Hepatol.* Jan;26(1):23-5.
- *Mai KI, Yazdi HM., Perkins DG. And Parks W.*, 1998. Development of endometriosis from embryonic duct remnants. *Human Pathology* 29:319-322.
- *Manavi M, Berger A, Kucera E, Schneeweiss A, Kucera H, Kubista E, Czerwenka K.* 1998. Amplification and expression of the c-erbB-2 oncogene in Mullerian-derived genital-tract tumors. *Gynecol Oncol.* Nov;71(2):165-71.
- *Mann WJ., Fromowitz F., Saychek T.* 1984. Endometriosis associated with appendiceal intussusception. A report of two cases. *J Reprod Med* 29, 625-629.
- *Masaharu F., Shinichiro U.* 1998. Epithelial metaplastic changes in ovarian endometriosis. *Mod Pathol* 11 (8): 784-788.
- *Mathias JR., Franklin R., Quast DC.* 1998. Relation of endometriosis and neuromuscular disease of the gastrointestinal tract: new insights. *Fertil Steril* 70, 81-88.
- *Matsuura K., Ohtake H., Katabuchi H. and Okamura H.*, 1999. Celomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecology and Obstetric Investigation* 47 (suppl 1):18-20.
- *Matsuzaki S., Canis M., Darcha C.* 1999. Fibrogenesis in peritoneal endometriosis. A semi-quantitative analysis of type-I collagen. *Gynecol Obstet Invest* 47, 197-199.

- *Matsuzaki S., Canis M., Murakami T., Dechelotte P., Bruhat MA. and Okamura K.*, 2001. Immunohistochemical analysis of the role of angiogenic status in the vasculature of peritoneal endometriosis. *Fertility and Sterility* 76 (4): 712-716.
- *McCluggage WG, Sumathi VP, Maxwell P.* 2001. CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. *Histopathology*. Sep;39(3):273-8.
- *Meresman GF., Vighi S., Buquet RA., Contreras-Ortiz O., Tesone M. and Rumi LS.*, 2000. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 74:760-766.
- *Merrill JA.*, 1965. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 94:780-790.
- *Mertens HJ., Heineman MJ. and Evers JL.*, 2002. The expression of apoptosis-related proteins Bcl-2 and Ki 67 in endometrium of ovulatory menstrual cycles. *Gynecology and Obstetric Investigation* 53(4):224-230.
- *Metzger DA., Szpak CA. and Haney AF.*, 1993. Histologic features associated with hormonal responsiveness of ectopic endometrium. *Fertility and Sterility* 59:83-88.
- *Meyer R.*, 1919. Ueber den stand der frage of adenomyositis und adenomyoma in allgemeinen und insbesondere ueber adenomyositis seroepithelialis und adenomyometritis sarcomatosa (the status of adenomyosis and adenomyoma, with a discussion of seroepithelial adenomyosis and sarcomatose adenomyometritis) [in German]. *Zeil Gynaecol* 43:745-750.
- *Moen MH. and Magnus P.*, 1993. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 72:560-564.

- *Nezhat FR. and Kalir T.*, 2002. Comparative immunohistochemical studies of endometriosis lesions and endometriotic cysts. *Fertility and Sterility* 78(4):820-824.
- *Nisolle M. and Donnez J.*, 1997. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertility and Sterility* 68(4): 585-596.
- *Novak E.*, 1931. Pelvic endometriosis. *America Journal of Obstetrics and Gynecology*. 22: 826-837.
- *Oosterlynck DJ., Cornillie FJ., Waer M., Vandeputte M. and Koninckx PR.*, 1991. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertility and Sterility* 56:45-51.
- *Otsuki Y., Misaki O., Sugimoto O., Ito Y., Tsujimoto Y. and Akao Y.*, 1994. Cyclic bcl-2 expression in human uterine endometrium during menstrual cycle. *Lancet* 2;344(8914):28-29.
- *Panganiban W., Cornog JL.* 1972. Endometriosis of the intestines and vermiform appendix. *Dis Col & Rect* 15, 253-260.
- *Prefumo F., Todeschini F., Fulcheri E., Venturini P.L.* 2002. Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol Oncol.* Vol 84 n° 2 Pag. 280-284.
- *Prefumo F., Venturini PL., Fulcheri E.* 2003. Analysis of p53 and c-erbB-2 Expression in Ovarian Endometrioid Carcinomas Arising in Endometriosis. *Int J. Gynecol Pathol* ; Vol 22 n° 1 Pag. 83-88.
- *Rana N., Braun DP., Rotman C., Gebel HM. and Dmowski WP.*, 1996. Cytokine synthesis by peritoneal macrophages in patents with endometriosis. *Fertility and Sterility* 65:925-931.
- *Redwine DB.* 1999. Ovarian endometriosis : a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 72, 310-315.
- *Regidor-Brandau PA, Pfaffenbach B, Metz KA, Schindler AE.* 1994. Endometriosis in retroperitoneal lymph nodes. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Jun;54(6):372-4.

- *Remorgida V, Ragni N, Ferrero S, Anserini P, Torelli P, Fulcheri E.* 2004. The involvement of the interstitial Cajal cells and the enteric nervous system in bowel endometriosis. *Hum Reprod.* Jan; 20(1):264-271.
- *Remorgida V, Ragni N, Ferrero S, Anserini P, Torelli P, Fulcheri E.* 2005. How complete is full thickness disc resection of bowel endometriotic lesions? A prospective surgical and histological study. *Hum Reprod.* Aug; 20(8):2317-20.
- *Ridha JR, Cassaro S.* 2003. Acute small bowel obstruction secondary to ileal endometriosis: report of a case. *Surg Today* 33(12):944-7.
- *Robboy SJ, Anderson MC and Russell P.*, 2002. Endometriosis. In Robboy SJ, Anderson MC and Russell P eds, *Pathology of the female reproductive tract.* London: Churchill Livingstone. Pp 445-473.
- *Sampson JA.*, 1927. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 14:422-469.
- *Scotti S, Regidor PA, Schindler AE and Winterhager E.* 2000. Reduced proliferation and cell adhesion in endometriosis. *Molecular Human Reproduction*, 6(7):610-617.
- *Seidman JD.* 1996. Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. *Int.J. Gynecol Pathol* 15:1-9.
- *Shaw RW.*, 1993. *An atlas of endometriosis.* New York. Parthenon,100.
- *Simpson JL, Bischoff FZ, Kamat A, Buster JE and Carson SE.*, 2003. Genetics of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 30(1):21-40, vii.
- *Slavin RE, Krum R, Van Dinh T.* 2000. Endometriosis-associated intestinal tumors: a clinical and pathological study of 6 cases with a review of the literature. *Hum Pathol.* Apr 31(4):456-63.
- *Somigliana E, Infantino M, Candiani M, Vignali M, Chiodini A, Busacca M, Vignali M.* 2004. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Human Reproduction* Vol.19, N.1 168-171.

- Sugunuma N., Harada M., Furuhashi M., Nawa A. and Kikkawa K., 1997. Apoptosis in human endometrial and endometriotic tissues. *Hormone Research* 48 suppl 3:42-47.
- Tao XJ., Tilly KL., Maravei DV., Shifren JI., Krajewski S., Reed JC, Tilly JL and Isaacson KB, 1997. Differential expression of members of the Bcl-2 gene family in proliferative and secretory human endometrium: glandular epithelial cell apoptosis is associated with increased expression of bax. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82:2738-2746.
- Tiemann A, Bosse A, Finke U, Zumtobel V. 1992. Small intestine endometriosis with lymph node involvement as a rare cause of acute abdomen. *Chirurg, Mar*;63(3):219-21.
- Ueki M., 1991. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 165:201-209.
- Van der Linden PJQ., de Goeij AF., Dunselman GA., Erkens HW. and Evers JL., 1996. Endometrial cell adhesion in an in vitro model using intact amniotic membrane. *Fertility and Sterility* 65:76-80.
- Vercellini P., Bocciolone L. and Crosignani PG., 1992. Is mild endometriosis always a disease? *Human Reproduction* 7:627-629.
- Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, Carinelli S, Dindelli M, Vendola N, Luchini L, Crosignani PG. 1993. Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. Jul;169(1):181-2.
- Vercellini P., De Giorgio O., Aimi G., Panazza S., Uglietti A. and Crosignani PG., 1997. Menstrual characteristics in women with and without endometriosis. *Obstetrics and Gynecology* 90:264-268.
- Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. 1998. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol*. Sep;105(9):1018-21.
- Vignali M., Infantino M., Matrone R., Chiodo I., Somigliana E., Busacca M. and Vigano P., 2002. Endometriosis: novel

etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertility and Sterility* 78:665-678.

- *Watanabe H., Kanzaki H., Narukawa S., Inoue T., Katsuragawa H., Kaneko Y. and Mori T.*, 1997. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 176(2):360-368.
- *Weed JC. and Arquebourg PC.*, 1980. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clinical Obstetrics and Gynecology* 23:885-893.
- *Weed JC, Ray JE.* 1987. Endometriosis of the bowel *Obstet Gynecol.* May;69(5):727-30.
- *Wild RA., Ren-jie Z. and Medders D.*, 1994. Whole endometrial fragments form characteristics of in vivo endometriosis in a mesothelial cell co-culture system: an in vitro model for the study of the histogenesis of endometriosis. *Journal of the Society of Gynecological Investigation* 1:65-68.
- *Wingfield M., Macpherson A., Healy DL. and Rogers PAW.*, 1995. Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 64:340-346.
- *Witz CA., Montoya-Rodriguez IA. and Schenken RS.*, 1999. Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion. *Fertility and Sterility* 71(1):56-60.
- *Witz CA., Takahashi A., Montoya-Rodriguez IA., Cho S. and Schenken RS.*, 2000. Expression of the $\alpha 2\beta 1$ and $\alpha 3\beta 1$ integrins at the surface of mesothelial cells: a potential attachment site of endometrial cells. *Fertility and Sterility* 74(3):579-584.
- *Yang E. and Korsmeyer SJ.*, 1996. A discourse on the BCL 2 family and cell death. *Blood* 88:386-401.
- *Yantiss RK., Clement PB. and Young RH.*, 2001. Endometriosis of the intestinal tract. A study of 44 cases of a disease that may cause diverse

challenges in clinical and pathologic evaluation. *The American Journal of Surgical Pathology* 25(4): 445-454.

Paolo Innocenti*, Mario Mascalchi, Ermanno Vanzi*.**

*Radiodiagnostica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi Firenze.

**Radiodiagnostica, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica dell'Università di Firenze

Il Ruolo del Radiologo nella diagnosi della malattia endometriosa pelvica ed extrapelvica: corretto approccio diagnostico strumentale sulla base delle evidenze scientifiche.

Endometriosi pelvica e addominale.

L'endometriosi è una malattia molto diffusa, spesso misconosciuta o sottostimata che interessa prevalentemente, ma non esclusivamente, le strutture contenute nello scavo pelvico e in particolare gli organi ginecologici.

Il gold standard attualmente riconosciuto per la diagnosi di endometriosi pelvica o addominale è rappresentato dalla videolaparoscopia (VLS).

La reale diffusione della malattia nella popolazione in età fertile può essere dedotta dalla percentuale di endometriosi riscontrata in corso di VLS per sterilità (dal 6 al 48% dei casi), per dolore pelvico (dal 15 al 32% dei casi) o in corso di procedure per sterilizzazione (dal 7 al 19% dei casi).

Tuttavia la VLS anche se usata a scopo diagnostico rimane una procedura chirurgica e pertanto non è proponibile in prima istanza in tutti i casi di sospetto clinico di endometriosi; inoltre presenta alcuni limiti diagnostici rappresentati:

- dal mancato riconoscimento dei foci di endometriosi situati all'interno delle strutture pelviche (parete intestinale, parete vescicale, uterina, addominale, pavimento pelvico) cioè di lesioni non "affioranti" dalla superficie peritoneale,
- dalla impossibilità di definire la profondità degli impianti rispetto alla superficie peritoneale (effetto "iceberg")
- dalla ridotta esplorabilità della pelvi in presenza di aderenze peritoneali che frequentemente si associano alla endometriosi.

L'imaging radiologico si pone pertanto come primo approccio diagnostico strumentale nello studio delle algie pelviche e dell'endometriosi in particolare in rapporto alla sua non invasività.

Le metodiche radiologiche attualmente in uso clinico sono rappresentate dalla radiologia tradizionale (urografia, colon per clisma) dalla ecografia con approccio addominale o endocavitario (transvaginale, transrettale), dalla tomografia computerizzata (TC) e dalla risonanza magnetica (RM).

Il limite principale di tutte le metodiche radiologiche è rappresentato dalla bassa risoluzione spaziale cioè dalla impossibilità di rilevare le localizzazioni endometriosiche di piccole dimensioni (impianti).

Tale limite è particolarmente rilevante se si considera la elevata percentuale di endometriosi che si manifesta esclusivamente con lesioni di minime dimensioni; infatti solo nel 29% dei casi la malattia si presenta alla diagnosi con espressioni cistiche macroscopiche (endometriomi) mentre nell'89% si rilevano solo impianti e nel 60% aderenze.

La malattia viene classificata nel 90% dei casi come minima e solo nel 10% come media, intermedia e severa al momento della diagnosi laparoscopica.

Le linee guida nazionali di riferimento per la diagnostica per immagini stilate dalla SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica), AIMN (Associazione Italiana di Medicina Nucleare) e AINR (Associazione Italiana di Neuroradiologia) prevedono in prima istanza nello studio delle algie pelviche e dell'endometriosi l'impiego dell'ecografia.

L'ecografia è una metodica biologicamente non invasiva (non usa radiazioni ionizzanti) e quindi non pone problemi protezionistici particolarmente rilevanti visto la categoria di Pazienti interessate (donne in età fertile) e la sede di interesse (gonadi).

La metodica inoltre risulta facilmente erogabile (facile accesso) e gravata da un basso costo.

L'**ecografia transaddominale** (ETA) esplorando a distanza le strutture pelviche è in grado di rilevare solo lesioni endometrioidiche cistiche (endometriomi) di dimensioni significative.

L'endometrioma si manifesta come una cisti con parete leggermente ma uniformemente ispessita, con possibili limitate irregolarità parietali rappresentate da accumuli di materiali amorfi avascolari e con un contenuto liquido, finemente corpuscolato, spesso sedimentato, tipico del materiale ematico espressione dei sanguinamenti ciclici che caratterizzano la malattia.

Nelle cisti più piccole l'ETA non è in grado di valutare correttamente le caratteristiche morfologiche e strutturali cioè di acquisire i patterns ecografici indicativi di endometriosi.

L'ETA è in grado di rilevare l'interessamento macroscopico della vescica qualora si manifesti con caratteri di lesione aggettante all'interno del lume vescicale o l'interessamento della via urinaria (uretere) in relazione al segno indiretto della stasi urinaria a monte (idroureteronefrosi).

Nel primo caso sarà appropriata una integrazione diagnostica cistoscopica con accertamento biptico, nel secondo caso una valutazione specifica della via escretrice urinaria mediante esame dedicato urografico, uro-TC o piel-RM.

Utilizzando sonde ecografiche idonee allo studio delle parti molli superficiali è possibile inoltre identificare le modificazioni indotte dall'endometriosi se localizzata a livello dello spessore della parete addominale, della regione inguinale e delle grandi labbra.

Tali modificazioni sono visibili come placche o noduli ipoecogeni o più raramente come aree cistiche; quest'ultime sovrapponibili per caratteristiche morfo-strutturali agli endometriomi

Il limite dell'ecografia addominale rappresentato dalla bassa risoluzione spaziale e' in parte superabile utilizzando trasduttori ecografici endocavitari (endovaginali o endoretali).

Con l'**ecografia transvaginale (ETV)** il trasduttore viene collocato a contatto con le strutture endopelviche da esaminare e ciò consente di rilevare endometriomi anche di piccole dimensioni e valutarne accuratamente le caratteristiche strutturali.

Con queste sonde e' possibile identificare inoltre anche i piccoli impianti non cistici non altrimenti rilevabili per via addominale. Questi sono evidenziabili come ispessimenti laminari o nodulari costantemente ipoecogeni localizzati tipicamente nel pavimento pelvico, nei parametri, nei legamenti uterini, nei setti retto-vaginale e utero-vagino-vescicale, nella parete vescicale, nella parete del retto-sigma, nel cavo retto uterino.

L'**ecografia transrettale** viene riservata per lo studio di Pazienti virgo o per la ricerca mirata di foci endometriosisici nella parete rettale e nel setto retto vaginale.

Con l' ETV e' possibile inoltre diagnosticare con una sufficiente accuratezza l'endometriosi all'interno dell'utero (adenomiosi o endometriosi interna), situazione anch'essa molto frequente (7-80%) e spesso sintomatica.

La **risonanza magnetica (RM)** metodica non invasiva, panoramica e multiparametrica entra in competizione diagnostica con l'ecografia nello studio dell'endometriosi in quanto da un lato fornisce informazioni morfologiche simili alla ETV (eventualmente con una lieve minor risoluzione spaziale) dall'altro consente la sicura caratterizzazione del contenuto ematico delle cisti.

Attraverso l'analisi del segnale nelle varie sequenze di acquisizione, e in particolare nelle immagini T1 pesate con la soppressione del segnale del grasso, e' possibile infatti identificare il contenuto ematico degli endometriomi anche se di piccolissime dimensioni e indipendentemente dalla loro sede.

E' opportuno sottolineare che mentre il segnale RM del contenuto ematico dell'endometrioma è del tutto tipico e patognomonico non altrettanto si può dire del suo pattern ecografico (liquido corpuscolato) riscontrabile anche nelle cisti a contenuto mucinoso o flogosate.

Gli impianti non cistici non presentano peraltro il segnale RM tipico del sangue ma si manifestano come aree laminari o nodulari costantemente a basso segnale in tutte le sequenze, pertanto con caratteristiche aspecifiche; in questi casi la RM rispetto alla ETV e' gravata da una lieve minore risoluzione spaziale.

Ulteriori limiti della metodica sono rappresentati dalla difficoltà di accesso quale conseguenza della limitata diffusione delle apparecchiature RM e dall'alto costo dell'indagine.

La RM analogamente alla ETV mette in evidenza l'interessamento endometriosisico della parete uterina (adenomiosi).

Nello studio dell'endometriosi raramente e solo in casi selezionati si fa uso di metodiche che utilizzano radiazioni ionizzanti in particolare quando si sospetti l'interessamento della via escretrice urinaria (urografia, uro-TC) o dell'intestino tenue e colon (rx del tenue o colon per clisma).

Con la TC addome e TC-colonscopia virtuale e' possibile documentare l'interessamento della parete intestinale e la estensione extraparietale della lesione nonchè i suoi rapporti con le strutture circostanti.

In conclusione dopo l'inquadramento clinico ginecologico l'imaging radiologico rappresenta il primo approccio diagnostico strumentale da utilizzare nella ricerca dell'endometriosi.

L'ecografia, in particolare con accesso transvaginale, in quanto indagine non invasiva, con elevata risoluzione spaziale e di contrasto, di facile accesso e basso costo e' la metodica di primo impiego nello studio di questa patologia; consente di individuare le forme cistiche e nei casi più importanti anche gli impianti indipendentemente dalla loro sede (affioranti o meno) mentre non e' in grado di dimostrare gli impianti minimi, puntiformi.

La RM e' una metodica di secondo impiego in relazione alla difficoltà di accesso all'indagine e all'elevato costo della stessa.

Rispetto all'ecografia dimostra una maggiore accuratezza diagnostica nel riconoscimento delle forme cistiche, anche di piccole dimensioni, e nella tipizzazione delle stesse in rapporto alla peculiarità del segnale del sangue.

Degli impianti più significativi fornisce una precisa definizione della sede e dei rapporti con le strutture adiacenti (elevata panoramicita' di studio); anch'essa peraltro non e' in grado di dimostrare impianti puntiformi di minima entita'.

Per questi fattori la RM risulta essere metodica integrativa più che sostitutiva della ETV.

La diagnosi e soprattutto la stadiazione certa della malattia rimangono di pertinenza laparoscopica.

L'imaging radiologico, pur con i citati limiti, fornisce comunque informazioni diagnostiche utili per porre correttamente l'indicazione terapeutica (medica, laparoscopica, laparotomica) e nel caso per pianificare correttamente l'intervento e le specifiche degli operatori.

Bibliografia

Balleyguier C. et al.

Ureteral endometriosis : the role of magnetic resonance imaging.

J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004 Nov ,11 (4) : 530-6.

Bazot M. et al.

Value of sonography and MR imaging for the evaluation of deep pelvic endometriosis.

J Radiol. 200 May ; 86 (5): 461-7.

Bazot M. et al.

Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Aug; 24 (2) :180-5.

Bazot M. et al.

Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology.

Hum reprod. 2001 Nov; 16 (11) : 2427-33.

Delpy R. Et al.

Value endorectal ultrasonography for diagnosis rectovaginal septal endometriosis infiltrating the rectum.

Endoscopy 2005 Apr ; 37 (4): 357-61.

Manikandan R. et al.

Vescical endometriosis.

J obste Gynaecol. 2004 April ; 24 (3) 327.

Scarselli G. et al.

Diagnosis and treatment of endometriosis. A review.

Minerva Ginecol. 2005 Feb ; 1 (57) : 55-78.

Takeuchi H. et al.

A novel technique using magnetic resonance imaging jelly for evaluation of rectovaginal endometriosis.

Fertil Steril. 2005 Feb ; 83 (2) :442-7.

Tissot B. et al.

Intestinal endometriosis manifested as intestinal occlusion. Value of computed tomography.

Gastroenterol Clin Biol 2002 Aug. Sep.; 26 (8-9): 800-1.

Endometriosi toracica.

La localizzazione diaframmatica e pleurica di foci di tessuto endometriale ectopico non è frequente. Tuttavia la presentazione clinica può essere drammatica con quadri ricorrenti di pneumotorace ed idro-pneumotorace cosiddetti catameniali, che nella maggior parte dei casi si verificano a destra. Le localizzazioni polmonari ed endobronchiali sono del tutto eccezionali, ma possono determinare, rispettivamente,

quadri radiologici che simulano lesioni polmonari emboliche ed un quadro clinico di emottisi recidivanti. Le indagini per la diagnosi includono la Tomografia Computerizzata e la Risonanza Magnetica e la endoscopia nel caso delle lesioni tracheo-bronchiali. L'ecografia in questo ambito ha un ruolo meno importante in quanto non permette di esplorare compiutamente la pleura, il polmone e le vie bronchiali.

Bibliografia

Alitano M, Roth T, Camilleri Broet S et al.
Catamenial pneumothorax. A prospective study.
Chest 2003; 124: 1004-8.

Im JG, Kang HS, Choi BI et al.
Pleural endometriosis: CT and sonographic findings.
AJR 1987; 148: 523-4

Kuo PH, Wang HC, Liaw YS, Kuo SH.
Bronchoscopic and angiographic findings in tracheobronchial endometriosis.
Thorax 1996; 51: 1060-1.

Endometriosi del sistema nervoso

L'eventualità che focolai di endometriosi si localizzino all'interno degli involucri meningei o addirittura all'interno dell'encefalo e del midollo spinale è estremamente rara con meno di dieci casi segnalati. La presentazione clinica può essere drammatica in rapporto a sanguinamento in corrispondenza della localizzazione di tessuto endometriale ectopico con quadri a tipo emorragia subaracnoidea. Eccezionale l'epilessia catameniale. Molto rara è anche la possibilità che un focolaio endometriale ectopico determini una sintomatologia dolorosa a distribuzione radicolare per compressione radicolare a sede intra-spinale extra-durale. Tale presentazione clinica deve essere distinta dal diffuso dolore pelvico espressione delle assai più comuni localizzazioni endometriose nella pelvi.

Anche per il coinvolgimento neurologico, elemento cruciale per porre il sospetto diagnostico è il rilievo anamnestico della corrispondenza temporale tra l'esordio dei disturbi ed il mestruo. Le indagini per la diagnosi includono la tomografia computerizzata che dimostrerà in particolare le eventuali complicanze emorragiche e la risonanza magnetica che evidenzierà le caratteristiche di segnale tipiche dell'endometriosi.

Bibliografia

Carta F, Guiducci G, Fulcheri et al.

Radicular compression by extraspinal endometriosis: case report.

Acta Neurochir (Wien) 1992; 114: 68-71

Duke R, Fawcett P, Booth J.

Recurrence subarachnoid hemorrhage due to endometriosis.

Neurology 1995; 45: 1000-2.

Erbayraktar S, Acar B, Saygili U, et al.

Management of intramedullary endometriosis of the conus medullaris. A case report.

J Reprod Med 2002; 47: 955-8.

Ichida M, Gomi A, Hiranouchi N et al.

A case of cerebral endometriosis causing catamenial epilepsy.

Neurology 1993; 43: 2708-9.

Lombardo L, Mateos JH, Barrocta FF.

Subarachnoid hemorrhage due to endometriosis of the spinal canal.

Neurology 1968; 18: 423-6.

Sun Z, Wang Y, Zhao L, Ma L.

Intraspinal endometriosis: a case report.

Chin Med J 2002; 115: 622-3.

Thibodeau LL, Prioleau GR, Manuelidis EE et al.

Cerebral endometriosis. Case report.

J. Neurosurg 1987 ; 66 : 609-10.

comm12a@senato.it

ENDOMETRIOSI: MARCATORI MOLECOLARI ED IMMUNOISTOCHEMICI DI TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA

LUIGI MARIA LARocca

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA, UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE

Con endometriosi si definisce l'impianto di tessuto ghiandolare e stromale endometriale al di fuori dell'utero. L'endometriosi si associa a circa il 30% dei casi di infertilità femminile e la si trova nel 10-70% delle pazienti con dolore pelvico¹. Globalmente si calcola che dal 7 al 15% delle donne in età fertile presenti endometriosi, dato questo che illustra il carattere sociale di questa patologia. L'endometriosi è considerata una condizione patologica in quanto la si trova causata di infertilità, dolore pelvico e dispareunia. E' tuttavia una condizione patologica a decorso generalmente benigno, sebbene in alcuni casi possa presentare caratteri di particolare aggressività. La classificazione della endometriosi viene fatta sulla base di criteri anatomici (stadiazione chirurgica secondo il punteggio rivisto della Società Americana della Fertilità) ed istopatologici (endometriosi tipica o atipica)². Tuttavia questo approccio classificativo combinato spesso non correla con il dolore pelvico e con l'andamento della sterilità ed è soggetto a variabilità legate all'esperienza dell'esaminatore. Tutte queste disparità suggeriscono che la endometriosi non sia una singola malattia, ma piuttosto una entità eterogenea con diversi sottotipi non sempre individuabili con gli attuali approcci classificativi.

A partire dal 1925 quando Sampson per primo descrisse la possibilità della insorgenza di una neoplasia nel contesto di tessuto endometrioides³, sono stati numerosi i contributi scientifici che hanno avvalorato la tesi che l'endometriosi debba essere considerata una patologia con potenzialità di trasformazione neoplastica. Tra le osservazioni più interessanti vi è quella che la legatura delle tube non solo protegge dalla insorgenza della endometriosi ovarica ma riduce anche l'incidenza di carcinoma ovarico endometrioides ed a cellule chiare, ma non del carcinoma ovarico sieroso o mucinoso⁴. Questa osservazione trova conferma nel dato che il rischio di carcinoma ovarico è circa 4 volte più alto in donne con endometriosi e che i carcinomi che si osservano associati alla endometriosi sono carcinomi a cellule chiare o endometrioides in oltre il 90% dei casi, contro il 20% che questi carcinomi rappresentano tra tutti i carcinomi ovarici⁵. Negli ultimi anni queste osservazioni statistiche epidemiologiche si sono arricchite di numerosi risultati sperimentali che hanno supportato l'idea che l'endometriosi debba essere considerata una patologia neoplastica. Una delle prime osservazioni è stata quella della monoclonalità del tessuto endometriale, cioè la dimostrazione della derivazione del tessuto endometrioides da un singolo precursore⁶. Quindi si sono studiati altri meccanismi molecolari di trasformazione tumorale come la perdita di geni soppressori

di tumori o la capacità ad invadere i tessuti e dare metastasi. Relativamente al primo punto diversi lavori hanno descritto nella endometriosi la perdita di eterozigotà a livello di segmenti genici deputati alla sintesi di oncosoppressori quali PTEN⁷ o p53⁸. Relativamente al secondo punto nella endometriosi è stata descritta una disregolazione dei segnali di adesione cellulare che utilizzano la β -catenina e le caderine⁹. Tuttavia questi risultati sono stati recentemente sottoposti ad attenta revisione con tecniche più avanzate e con l'impiego della dissezione al microscopio laser. Queste revisioni hanno nella sostanza evidenziato solo una piccola percentuale di endometriosi sono clonali e presentano alterazioni geniche come perdita di eterozigotà^{10, 11}. Questi recenti risultati sono sicuramente più realistici se consideriamo che il rischio della trasformazione carcinomatosa di una endometriosi è calcolato pari allo 0,7-1,2% nel giro di 8 anni¹². Si tratta di una minoranza di casi che tuttavia è estremamente importante individuare il prima possibile per sottoporli a follow-up adeguati che permettano di cogliere la neoplasia in fase iniziale.

E' in questa direzione che si colloca il nostro lavoro che ha analizzato una casistica abbastanza ampia, dotata di lungo follow-up e soprattutto omogenea dal punto di vista clinico. Nel dettaglio in 46 endometriosi aggressive in stadio III o IV abbiamo studiato tre geni chiamati in causa nella trasformazione carcinomatosa endometriale: hMLH1, p16 e PTEN¹³. Il primo interviene nella riparazione dei danni del DNA; il secondo è un importante regolatore della proliferazione cellulare; il terzo è importante nel regolare la morte apoptotica. La perdita o ridotta espressione di questi geni ha come conseguenza una maggiore facilità ad andare incontro alla trasformazione neoplastica. Noi abbiamo trovato che 4 dei casi da noi studiati presentavano la metilazione del promotore di hMLH1, mentre un solo caso presentava mutazione di p16. I casi con metilazione presentavano assenza di sintesi proteica evidenziabile con immunocistochimica. Per PTEN abbiamo studiato la espressione della proteina con immunocistochimica e abbiamo trovato una ipoespressione in 7 casi pari al 15%. Molto interessante è l'aver trovato la contemporanea metilazione di hMLH1 ed ipoespressione di PTEN nei due casi di endometriosi associate a carcinoma.

Se si considera che la nostra casistica era selezionata a casi di endometriosi avanzata, i nostri risultati confermano che esiste un piccolo numero di endometriosi che vanno incontro a lesioni geniche progressive e subentranti che aumentano significativamente il rischio di trasformazione neoplastica (Fig. 1). In conclusione le endometriosi aggressive andrebbero studiate per quel che riguarda la espressione di hMLH1, PTEN e p16 nonché della β -catenina e delle caderine (Fig. 2), al fine di individuare quel ristretto numero di casi con elevato rischio di trasformazione neoplastica.

BIBLIOGRAFIA

1. Lapp T. *American Family Physician* 2000, 62:1431.
2. Roberts CP, Rock JA. *Obst Gynecol Clin North Am* 2003, 30:115.
3. Sampson JA. *Arch. Surgery* 1925, 10:1.
4. Campbell IG, Thomas EJ. *Hum Reprod Update* 2001, 7:15.
5. Modesit SC et al. *Obst Gynecol* 2002, 100:788.
6. Jimbo H et al. *Am J Pathol* 1997, 150:1173.
7. Sato N et al. *Cancer Res* 200, 60:7052.
8. Bischoff FZ, Heard M, Sipson JL. *J Reprod Immunol* 2002, 55: 49.
9. Ueda M et al. *Gynecol Endocrinol* 2002, 16:391.
10. Prowse AH et al. *Fertility Sterility* 2005, 83: 1134.
11. Mayr D et al. *FASEB J* 2003, 17:693.
12. Varma R et al. *Reproduction* 2004, 127:293.
13. Martini M et al. *Int J Cancer* 2002, 102: 398.

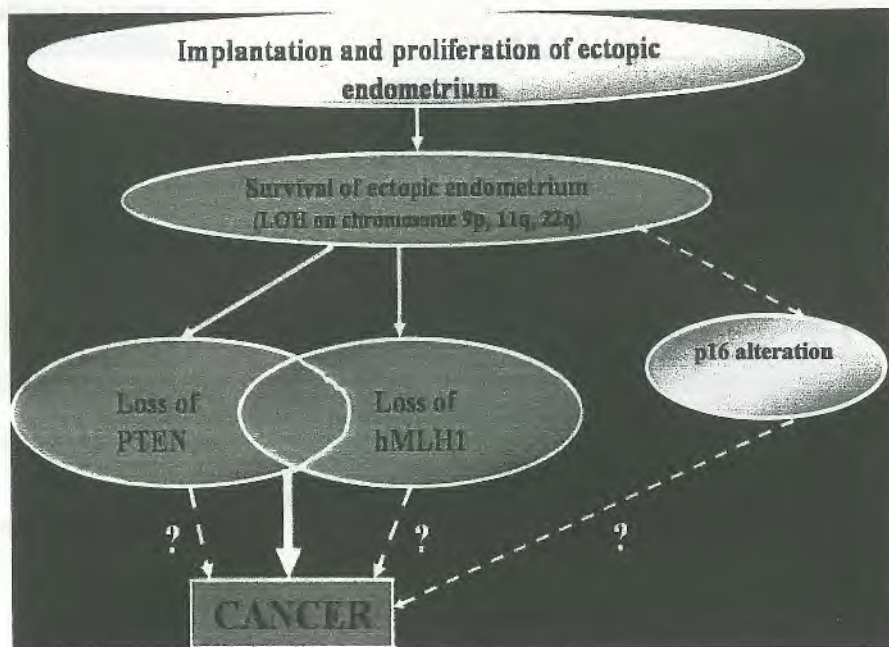


Figura 1:Modello di carcinogenesi nella endometriosi. Solo in una minoranza di casi a seguito di specifiche perdite di eterozigotità si avrebbe la successiva comparsa di alterazioni quali la metilazione di hMLH1 o la perdita di espressione di PTEN, che se combinate favorirebbero la comparsa del cancro. Meno frequente appare la alterazione di p16, che tuttavia non può essere esclusa.

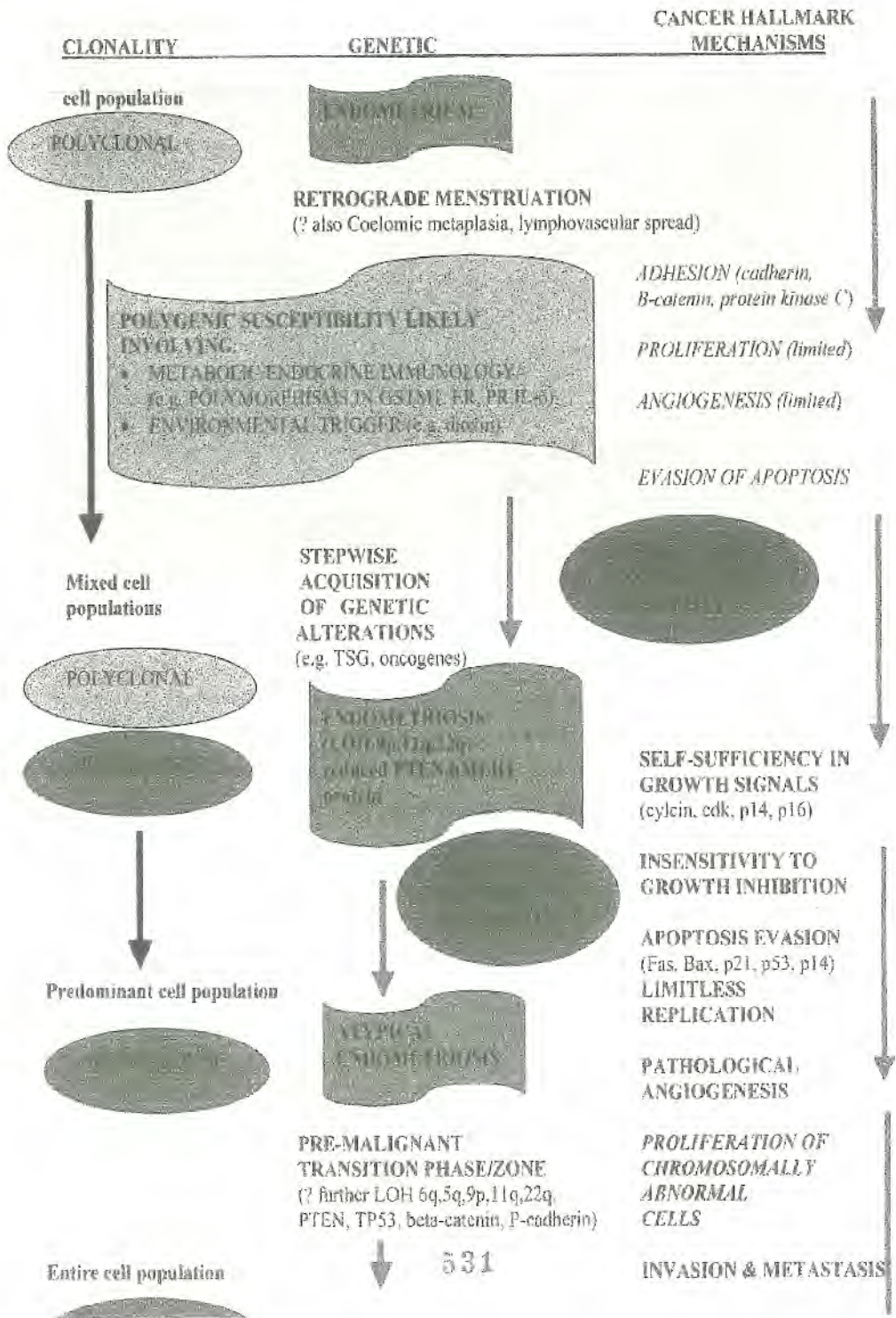


Fig. 2: Modello attuale e più completo di cancerogenesi nella endometriosi. Come si vede solo una piccolissima parte di lesioni endometriosiche accumulano progressivamente lesioni geniche che determinano prima la selezione di un clone con vantaggio proliferativo, poi la comparsa di instabilità genica e infine la trasformazione carcinomatosa.

**ENDOMETRIOSI:
MARCATORI MOLECOLARI
ED IMMUNOISTOCHIMICI DI
TRASFORMAZIONE
NEOPLASTICA**

**Prof. Luigi Maria Larocca
Istituto di Anatomia Patologica,
Università Cattolica del Sacro Cuore
Roma**

**Endometriosis:
malattia sociale**

EGGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



- Con *endometriosi* si definisce l'impianto di tessuto ghiandolare e stromale endometriale al di fuori dell'utero.
- L'endometriosi si associa a circa il 30% dei casi di infertilità femminile e la si trova nel 10-70% delle donne con dolore pelvico ricorrente.
- Globalmente si calcola che dal 7 al 15% delle donne in età fertile presenti endometriosi.



Endometriosi:
malattia sociale

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

- L'endometriosi è considerata una condizione patologica a decorso generalmente benigno, sebbene in alcuni casi possa presentare caratteri di particolare aggressività.

- La classificazione della endometriosi viene fatta sulla base di criteri anatomici (stadiazione chirurgica) ed istopatologici.

**Endometriosi:
malattia sociale**

GGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



- La stadiazione chirurgica si pone come scopo quello di predire la probabilità di risolvere l'infertilità dopo trattamento.
- Si tratta di un sistema classificativo basato su un punteggio scalare a seconda della estensione dell'interessamento pelvico-peritoneale.
- Individua 4 stadi di gravità crescente e presenta una alta variabilità a seconda di chi esegue la stadiazione.



Endometriosi:
malattia sociale

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

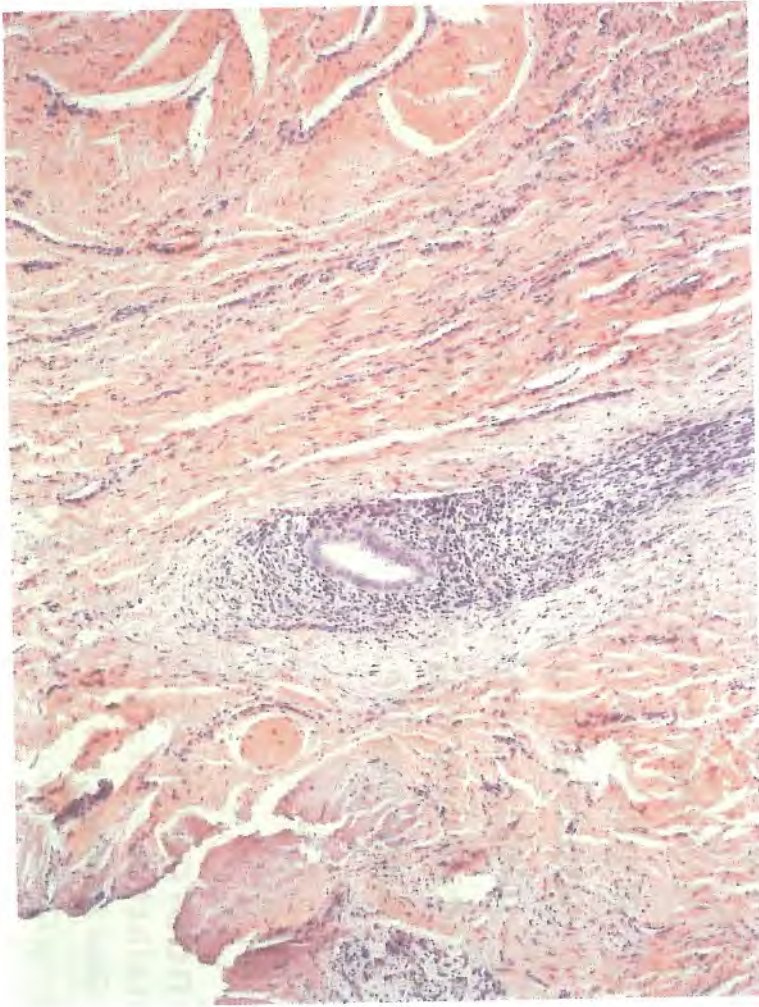
• La classificazione istopatologica distingue la endometriosi tipica e la endometriosi atipica.

• I caratteri distintivi della endometriosi atipica sono: i) nuclei voluminosi, vescicolosi e pleomorfi; ii) alterato rapporto nucleo-citoplasma; iii) affollamento cellulare con pluristratificazione o con micropapille.

**Endometriosi:
malattia sociale**
EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

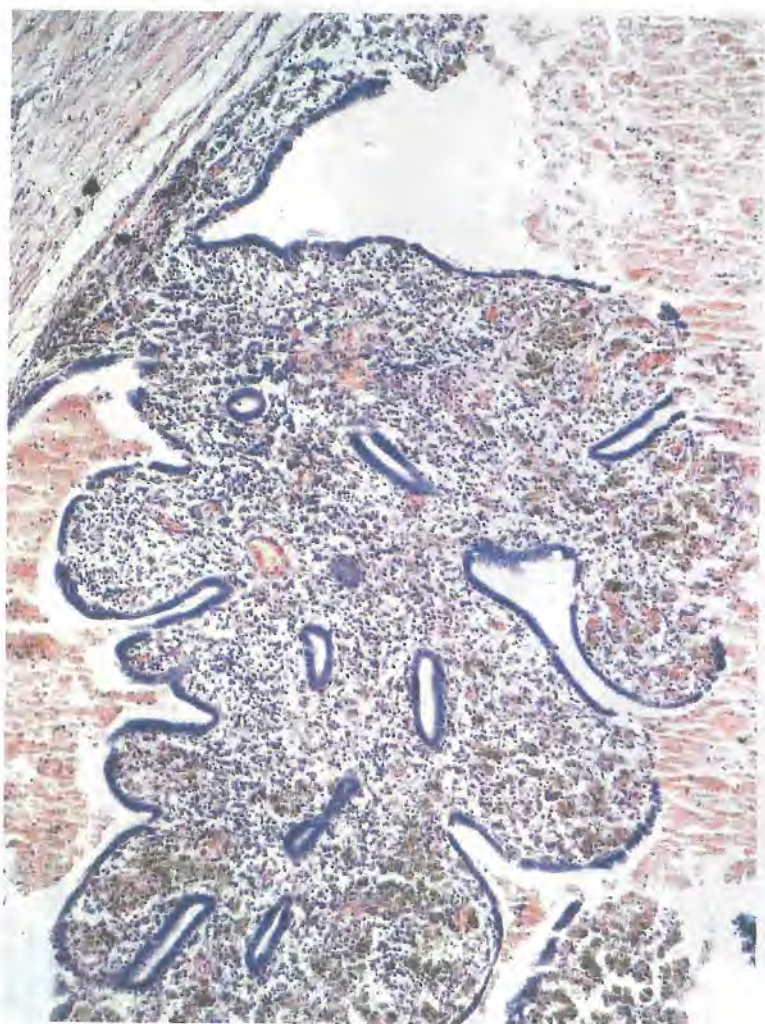




**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

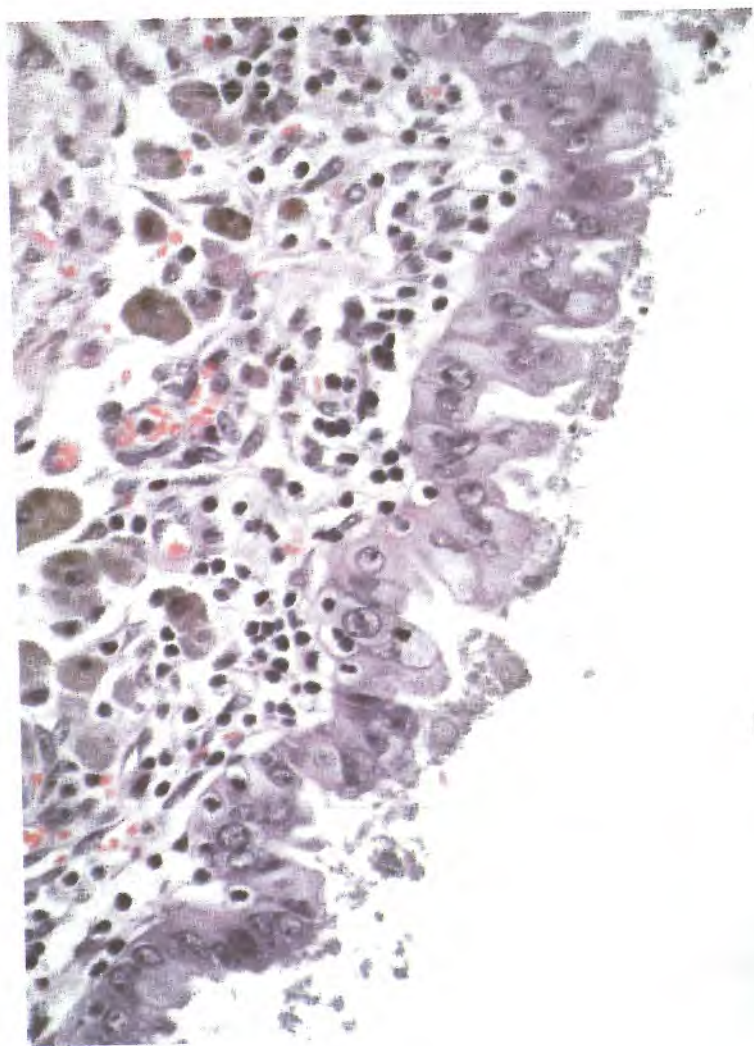


**Endometriosi:
malattia sociale**

GGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

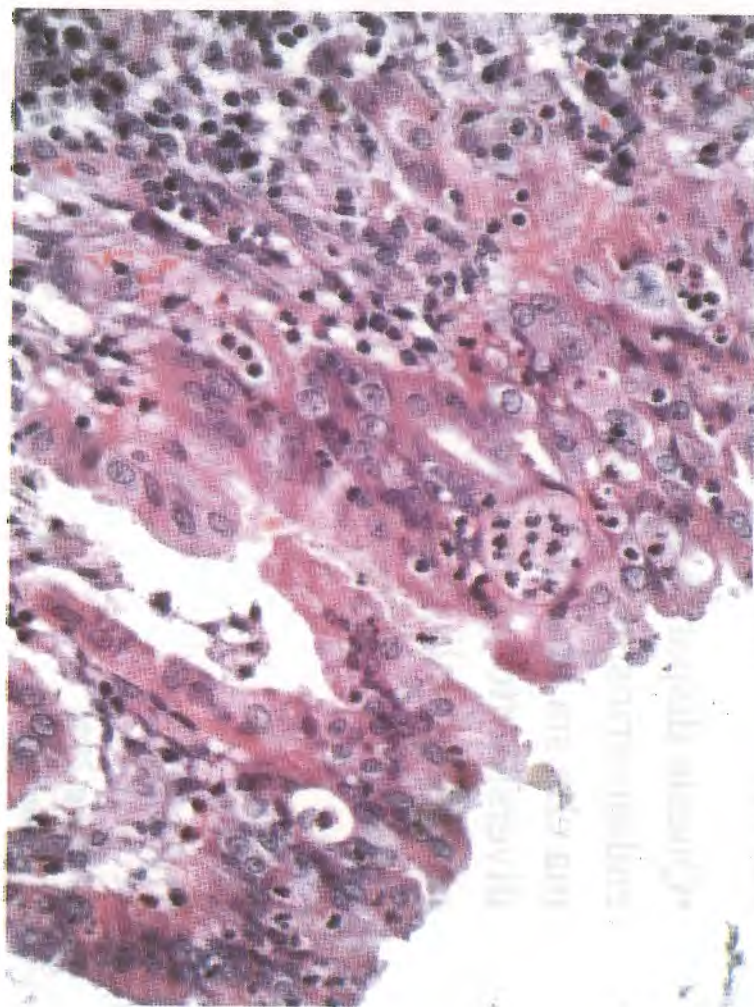




**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



**Endometriosi:
malattia sociale**
GGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

- Tuttavia questo approccio classificativo combinato spesso non correla con il dolore pelvico e l'andamento della sterilità.
- Queste disparità suggeriscono che la endometriosi non sia una singola malattia, ma che sia una entità eterogenea con diversi sottotipi non sempre individuabili con gli attuali approcci classificativi.



Endometriosi:
malattia sociale
SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

A partire dal 1925 quando Sampson per primo descrisse la possibilità della insorgenza di una neoplasia nel contesto di tessuto endometriode, sono stati numerosi i contributi scientifici che hanno avvalorato l'ipotesi che l'endometriosi possa essere considerata una condizione patologica con potenzialità di trasformazione neoplastica.



Endometriosi:
malattia sociale

EG Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

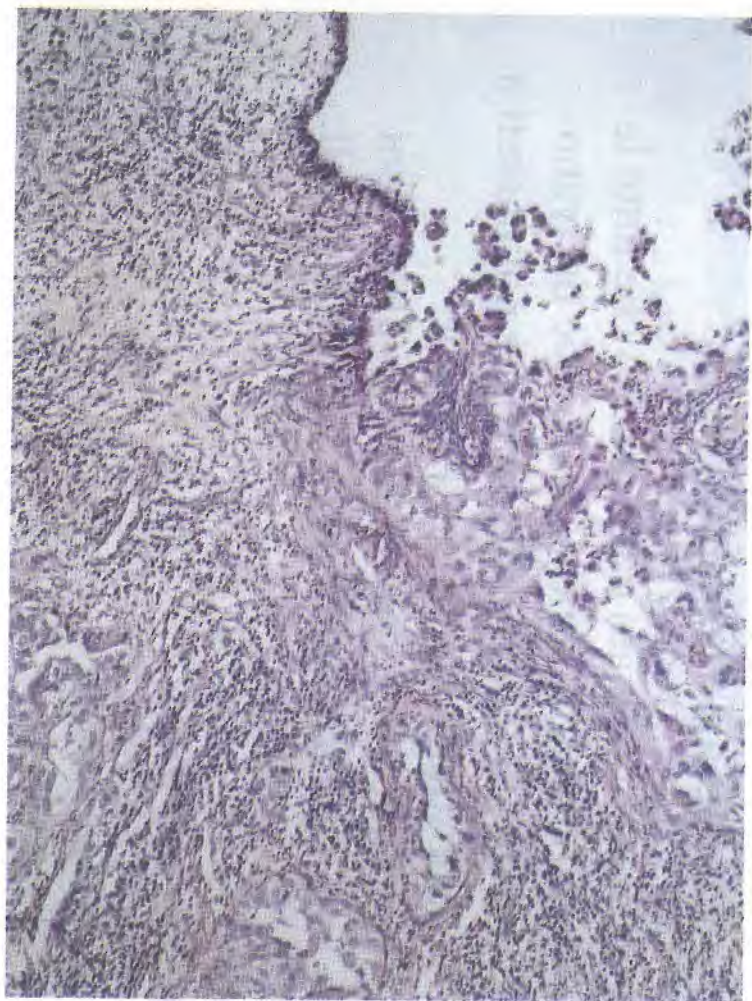
- Una osservazione molto interessante è quella che la legatura delle tube non solo protegge dalla insorgenza della endometriosi ovarica ma riduce anche l'incidenza di carcinoma ovarico endometriode ed a cellule chiare.
- Il rischio di carcinoma ovarico è circa 4 volte più alto in donne con endometriosi e i carcinomi che si osservano associati alla endometriosi sono quasi esclusivamente a cellule chiare o endometrioidi.



**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



**Endometriosi:
malattia sociale**

GEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

• In epoca recente lo sviluppo di tecniche di analisi molecolare hanno permesso di avvalorare l'ipotesi della endometriosi come lesione precancerosa.

• Si è cominciato dimostrando che tutte le endometriosi sono clonali, cioè derivano da un singolo precursore e si è poi passati a dimostrare che spesso l'epitelio endometriosico è portatore di alterazioni molecolari proprie delle cellule tumorali.



Endometriosi:
malattia sociale

GGGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

- Più recentemente questi primi risultati sono stati rivisti sia adottando metodiche più sofisticate, sia prestando grande attenzione a studiare solo il tessuto endometrioso isolandolo dal tessuto circostante.
- Si è così osservato che le endometriosi clonali o portatrici di alterazioni molecolari sono in realtà una molto piccola percentuale di casi.

**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



- D'altra parte questi recenti risultati sembrano sicuramente più realistici se consideriamo che il rischio di una trasformazione carcinomatosa di una endometriosi è calcolato pari allo 0,7-1,2%.
- Appare tuttavia estremamente importante individuare prima possibile questi casi per sottoporli a follow-up adeguati che permettano di cogliere la neoplasia in fase iniziale



**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

E' in questa direzione che si colloca il lavoro che ha visto impegnato il gruppo di Patologia molecolare, da me coordinato, ed il gruppo clinico del ^{S. CARLO DI NAPOLI} ~~Campus BioMedico~~, coordinato dal Prof. Vittori. Abbiamo potuto mettere insieme una casistica abbastanza ampia, dotata di lungo follow-up e soprattutto omogenea dal punto di vista clinico.

**Endometriosi:
malattia sociale**

GGGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



PAZIENTI

46 casi UCSC + IDI compresi 2 casi di endometriosi associata a carcinoma.

Età: 23 – 53 anni

Follow-up: 4 – 31 mesi

ST IV Add	19
ST IV	10
ST III	5
NC	2
TOT	36



Endometriosi:
malattia sociale

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

hMLH1: gene appartenente al gruppo del *mismatch-repair genes*.

La perdita di espressione di questo gene, principalmente tramite ipermetilazione del suo promoter, è stata identificata nel:

- carcinoma endometriode MSI+,
- 10% delle iperplasie endometriali tipiche
- 33% delle iperplasie endometriali atipiche



**Endometriosi:
malattia sociale**
GEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

p16ink4a: inibitore delle kinasi cicline dipendenti; la sua espressione blocca il ciclo cellulare in fase G1/S

La ipermetilazione di questo gene, con perdita di espressione della proteina si riscontra nel:

- 50% dei carcinomi endometrioidi dell'utero
- 44% delle iperplasie endometriali



**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

- **PTEN**: oncosoppressore; fosfatasi che defosforila il PtdIns-3,4,5-P3; regola il ciclo, la migrazione, l'adesione e la differenziazione cellulare e induce l'apoptosi
- La mutazione somatica di questo gene, con perdita di espressione è stata identificata nel:
 - 20,6% di cisti endometriali
 - 20% dei carcinomi endometrioidi
 - 8,3% dei carcinomi a cellule chiare dell'ovaio

Endometriosi:
malattia sociale

EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



METODI

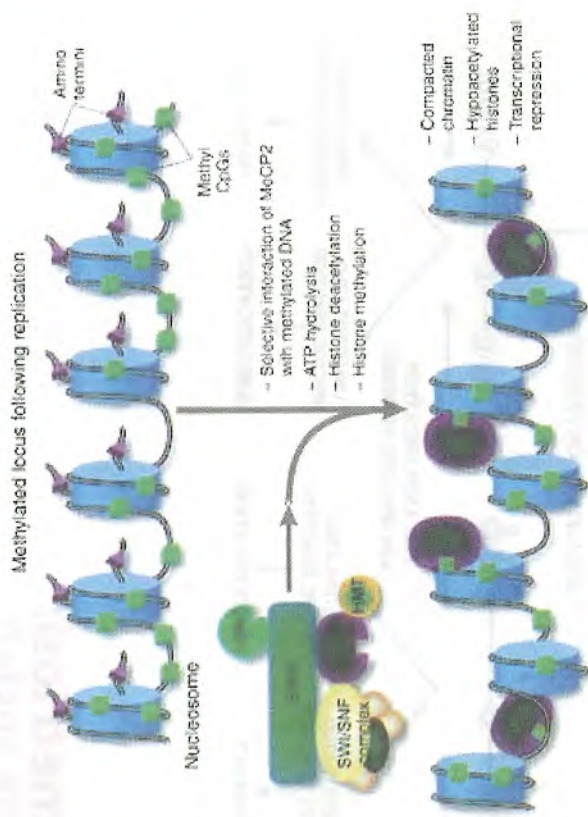
- *Methylation specific PCR* per la ricerca della metilazione del promoter di hMLH-1 e p16.
- Immunoistochimica per la valutazione della espressione proteica di hMLH-1 e di PTEN



**Endometriosis:
malattia sociale**

EGGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Endometriosis: malattia sociale

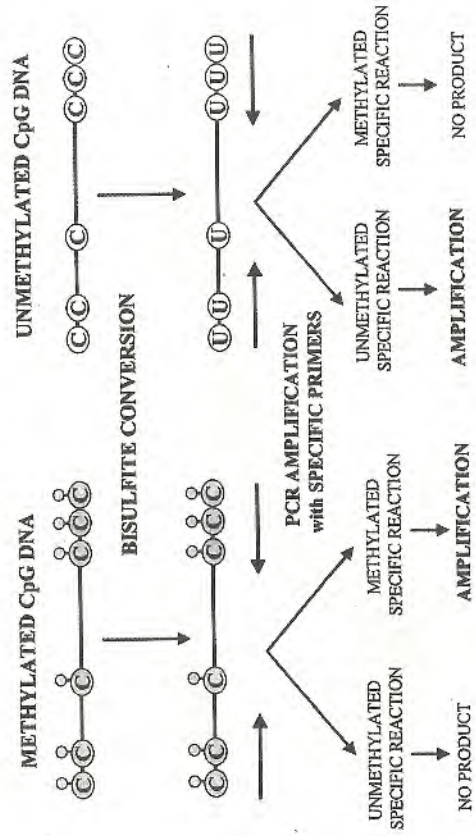
SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005





METHYLATION-SPECIFIC PCR: PCR assay for methylation status of CpG islands



**Endometriosi:
malattia sociale**

EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

Studio della metilazione di hMLH1 e p16ink4a nelle endometriosi

MS-PCR hMLH1



MS-PCR p16ink4a



Metilazione di hMLH1: risultati

4/46 casi (8.6%) hanno presentato un pattern ipermetilato (casi 23-24-34-36)

→ 2 con endometriosi + carcinoma

→ 2 con endometriosi in stadio IV
add

Endometriosi:
malattia sociale
GEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Metilazione di p16: risultati

1/46 casi (2.17%) ha presentato un pattern ipermetilato (caso 4)

→ caso di endometriosi atipica senza contemporanea ipermetilazione di hMLH1



**Endometriosi:
malattia sociale**

GEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

Analisi immunocitochimica della espressione di hMLH1: risultati

5/46 casi (10.87%) hanno presentato una alterazione dell' espressione della proteina di hMLH1

- 4 casi con **espressione assente** che presentavano contemporanea ipermetilazione del gene
- 1 caso con espressione ridotta senza ipermetilazione del gene

**Endometriosi:
malattia sociale**
SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Analisi immunohistochimica della espressione di hMLH1 e PTEN: risultati

7/46 casi (15.21%) hanno presentato una ridotta espressione della proteina di PTEN

- 2 casi (endometriosi associate a cancro) hanno presentato la contemporanea ipermetilazione di hMLH1 con perdita di espressione della proteina e la ridotta espressione di PTEN

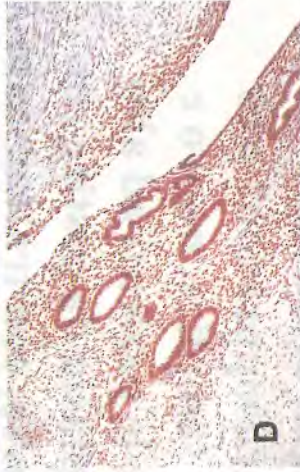
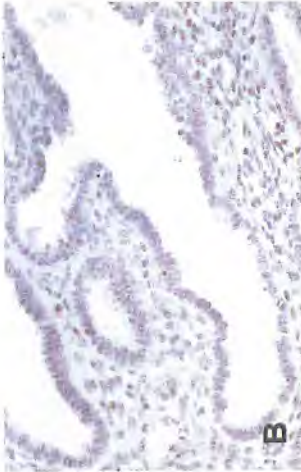
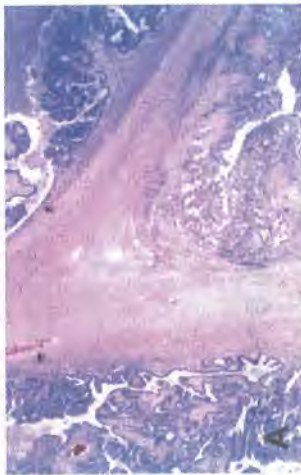
**Endometriosi:
malattia sociale**

EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Espressione di hMLH1



**Endometriosis:
malattia sociale**

EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

Conclusioni

La ricerca in endometriosi in stadio avanzato con elevati markers tumorali di ridotta espressione di specifici oncosoppressori può rappresentare un metodo semplice, nuovo e utile al fine di identificare le pazienti ad alto rischio di sviluppo di neoplasia da gestire con follow-up ravvicinati e, forse, con trattamento chirurgico precoce.

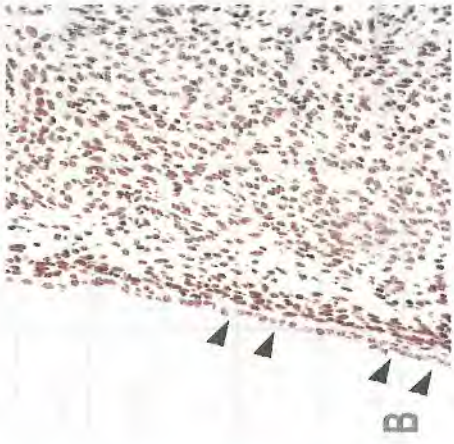
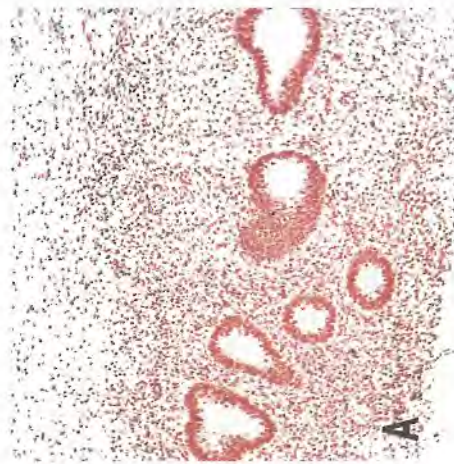


**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

Espressione di PTEN



**Endometriosis:
malattia sociale**

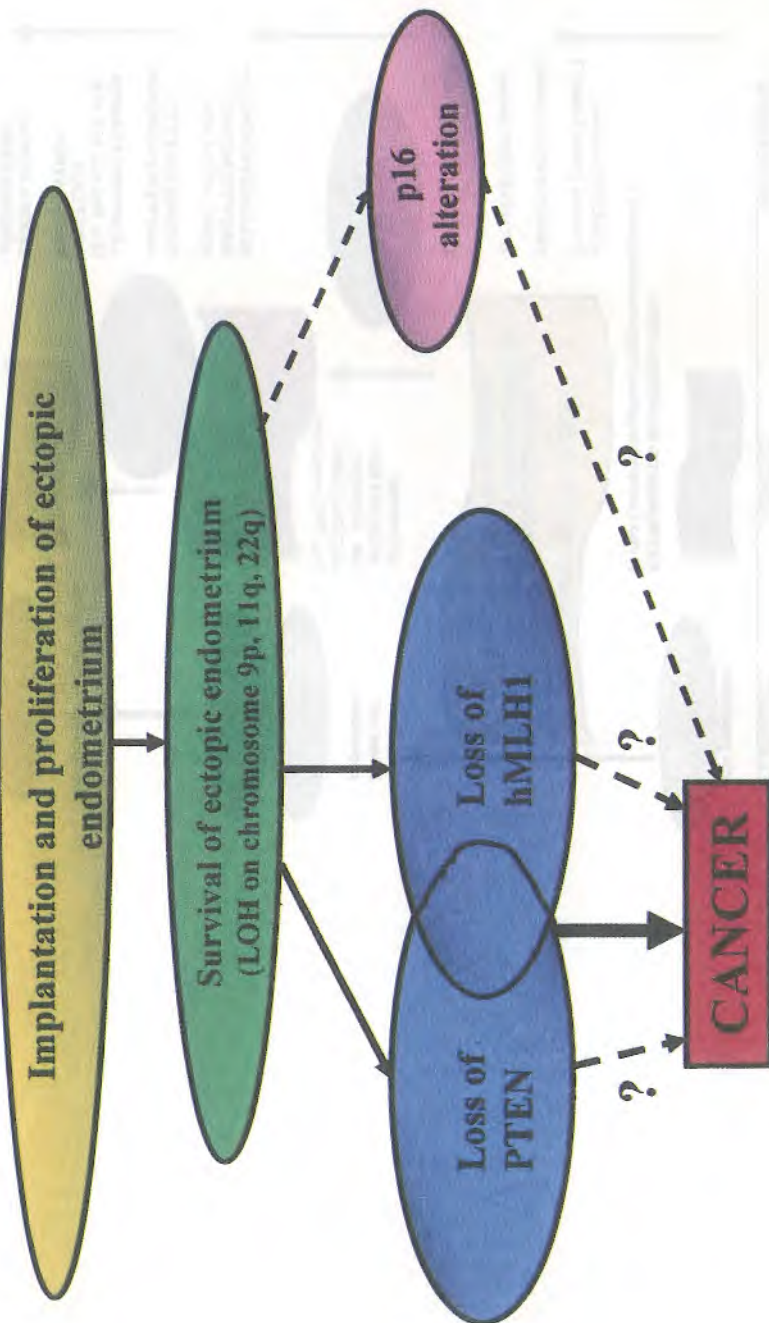
GGi Meeting 2005

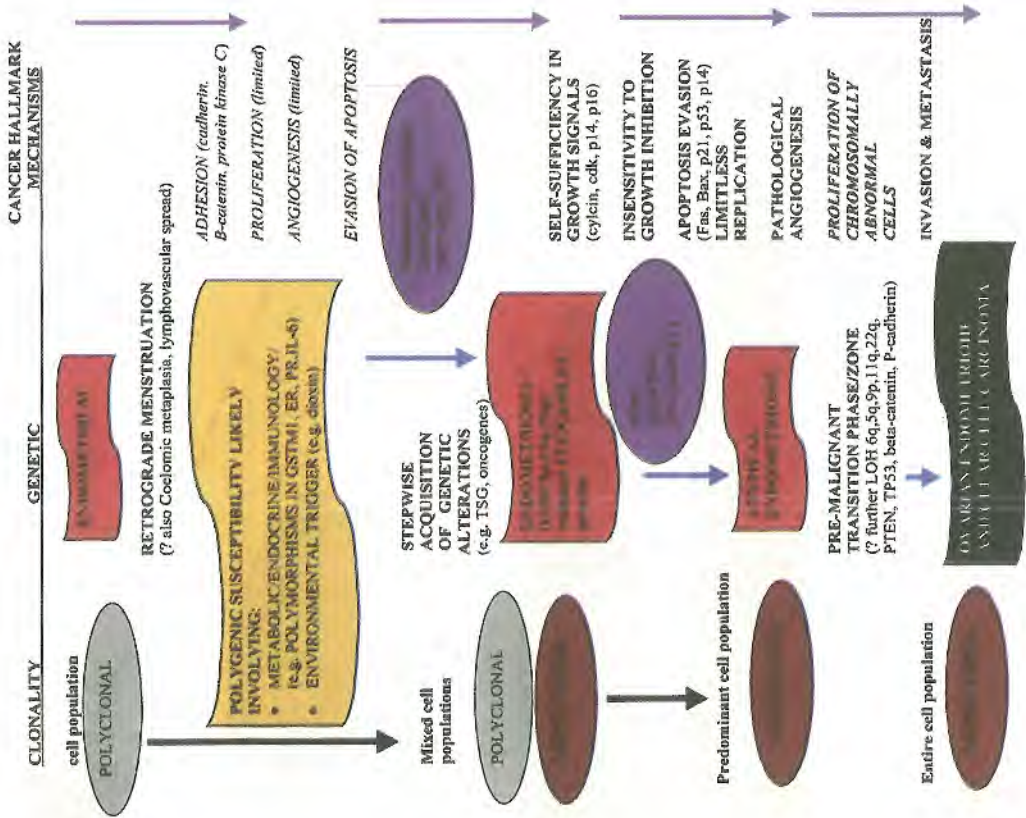
Roma 22 - 25 Giugno 2005

Risultati

Case n.	hMLH1 met status	p16ink4a met status	hMLH1 expression	PTEN expression	Histological aspects	Tumor markers
2	UM	UM	++	+	Endometriosis (st. IV)	CA 125 x3
3	UM	UM	++	+	Endometriosis (st. IV)	CA 125 x3
4	UM	M	++	++	Atyp. endometriosis (IV add)	CA 125 x2
9	UM	UM	++	+	Endometriosis (st. IV add)	CA 125 x3
14	UM	UM	++	+	Endometriosis (st. IV add)	CA 125 x4
23	M	UM	Neg	++	Endometriosis (st. IV add)	CA 125 x5
24	M	UM	Neg	++	Endometriosis (st. IV add)	CA 125 x3
34	M	UM	Neg	+	Endometriosis + endometrioid K	CA 125 x5
36	M	UM	Neg	+	Endometriosis + clear cell K	CA 125 x6

Schema patogenetico





ADENOMIOSI: INQUADRAMENTO CLINICO-DIAGNOSTICO E TERAPIA, LINEE GUIDA

Prof. Valerio Mais

*Sezione di Clinica Ginecologica Ostetrica e di Fisiopatologia
della Riproduzione Umana,
Dipartimento Chirurgico Materno - Infantile e di Scienze delle Immagini,
Università degli Studi di Cagliari,
Ospedale San Giovanni di Dio,
Via Ospedale 46
09124 Cagliari*

ABSTRACT

Introduzione: L'obiettivo della ricerca è stato quello di verificare la prevalenza della adenomiosi in una popolazione chirurgica femminile non selezionata.

Materiali e Metodi: Lo studio è stato retrospettivo, condotto su tutti i casi di adenomiosi identificati dall'anatomopatologo nei tessuti uterini asportati nel corso di interventi chirurgici eseguiti per patologia benigna dal gennaio 1994 al luglio 2003. Dei casi identificati sono stati analizzati: tipo di intervento chirurgico, indicazione alla chirurgia, sintomatologia preoperatoria, presenza di patologie associate, anamnesi chirurgica, anamnesi riproduttiva, eventuale diagnosi preoperatoria.

Risultati: Adenomiosi era presente in 158 su 2238 pazienti sottoposte ai vari interventi (prevalenza 7,06%) e in 90 delle 1051 pazienti sottoposte ad isterectomia (prevalenza 8,56%). Solo il 12,6% delle 158 pazienti con adenomiosi era sterile, mentre il 75% aveva già avuto due o più gravidanze. Ottantatré pazienti (più del 50%) avevano avuto interruzioni di gravidanza. Su 26 donne sottoposte a chirurgia conservativa per via laparoscopica, in 8 è stata possibile l'escissione completa di un adenomioma, mentre in 18 è stata possibile solo una escissione parziale del tessuto adenomiotico.

Conclusioni: La chirurgia conservativa laparoscopica è risultata efficace in giovani donne con sintomatologia algica, che desideravano salvaguardare il proprio potenziale riproduttivo.

INTRODUZIONE

L'adenomiosi è caratterizzata dalla presenza di endometrio ectopico (ghiandole e stroma) nello spessore del miometrio (1). I sintomi più frequenti sono dolore pelvico cronico, dismenorrea e menorragia (1,2). L'adenomiosi può essere superficiale o profonda (3). A seconda della localizzazione l'adenomiosi profonda può essere diffusa o focale (adenomioma). L'eziologia e la patogenesi dell'adenomiosi sono poco conosciute (4). La diagnosi è difficile e solitamente è possibile solo con l'esame istopatologico. Segni ecografici transvaginali proposti sono: l'ispessimento e la asimmetria delle pareti uterine, la variazione di ecogenicità del miometrio, la presenza di cisti nel suo spessore (5). La risonanza magnetica, che visualizza l'adenomiosi come un'area di diminuita intensità di segnale (6), è l'esame dotato della più alta specificità e sensibilità, ma è più costoso (7). Il trattamento medico della adenomiosi è simile a quello della endometriosi (8). Recentemente sono stati sperimentati dispositivi intrauterini con danazolo (9,10). Per il trattamento chirurgico sono state proposte: l'ablazione o resezione isteroscopica dell'endometrio (11), la coagulazione laparoscopica del miometrio, la escissione del miometrio per via laparotomica (12), l'embolizzazione delle arterie uterine (13), l'isterectomia subtotale o totale (2).

Di fatto, l'adenomiosi è una patologia della quale non è noto l'impatto sulla fertilità della donna. L'obiettivo principale della ricerca è stato quindi quello di indagare la prevalenza di questa patologia in una popolazione chirurgica femminile non selezionata.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto su tutti i casi di adenomiosi identificati dall'anatomopatologo su tessuti uterini asportati nel corso di interventi chirurgici (isterectomie, miomectomie, biopsie del miometrio, isteroscopie operative) eseguiti per patologia benigna dal gennaio 1994 al luglio 2003.

Dei casi così identificati sono stati analizzati i seguenti dati: indicazione alla chirurgia, sintomatologia preoperatoria, presenza di patologie associate, anamnesi chirurgica, anamnesi riproduttiva, eventuale diagnosi preoperatoria di adenomiosi tramite ecografia o risonanza magnetica, tipo di intervento chirurgico (demolitivo o conservativo) da cui derivava il tessuto miometriale sede di adenomiosi.

Pazienti in età fertile sottoposte a chirurgia conservativa sono state seguite nel tempo per indagare l'esito riproduttivo post-chirurgico.

RISULTATI

Adenomiosi era presente in 158 pazienti su un totale di 2238 sottoposte ai vari interventi (prevalenza 7,06%) e in 90 delle 1051 pazienti sottoposte a isterectomia (prevalenza 8,56%).

Le indicazioni all'intervento erano: mioma sintomatico in 94 casi (59,5%; età media 49 anni), iperplasia endometriale in 19 (12,1%; età media 54 anni), massa annessiale in 17 (10,8%; età media 44 anni), prollasso uterino in 14 (8,9%; età media 56 anni), dolore pelvico in 9 (5,6%; età media 38 anni), polipo endometriale in 4 (2,5%; età media 48 anni), malformazione uterina in 1 caso (0,6%).

Trentatré pazienti (20,9%) erano asintomatiche. I sintomi nelle altre pazienti erano: menorragia in 101 (63,9%), aumento dell'utero in 95 (60,1%), dismenorrea in 54 (34,2%), dolore pelvico cronico in 50 (31,6%).

Per quanto riguarda l'anamnesi chirurgica, ottantatré pazienti (più del 50%) avevano avuto in passato interruzioni di gravidanza.

Per quanto riguarda l'anamnesi riproduttiva, solo il 12,6% delle pazienti non aveva avuto gravidanze.

La diagnosi preoperatoria di adenomiosi era stata ipotizzata solo in 11 casi con ecografia transvaginale.

Sessantatré pazienti erano state sottoposte a laparoisterectomia totale, 39 a colpoisterectomia totale, 5 a L.A.V.H., 21 a resezione endometriale, 26 a chirurgia conservativa per via laparoscopica e 4 a chirurgia conservativa per via minilaparotomica.

Delle 26 donne sottoposte a chirurgia conservativa per via laparoscopica, in 8 era stata possibile l'escissione completa di un adenomioma (cavitato in 2 casi) mentre in 18 era stata possibile solo una escissione parziale del tessuto adenomiotico.

Nelle 2 pazienti con adenomioma cavitato, la diagnosi preoperatoria era di "massa annessiale" in un caso e di "utero unicorne con corno rudimentario sinistro non comunicante" nell'altro.

Nella prima paziente, al "second look" laparoscopico eseguito dopo 6 mesi si è verificata l'assenza di aderenze postchirurgiche e la normalità di forma e di dimensione dell'utero. La paziente ha concepito 51 mesi dopo l'intervento ed è stata sottoposta a taglio cesareo a 38 settimane.

La seconda paziente ha concepito 12 mesi dopo l'intervento e ha partorito spontaneamente a 38 settimane per via vaginale una femmina sana di 3460 grammi.

DISCUSSIONE

Solo il 12,6% delle pazienti con adenomiosi non aveva avuto gravidanze.

L'adenomiosi, al contrario dell'endometriosi, non sembra associata a sterilità (2). E' infatti più frequente in donne che hanno partorito e che

hanno superato i 40 anni (2). Inoltre, i leucociti intraepiteliali, che possono svolgere un ruolo cruciale nei meccanismi di placentazione precoce, non mostrano differenze significative nella adenomiosi (14), mentre ne mostrano nella endometriosi (14). Non più del 20% delle donne con adenomiosi sintomatica è contemporaneamente affetto da sterilità (15), mentre circa il 60% delle donne con adenomiosi si è sottoposta ad interruzioni di gravidanza (16). In controtendenza rispetto a questi dati, una recente analisi retrospettiva suggerisce la possibilità di un esito sfavorevole per le gravidanze ottenute con tecnica FIVET in donne affette da adenomiosi (17). L'esito sfavorevole è caratterizzato da un significativo aumento del numero dei parti prematuri (17).

Pazienti con adenomiosi che meritano una particolare considerazione sono le giovani donne che necessitano di trattamento per dismenorrea e/o algie pelviche e, pur non affette da sterilità, vogliono garantita la possibilità di una futura gravidanza. Fedele et coll. (12) hanno pubblicato nel 1993 uno studio sulla fertilità dopo chirurgia conservativa degli adenomiomi. Gli adenomiomi sono stati enucleati per via laparotomica con la stessa tecnica microchirurgica utilizzata per la miomectomia (12). Tredici donne (72,2%) hanno concepito durante il "follow-up" per un totale di 18 gravidanze, di cui 9 (50%) condotte a termine (3 tagli cesarei e 6 parti spontanei), 7 (38,8%) abortite e una (5,6%) conclusa con parto pretermine e morte neonatale (12).

L'adenomiosi profonda diffusa sembra gravata da una peggiore prognosi riproduttiva. Liu e coll. (18) hanno riportato che più del 50% delle pazienti sottoposte ad adenomiomectomia completa hanno successivamente concepito e la percentuale di gravidanze a termine superava il 50%. Al contrario, tra le pazienti sottoposte a escissione parziale di tessuto adenomiotico diffuso solo il 21% ha concepito e solo il 30% delle gravidanze è giunto a termine (18).

Fino ad oggi è stato pubblicato un solo caso di gravidanza a termine, espletata con taglio cesareo, ottenuta dopo 5 mesi di trattamento medico con un GnRH agonista in una paziente affetta da adenomiosi diffusa (19).

Sono stati anche descritti alcuni casi di trattamento combinato medico e chirurgico per via laparotomica (15,20). Un solo lavoro ha descritto i risultati del trattamento combinato medico e chirurgico per via laparoscopica (21).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1972; 112: 583.
- 2) Azziz R. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1989; 16: 221.

- 3) McCausland AM, McCausland VM. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 1786.
- 4) Ferenczy A. *Hum. Reprod. Update* 1998; 4: 312.
- 5) Ascher SM, Arnold LL, Patt RH, Schrufer JJ, Bagley AS, Semelka RC, Zeman RK, Simon JA. *Radiology* 1994; 190: 803.
- 6) Outwater EK, Siegelman ES, Van Deerlin V. *Am. J. Radiology* 1998; 170: 437.
- 7) Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R, Glaude Y, Liang L, Seymour RJ. *Radiology* 1996; 199: 151.
- 8) Wood C. *Hum. Reprod. Update* 1998; 4: 323.
- 9) Shawki O, Igarashi M. *Fertil. Steril.* 2002; 77 (suppl 1): S24.
- 10) Igarashi M. *Fertil. Steril.* 2002; 77 (suppl 1): S25.
- 11) Bratschi HU. *Contrib. Gynecol. Obstet.* 2000; 20: 121.
- 12) Fedele L, Bianchi S, Zanotti F, Marchini M, Candiani GB. *Hum. Reprod.* 1993; 8: 1708.
- 13) Chen C, Liu P, Lu J, Yu L, Ma B, Wang J, Liu P. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002; 37: 77.
- 14) Bulmer JN, Jones RK, Searle RF. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 2910.
- 15) Chang MY, Shiao CS, Chiang CH. *Fertil. Steril.* 2002; 77 (suppl 1): S54.
- 16) Levgur M, Abadi MA, Tucker A. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 688.
- 17) Shimizu Y, Fukuda J, Kawamura K, Tanaka T. *Fertil. Steril.* 2002; 77 (suppl 1): S50.
- 18) Liu X, Huang H, Huang R, Lian L, Lang J. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 1998; 20: 440.
- 19) Silva PD, Perkins HE, Schauburger CW. *Fertil. Steril.* 1994; 61: 171.
- 20) Ozaki T, Takahashi K, Okada M, Kurioka H, Miyazaki K. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 1999; 44: 260.
- 21) Lin J, Sun C, Zheng H. *Chin. Med. J.* 2000; 113:442.

**V. MAIS,
S. LELLO, F. PRIMERO,
W. COSTANTINI, G.B. MELIS, G. VITTORI**
per la SEGi

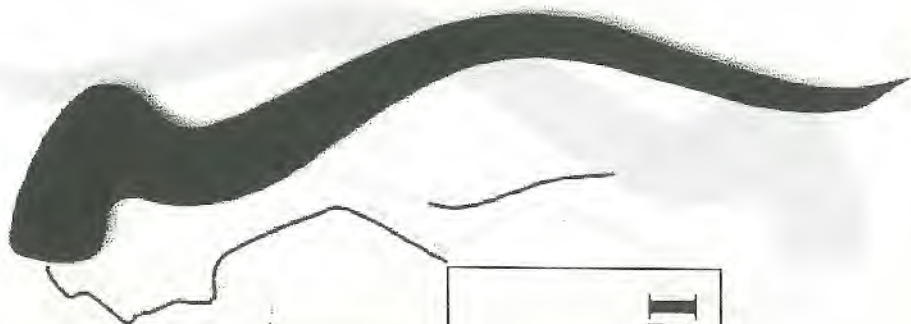
Con la collaborazione di

P. BERETTA, G.L. BRACCO, M. BUSACCA, F. PARAZZINI, P.L. VENTURINI
per il GRUPPO ITALIANO DI STUDIO SULL'ENDOMETRIOSI
E. COCCIA
per la SIFES e MR

**ENDOMETRIOSI
PROPOSTA DI PERCORSI
DIAGNOSTICO - TERAPEUTICI**

**Endometriosi:
malattia sociale**
SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



INTRODUZIONE

L'endometriosi è una condizione patologica caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale in sede ectopica.

Le tre localizzazioni prevalenti dell'endometriosi sono:
Peritoneale (aspetto tipico e atipico) (focolai, noduli, aderenze),
Ovarica (focolai o cisti),
Profonda o sottoperitoneale (setto retto-vaginale, parametri).

Clinicamente, l'endometriosi può essere causa di:
Infertilità,

Dolore (dismenorrea, dispareunia, dolore pelvico cronico),
e/o massa annessiale (endometrioma).

In questi casi, l'endometriosi è una patologia cronica e ricorrente.

In altri casi l'endometriosi può essere asintomatica.

La diagnosi di certezza dell'endometriosi richiede
il ricorso a procedure invasive;

pertanto la reale prevalenza della malattia può essere solo stimata.

**Endometriosi:
malattia sociale**

EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



SITUAZIONE ATTUALE

PER LA DIAGNOSI DI ENDOMETRIOSI SONO STATE PROPOSTE DIVERSE METODICHE LABORATORISTICHE E STRUMENTALI.

PER LA TERAPIA DELLA ENDOMETRIOSI SONO STATI PROPOSTI DIVERSI TRATTAMENTI MEDICI E CHIRURGICI.

Alcuni trattamenti sono sostenuti da studi clinici controllati e randomizzati (RCT) o da studi prospettici di coorte
altri vengono proposti senza il supporto di tali evidenze scientifiche.

Nella pratica clinica, molte donne sono già state sotto- o sovratrattate.

Tutti i trattamenti medici o chirurgici possono presentare:
controindicazioni, effetti collaterali o complicanze.



**Endometriosi:
malattia sociale**

GGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

ASPIRAZIONE

Nell'era dell'EBM
(MEDICINA BASATA SULL'EVIDENZA)

e della GCP

(BUONA PRATICA CLINICA),

il ginecologo dovrebbe saper scegliere
l'opzione terapeutica ottimale

per ogni singola paziente in termini di:

- Riduzione del dolore pelvico
- Miglioramento del tasso di fertilità.



**Endometriosi:
malattia sociale**

EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

NECESSITA'

Sviluppare una serie di raccomandazioni sulla gestione della donna affetta da endometriosi, fornendo informazioni sul comportamento clinico basate sulla evidenza scientifica.



LINEE GUIDA

Condivisione di:

- concetti generali
- linee comportamentali

**Endometriosi:
malattia sociale**

GGi Meeting 2005

Roma 22-25 Giugno 2005



Classificazione dei livelli di Evidenza Scientifica

Ia	Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi randomizzati controllati con placebo (Randomized Controlled Trials, RCTs)
Ib	Evidenza ottenuta da almeno un RCT
IIa	Evidenza ottenuta da almeno uno studio ben disegnato controllato senza randomizzazione
IIb	Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio ben disegnato semi-sperimentale
III	Evidenza ottenuta da studi descrittivi ben disegnati non sperimentali, come studi comparativi, studi di correlazione e studi su casistiche
IV	Evidenza ottenuta da reports od opinioni di comitati di esperti e/o esperienze cliniche di autorità ritenute importanti nel campo specifico.

**Endometriosi:
malattia sociale**

EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Gradazione delle Raccomandazioni

Grado A: almeno un trial randomizzato, controllato con placebo, nell'ambito della letteratura di alta qualità e consistenza, riguardante la specifica raccomandazione (livelli di evidenza: Ia, Ib).

Grado B: disponibilità di studi clinici ben condotti, ma non studi clinici randomizzati, sull'argomento della raccomandazione (livelli di evidenza IIa, IIb, III).

Grado C: evidenza da reports di gruppi di esperti od opinioni e/o esperienza clinica di autorità scientifiche. Indica assenza di studi di buona qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV).

**Endometriosi:
malattia sociale**

EEGi Meeting 2005

Roma 22-25 Giugno 2005



Variabili da considerare

- **Paziente:** età, desiderio di prole (no/si (attuale/futuro)), intensità del dolore percepito (moderata/severa), fattori associati di sterilità (presenti/assenti), disponibilità a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA).
- **Sintomatologia:** infertilità, dolore (ciclico e/o continuo), presenza di massa annessiale, assenza di sintomi.
- **Sede della malattia:** ovarica, peritoneale, profonda.
- **Stadio della malattia:** I, II, III, IV (ASRM).
- **Prima diagnosi o recidiva.**
- **Metodiche diagnostiche:** anamnesi, esame obiettivo ginecologico, CA 125, ecografia (TA/IV), risonanza magnetica (RMN), laparoscopia, istologia.
- **Trattamenti:** medico, chirurgico, combinato (medico pre- o post-chirurgico), associati o meno a PMA.
- **Trattamenti medici:** GnRH analoghi, danazolo, gestrinone, progestinici, contraccettivi orali, antidolorifici.
- **Trattamenti chirurgici:** demolitivo/conservativo, ablativo/coagulativo, laparoscopico/laparotomico, limitato alle lesioni/associato ad ablazione nervi.
- **PMA:** superovulazione (MFD), IUI, FIVET, ICSI, (ovodonazione)

**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Precedenti proposte di linee guida (1)

• Royal College of Obstetricians and Gynaecologists:

Analizza solo studi randomizzati o meta-analisi di studi randomizzati, indica sia il livello di evidenza che il grado di raccomandazione, valuta diagnosi, effetti collaterali e PMA, aggiornata al 2003.

• Clinical Evidence (British medical Journal):

Analizza solo studi randomizzati o meta-analisi di studi randomizzati, non indica il livello di evidenza o il grado di raccomandazione, si limita ai trattamenti, valuta anche effetti collaterali e PMA, aggiornata al 2003 per l'infertilità e al 2004 per il dolore.

**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Precedenti proposte di linee guida (2)

•GRUPPO ITALIANO DI STUDIO SULL'ENDOMETRIOSI:

panel di esperti previa analisi di studi randomizzati o meta-analisi,
si limita ai trattamenti medico e chirurgico,
si limita ai casi di prima diagnosi,
non confronta laparoscopia con laparotomia,
valuta anche la paziente asintomatica,
aggiornata al 2003.

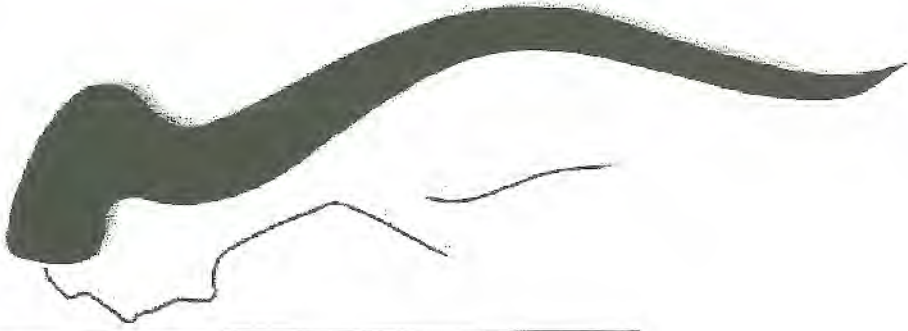
•SIFES e MR:

panel di esperti previa analisi di studi randomizzati o meta-analisi,
si limita all'infertilità,
valuta anche diagnosi, recidive, casi difficili e PMA,
aggiornata al 2002.

**Endometriosis:
malattia sociale**

EEGi Meeting 2005

Roma 22-25 Giugno 2005



Royal College of Obstetricians and Gynaecologists:

Diagnosi

Gold standard

Laparoscopia (Grado B-Livello III)
(ma è associata allo 0.06% di complicanze severe)

Metodiche utili su aspetti specifici

Ecografia transvaginale (endometrioma) (Grado B-Livello III)
RMN (endometriosi profonda) (Grado B-Livello III)

Metodiche di utilità limitata

CA-125 sierico (Grado A-Livello Ia)
(solo nel monitoraggio degli effetti del trattamento)

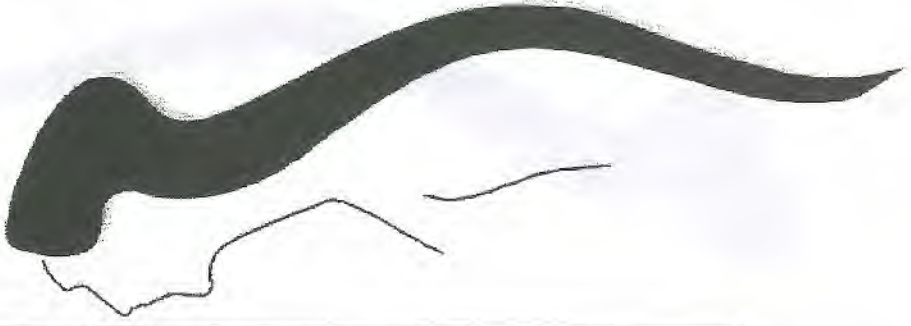
Valutazioni di utilità non determinata

Sintomi
(sono comuni anche ad altre patologie)

**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Royal College of Obstetricians and Gynaecologists:

Trattamento del dolore

Interventi utili

Antinfiammatori non steroidei (Grado A-Livello Ib)

Ablazione laparoscopica delle lesioni endometriosiche (Grado A-Livello Ia-Ib)
(non chiaro se necessaria contemporanea ablazione dell'innervazione uterina)

Interventi utili da valutare nel rapporto rischio/beneficio

Trattamento medico con GnRH analoghi, danazolo, gestrinone, progestinici o
contraccettivi orali combinati (Grado A-Livello Ib)
(percentuali di recidiva al 5° anno del 37-74% a seconda dello stadio)

Interventi probabilmente utili

GnRH analoghi post-chirurgia conservativa (Grado A-Livello Ia-Ib)
GnRH analoghi per 3 mesi invece di 6 mesi (Grado B-Livello III)
GnRH analoghi per più di 6 mesi con "add-back" (Grado B-Livello III)
Cistectomia per endometrioma ovarico (Grado A-Livello Ib)

**Endometriosis:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22-25 Giugno 2005



Royal College of Obstetricians and Gynaecologists:

Trattamento dell'infertilità

Interventi utili

Ablazione laparoscopica delle lesioni endometriose agli stadi I e II
(Grado A-Livello Ib)

Superovulazione (MFD) + IUI (Grado A-Livello Ib)

Interventi probabilmente utili

FIVET (Grado A-Livello Ib)

(ma la presenza di endometriosi riduce le percentuali di gravidanza FIVET)

Interventi inefficaci o negativi

Trattamento medico ormonale (Grado A-Livello Ia)

**Endometriosi:
malattia sociale**

GGGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005





Royal College of Obstetricians and Gynaecologists:

RACCOMANDAZIONI

**I CASI DI ENDOMETRIOSI SEVERA
DOVREBBERO ESSERE RIFERITI
A CENTRI DI ECCELLENZA**

**OCCORRE SEMPRE CONSIDERARE IL RUOLO
DEI GRUPPI DI SOSTEGNO ALLE PAZIENTI**

**Endometriosi:
malattia sociale**

EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

Clinical Evidence (British medical Journal):

Trattamento del dolore

Interventi utili

Trattamento medico ormonale alla diagnosi con contraccettivi orali combinati o medrossiprogesterone

Interventi utili da valutare nel rapporto rischio/beneficio

Trattamento medico ormonale alla diagnosi con GnRH analoghi, danazolo, gestrinone

Interventi probabilmente utili

Trattamento medico ormonale postoperatorio

Ablazione laparoscopica combinata delle lesioni endometriosiche e dell'innervazione uterina

Cistectomia per endometrioma ovarico

Interventi di utilità non determinata

Diidrogesterone

Trattamento medico ormonale preoperatorio

Ablazione laparoscopica delle lesioni endometriosiche senza ablazione dell'innervazione uterina

Ablazione laparoscopica dell'innervazione uterina senza ablazione delle lesioni endometriosiche

**Endometriosi:
malattia sociale**

EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Clinical Evidence (British medical Journal):

Trattamento dell'infertilità

Interventi probabilmente utili

Superovulazione (MFD) +IUI,

Superovulazione (MFD) + FIVET o ICSI

Ablazione laparoscopica delle lesioni endometriose

Cistectomia per endometrioma ovarico

Interventi inefficaci o negativi

Trattamento medico ormonale alla diagnosi

Trattamento medico ormonale postoperatorio

**Endometriosi:
malattia sociale**

GGGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



GRUPPO ITALIANO DI STUDIO SULL'ENDOMETRIOSI

Trattamento del dolore

Interventi appropriati

Ablazione delle lesioni endometriosiche (chirurgia conservativa), in tutti gli stadi (I,II,III e IV), in tutte le sedi (ovarica, peritoneale, profonda) e indipendentemente dall'intensità del dolore.

Chirurgia demolitiva solo nelle pazienti:

non desiderose di prole, di età superiore ai 40 anni, con dolore severo e malattia ovarica o profonda allo stadio IV

Interventi probabilmente appropriati

Trattamento medico ormonale postoperatorio limitatamente agli stadi III e IV

Endometriosi:
malattia sociale

EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



GRUPPO ITALIANO DI STUDIO SULL'ENDOMETRIOSI

Trattamento dell'infertilità **(indipendentemente dall'età)**

Interventi appropriati

Ablazione delle lesioni endometriosiche (chirurgia conservativa), in tutti gli stadi (I,II,III,IV) per le sedi ovarica e peritoneale, solo agli stadi IIIe IV per la sede profonda (a meno di copresenza di dolore intenso).

Interventi probabilmente appropriati

Trattamento medico ormonale postoperatorio limitatamente agli stadi III e IV.
Trattamento prolungato con GnRH analoghi prima di iniziare la superovulazione per FIVET.

Interventi non appropriati

Chirurgia demolitiva

**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



GRUPPO ITALIANO DI STUDIO SULL'ENDOMETRIOSI

Trattamento della paziente asintomatica

Interventi appropriati

Ablazione delle lesioni endometriosiche (chirurgia conservativa),
agli stadi III e IV,
indipendentemente dall'età della donna e dal desiderio o meno di prole,
agli stadi I e II,
solo in caso di diagnosi in corso di intervento per altra indicazione.

Interventi non appropriati

Trattamento medico ormonale postoperatorio
Chirurgia demolitiva

**Endometriosis:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



SIFES e MR

Trattamento dell'infertilità

Interventi appropriati

Ablazione laparoscopica delle lesioni endometriosiche agli stadi III e IV.
Tecniche di PMA.

Interventi probabilmente appropriati

Ablazione laparoscopica delle lesioni endometriosiche agli stadi I e II.
Trattamento prolungato con GnRH analoghi prima di cicli FIVET.
Trattamento di attesa in donne giovani agli stadi I e II.

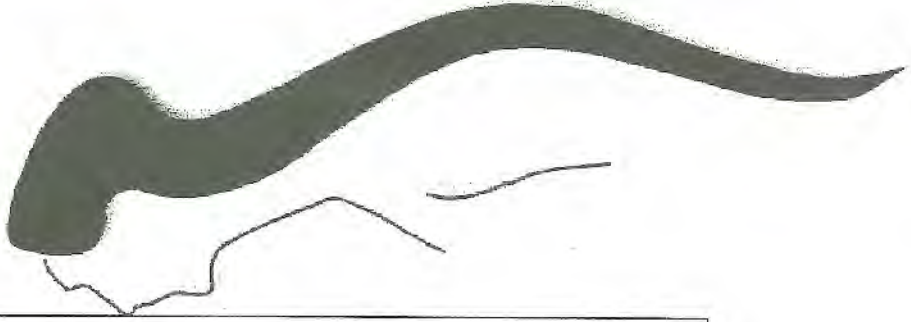
Interventi non appropriati

Trattamento medico ormonale non associato a chirurgia.
Trattamento medico ormonale preoperatorio.
Trattamento medico ormonale postoperatorio (se non prima di cicli FIVET).

**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



SIFES e MR

Ruolo delle tecniche di PMA

Superovulazione (MFD)

Efficace solo dopo ablazione laparoscopica delle lesioni endometriosiche.

Superovulazione (MFD) + IUI

Efficace come la FIVET in tutti gli stadi (purchè almeno una tuba pervia).

Superovulazione (MFD) + FIVET

Efficace indipendentemente dallo stadio dell'endometriosi
(la presenza di endometriosi riduce le percentuali di gravidanza
rispetto al gruppo fattore tubarico puro)

Superovulazione (MFD) + ICSI

Efficace indipendentemente dallo stadio dell'endometriosi

**Endometriosi:
malattia sociale**
EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



SIFES e MR

Interferenze dell'endometriosi sui risultati di FIVET e ICSI

Risposta ovarica dopo cistectomia laparoscopica per endometrioma
Non modificata

Percentuali di impianto
Ridotte rispetto al gruppo fattore tubarico puro, indipendentemente dallo stadio.

Percentuali di aborto
Non aumentate.

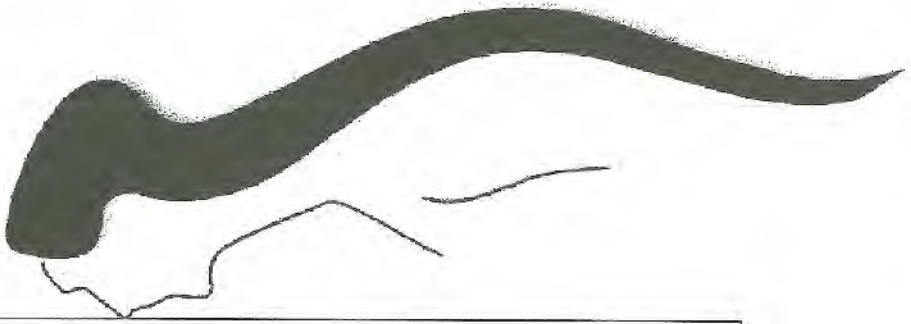
Percentuali di gravidanza
Modestamente ridotte nello stadio IV.

Complicanze
Legate alla presenza di un endometrioma, punto durante il prelievo ovocitario

**Endometriosi:
malattia sociale**

EGG Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



SIFES e MR

Casi complessi
(percorsi proponibili)

Pazienti infertili (senza dolore) con recidiva di endometriosi

FIVET;

Chirurgia conservativa prima di FIVET solo se recidiva di endometrioma.

Plurifallimenti da PMA

Trattamento prolungato con GnRH analoghi prima di altri cicli di PMA.;
ICSI;

(ovodonazione).

Pazienti poor-responders da quasi esaurimento funzionale

(ovodonazione).

**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Implementazione ricerca EBM
dell'attuale gruppo di lavoro

(periodo 2002-2005)

Parola chiave: endometriosi

Trovati:

4 meta-analisi

(di cui 2, pubblicate nel 2002,
già incluse in precedenti linee guida)

47 RCTs

Endometriosi:
malattia sociale

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Implementazione ricerca EBM (periodo 2002-2005)

2 meta-analisi

- Trattamento medico ormonale pre- o postoperatorio (2004):
non c'è evidenza sufficiente di utilità nell'infertilità come nel dolore.
- Trattamento medico ormonale e BMD (densità minerale ossea) (2003):
i GnRH analoghi riducono il BMD;
l'"add-back" con estrogeni (più o meno progesterone), ma non con solo progesterone, protegge la paziente da questo effetto collaterale;
gestrinone e danazolo non riducono il BMD, ma il danazolo ha altri effetti collaterali che ne limitano l'uso.



**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

Implementazione ricerca EBM dell'attuale gruppo di lavoro

dei 47 RCTs

- 13 non valutano outcome clinici pertinenti
- 3 riguardano aspetti di PMA non specificamente legati all'endometriosi
- 2 riguardano aspetti di PMA già considerati in Linee Guida SIFES e MR
- 2 confrontano GnRH analoghi e danazolo e sono già considerati in meta-analisi
 - 7 riguardano proposte di nuove terapie mediche
- 2 riguardano proposte di nuove terapie medico-chirurgiche
- 1 riguarda un nuovo presidio per l'enucleazione laparoscopica dell'endometrioma
- 1 riguarda un nuovo presidio per aumentare le percentuali di gravidanza in donne subfertili con endometriosi e tube pervie



**Endometriosi:
malattia sociale**

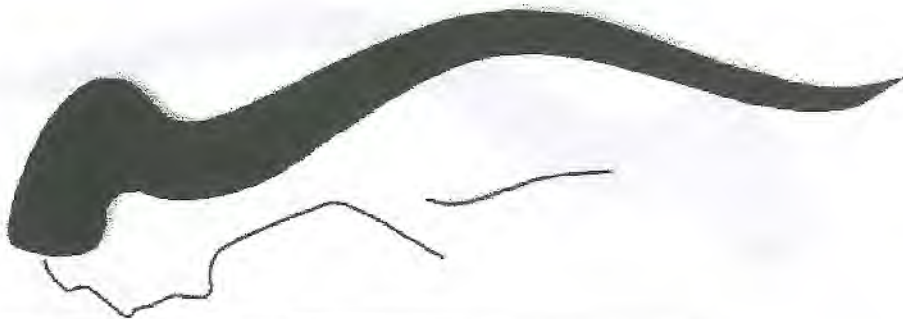
EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

Implementazione ricerca EBM dell'attuale gruppo di lavoro

dei restanti 16 RCTs

- 7 riguardano l'impiego degli analoghi del GnRH nel trattamento del dolore
- 5 riguardano l'impiego della chirurgia laparoscopica nel trattamento del dolore
 - 1 riguarda il trattamento chirurgico laparoscopico dell'endometrioma
- 1 riguarda il rapporto tra trattamento medico ormonale postchirurgico e FIVET
- 1 riguarda gli effetti della terapia ormonale sostitutiva (HRT) dopo chirurgia demolitiva per endometriosi
- 1 non è un RCT ma un trial clinico prospettico non randomizzato che riguarda le metodiche diagnostiche



**Endometriosi:
malattia sociale**

EGGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

Implementazione ricerca EBM (periodo 2002-2005)

7 RCTs (GnRH analoghi e dolore)

1. Le formulazioni trimestrali sono equivalenti alle formulazioni mensili nei loro effetti farmacodinamici (evidenza Ib)
2. L'esercizio fisico accelera il recupero di massa ossea dopo sospensione della terapia con GnRH analoghi (evidenza Ib)
3. L'"add-back" durante terapia con GnRH analoghi permette di trattare pazienti con recidiva del dolore per periodi di tempo più lunghi, con minor perdita di BMD (evidenza Ib)
4. Nell'"add-back" durante terapia con GnRH analoghi, la perdita di BMD si riduce solo se insieme al progestinico si somministrano estrogeni (evidenza Ib)
5. Nell'"add-back" durante terapia con GnRH analoghi, l'aumento delle dosi di progestinico associato agli estrogeni non aumenta i benefici sulla perdita di BMD, ma peggiora il profilo lipidico (evidenza Ib)
6. L'alendronato, impiegato come "add-back" durante terapia con GnRH analoghi, può ridurre la perdita di BMD (evidenza Ib)
7. Il tibolone, impiegato come "add-back" durante terapia con GnRH analoghi, può ridurre la perdita di BMD (evidenza Ib)

**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Implementazione ricerca EBM (periodo 2002-2005)

5 RCTs (chirurgia e dolore)

1. L'ablazione laparoscopica delle lesioni endometriosiche è più efficace del placebo nel ridurre il dolore (sebbene vi sia un 30% di effetto placebo della chirurgia indipendente dallo stadio dell'endometriosi e il 20% delle pazienti non tragga beneficio dalla chirurgia) (evidenza Ib)
2. La LUNA (laparoscopic uterine nerve ablation) riduce la dismenorrea solo se non è dovuta ad endometriosi (evidenza Ib)
3. La LUNA, associata all'ablazione laparoscopica delle lesioni endometriosiche, non riduce le possibilità di recidiva del dolore pelvico rispetto alla sola ablazione laparoscopica delle lesioni (evidenza Ib)
4. La PSN (neurectomia presacrale), associata ad ablazione laparoscopica delle lesioni endometriosiche è più efficace della sola ablazione laparoscopica delle lesioni endometriosiche nel controllo della dismenorrea da endometriosi (evidenza Ib) (2 RCT)

**Endometriosi:
malattia sociale**

GGGI Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005



Implementazione ricerca EBM (periodo 2002-2005)

1 RCT (trattamento chirurgico laparoscopico dell'endometrioma)

1. La cistectomia ovarica laparoscopica è meglio del drenaggio e coagulazione della parete dell'endometrioma (minore ricorrenza del dolore e più alta percentuale di gravidanza) (evidenza Ib)



**Endometriosi:
malattia sociale**

GGI Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

Implementazione ricerca EBM (periodo 2002-2005)

1 RCT (trattamento medico ormonale postchirurgico e FIVET)

1. Il trattamento medico ormonale per 3 mesi dopo chirurgia conservativa non migliora i risultati della FIVET rispetto alla sola chirurgia conservativa (evidenza Ib)



**Endometriosi:
malattia sociale**

EEGi Meeting 2005

Roma 22-25 Giugno 2005

Implementazione ricerca EBM (periodo 2002-2005)

1 RCT (HRT dopo chirurgia demolitiva)

1. Il trattamento ormonale sostitutivo (HRT) dopo chirurgia demolitiva (annessiectomia bilaterale con o senza isterectomia) per endometriosi espone a maggiore rischio di recidiva pazienti sottoposte a chirurgia incompleta (22,2% vs 1,9%) e pazienti con interessamento peritoneale superiore ai 3 cm (2,4% vs 0,3%) (evidenza Ib)



**Endometriosi:
malattia sociale**

EEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

Implementazione ricerca EBM (periodo 2002-2005)

1 trial clinico prospettico non randomizzato (diagnosi)

1. L'MRI identifica meno aree di endometriosi di quelle identificate in chirurgia, ma suggerisce la presenza di endometriosi in circa il 75% delle pazienti che abbiano almeno uno stadio II (evidenza IIa)
2. Solo il 67% delle lesioni classificate come endometriosiche alla chirurgia ha poi conferma istologica (evidenza IIa) (stesso studio)



**Endometriosi:
malattia sociale**

SEGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

Implementazione ricerca EBM

(RCT non riportati in precedenti meta-analisi)

(laparoscopia e laparotomia nel trattamento dell'endometrioma)

1. Il trattamento laparoscopico dell'endometrioma offre alla paziente il vantaggio di un minore dolore post operatorio e di una più rapida convalescenza (1 RCT nel 1996) (evidenza Ib)



**Endometriosi:
malattia sociale**

EGGi Meeting 2005

Roma 22 - 25 Giugno 2005

SENATO DELLA REPUBBLICA

- Igiene e Sanità -

Indagine conoscitiva sul fenomeno dell'endometriosi come malattia sociale

Analisi regionali secondo il Sistema D.R.G.

Prof. Massimo Moscarini

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura, Università "La Sapienza" di Roma

La classificazione della casistica ospedaliera secondo il sistema D.R.G. (Diagnosis Related Groups) consente di rappresentare l'attività degli istituti di cura secondo modalità che associano alla sostanziale coerenza dal punto di vista clinico una rilevante capacità sintetica: infatti, tutta la casistica ospedaliera è raggruppata in 489 classi di pazienti, definite essenzialmente sulla base della diagnosi principale di dimissione e degli interventi chirurgici eventualmente effettuati nel corso del ricovero.

L'utilizzo del sistema di classificazione D.R.G. consente, pertanto, sia di rappresentare esaustivamente la casistica mediante modalità sufficientemente sintetiche, sia di valutare la performance degli istituti di cura, attraverso la comparazione della degenza media specifica per D.R.G.: infatti, i pazienti raggruppati in uno stesso D.R.G. sono tra loro confrontabili relativamente alla tipologia ed all'intensità delle risorse impiegate nel corso del ricovero ospedaliero e, quindi, sono confrontabili relativamente alla durata media della degenza, che rappresenta un affidabile descrittore delle risorse consumate nel corso del ricovero ospedaliero.

Per ciascun D.R.G. è riportata la numerosità dei casi trattati e delle giornate di degenza assorbite, la degenza media e la degenza media "entro il valore soglia" (ovvero la degenza media calcolata esclusivamente sui casi la cui durata di degenza non sia superiore al valore soglia), il valore soglia (ovvero il valore, statisticamente determinato, al di sopra del quale i casi sono considerati "anomali" per durata della degenza).

La codifica delle informazioni cliniche rilevate attraverso la scheda di dimissione ospedaliera (SDO) si basa, ai sensi del D.M. 26.07.1993, sulla Classificazione ICD-9 nella traduzione italiana predisposta e pubblicata a cura dell'ISTAT ("Classificazioni delle malattie, traumatismi e cause di morte", 9° revisione, 1975, Coll. Metodi e Norme, serie C, n. 10, Voll. 1-2).

La Classificazione internazionale delle malattie (ICD) è un sistema di classificazione nel quale le malattie e i traumatismi sono ordinati per finalità statistiche in gruppi tra loro correlati. Nel 1893, la Conferenza dell'Istituto Internazionale di Statistica, che ebbe luogo a Chicago, approvò la Classificazione internazionale delle cause di morte. L'Italia adottò tale Classificazione a partire dal 1924. Sottoposta periodicamente a revisione, la Classificazione internazionale, a partire dalla 6° revisione (1948), fu adottata anche per la rilevazione delle cause di morbosità, oltre che di mortalità. Nel 1975, a Ginevra, nel corso della 29° Assemblea della Organizzazione Mondiale della Sanità è stata approvata la 9° revisione della Classificazione (ICD-9). Negli Stati Uniti, un comitato in cui sono rappresentati sia le Associazioni professionali ed accademiche dei medici, sia le associazioni degli ospedali, sia l'ufficio regionale della Organizzazione Mondiale della Sanità, sia l'amministrazione pubblica (H.C.F.A.), ha sviluppato e provvede ad aggiornare annualmente una versione modificata ed ampliata del sistema ICD, la ICD-9-CM ("International Classification of Diseases, 9th revision, Clinical Modification"), la quale è stata utilizzata ordinariamente a partire dal 1979.

Il termine "clinical" è utilizzato per sottolineare le modificazioni introdotte: rispetto alla ICD-9, che è fortemente caratterizzata dall'orientamento a scopo di classificazione delle cause di mortalità, la ICD-9-CM è soprattutto orientata a classificare i dati di morbosità. Infatti, le principali modificazioni introdotte sono finalizzate a consentire sia una classificazione più precisa ed analitica delle formulazioni diagnostiche, attraverso l'introduzione di un quinto carattere, sia l'introduzione della classificazione delle procedure.

Il sistema D.R.G. ha subito negli ultimi anni continui aggiornamenti in relazione alle modifiche nei sistemi di classificazione ICD9-CM, alle modifiche nella logica di attribuzione dei gruppi finali, e nell'ottica di migliorare l'omogeneità interna ai gruppi DRG, e portare ad una maggiore descrizione clinica e tecnologica delle attività in regime di degenza. Tra la 10° e la 14° classificazione del sistema D.R.G., avvenuta nel 2001, si è avuta una profonda modificazione della classificazione dell'endometriosi, con una maggiore descrizione delle possibili localizzazioni della patologia endometriosica, classificazione che è rimasta in uso nella versione più recente della classificazione, attualmente in uso, la 19° (Tabella 1).

Tabella 1. Modificazioni della codifica dell'endometriosi tra la versione 10° e 14° del sistema D.R.G.

Versione 10 - Diagnosi codici ICD9

[580-629] Malattie dell'apparato genitourinario

617 - Endometriosi

- 6170 - Endometriosi: Utero
 - 6171 - Endometriosi: Ovaio
 - 6172 - Endometriosi: Tromba di Falloppio
 - 6173 - Endometriosi: Peritoneo pelvico
 - 6174 - Endometriosi: Setto rettovaginale e vagina
 - 6175 - Endometriosi: Intestino
 - 6176 - Endometriosi: Cute e cicatrici
 - 6178 - Endometriosi: Altre sedi specificate
 - 6179 - Endometriosi: Sede non specificata
-

Versione 14, 19 - Diagnosi codici ICD9-CM

[580-629] Malattie dell'apparato genitourinario

(617-629) Altre malattie dell'apparato genitale femminile

617 - Endometriosi

- 6170 - Endometriosi dell'utero: Adenomiosi; Endometriosi della cervice, miometrio ed interna [Escl.: endometriosi stromale (236.0)]
 - 6171 - Endometriosi dell'ovaio: Cisti cioccolato dell'ovaio, Cistoma endometriosico dell'ovaio
 - 6172 - Endometriosi della tuba di Falloppio
 - 6173 - Endometriosi del peritoneo pelvico: Endometriosi del legamento largo, legamento rotondo, parametrio e scavo del Douglas
 - 6174 - Endometriosi del setto retto-vaginale e della vagina
 - 6175 - Endometriosi dell'intestino: Endometriosi dell'appendice, colon, retto
 - 6176 - Endometriosi di cicatrici cutanee
 - 6178 - Endometriosi di altre sedi specificate: Endometriosi dell'ombelico, polmone, vescica e vulva
 - 6179 - Endometriosi, sede non specificata
-

L'endometriosi è determinata da isole di endometrio (mucosa che riveste internamente la cavità uterina) disseminate al di fuori della cavità dell'utero o dalla crescita di tessuto endometriale in sedi anomale. L'endometrio situato in sede anomala subisce, gli stimoli da parte degli ormoni ovarici, e si comporta come la normale mucosa uterina. L'endometriosi è perciò una malattia quasi sempre dell'età feconda e delle giovani donne e spesso sottovalutata e spesso si imputa alla donna una esagerazione dei sintomi trascurando la gravità della malattia stessa. Si verifica eccezionalmente

prima della pubertà e tende a regredire nella menopausa. In base alle stime attuali il numero di donne con endometriosi nel mondo è vicino al 10 per cento di donne in età riproduttiva.

Secondo i dati forniti dal Ministero della Salute, in base alle schede di dimissione ospedaliera (SDO), notiamo che i ricoveri ordinari con diagnosi di endometriosi hanno subito tra il 1999 e il 2003 un progressivo e costante aumento, partendo da un valore di 9068 ricoveri/anno nel 1999 con una degenza media di 4,79 giorni a un valore di 12256 ricoveri/anno nel 2003 con una degenza media di 4,14 giorni (Tabella 2). La riduzione relativa dei giorni di degenza media per tale patologia è probabilmente da iscriversi al maggior uso della tecnica laparoscopia nel management delle pazienti con tale patologia.

Tabella 2. Riepilogo nazionale delle schede di dimissione ospedaliera per endometriosi in regime ordinario per gli anni 1999-2003, suddivise in base fasce d'età

	1999	2000	2001	2002	2003	Fascia di età
Dimessi	4	3	2	3	2	Meno di 1 anno
Degenza Media	8.50	9.34	3.00	3.34	3.00	
Dimessi	1	0	0	0	0	Da 1 a 4 anni
Degenza Media	2.00	0	0	0	0	
Dimessi	5	11	5	7	5	Da 5 a 14 anni
Degenza Media	4.80	4.46	9.20	4.29	3.21	
Dimessi	908	860	959	918	898	Da 15 a 24 anni
Degenza Media	4.74	4.34	4.06	4.02	3.70	
Dimessi	7204	8321	8940	9692	10037	Da 25 a 44 anni
Degenza Media	4.57	4.40	4.33	4.16	4.02	
Dimessi	875	983	1112	1131	1233	Da 45 a 64 anni
Degenza Media	6.48	6.03	5.65	5.32	5.16	
Dimessi	48	52	55	71	56	Da 65 a 74 anni
Degenza Media	6.23	8.75	6.86	7.79	6.58	
Dimessi	23	32	41	37	25	75 anni e oltre
Degenza Media	8.09	10.88	11.79	10.76	11.97	
Dimessi	9068	10265	11114	11859	12256	Totale
Degenza Media	4.79	4.60	4.48	4.30	4.14	

La maggior parte dei ricoveri per questa patologia si è verificata nella fascia di età compresa tra i 25 e 44 anni, ma sono presenti casi in pazienti con meno di 1 anno e con più di 75 anni, in relazione all'origine multifattoriale dell'endometriosi, ed alla differente eziologia. Diverse teorie, infatti, sono state proposte per spiegare la causa dell'endometriosi, ma nessuna di esse può spiegare tutti i casi.

Una prima teoria è quella della mestruazione retrograda, secondo la quale durante la mestruazione, del tessuto endometriale migra in senso inverso nelle tube e si impianta nell'addome. La migrazione retrograda è presente in tutte le donne, ma solo nelle donne afflitte da endometriosi un difetto immunitario e/o ormonale permette al tessuto di radicarsi e crescere. Un'altra teoria propone che il tessuto endometriale si distribuisca dall'utero ad altre aree del corpo per mezzo del sistema linfatico o sanguigno. Una teoria genetica suggerisce che la malattia possa essere trasmessa in alcune famiglie attraverso il genoma o che alcune famiglie possano avere fattori predisponenti all'endometriosi. Un'altra teoria propone che tessuto residuo dal periodo embrionale possa successivamente trasformarsi in tessuto endometriosico o che alcuni tessuti dell'adulto mantengano la capacità che avevano durante la vita embrionale di trasformarsi in tessuto riproduttivo in alcune

circostanze. Vi è poi la teoria chirurgica, secondo la quale durante un intervento chirurgico sull'utero è possibile favorire il trasporto di cellule endometriali con conseguente impianto endometriosico in corrispondenza di cicatrici addominali post-chirurgiche. Tuttavia questi impianti sono stati osservati anche in cicatrici dove il cosiddetto trapianto chirurgico sembrava improbabile. Uno stesso trend in aumento è rilevabile anche nelle schede di dimissione ospedaliera in regime day-hospital per l'endometriosi, con una numerosità dei soggetti coinvolti molto inferiore, partendo da un valore di 726 ricoveri/anno nel 1999 con una degenza media di 1.94 giorni a un valore di 1054 ricoveri/anno nel 2003 con una degenza media di 1.63 giorni.

La distribuzione regionale dei ricoveri ordinari con diagnosi principale di endometriosi è riassunta nella Tabella 3. I casi per singola regione sono stati indicizzati in relazione alla popolazione totale femminile residente in quella regione, desunta dai dati ISTAT del 2003. La percentuale maggiore di schede di dimissione ospedaliera con diagnosi di endometriosi in relazione alla numerosità della popolazione femminile residente si è riscontrata in Lombardia (0,059%), seguita dal Trentino Alto Adige (0,057%) e dal Veneto (0,057%); la percentuale si mantiene elevata in tutte le regioni del nord Italia, eccetto la Valle d'Aosta, e tende a decrescere nel centro Italia ed ancor più nel Sud Italia, con l'eccezione della Puglia (0,037%) e della Sardegna (0,045%). Le regioni con minor percentuale di ricoveri ordinari per endometriosi appaiono la Valle d'Aosta (0,011%) e la Basilicata (0,012%).

Tabella 3. Distribuzione regionale delle schede di dimissione ospedaliera, secondo il sistema D.R.G., in regime ordinario per l'anno 2003 con diagnosi principale di endometriosi e percentuali indicizzate rispetto alla popolazione generale femminile della regione

	Dimessi	Degenza Media	Popolazione femminile	Percentuale
Piemonte	855	3.72	2186972	0,039% (1 su 2558)
Valle d'Aosta	7	4.72	61515	0,011% (1 su 8788)
Lombardia	2792	3.61	4691386	0,059% (1 su 1680)
Trentino Alto Adige	276	3.93	484542	0,057% (1 su 1755)
Veneto	1357	4.30	2344088	0,057% (1 su 1727)
Friuli V. Giulia	239	4.12	617148	0,038% (1 su 2582)
Liguria	374	4.01	830227	0,045% (1 su 2219)
Emilia Romagna	1157	3.87	2077834	0,055% (1 su 1796)
Toscana	585	3.95	1825245	0,032% (1 su 3120)
Umbria	73	5.31	430820	0,016% (1 su 5902)
Marche	252	3.72	763054	0,033% (1 su 3028)
Lazio	1317	4.97	2679777	0,049% (1 su 2035)
Abruzzo	190	5.34	655222	0,029% (1 su 3448)
Molise	26	5.08	164808	0,015% (1 su 6339)
Campania	643	4.04	2936212	0,022% (1 su 4566)
Puglia	776	4.15	2071353	0,037% (1 su 2669)
Basilicata	38	4.64	303571	0,012% (1 su 7989)
Calabria	176	4.60	1025887	0,017% (1 su 5829)
Sicilia	749	4.34	2569950	0,029% (1 su 3431)
Sardegna	374	5.51	835236	0,045% (1 su 2233)
TOTALE	12256	4.14	29554847	0,041% (1 su 2411)

Se dovessimo, tuttavia, cercare in base a questi dati di fare una stima della spesa sanitaria per la patologia endometriosica, ci troveremo di fronte a numerose difficoltà. In primo luogo bisogna considerare che nei differenti regimi regionali il rimborso secondo D.R.G. per un ricovero con diagnosi di endometriosi non riceve lo stesso rimborso. Ad esempio un ricovero ordinario di tre

giorni per cisti endometriosica operata in laparoscopia, codificata secondo la versione 19 del D.R.G., riceve in Umbria un rimborso pari a 5.011,13 EURO (valore soglia: 15 gg, peso: 0,8165) mentre in Sardegna un rimborso pari a 1.404,76 EURO (valore soglia: 18 gg, peso: 0,7723), con un costo medio nelle altre regioni che si aggira tra 2000 ed i 2500 EURO (dati desunti dal sistema di calcolo regionale D.R.G., versione 19, su www.dgr.it). Inoltre il tipo di trattamento che si utilizza nei confronti della patologia endometriosica varia in relazione allo stadio della malattia, alla localizzazione delle lesioni, all'età della paziente, all'eventuale desiderio di gravidanza ed alla sintomatologia presente. Per i casi lievi di tale patologia, infatti, può essere utilizzata una terapia medica con lo scopo di ridurre il livello di estrogeni in modo da porre un freno allo sviluppo dell'endometriosi. Con questa finalità vengono utilizzati gli estroprogestinici combinati (ad esempio la pillola contraccettiva), il solo progesterone, il danazolo (derivato del testosterone) o gli analoghi del GnRH (Gonadotropin releasing hormone).

Con la chirurgia si cerca di asportare le lesioni tipiche dell'endometriosi (ad esempio cisti ovariche o focolai di endometriosi sul peritoneo). In seguito all'intervento chirurgico si ha una regressione della patologia con sensibile attenuazione dei sintomi. Spesso, per prevenire eventuali possibili recidive dell'endometriosi, in seguito all'intervento chirurgico si propone un periodo di terapia farmacologica. In ogni caso bisogna considerare che neanche la terapia chirurgica previene dalle recidive dell'endometriosi, presenti nel 10-20% delle pazienti sottoposte ad intervento chirurgico.

La sterilità è presente in circa il 30/35% delle pazienti desiderose di figli e affette da endometriosi ed è segnalata anche una maggior frequenza di gravidanze extrauterine. La sterilità è per lo più dovuta alle aderenze peritubariche e periovariche e alle dislocazioni del padiglione tubarico che impediscono la captazione dell'ovocita. Talvolta in queste pazienti che non riescono ad avere figli si nota tuttavia l'assenza di aderenze e di lesioni endometriosiche gravi, ma solo pochi impianti della malattia. È stato ipotizzato che anche in queste condizioni si crei un alterato ambiente peritoneale che può essere responsabile della sterilità.

Inoltre uno dei sintomi principali dell'endometriosi è il dolore pelvico cronico, che risulta invalidante per la salute fisica e lavorativa delle donne. Un recente studio condotto in America su donne americane di età media tra i 18 ed i 50 anni ha valutato l'associazione del dolore pelvico cronico con la qualità della vita, la produttività sul lavoro, e l'utilizzo dell'assistenza sanitaria. Le donne con dolore pelvico cronico hanno mostrato, in modo statisticamente significativo, condizioni di salute generale peggiori rispetto a donne che non presentavano tale sintomo (70,5 contro 78,8, $P < 0,05$). Il 61% di donne con dolore pelvico cronico hanno dichiarato che il loro dolore pelvico cronico era di origine sconosciuta. Donne alle quali era stata diagnosticata la malattia endometriosica hanno presentato uno stato di angoscia verso la loro salute generale, dolori durante o dopo i rapporti sessuali, ed interferenze con l'attività lavorativa a causa del dolore. I costi medici per visite ed accertamenti per il dolore pelvico cronico per la popolazione di donne di età tra i 18 ed i 50 anni sono risultati molto superiori rispetto alla popolazione femminile normale. Delle 548 donne impiegate, il 15% hanno riportato una maggiore assenza dal lavoro ed il 45% ha mostrato una produttività di lavoro ridotta.

In conclusione, la mancanza di una conoscenza sulla patogenesi, la possibilità di approcci terapeutici differenti, la difficoltà nella diagnosi con una sintomatologia che diviene nel tempo sempre più invalidante, la possibilità di recidiva rendono l'endometriosi una patologia altamente invalidante e di crescente importanza sia dal punto di vista epidemiologico, con un'incidenza in continuo aumento, che clinico e di spesa sanitaria.



THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR GYNECOLOGIC ENDOSCOPY

Dear Sen. Antonio Tomassini and Sen. Laura Bianconi,

Thank you for the opportunity to express my views about endometriosis, and congratulations for deciding to develop proper guidelines for its diagnosis and treatment. Please realize that extensive endometriosis surgery, often involving rectal lesions, is the most difficult surgery a gynecologist encounters, much more difficult than cancer surgery in most cases.

I know a lot about this disease. I have been treating it by excisional surgery for over 30 years. I am convinced that what is excised never comes back. My results in over 1000 cases of deep endometriosis excised by laparoscopic surgery confirm that less than 20% of these women will require more treatment.

My diagnostic approach:

1. In most cases of severe endometriosis, the endometriosis, surrounded by scar tissue, can be palpated in the office using a simple rectovaginal examination. These areas are usually very tender to palpation, and this tenderness is used to direct the surgeon to the area to be removed. Postoperative examination, 3-6 months after surgery, should be painfree if the appropriate area was excised.
2. Diagnosis of endometriosis should **require a positive biopsy** documenting endometriosis glands at laparoscopy. Papers in the literature using visual documentation of endometriosis are worthless.
3. Most women with the diagnosis of endometriosis without biopsy do **not** have endometriosis! The diagnosis is often made visually by laparoscopy without a biopsy. If these areas that are seen were biopsied, the results would come back "hemosiderin laden macrophages" which are white blood cells filled with iron, the normal product of the body getting rid of blood from retrograde menstruation.

My therapeutic approach:

1. Enterolysis. Many women with extensive endometriosis have had multiple abdominal incision laparotomies that result in adhesions of small bowel stuck to the undersurface of the anterior abdominal wall. Thus, the first part of many

endometriosis operations is to release small bowel adhesions from the anterior abdominal wall in order to see the pelvic organs.

2. Separate all pelvic organs including the ovaries, uterus, cervix, upper vagina, and rectum.
3. Excise the endometriosis. Symptomatic endometriosis is surrounded by fibrous scar tissue from a repetitive longstanding inflammatory response. This scar tissue containing the endometriosis glands is excised from inside the ovaries, the posterior cervix and vagina, the rectum, and the uterosacral ligaments (and ureters if necessary).
4. Rectal resection if necessary in cases in which the endometriosis penetrates the rectal and/or rectosigmoid wall.
5. I use various agents to separate the operated upon organs during early healing.
6. **I have no use for GnRH agonists** that are commonly used instead of excisional surgery. They have never been shown to destroy a single endometriosis gland, even when used long-term.

American situation:

1. Very different than Europe. There is very little interest in gynecologic endoscopic surgery in our universities or our ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). No department chairmen do advanced laparoscopic surgery. Two distinct groups doing laparoscopic surgery have evolved: a very large cluster doing it for diagnosis and minimal treatment and a much smaller elitist segment doing it for optimum treatment instead of open abdominal laparotomy.
2. Poor level of surgical training to deal with endometriosis. We who do this type of surgery have very few disciples. Not like in Italy where you have excellent young gyn surgeons like Mario Malzoni in Avellino and Luca Minelli in Verona.
3. Poor reimbursement for complex endometriosis surgery despite its increased medicolegal risk..
4. Actually the practicing gynecologist is penalized financially for spending too much time in the operating room instead of the office. Office patient visits and procedures pay approximately 20 times what can be made by operating. Therefore, very few gynecologists want to get stuck with a complex endometriosis surgical case involving rectum, ureters, and, frequently, small bowel. One would have to do 100 cases just to cover the malpractice insurance!
5. I can afford to surgically treat extensive endometriosis only because I do not participate within our managed care insurance system. I take "Private pay" that is much more than most insurance pays.
6. Many women who undergo multiple "endometriosis" laparoscopies have no disease. The surgeons do an easy diagnostic laparoscopy without biopsy followed by 6 months of GnRH agonist treatment followed by another "diagnostic" laparoscopy. This is what I call easy money or "cashectomy": extracting cash from the patient without any long-term benefit as the disease remains.
7. The concept that endometriosis comes back is just a good excuse for poor treatment. What is called recurrent disease is really persistent disease that was not treated in the first place.

If the above sounds depressing regarding the state of endometriosis diagnosis and treatment in the USA, believe me, it is. We were way ahead in the '80's and early 90's but now we are "third world". Our lawyers and our managed care insurance system have contributed. It would be difficult to list 10 expert endometriosis surgeons in the US and Canada (all old). In Europe, there are 100, and some of the best are in Italy. You are there now, I believe, and can make Europe into the major surgical referral center it was 100 years ago. Just by what you are doing! Endometriosis is a great starting point, as these patients will travel to obtain the best treatment.

On another note, I have recently closed my NYC center.

I can meet with your Committee in NYC or in Europe.

I will be at Prof Jacques Donnez's course in Brussels November 25-26.

I will be at Antonio Setubal's congress in Lisbon January 27-28 on endometriosis.

Sincerely,

Harry Reich

President, ISGE (International Society of Gynecologic Endoscopy)

hriscp@aol.com

917 5453286 cell

570 6752023 home

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALL'ENDOMETRIOSI SEVERA:

ASPETTI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI

Gianfranco Scarselli, Francesca Rizzello, M. Elisabetta Coccia

Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana, Università degli Studi, Firenze

L'Endometriosi è una patologia benigna estrogeno-dipendente che può essere associata ad algie pelviche ed infertilità. E' caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina, principalmente a livello dell'ovaio, ma anche del peritoneo pelvico, il setto retto-vaginale e, più raramente, delle sedi extrapelviche (figura 1). Il management dell'endometriosi severa/infiltrante è complesso. Pertanto, se si sospetta o si fa diagnosi di endometriosi severa, è consigliabile riferirsi a centri con la necessaria esperienza per offrire tutti i trattamenti necessari in un contesto multidisciplinare, incluso la chirurgia avanzata laparotomica e laparoscopica.

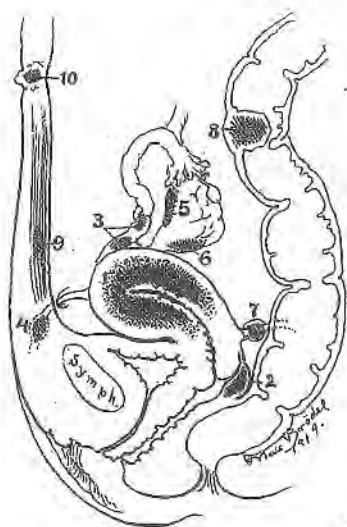


Fig. 1; Distribuzione dell'endometriosi secondo Cullen

Cenni storici e classificazione

Già Cullen¹ osservò nel 1880 l'endometriosi del setto retto-vaginale, Sampson² gli endometriomi nel 1921. Jansen³ descrisse le lesioni endometriosiche non pigmentate e la storia dell'endometriosi profonda comincia con il lavoro di Cornillie e Koninckx⁴.

Sin dalle prime descrizioni è emersa la complessa eterogeneità delle manifestazioni della malattia endometriosica e di conseguenza la necessità di inquadrarle in un sistema classificativo. Diverse classificazioni sono state proposte negli anni e tutte, più o meno complesse, hanno mostrato limiti ed incompletezza.

Il sistema classificativo più utilizzato e convalidato, si basa sulla stadiazione rivista della r-ASRM (Revised American Society for Reproductive Medicine)⁵. Si tratta di uno schema di staging laparoscopico e laparotomico basato sull'attribuzione di punteggi variabili in relazione alla sede della lesione ed all'estensione della malattia. In base alla somma dei punti assegnati si possono riconoscere 4 stadi della malattia (Stadio I, endometriosi minima; Stadio II, endometriosi lieve; Stadio III, endometriosi moderata; Stadio IV, endometriosi severa). Probabilmente ci sarebbe anche la necessità di includere un V stadio vista l'ampiezza del range di punteggio all'interno dello stadio IV. Inoltre è stato visto che la pregnancy rate correla con lo stadio ed infatti nel IV stadio è molto diversa tra pazienti con score <70 e donne con score >70⁶.



Fig. 2: Endometriosi severa

L'endometriosi severa (stadio IV) si presenta spesso con endometriomi ovarici, aderenze estese e tenaci, multiple lesioni superficiali e profonde infiltranti (figura 2).

L'endometriosi profonda infiltrante è caratterizzata da lesioni che penetrano nello spazio retro-peritoneale e/o nella parete degli organi pelvici fino ad oltre una profondità di 5 mm. Queste lesioni sono tipicamente associate ad una sindrome dolorosa severa che influisce severamente sullo stato psicofisico della donne e la cui intensità è correlata alla profondità delle stesse⁷.

Per la complessità e la comorbidità che spesso la caratterizzano, l'endometriosi severa richiede una diagnosi e un approccio multidisciplinare, da parte di un team di specialisti come il ginecologo, il chirurgo gastroenterologo, l'urologo ed il radiologo che in concerto possano giungere ad un corretto management della paziente endometriosica. Le donne, a seconda della storia clinica, della sintomatologia e dei progetti di vita riproduttiva, verranno così orientate verso programmi terapeutici individualizzati.

Vengono di seguito riportati gli aspetti clinico-diagnostici di maggior rilievo, utili e indispensabili per il corretto approccio alla paziente affetta da endometriosi.

ASPETTI DIAGNOSTICI

L'endometriosi severa è spesso associata ad una sintomatologia dolorosa grave ed il trattamento consiste essenzialmente nell'escissione chirurgica delle lesioni che non è scevra da rischi e complicanze. Risulta essere di essenziale importanza valutare l'esatta localizzazione della malattia, spesso a carattere multifocale⁸, dal momento che l'esito dell'intervento chirurgico è legato alla radicalità dell'exeresi.

Da ciò si evince l'assoluta necessità di una precisa valutazione preoperatoria (anamnesi, esame clinico, indagini strumentali) con lo scopo di ottenere una mappa delle lesioni quanto più precisa possibile, prima dell'intervento⁸.

ESAME CLINICO

Nessuna costellazione di sintomi e reperti obiettivi è patognomonica per endometriosi. Infatti la patologia si manifesta con un corredo sintomatologico e semeiologico variabile e sovrapponibile a quello di altre patologie (come la sindrome del colon irritabile, la malattia infiammatoria pelvica). Il risultato è spesso un considerevole ritardo tra la presentazione clinica della malattia e la diagnosi definitiva^{9,10}.

Nei casi di endometriosi severa/infiltrante il sintomo principale è il dolore, spesso associato ad infertilità. Le manifestazioni cliniche (dismenorrea, dispareunia profonda, dolore pelvico cronico, sindrome disfunzionale dell'intestino o dell'apparato urinario) sono associate significativamente alle sedi delle lesioni.

Nel corso dell'esame pelvico, reperti come l'ipersensibilità focale pelvica, l'utero retroverso fisso, ovaie aumentate di dimensioni, sono fortemente suggestivi di endometriosi severa. L'esame clinico risulta essere più specifico nel caso di noduli profondi infiltranti a livello dei legamenti uterosacrali e del cavo del Douglas, e/o di lesioni visibili a livello della vagina o della cervice⁹. Koninckx et al. osservarono come le nodularità dolorose evidenziate durante l'esame pelvico nel corso della mestruazione, fossero altamente predittive di endometriosi profonda, endometriosi ovarica o endometriosi severa del cavo del Douglas con una sensibilità del 79% ed una specificità del 92%¹¹.

LAPAROSCOPIA

La laparoscopia rappresenta ad oggi il *gold-standard* per la diagnosi e la stadiazione dell'endometriosi^{9,10}. La diffusione della laparoscopia, infatti, ha consentito la visualizzazione diretta delle lesioni endometriosiche tipiche ed atipiche comportando un incremento della frequenza di diagnosi di endometriosi¹².

La laparoscopia è una metodica invasiva e presenta delle limitazioni nella diagnosi dell'endometriosi della pelvi posteriore, dell'intestino e della vescica¹³. Inoltre le lesioni non pigmentate³ e sottoperitoneali non sono visibili con tale metodica¹⁴. È evidente come all'ispezione laparoscopica l'endometriosi profonda infiltrante possa avere l'aspetto della malattia minima, sottostimandone la severità¹⁵.

DIAGNOSI PER IMMAGINI

La diagnostica per immagini ha recentemente assunto un ruolo di rilievo nell'iter diagnostico della malattia endometriosica. L'ultrasonografia, la risonanza magnetica, la tomografia computerizzata, sono utili principalmente in presenza di masse pelviche, annessiali e intestinali.

Ultrasonografia transvaginale.

Dalla fine degli anni '80, abbiamo assistito alla progressiva diffusione dell'ultrasonografia transvaginale che si è dimostrata particolarmente sensibile nella valutazione delle masse pelviche e dell'endometriosi in particolare. In una review sistematica, gli autori sostengono che l'ecografia transvaginale sia un esame di valido ausilio nell'escludere o fare diagnosi di endometriosi¹⁶.

La bassa invasività, il ridotto costo e l'alta specificità e sensibilità rendono l'ecografia transvaginale un esame di primo livello nello studio degli endometriomi. Inoltre essa svolge un ruolo importante nella diagnosi dell'endometriosi intestinale o vescicale⁹. Tale metodica richiede però un'elevata accuratezza di esecuzione e personale altamente qualificato.

Risonanza Magnetica (RM)

Il vantaggio della RM rispetto ad altre metodiche, principalmente l'ecografia transvaginale e l'ultrasonografia endoscopica rettale è la possibilità di esaminare allo stesso tempo il distretto anteriore e posteriore della pelvi¹⁷.

Nel caso di endometriomi, la tecnica permette una descrizione delle cisti precisa con delle misurazioni esatte, grazie ai tagli multidirezionali, fornendo un reperto altamente specifico. Nonostante la sua validità, la RM è comunque raramente praticata per la diagnosi di endometriomi dal momento che l'ecografia endovaginale, oggi, ne permette di apprezzare tutti i dettagli, compresa la vascolarizzazione.

Gli impianti endometriali profondi infiltranti del cul-de-sac posteriore e dei legamenti utero-sacrali costituiscono invece il grande interesse della RM, poiché capace di individuare quelli sottoperitoneali non identificabili con la laparoscopia¹⁸.

Un altro potenziale campo applicativo della RM è rappresentato dall'endometriosi del tratto digestivo che rappresenta la sede più comune di endometriosi extrapelvica, coinvolgendo circa il 37% delle donne con endometriosi^{19,20}.

Gli esami radiografici dell'intestino (clisma opaco a doppio contrasto), in associazione alla rettocolonscopia, permettono di apprezzare deformazioni del lume, quasi sempre con profilo della mucosa intatto, al contrario di quanto si vede nei carcinomi. Compressioni estrinseche, masse extramucose, fissazioni, distorsioni ed occasionali nodosità sottomucose possono agevolmente essere indirettamente valutate per mezzo delle suddette indagini che, tuttavia, spesso si dimostrano troppo poco specifiche ed attendibili²¹.

L'ultrasonografia endoscopica, ad oggi non particolarmente diffusa, si presenta come un esame accurato e minimamente invasivo per identificare il coinvolgimento del retto-sigma prima di un intervento chirurgico²².

Dinanzi ad una clinica evocatrice di endometriosi profonda infiltrante, ureterale, vescicale ed intestinale l'estensione della patologia deve essere attentamente valutata. Si può ricorrere ad indagini come l'ultrasonografia (transrettale e/o trans-vaginale e/o renale) ed eventualmente, in casi selezionati, alla RM. La RM in particolare trova la sua indicazione nello studio delle sedi extrapelviche dell'endometriosi⁹.

ESAMI DI LABORATORIO

Nessun esame di laboratorio è particolarmente utile nel fare, o confermare, la diagnosi di endometriosi. È stata riportata un'associazione tra livelli serici elevati di Ca-125 (maggiori di 35.0 IU/mL) ed endometriosi. Tale marker può essere utile nella valutazione delle donne con endometriosi severa, mentre risulta limitato il suo utilizzo nell'endometriosi lieve²². Tra le donne con endometriosi un livello di Ca-125 minore del cut-off stabilito non ne può confermare la diagnosi né essere predittivo riguardo alle recidive²³.

APPROCCIO TERAPEUTICO

Il management terapeutico dell'endometriosi severa è complesso, coinvolgendo spesso professionalità specialistiche diverse che dovrebbero avere al centro del loro approccio non solo l'eradicazione della malattia ma anche e soprattutto la donna, i suoi sintomi, i suoi bisogni e progetti.

Sintomatologia algica

L'approccio chirurgico viene considerato il trattamento di prima linea per le pazienti con endometriosi severa associata ad algie pelviche, in particolare se desiderano avere una gravidanza subito⁹.

Quando siano presenti lesioni multifocali è necessario ricorrere a differenti procedure chirurgiche in base alle sedi coinvolte.

Per l'endometriosi vescicale il trattamento di riferimento consiste nella cistectomia parziale che può essere eseguita laparoscopicamente. Talora può essere necessario reimpiantare gli ureteri⁸.

Nei casi di endometriosi posteriore profonda infiltrante, sono state proposte diverse tecniche. Per le lesioni riguardanti i legamenti uterosacrali, si consiglia l'exeresi delle lesioni anche per via laparoscopica³. A seconda dell'estensione delle lesioni può essere necessaria l'isolamento dell'uretere liberandolo dalla fibrosi circostante e la dissezione della fossa laterale rettale.

Nei casi di infiltrazione della parete vaginale posteriore, un gran numero di autori ha dimostrato l'efficacia della via laparoscopica. Attraverso diverse tecniche (elettrochirurgia; dissezione con cacciavite o laser CO₂; esclusivo approccio chirurgico o approccio con una fase vaginale ed una laparoscopica)⁸. Nel caso in cui sia interessata la vagina, si ricorre all'approccio combinato laparoscopico-vaginale. Durante la fase laparoscopica il retto viene liberato dai noduli, dopo la dissezione della fossa rettale laterale. Dopo colpotomia laparoscopica, la xeresi viene completata per via vaginale. La parete vaginale viene quindi suturata per via vaginale anche se, da alcune segnalazioni, sarebbe preferibile evitare l'apertura della vagina per ridurre il rischio di fistole.

Quando è infiltrato l'intestino, sebbene in casi selezionati si possa eseguire l'intervento per via laparoscopica²⁴⁻²⁷ la via d'accesso privilegiata rimane quella mini-laparotomica²⁸⁻³⁰. Questa via è particolarmente utile quando sia necessario eseguire resezione e rianastomosi delle anse e/o trattare lesioni multifocali.

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad una sempre maggiore aggressività chirurgica anche per via endoscopica che dà ottimi risultati nella risoluzione del dolore in mani esperte ma che, allo stesso tempo, non è scevra da complicanze quali fistole, peritoniti, occlusioni intestinali (tabella 1). Pertanto, a nostro parere, è consigliabile un intervento radicale (sec. Redwine³¹) dell'endometriosi solo in casi selezionati ed in

particolare laddove la compromissione anatomico-funzionale e le forti algie pelviche siano tali da incidere pesantemente sulla qualità di vita della paziente.

FISTOLA RETTO-VAGINALE	3.3-7.5%
ASCESSO PELVICO	0.1%
DEIASCENZA ANASTOMOSI	0-6.6%
FEBBRE	10.4 %
RACCOLTA PELVICA	3%
SINTOMI DIGESTIVI TRANSITORI	37.5%
RITENZIONE URINARIA E DISURIA TRANSITORI	17.5%
EMOTRASFUSIONE	15%
LAPAROCONVERSIONE	10-12.5%

Tab. I: Complicanze post-chirurgia per endometriosi intestinale²⁴

In un contesto in cui la chirurgia rappresenta il trattamento di prima linea, anche la terapia medica riveste un ruolo importante. Le principali indicazioni al trattamento medico sono:

- L'esistenza di dubbi sulla diagnosi
- Rifiuto della paziente a sottoporsi ad un complesso intervento chirurgico
- Recidiva di dolore dopo l'intervento eseguito correttamente
- Contro-indicazioni o importanti fattori di rischio per l'intervento chirurgico

Per quanto riguarda il trattamento post-operatorio dei casi severi, alcune segnalazioni sostengono che l'assunzione di una terapia medica dopo l'intervento possa essere vantaggiosa²². Tutti i farmaci per l'endometriosi attualmente in commercio sono ugualmente efficaci per il dolore. La scelta dipende dalle controindicazioni, effetti secondari e costi⁹.

ENDOMETRIOSI SEVERA ED INFERTILITÀ

Mancano studi randomizzati e controllati o metanalisi che consentano di chiarire se l'escissione chirurgica dell'endometriosi moderato-severa incrementi la pregnancy-rate⁵. Tuttavia tre studi¹³⁻³⁵ edenziano una correlazione negativa tra lo stadio dell'endometriosi e la pregnancy-rate cumulativa dopo rimozione chirurgica delle lesioni endometriosiche. Solo uno di questi studi raggiunge la significatività statistica³⁵.

Secondo Adamson, l'approccio chirurgico, attraverso la correzione delle distorsioni anatomiche e la rimozione delle aderenze, migliora la pregnancy rate nelle donne infertili³⁶.

TECNICHE DI RIPRODUZIONE ASSISTITA

Non sono ancora stati condotti studi randomizzati sugli eventuali benefici del trattamento chirurgico verso altre procedure, come le tecniche di riproduzione assistita, nelle pazienti infertili con endometriosi severa. Aboulghar addirittura suggerisce nei casi in cui l'obiettivo primario sia il trattamento dell'infertilità, di ricorrere alla FIVET prima di ogni trattamento chirurgico³⁷. Le pazienti con diagnosi di endometriosi avanzata, plurioperate, con scarsa resa ovarica, dovrebbero essere incoraggiate a sottoporsi alla FIVET come trattamento di prima linea³⁸.

CONCLUSIONI

L'endometriosi severa è spesso causa di una sintomatologia algica importante con dolore pelvico cronico e debilitante per la paziente, talvolta associata ad infertilità. Il tipo di sintomi dipende dalla sede delle lesioni e l'intensità del dolore è correlata alla profondità delle stesse.

Una precoce e corretta diagnosi dell'endometriosi severa è alla base di un trattamento efficace e radicale. La situazione auspicabile è quella di intervenire chirurgicamente limitandosi ad un solo intervento. Spesso, invece, la stessa paziente si ritrova più volte sul tavolo operatorio. Dal momento che l'efficacia dell'intervento dipende dalla radicalità dell'exeresi, le sedi delle lesioni orienteranno per la tecnica chirurgica da adottare.

Sebbene i trattamenti medici siano efficaci, presentano effetti collaterali che talvolta possono rappresentare un vero handicap per le pazienti, impediscono la gravidanza e comportano un alto rischio di recidiva una volta interrotti. Per queste ragioni la chirurgia rimane ad oggi il trattamento di riferimento per l'endometriosi severa. Frequentemente l'escissione radicale dell'endometriosi superficiale e profonda è efficace nell'alleviare la sintomatologia algica senza ricorrere all'isterectomia e all'ovariectomia. L'escissione chirurgica dell'endometriosi severa/profonda infiltrante è una procedura complessa che richiede un team di esperti che include, oltre al ginecologo, l'urologo, il chirurgo generale, ecc. Solo il ginecologo-chirurgo esperto di endometriosi che sappia ben appropiare la chirurgia pelvica, è in grado di eseguire l'escissione radicale dell'endometriosi profonda. Il chirurgo generale interviene per assistere o per eseguire la resezione e anastomosi intestinale. L'urologo è chiamato in caso sia necessaria l'escissione e riparazione della vescica o degli ureteri.

Nonostante le tecniche chirurgiche più radicali effettuate dai chirurghi più esperti permane un'alta percentuale di recidive. La sfida del futuro sarà la prevenzione della malattia e delle sue recidive.

BIBLIOGRAFIA

1. Cullen TS: The distribution of adenomyomata containing uterine mucosa. *Am J Obstet Gynecol* 1919; 80: 130.
2. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Their importance and especially their relation to pelvic adenomas of the endometrial type ("adenomyomata" of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.) *Arch Surg* 1921; 3: 245-323.
3. Jansen RPS, Russel P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(6):1154-9
4. Comillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril*. 1990;53(6):978-83.
5. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-21
6. Canis M, Pouly JL, Wattiez A et al. Incidence of bilateral adnexal disease in severe endometriosis

- (revised-American Fertility Society, stage IV). Should a stage V be included in the American Fertility Society classification? *Fertil Steril* 1992; 57: 691-2
7. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991 Apr;55(4):759-65.
 8. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Malartic C, et. Al. Deeply endometriosis. In ESHRE – European Society for Human Reproduction & Embryology, Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis. www.eshre.com, 2004
 9. ESHRE – European Society for Human Reproduction & Embryology, Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis. www.eshre.com, 2004
 10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical Green Top Guidelines-The Investigation and Management of Endometriosis (24) – Jul 2000
 11. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril* 1996;65:280-287
 12. Winkel, Craig A. Evaluation and Management of Women with Endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003;102(2):397-408
 13. Brosens I, Puttemans P, Campo R, et al. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 ;18(2):285-303
 14. Moore JG, Binstock MA, Growdon WA. The clinical implication of retroperitoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1291-8
 15. Koninckx PR, Oosterlynck D, D'Hooghe T, Meuleman C. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1994 30;734:333-41
 16. Moore J, Copley S, Morris J, et al. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(6):630-4
 17. Balleyguier C, Chapron C, Dubuisson JB, Kinkel K, Fauconnier A, Vieira M, Helenon O, Menu Y. Comparison of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in diagnosing bladder endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002;9(1):15-23
 18. Kinkel K, Chapron C, Balleyguier C, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14:1080-6
 19. Williams TJ, Pratt JH. Endometriosis in 1,000 consecutive celiotomies: incidence and management. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:245-250

20. Macafee CH: Intestinal endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 1960;67:539-555
21. Roseau G, et al. Rectosigmoid endometriosis: endoscopic ultrasound features and clinical implications. *Endoscopy* 2000;32:525-530
22. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101-8
23. Ozaksit G, Caglar T, Cicek N, et al. Serum CA 125 levels before, during and after treatment for endometriosis. *Int J Obstet Gynecol* 1995;50 :269-273
24. Darai E, Thomassin I, Barranger E, Detchev R, Cortez A, Houry S, Bazot M. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):394-400
25. Possover M, Diebolder H, Plaul K, Schneider A. Laparoscopically assisted vaginal resection of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2000;96(2):304-7
26. Redwine DB, Koning M, Sharpe DR. Laparoscopically assisted transvaginal segmental resection of the rectosigmoid colon for endometriosis. *Fertil Steril.* 1996;65(1):193-7
27. Nezhat F, Nezhat C, Pennington E. Laparoscopic proctectomy for infiltrating endometriosis of the rectum. *Fertil Steril.* 1992;57(5):1129-32
28. Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P. Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. *Dis Colon Rectum.* 1994;37(8):747-53
29. Canis M, Botchorishvili R, Slim K, Pezet D, Pouly JL, Wartiez A, Pomet C, Masson FN, Mage G, Chipponi J, Bruhat MA. [Bowel endometriosis. Eight cases of colorectal resection] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1996;25(7):699-709
30. Coronado C, Franklin RR, Lotze EC, Bailey HR, Valdes CT. Surgical treatment of symptomatic colorectal endometriosis. *Fertil Steril.* 1990;53(3):411-6
31. Redwine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. *Fertil Steril* 1991;56(4):628-34
32. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001;345:266-275
33. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodriguez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? *Fertil Steril* 1993;59:35-44
34. Guzik DS, Silliman NP, Adamson GD, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:822-829
35. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, et al. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53 Suppl 1: 33-39

36. Adamson GD, Baker VL. Subfertility: causes, treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(2):169-85
37. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2):371-5
38. Trumbull KA, Dmowski WP. Endometriosis and infertility: the role of IVF. *Middle East Fertil Soc J* 1998;3:197-208

MODELLI FORMATIVI DELLE SCUOLE ENDOSCOPICHE

di Sergio Schettini, direttore dell'Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia II ad indirizzo oncologico dell'Ospedale San Carlo di Potenza

L'endoscopia ginecologica

Fin dall'antichità l'uomo si è posto il problema di come indagare all'interno dell'organismo: si attribuisce a Ippocrate (460-375 a.C.) l'introduzione dei primi speculum retali e vaginali e ai babilonesi l'invenzione del "Siphosphero" che, permetteva la visione diretta del collo dell'utero.

Negli anni '60, grazie alle fibre ottiche, al perfezionamento delle lenti e all'impiego di fonti di luce fredda, è stato possibile prolungare il tempo di permanenza del laparoscopio nella cavità addominale:

La storia moderna deve i rilevanti contributi alla Raoul Palmer, Frangenheim e Steptoe che negli anni '70 divennero i nuovi pionieri di questa meravigliosa tecnica chirurgica.

In Italia la laparoscopia è stata introdotta a cavallo tra gli anni '60 e '70, ma si è diffusa molto lentamente. Recentemente, strumentazioni sempre più sofisticate, tra cui telecamere miniaturizzate ad alta definizione e mini-strumenti chirurgici, rendono possibile l'effettuazione di quasi tutte le procedure chirurgiche apportando notevoli vantaggi essendo associata ad una minore morbidità, migliori risultati cosmetici, ridotta ospedalizzazione, minore dolore post operatorio ed un più rapido ritorno alle normali attività.

Il rapido sviluppo dell'endoscopia verificatosi in questi ultimi anni, dovuto anche ad una stretta collaborazione tra ricerca clinica e ricerca tecnologica, ha determinato uno spostamento da una endoscopia esclusivamente diagnostica ad una endoscopia terapeutica e interventistica. È perciò sempre più richiesta e sollecitata anche dalle società scientifiche la formazione o la riqualificazione di specialisti dell'area medico-chirurgica attraverso iniziative di formazione avanzate e superspecialistiche.

Sebbene l'endoscopia consenta una migliore visualizzazione della anatomia pelvica, vi è una riduzione di informazioni "tattili" richiedendo, pertanto, una spiccata abilità ad apprezzare la terza dimensione (la profondità) partendo da una immagine bidimensionale proiettata su uno schermo.

Viene richiesta inoltre, una specifica capacità di coordinamento "occhio-mano" nonché una notevole abilità manuale ben distinta dalla destrezza acquisibile in chirurgia tradizionale: da ciò scaturisce la importanza di apprendere tali peculiarità attraverso programmi di training mirati.

La maggior parte delle Scuole di Ginecologia nel mondo, non ha programmi ben strutturati costruiti specificamente per il training in endoscopia. Non sorprende perciò il proliferare di programmi di formazione e corsi basati, il più delle volte, su differenti, se non contraddittorie modalità pedagogiche.

Il training

Il training chirurgico tende ancora ad essere effettuato, in maniera predominante, con il modello "insegnante-studente" all'interno delle sale operatorie. In tale modello, basandosi sulla filosofia

"osserva, assisti e poi opera" le procedure di complessità maggiore vengono effettuate solo dopo molto tempo dall'inizio del percorso formativo, richiedendo così la presenza del tutor in maniera semipermanente. È stato dimostrato che con questo modello l'abilità laparoscopica può essere acquisita soltanto dopo molto tempo e di conseguenza la learning curve è molto lunga [1-8]. Poiché il numero delle procedure necessarie per raggiungere un livello di formazione necessaria (il c.d plateau

della learning curve) è considerevolmente alto, questo aspetto diviene la tappa critica per il chirurgo ginecologo.

Negli ultimi anni si è fatto strada il concetto che per accorciare il tempo di apprendimento ed al contempo ridurre le complicanze chirurgiche, i programmi di formazione devono essere attuati al di fuori delle sale operatorie usando modalità alternative rispetto al classico modello, come i modelli "in vitro" o i modelli animali.

I modelli "in vitro", ossia simulatori in materiale plastico, hanno il vantaggio di essere relativamente poco costosi potendosi utilizzare in un qualsiasi ambiente e in totale relax; tali sistemi consentono di offrire un metodo riproducibile per insegnare e/o migliorare tecniche specifiche endoscopiche: l'ergonomia, le tecniche di sutura, di annodamento, dissezione etc... [9-13].

Oltre ai classici simulatori endoscopici, usati da molti anni, attualmente si affacciano sulla ribalta dei percorsi formativi, sofisticati sistemi computerizzati creati nel tentativo di migliorare ed aumentare l'apprendimento [14-17].

Questi sistemi di "endoscopia virtuale" sono ancora molto costosi, non universalmente disponibili, offrono al contempo delle precise valutazioni obiettive ed in molti casi consentono ed enfatizzano la ripetizione di gestualità chirurgiche ben definite (suture, annodamenti) con differenti livelli di difficoltà.

Il training su modello animale (maiali, pecore) viene usato per mimare la gestualità chirurgica effettuata di norma sull'umano: dall'anestesia all'induzione del pneumoperitoneo, dalla dissezione delle strutture vascolari "pulsanti" alla esecuzione di interventi chirurgici "assimilabili" a quelli usati nella chirurgia su paziente: tale modello è simile al modello di formazione effettuabile all'interno delle nostre sale operatorie, effettuando gli interventi sotto supervisione di un chirurgo esperto [18-21].

Questi modelli animali, tuttavia non sono diffusamente utilizzati sia per ragioni normative che vietano tale ipotesi, sia economiche (costi di gestione elevati); inoltre tale sistema non può essere utilizzato per un training duraturo e spalmato su un lungo periodo di tempo.

In virtù di una lunga esperienza e di riconoscimenti nazionali e internazionali ottenuti dalla nostra Scuola la endoscopia italiana ed europea si avvale di un importante punto di riferimento nel training endoscopico su modello animale: il **Centro Endoscopico Italiano**; esso si pone come provider d'avanguardia per l'addestramento dei chirurghi endoscopisti. La struttura è diretta dal Dr Sergio Schettini ed è operativa da quasi dieci anni; essa è stata la prima e la più longeva struttura ad ospitare programmi di training su modello animale, autorizzati dal Ministero della salute; ad oggi più di cinquecento chirurghi (ginecologi, urologi, chirurghi generali) hanno frequentato tali programmi di formazione.

I processi formativi si avvalgono di una equilibrata fusione di sessioni teoriche e sessioni pratiche: al fine di seguire il discente durante un percorso full immersione di circa 12 ore al giorno per 3-4 giorni, il numero degli allievi è limitato a 12 chirurghi con un rapporto tutor-discente di 3:1.

Previo una fase di addestramento attraverso l'utilizzo di **modelli "in vitro"** (c.d. pelvic trainer) si passa all'addestramento chirurgico su modelli animali.

Generalmente vengono utilizzati suinetti di razza Lantrace di 30-40 Kg di peso. I suinetti dopo idonea pulizia, vengono preanestetizzati con benzodiazepine e blandi ipnotici.

Solo successivamente si procede all'intubazione oro-tracheale ed alla ventilazione servoassistita con aria. Il controllo delle procedure anestesologiche viene eseguito dal medico Anestesista, coadiuvato da un medico veterinario.

Il Centro Endoscopico Italiano è la sede didattica della SEGI (Società Italiana di Endoscopia Ginecologica) nonché il centro italiano rientrante nei Training center riconosciuti dalla ESGE (European Society for Gynaecological Endoscopy); esso si avvale della collaborazione di partner tecnologici che rappresentano il top mondiale del settore e della collaborazione di docenti nazionali ed internazionali.

La realizzazione di un programma di training in chirurgia laparoscopica in ginecologia ,standardizzato e qualitativamente controllato è più difficile e complesso di quanto sia stato sino ora anticipato: ciò è dovuto a molti fattori come le caratteristiche intrinseche delle procedure chirurgiche, il ginecologo, il training center ed i programmi di training.

1. Interventi chirurgici con differenti livelli di difficoltà e complessità e che richiedono differenti livelli di conoscenze ed abilità sono arbitrariamente classificati in vari livelli spesso con sovrapposizione di livelli nei modelli proposti dalle maggiori organizzazioni scientifiche del settore
2. I ginecologi (in training and established) hanno differenti livelli di interessi
3. I training centres rispondono a differenti criteri organizzativi e pedagogici
4. La maggior parte dei programmi di training non offrono obiettivi chiari e sistemi di valutazione

Inoltre, nonostante una serie di programmi, che sono stati sviluppati per conseguire capacità in campo laparoscopico, i risultati raggiunti dalla maggior parte dei corsi, ad esempio le ore di training o il numero delle procedure richieste per conseguire un certo livello di abilità, sono documentate in modo insufficiente e la loro efficacia per la chirurgia non è dimostrata.

Il futuro della chirurgia endoscopica in ginecologia dipende principalmente dalla realizzazione di un programma di training valido scientificamente e facilmente accessibile a tutti i chirurghi. E' indubbio che il training in chirurgia endoscopica e il controllo di qualità rappresentino una materia molto complessa, e, a causa della mancanza di evidenza scientifica, il processo decisionale è molto difficile.

In questi prossimi anni tutte le istituzioni coinvolte nei processi formativi dovranno dare risposte definitive ad alcuni quesiti:

- E' il semplice modello tutor-studente sufficiente ad acquisire appropriate capacità endoscopiche?
- Che ruolo hanno i modelli di training in vitro e in vivo nell'apprendimento?
- Forniscono una valutazione più oggettiva del processo di apprendimento?
- Quale dovrebbe essere l'intensità e la durata dei corsi ai fini dell'acquisizione di appropriate capacità?

In realtà, poiché manca un'adeguata valutazione e convalida dei programmi di training, la sfida consiste nel produrre e/o raccogliere dati fondati scientificamente in questo settore.

La Società Europea di Ginecologia Endoscopica (ESGE) e la SEGI (Società Italiana di Endoscopia Ginecologica) hanno deciso di dedicare al training il loro impegno per fornire alle Istituzioni Nazionali ed europee la necessaria evidenza scientifica che convalidi le attività ed i programmi di training ,dedicando le loro attività esclusivamente alla Scienza, all'Insegnamento, alla Formazione e al Controllo di Qualità nel campo dell'Endoscopia.

Conclusione

Con la tendenza alle sub-specializzazioni e l'attuale carenza di standard di riferimento per il training in chirurgia, i programmi formativi per i chirurghi ginecologi sono ancora ampiamente dibattuti.

E' evidente, comunque, che il futuro dell'endoscopia ginecologica dipende da un processo formativo illuminato e all'avanguardia, al passo con l'esplosivo boom tecnologico che avvolge sempre di più l'arte chirurgica.

I diversi e crescente livelli dell'endoscopia ginecologia richiedono programmi specifici di formazione e sebbene molte istituzioni scientifiche iniziano a dedicarsi a questo obiettivo non sono ancora disponibili programmi convalidati.

Maggiori sforzi devono essere sostenuti per garantire il ruolo della chirurgia in generale, e dell'endoscopia chirurgica in particolare, tra i ginecologi.

L'endoscopia ginecologica è collocata in una sua propria dimensione non solo perché questo genere di chirurgia richiede specifiche capacità diverse da quelle della chirurgia tradizionale, ma anche perché la qualità della chirurgia endoscopica non dipende solo dall'abilità del chirurgo ma da una virtuosa integrazione collaborativa tra staff di sala operatoria, tecnologie efficienti e moderne in sintonia con le scelte strategiche delle direzioni aziendali ospedaliere.

References

1. Fox MD, Long CA, Meeks GR, Jutras ML, Cowan B (1994) Laparoscopic Pomeroy tubal ligation as a teaching model for residents. *J Reprod Med* 39: 862-864
2. Wishner JD, Baker JW, Jr, Hoffman GC, Hubbard GW, Gould, RJ, Wohlgemuth SD, Ruffin WK, Melick CF (1995) Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endoscopy* 9: 1179-1183.
3. Yeko TR, Villa A, Parsons AK, Maroulis GB (1994) Laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. Residents' learning experience. *J Reprod Med* 39: 854-856
4. Yuen PM, Rogers MS (1994) Laparoscopic management of ovarian masses: the initial experience and learning curve. *Austr NZ J Obstet Gynaecol* 34: 191-194
5. De Chaisemartin C, Panis Y, Mognol P, Valleur P (2003) [Laparoscopic sigmoid resection for diverticulitis: is learning phase associated with increased morbidity?]. *Ann Chir* 128: 81-87
6. Harkki-Siren P, Sjoberg J (1995) Evaluation and the learning curve of the first one hundred laparoscopic hysterectomies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74: 638-641
7. Melendez TD, Childers JM, Nour M, Harrigill K, Surwit EA (1997) Laparoscopic staging of endometrial cancer: the learning experience. *JSL* 1: 45-49
8. Watson DL, Baigrie RJ, Jamieson GG (1996) A learning curve for laparoscopic fundoplication. Definable, avoidable, or a waste of time? *Ann Surg* 224: 198-203
9. Chung JY, Sackier JM (1998) A method of objectively evaluating improvements in laparoscopic skills. *Surg Endoscopy* 12: 1111-
10. Fried GM, Derossis AM, Bothwell J, Sigman HH (1999) Comparison of laparoscopic performance in vivo with performance measured in a laparoscopic simulator. *Surg Endoscopy* 13: 1077-1081
11. Mori T, Hatano N, Maruyama S, Atomi Y (1998) Significance of "hands-on training" in laparoscopic surgery. *Surg Endoscopy* 12:256-260
12. Rosser JC, Rosser LE, Savalgi RS (1997) Skill acquisition and assessment for laparoscopic surgery. *Arch Surg* 132: 200-204
13. Shapiro SJ, Paz-Partlow M, Daykhovsky L, Gordon LA (1996) The use of a modular skills center for the maintenance of laparoscopic skills. *Surg Endoscopy* 10: 816-819
14. Gor M, McCloy R, Stone R, Smith A (2003) Virtual reality laparoscopic simulator for assessment in gynaecology. *BJOG* 110: 181-187
15. Grantcharov TP, Bardram L, Funch-Jensen P, Rosenberg J (2003) Learning curves and impact of

previous operative experience on performance on a virtual reality simulator to test laparoscopic surgical skills. *Am J Surg* 185: 146-149

16. Hyltander A, Liljegren E, Rhodin PH, Lonroth H (2002) The transfer of basic skills learned in a laparoscopic simulator to the operating room. *Surg Endoscopy* 16: 1324-1328

17. Schijven M, Jakimowicz J (2002) Face-, expert, and referent validity of the Xitact LS500 laparoscopy simulator. *Surg Endoscopy* 16: 1764-1770

18. Kirwan WO, Kaar TK, Waldron R (1991) Starting laparoscopic cholecystectomy – the pig as a training model. *Ir J Med Sci* 160: 243-246

19. Occelli B, Narducci F, Lanvin D, Leblanc E, Querleu D (2000) Learning curves for transperitoneal laparoscopic and extraperitoneal endoscopic paraaortic lymphadenectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparoscopy* 7: 51-53

20. Traxer O, Gettman MT, Napper CA, Scott DJ, Jones DB, Roehrborn CG, Pearle MS, Cadeddu JA (2001) The impact of intense laparoscopic skills training on the operative performance of urology residents. *J Urol* 166: 1658-1661

21. Wolfe BM, Szabo Z, Moran ME, Chan P, Hunter JG (1993) Training for minimally invasive surgery. Need for surgical skills. *Surg Endoscopy* 7: 93-95

22. Fraser SA, Klassen DR, Feldman LS, Ghitulescu GA, Stanbridge D, Fried GM (2003) Evaluating laparoscopic skills. *Surg Endoscopy* 17: 964-967

23. Shime J, Pittini R, Szalai JP (2003) Reliability study of the laparoscopic skills index (LSI): a new measure of gynaecologic laparoscopic surgical skills. *J Obstet Gynaecol Can* 25 186

TRATTAMENTO MEDICO DELL'ENDOMETRIOSI

Professor Pier Luigi VENTURINI

Direttore del Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia
Università di Genova

L'endometriosi è una malattia caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale extrauterino nel cui contesto sono presenti epitelio ghiandolare e stroma citogeno.

L'induzione di un milieu endocrino ipoestrogenico provoca infatti un'atrofia dei focolai ectopici in seguito al mancato supporto ormonale che si verifica. Inoltre, lo stato di amenorrea che ne deriva, impedisce sia il sanguinamento periodico intralesionale e la conseguente infiammazione a livello peritoneale, sia il rilascio di prostaglandine, mediatori del dolore pelvico.

Gli obiettivi che in tal modo la terapia medica si prefigge sono quelli di indurre la remissione della sintomatologia, preservare o ristabilire la fertilità, ritardare l'intervento chirurgico definitivo.

I farmaci attualmente utilizzati sono efficaci nel risolvere la sintomatologia dolorosa durante la loro assunzione, ma non sempre questo risultato si mantiene costante dopo la sospensione del trattamento.

Proprio per comprendere le cause degli insuccessi ed per ottimizzare delle scelte terapeutiche deve essere analizzata la biologia dell'endometriosi stessa.

La malattia deve essere considerata come un sistema complesso in cui l'ormonodipendenza è solo uno dei fattori che ne rendono possibile lo sviluppo.

Appare chiaro quindi che un trattamento medico ipoestrogenizzante sarà efficace qualora sia presente l'ormonosensibilità del tessuto, in modo da interferire sull'attività proliferativa e sulla funzionalità dell'endometrio ectopico, riducendo la liberazione di sostanze flogogene dagli impianti. La riduzione volumetrica dei noduli sarà in grado di migliorare la sintomatologia algica, interferendo, almeno parzialmente, quando il dolore somatico è determinato dalla compressione dei noduli prossimi alle terminazioni nervose. E' evidente che solo le lesioni iniziali della malattia, in assenza di fibrosi e sequestro locale, potranno completamente avvalersi di una terapia medica endocrina. In questi casi infatti non sono ancora presenti aderenze cicatriziali ed endometriomi che comprometterebbero l'efficacia della terapia medica.

Frequentemente però la malattia si presenta con quadri complessi in cui sono compresenti tutti gli stadi morfologici della malattia. In questi casi sarà necessaria l'integrazione del trattamento medico con l'intervento chirurgico.

I farmaci utilizzati sono i progestinici, gli estroprogestinici contraccettivi e gli analoghi del GnRH. Sono tutti efficaci nel controllo del dolore. Tali trattamento deve essere eseguito per lungo tempo e tuttavia la recidiva della sintomatologia dopo 5 anni si presenta nel circa in 50% dei casi.

Senato della Repubblica
Indagine conoscitiva
"ENDOMETRIOSI COME MALATTIA SOCIALE"

Eziopatogenesi dell'endometriosi: vecchi e nuovi concetti

Paola Vigano'

**Laboratorio di Ricerca Biomolecolare per lo Studio e la Cura delle
Patologie Riproduttive**

**Istituto Ostetrico-Ginecologico II
Università degli Studi di Milano**

Clinica "L. Mangiagalli"
Via Commenda 12, 20122, Milano
Tel:02-57992583
E-mail:paola.vigano@unimi.it

- I. **Introduzione**
- II. **La mestruazione retrograda come evento critico**
- III. **Cofattori predisponenti**
 - A. **L'ormono-dipendenza e la resistenza al progesterone**
 - B. **La familiarità e le basi genetiche**
 - C. **Le disfunzioni immunologiche e il ruolo dell'inflammazione**
 - D. **L'inquinamento ambientale**
- IV. **Altre ipotesi patogenetiche per le cisti ovariche endometrioidiche**
- V. **La relazione endometrioidi-cancro**
- VI. **La ricerca relativa alle basi patogenetiche**
- VII. **Bibliografia**

I. Introduzione

L'endometriosi è una patologia ginecologica cronica associata a dolore pelvico e infertilità. Essa è caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale uterino al di fuori della sua normale localizzazione, soprattutto in sede peritoneale, ma anche a livello ovarico, del setto rettovaginale, della vescica e dell'uretere. Meno frequentemente la malattia può localizzarsi in altre sedi della cavità addominale e, comunque, sono state descritte localizzazioni rarissime in praticamente tutti i distretti organici (Giudice & Kuo, 2004).

Nella popolazione femminile generale, la prevalenza di endometriosi si aggira intorno al 6-10%; nelle donne con dolore pelvico, infertilità o entrambi, l'incidenza sale a 35-50%. E' stato stimato che nella sola Comunità Europea, la malattia affligge circa **14 milioni di donne** in età riproduttiva, il 73% delle quali riporta di avere subito un deterioramento della qualità di vita a causa di questa condizione.

L'endometriosi è stata descritta per la prima volta nel 1860. Nonostante ciò, l'eziologia e la patogenesi risultano tuttora incerte. Tale difficoltà nell'individuare precisi meccanismi patogenetici deve essere attribuita, almeno in parte, alla complessità di manifestazioni, forme e localizzazioni della malattia, alcune delle quali da ritenersi, secondo certi esperti, entità separate con differenti aspetti eziologici (Vignali et al., 2002). Le forme più tipiche consistono in lesioni localizzate superficialmente sul mesotelio peritoneale a diversi stadi di sviluppo e lesioni "profonde" localizzate per lo più a livello del setto rettovaginale dove i processi aderenziali tendono a occultare i focolai e a formare delle placche fibrotiche. Infine, l'ovaio, che è l'organo più frequentemente colpito, presenta una lesione del tutto peculiare, la cosiddetta "cisti cioccolato" o endometrioma.

E' comunque ormai accertato che l'endometriosi è un disordine ad eziologia multifattoriale e ad eredità poligenicamente determinata, in cui la combinazione di fattori genetici, ormonali, infiammatori e anatomici contribuisce alla formazione e allo sviluppo di foci ectopici. Negli ultimi anni sono stati fatti importanti passi avanti in questo contesto, alcune idee sono state abbandonate e altre chiarite. Alcuni concetti sono alla base di nuove sperimentazioni diagnostiche e terapeutiche.

II. La mestruazione retrograda come evento critico

La mestruazione retrograda viene considerata il *primum movens* responsabile dello sviluppo della malattia, se non altro nella forma di impianti peritoneali. Le lesioni endometriosiche deriverebbero dal reflusso di frammenti endometriali vitali attraverso le tube di Falloppio durante la mestruazione e successivo impianto sulla superficie peritoneale o sugli organi pelvici, quindi in sede ectopica. Tale concetto, proposto inizialmente nel 1927 (Sampson, 1927), è oggi supportato da forti evidenze cliniche, sperimentali, epidemiologiche e molecolari riassunte nel Riquadro 1 (Viganò et al., 2004). La disseminazione transtubarica sembra essere la via più frequente di diffusione delle cellule endometriali benché siano state descritte altre vie fra cui la migrazione linfatica, quella vascolare e la deposizione iatrogena. Queste potenziali vie rendono ragione della rara presenza di tessuto endometriale in sedi anche molto distanti dalla pelvi.

Tuttavia, la mestruazione retrograda, evento che si verifica

nella quasi totalità delle donne, non spiega come mai la malattia si sviluppa in una limitata percentuale di soggetti (6-10%). L'evoluzione della patologia implica la capacità delle popolazioni cellulari refluite con la mestruazione retrograda di stabilire meccanismi molecolari di adesione al peritoneo, proliferazione, invasione della matrice extracellulare, vascolarizzazione e probabilmente anche di evasione da un sistema locale di immunosorveglianza. Alcuni fattori sono certamente in grado di favorire tali processi e concorrono allo sviluppo vero e proprio della malattia; per altri, le evidenze a favore di un ruolo patogenetico sono incerte o in via di dimostrazione.

Prima di procedere con l'esame di tali fattori, va certamente ricordato che l'idea della mestruazione retrograda come evento critico per lo sviluppo di endometriosi rende ragione del forte dato epidemiologico secondo cui la parità è inversamente associata al rischio di malattia (Candiani et al., 1991). Ciò si correla anche con l'osservazione, al momento più aneddotica che scientifica, secondo cui nei paesi industrializzati la prevalenza della malattia sarebbe in aumento. Negli ultimi decenni l'età del menarca si è abbassata, l'età della prima gravidanza si è alzata, il numero di figli si

Riquadro 1. Le mestruazioni retrograde come primum movens: evidenze a favore

1. presenza di cellule endometriali vitali nel fluido mestruale
2. evidenze certe che il 90% delle donne hanno una certa quota di mestruazioni retrograde
3. donne con menarca precoce e cicli mestruali brevi e abbondanti sono a maggior rischio di sviluppo di endometriosi
4. le lesioni sono più frequenti in aree vicine agli osti tubarici e la loro distribuzione sembra essere determinata dalla gravità
5. donne con malformazioni genitali ostruttive hanno un'incidenza molto elevata di endometriosi
6. l'iniezione intrapehlica di endometrio mestruale induce la malattia nelle scimmie
7. conferma tramite microscopio confocale della rapida adesione (1 ora) endometriale ad uno strato intatto di mesotelio con invasione transmesoteliale entro le 24 ore successive.

è ridotto e la frequenza e durata dell'allattamento sono limitati. E' stato pertanto stimato che il numero di episodi mestruali verificatisi nel corso della vita riproduttiva è salito da 30-50 nelle donne nate agli inizi del 1900 a 450 nella generazione degli anni '90 (*Lancet Editorial, 1992*). Il numero di "insulti mestruali" che la pelvi femminile deve tollerare ai nostri giorni potrebbe non essere fisiologico da un punto di vista filogenetico e conseguentemente favorire l'insorgenza di disfunzioni riproduttive. Studi epidemiologici ben condotti sono comunque necessari per chiarire l'andamento temporale dell'incidenza di endometriosi nei paesi industrializzati.

III. Cofattori predisponenti

A. L'ormono-dipendenza e la resistenza al progesterone

L'endometriosi è una patologia estrogeno-dipendente che tende a regredire in seguito a **deprivazione estrogenica**. Ciò spiega perché la malattia è rara prima del menarca e tende a diminuire dopo la menopausa (*Viganò et al., 2004*). Sebbene possa comparire in postmenopausa, ciò è legato frequentemente agli alti livelli estrogenici associati all'obesità o alla somministrazione di una terapia estrogenica sostitutiva. Le cellule endometriosiche (analogamente alle cellule endometriali) posseggono recettori per gli ormoni steroidei e la loro crescita e differenziazione è sotto la regolazione ormonale. La presenza di estrogeni è indispensabile per la proliferazione cellulare; inoltre, queste cellule, esprimendo l'enzima citocromo P450 aromatasi che catalizza la fase limitante del processo biosintetico estrogenico, la conversione da androgeni ad estrogeni, sono in grado di per se di produrre una certa quota di estrogeni (*Zeitoun & Bulun, 1999*). **I trattamenti medici finora sviluppati per la cura dell'endometriosi (combinazioni estro-progestiniche, GnRH analoghi, composti a base progestinica o androgenica) tendono in generale ad inibire la crescita degli impianti mediante la soppressione della produzione ormonale ovarica e l'induzione di uno stato di ipoestrogenismo.** Il danazolo (di derivazione androgenica) è stato l'agente maggiormente utilizzato nel corso degli anni '80 e gli analoghi del GnRH hanno rappresentato il trattamento standard degli anni '90 (*Vignali et al., 2002*). Di recente introduzione gli inibitori dell'aromatasi (letrozolo, anastrozolo) che avrebbero lo scopo di ridurre tanto le concentrazioni circolanti che quelle locali di estradiolo. Tuttavia, in generale, tutti questi trattamenti inibiscono l'ovulazione e quindi sono di scarsa utilità nelle donne affette da endometriosi che desiderano avere figli. Inoltre, molti di essi si associano ad effetti indesiderati che ne impediscono l'utilizzo per lunghi periodi.

figli. Inoltre, molti di essi si associano ad effetti indesiderati che ne impediscono l'utilizzo per lunghi periodi.

Un concetto che ha preso piede in maniera importante negli ultimi 3-4 anni si riferisce alla possibilità che almeno in una quota di donne con endometriosi vi sia una certa resistenza all'azione del progesterone.

I composti di derivazione progestinica vengono utilizzati per il trattamento dell'endometriosi principalmente in quanto tendono a sopprimere la produzione estrogenica ovarica, ma agiscono anche a livello endometriale generalmente regolando negativamente i recettori estrogenici e limitando gli effetti degli estrogeni a livello cellulare (Giudice & Kuo, 2004). Tuttavia, in una donna su quattro questi composti non riescono a controllare la sintomatologia algica (Vercellini et al., 2003). Questo fallimento sarebbe da attribuirsi a una ridotta risposta al progesterone sia da parte dell'endometrio eutopico che di quello ectopico di queste pazienti, con conseguente rafforzamento dell'azione estrogenica proliferativa sulle lesioni. Il progesterone agisce tramite legame con il suo recettore, appartenente alla famiglia dei recettori nucleari attivati dal ligando, e durante la fase luteale del ciclo, esso induce la modificazione deciduale dell'endometrio. Il recettore per il progesterone viene espresso sotto forma di due isoforme A e B, codificate dallo stesso gene ma funzionalmente differenti (Figura 1). L'azione dell'ormone sui geni target si deve principalmente all'isoforma B mentre l'isoforma A, priva di un dominio di transattivazione di 164 aminoacidi

all'estremità amino-terminale agisce reprimendo l'azione dell'isoforma B. Entrambe le isoforme sono presenti a livello endometriale ma hanno una regolazione precisa nel corso del ciclo mestruale e una diversa specificità cellulare.

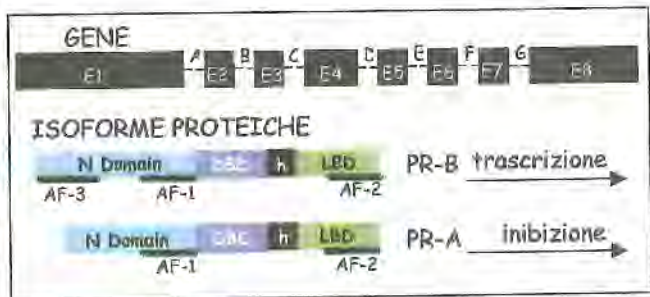


Figura 1. Struttura genica e isoforme recettoriali del recettore del progesterone (PR). Il PR è espresso come due isoforme A (94 kDa) e B (114 kDa) codificate dallo stesso gene ma con funzioni diverse. Le lesioni endometriosiche non esprimono la forma stimolatoria B ma solo quella inibitoria A. DBD=dominio di legame al DNA; LBD=dominio di legame al ligando; h=regione hinge; E=esone; AF=dominio di transattivazione

Viceversa, in una quota di donne con endometriosi entrambe le isoforme recettoriali sono espresse in modo abnorme nell'endometrio eutopico e nelle lesioni endometriosiche viene espressa esclusivamente l'isoforma A inibitoria (Atala et al., 2000). La presenza di tale isoforma e l'assenza

metalloproteasi 2, 3, 7 e 11 con funzione invasiva (Bruner et al. 1999; Sharpe-Timms 1997) e glicodelina A (Kao et al., 2003) importante per l'impianto dell'embrione] risultano regolati in modo aberrante nell'endometrio delle donne affette. Queste osservazioni di tipo molecolare e clinico che sostengono una resistenza al progesterone in una certa quota di donne con endometriosi vengono ulteriormente supportate da osservazioni di tipo genetico. Una variante del gene del recettore del progesterone denominata PROGINS, codificante per una forma funzionalmente meno attiva del recettore, è maggiormente rappresentata nelle donne affette con un odds ratio cumulativo fra i vari studi di 1.9 di sviluppare endometriosi ereditando l'allele PROGINS mutato (Wieser et al., 2002; Latuada et al., 2004; De Carvalho et al., 2004).

B. La familiarità e le basi genetiche

La componente genetica dell'endometriosi è stata riconosciuta oltre 20 anni fa in seguito alla dimostrazione che il rischio di sviluppare la malattia nelle parenti di primo grado delle donne affette era all'incirca sei volte superiore rispetto a quello riscontrato per le parenti di soggetti non malati (Simpson et al., 1980). Tale osservazione è stata successivamente confermata più volte (Riquadro 2). Questo modello di ereditarietà di tipo poligenico è riconducibile alle basi genetiche della maggioranza delle condizioni a insorgenza nell'età adulta e, in particolare nel campo della medicina della riproduzione i leiomiomi uterini e la sindrome dell'ovaio policistico. Una

forte tendenza alla familiarità è stata riscontrata anche nei babbuini (i primati sono il solo ordine a soffrire di endometriosi spontanea) a ulteriore supporto di una predisposizione genetica

Riquadro 2. Incidenza di endometriosi in relazione alla familiarità per la malattia

AUTORI	CASISTICA	INCIDENZA
(Simpson et al, 1980)	Parenti di 1° grado di donne affette	6.9%
	Parenti di 1° grado dei mariti	0.9%
(Moen & Magnus, 1993)	Parenti di 1° grado di donne affette	4.3%
	Parenti di 1° grado di controlli	0.6%
(Kashima et al, 2004)	Parenti di 1° grado di donne affette	8.8%
	Parenti di 1° grado di controlli	1.5%

(Zondervan et al., 2004). La comunità scientifica è attivamente impegnata nel cercare di identificare le varianti geniche responsabili della suscettibilità alla malattia nelle diverse popolazioni etniche (Simpson et al., 2003). Oltre a migliorare le conoscenze relative alla patogenesi, ciò potrebbe consentire di selezionare i soggetti a rischio. Si sta valutando l'associazione tra endometriosi e specifiche varianti di geni codificanti per citochine, enzimi di detossificazione, molecole di adesione, enzimi proteolitici, recettori ormonali (Simpson et al., 2003). Solamente nell'anno 2004 sono stati pubblicati circa 20 lavori scientifici al riguardo. Risultati concordanti tra i vari studi in

relazione a un potenziale ruolo nella predisposizione genetica all'endometriosi sono stati ottenuti per il polimorfismo PROGINS del gene codificante per il recettore del progesterone (Wieser et al., 2002; Lattuada et al., 2004; De Carvalho et al., 2004), già precedentemente menzionato, e per una variante genica del Vascular Endothelial Growth Factor (Bhanoori et al., 2005; Hoon Kim et al., 2005), fattore ad attività angiogenica prodotto dalle cellule endometriosiche. Potenziali geni candidati sarebbero anche quelli codificanti per gli enzimi di detossificazione fra cui glutatione S-transferasi M1, citocromo P450 1A1 e N-acetiltransferasi 2, che potrebbero spiegare l'influenza dei fattori ambientali, ma i dati disponibili al momento sono discordanti (Baranova et al., 1999; Hadfield et al., 2001; Arvanitis et al., 2003; Babu et al., 2004; Hur et al., 1995; Babu et al., 2005; Deguchi et al., 2005). Un database genetico per l'epidemiologia dell'endometriosi è disponibile al sito:

www.well.ox.ac.uk/~krinaz/geneti_endo.htm

C. Le disfunzioni immunologiche e il ruolo dell'infiammazione

Il problema "immunologico" rappresenta uno degli aspetti più intriganti associati alla patogenesi dell'endometriosi. Benché i più scettici tendano a sottovalutare il ruolo del sistema immune nel favorire o supportare la patologia, alcune evidenze sono difficilmente spiegabili se non con un coinvolgimento immunologico o infiammatorio, per esempio, come vedremo meglio in seguito, l'aumento di incidenza di linfomi non-Hodgkin nelle donne affette da endometriosi. Due sono però gli aspetti da tenere in considerazione nel valutare il ruolo della componente immunologica nella patogenesi dell'endometriosi, aspetti che dovrebbero essere studiati separatamente per le diverse implicazioni cliniche che ne derivano:

- (a) da un lato, disfunzioni del sistema immune sono state proposte per spiegare la discrepanza tra altissima frequenza di mestruazioni retrograde (90%) e limitata incidenza della malattia (10%).
- (b) dall'altro, la presenza di endometriosi determina una risposta infiammatoria a livello peritoneale che tende a costituire l'essenza stessa della malattia, contribuendo al suo mantenimento, determinando l'estensione e la gravità delle alterazioni anatomiche così come buona parte dei sintomi e delle difficoltà chirurgiche.

Le disfunzioni del sistema immune quali causa della malattia

I frammenti di endometrio rigurgitati in peritoneo con la mestruazione retrograda sarebbero facilmente eliminati ad opera di una immunità peritoneale cellulo-mediata. Un'alterazione di questo sistema di "rimozione" sarebbe alla base del successivo sviluppo della malattia. Situazioni di compromissione dell'immunità cellulo-mediata dovrebbero quindi favorire la malattia. Non

esistono dati sulla frequenza di endometriosi nelle donne con situazioni farmacologiche o organiche di immunocompromissione. Tuttavia, è stato osservato che babbuini con endometriosi spontanea, se trattati farmacologicamente con corticosteroidi (0.8 mg/kg IM metilprednisolone and 2 mg/kg azatioprina/die) andavano incontro a un peggioramento della malattia consistente in un numero maggiore di lesioni estese (D'Hooghe et al., 1995). A ulteriore supporto, disfunzioni a livello periferico di alcune popolazioni immunologiche sono state riscontrate nelle donne con endometriosi. Mentre il numero di linfociti T e B, il rapporto CD4/CD8 e le proporzioni delle varie sottopopolazioni linfocitarie risultano nella norma, i monociti e i macrofagi peritoneali delle donne con endometriosi dimostrano uno stato di aumentata attivazione, tendono a produrre maggiori livelli di citochine infiammatorie come interleuchina (IL)-6, IL-8 e tumor necrosis factor (TNF)- α e mostrano una limitata capacità citotossica (Dmowski & Brawn, 2004). Ciò sarebbe compatibile con una funzionalità caratteristica dei macrofagi di tipo M2 che sostengono la risposta infiammatoria, eliminano i detriti e promuovono l'angiogenesi e la riparazione tessutale tramite produzione di fattori angiogenici e di crescita (Matarese et al., 2003). Lo stato di maggiore attivazione monocitica e macrofagica e l'aumento dei fattori prodotti favorenti la crescita e la vascolarizzazione potrebbe rappresentare un fattore permissivo all'impianto e sviluppo di tessuto ectopico.

Un dato ancora più interessante in quanto dimostrato in modo consistente da diversi gruppi di ricerca al mondo è l'osservazione secondo cui **nelle donne con endometriosi vi sarebbe un deficit funzionale della sottopopolazione linfocitaria delle cellule natural killer (NK)** (Riquadro 3).

Riquadro 3. Studi a supporto di un deficit funzionale di cellule natural killer nelle donne con endometriosi

1. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Oosterlynck et al, Fertil Steril, 1991*
2. Deficient anti-endometrium lymphocyte-mediated cytotoxicity in patients with endometriosis. *Viganò et al, Fertil Steril, 1991*
3. Suppression of natural killer cell activity by sera from patients with endometriosis. *Karzaki et al, Am J Obstet Gynecol, 1992*
4. Decreased natural killer cell activity in women with endometriosis. *Tanaka et al, Gynecol Obstet Invest, 1992*
5. Natural killer cell activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity *Garzetti et al, Obstet Gynecol, 1993*
6. Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: relationship to disease pathogenesis. *Wilson et al, Fertil Steril, 1994*
7. Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis. *Ho et al, Hum Reprod, 1995*
8. Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis. *Wu et al, Fertil Steril, 2000*

Le cellule CD16/CD56 NK sono linfociti capaci di mediare un'attività innata citotossica nei confronti di cellule modificate in seguito a una infezione virale, a un processo maligno o di senescenza. Già da molti anni, almeno 8 gruppi differenti fra cui il nostro hanno osservato una ridotta attività litica di questa popolazione tanto a livello periferico che locale nelle donne affette. E' stato quindi suggerito che le cellule NK possano contribuire al sistema peritoneale di "rimozione" dei frammenti endometriali derivanti dalla mestruazione retrograda e che una disfunzione funzionale di queste cellule le renderebbe incapaci di provvedere alla eliminazione di tessuto in sede ectopica.

E' importante tuttavia sottolineare che vi potrebbe essere una interpretazione alternativa all'ipotesi di un ruolo del difetto funzionale delle cellule NK, così come dello stato di iperattivazione della popolazione macrofagica, nella patogenesi dell'endometriosi; entrambi i fenomeni potrebbero essere secondari alla situazione infiammatoria derivata dalla presenza della malattia stessa. Non si può escludere infatti che essi derivino da una modulazione secondaria esercitata dalle citochine (es. transforming growth factor β , IL-12) e dai fattori peritoneali (prostaglandine, macrophage migration inhibitory factor), prodotti conseguentemente alla presenza di tessuto in sede ectopica, sulle popolazioni che mediano l'immunità cellulo-mediata (Matarese et al., 2003; Viganò et al., 2004; Dmowski & Braun, 2004). Senza dimostrazioni certe dell'esistenza di alterazioni precedenti alla malattia nelle donne affette, **la questione di un ruolo del sistema immune nel prevenire l'impianto di frammenti endometriali in peritoneo rimane aperta.**

In questo contesto va detto che è stata testata l'efficacia terapeutica di sostanze (IL-12; interferon- α -2b, loxoribine, IL-2) in grado di stimolare alcune componenti immunologiche deficitarie sia in modelli murini di endometriosi indotta sperimentalmente che nella donna (Somigliana et al., 1999; Ingelmo et al. 1999; Keenan et al., 1999; Aelen et al., 2000; Velasco et al., 2005). I risultati sono controversi benché meritevoli di ulteriore approfondimento ed indagine.

I processi infiammatori come conseguenza della malattia

Oramai certa è, al contrario, l'idea che l'endometriosi, una volta instaurata, possa essere considerata una patologia infiammatoria cronica (Lebovic et al., 2001; Viganò et al., 2004). La Figura 2 descrive i fenomeni molecolari di tipo infiammatorio che non solo contribuiscono al mantenimento della patologia ma sono anche responsabili delle alterazioni a carico dei processi riproduttivi associati alla ridotta fertilità delle donne affette. Chemochine capaci di richiamare macrofagi e linfociti T in sede locale quali RANTES e monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1) e citochine proinfiammatorie, in particolare TNF- α ma anche IL-1, IL-6 e IL-8, sono aumentate nel liquido peritoneale di queste donne. Le lesioni endometriosisiche presentano un aumento dell'infiltrazione macrofagica e di linfociti T e una riduzione dei livelli di cellule NK rispetto al

corrispondente tessuto eutopico. Inoltre, è stata descritta una alterazione dell'immunità umorale con aumento di produzione di autoanticorpi, che unitamente a sporadiche osservazioni di aumento di incidenza di malattie autoimmuni (LES, artrite reumatoide, ipotiroidismo) nelle pazienti affette, ha fatto ipotizzare un'eziologia su base autoimmunitaria della patologia (Sinai et al., 2002).

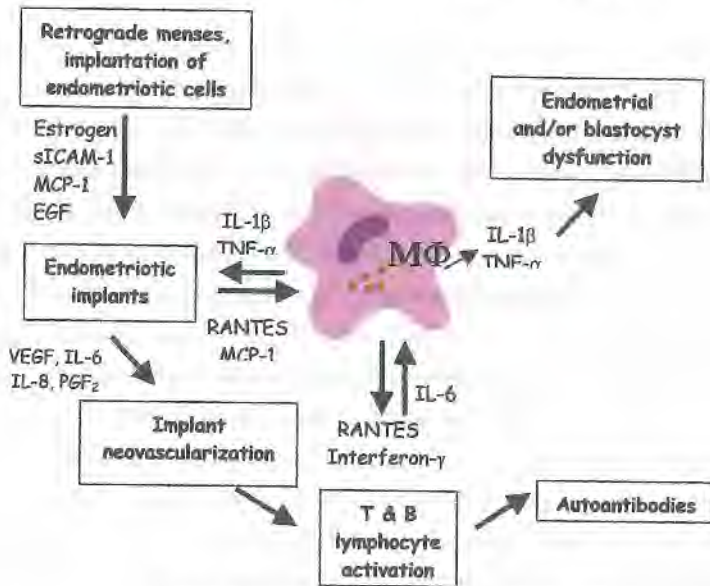


Figura 2. Il processo infiammatorio sostiene la patologia

Le molecole che sostengono il processo infiammatorio nell'endometriosi sono state recentemente considerate potenziali target per trattamenti terapeutici testati sia in modelli murini che sui primati con risultati incoraggianti. In un modello di endometriosi spontanea nelle scimmie, un inibitore del TNF- α (etanercept), attualmente usato per la terapia dell'artrite reumatoide, era in grado di ridurre l'estensione delle lesioni peritoneali (Barrier et al., 2004). Il ciglitazone, ligando del peroxisome proliferator-activated receptor-gamma con capacità inibitorie nei confronti dei macrofagi, se iniettato intraperitonealmente in un modello murino di endometriosi, era capace di indurre una riduzione pari al 70% del peso delle lesioni endometriotiche (Lebovic et al., 2004). Inibitori selettivi della cicloossigenasi di tipo 2 (COX-2) sono stati usati da diversi gruppi in modelli animali di endometriosi con risultati differenti a seconda dei diversi composti (nimesulide, rofecoxib, indometacina, celecoxib) ma in generale tendenti a dimostrare una riduzione dell'estensione della patologia nel corso del trattamento farmacologico (Matsuzachi et al., 2004; Dogan et al., 2004; Efsthionou et al., 2005; Hull et al., 2005). Rimane da chiarire se tali composti possano avere un ruolo nel trattamento

delle donne affette ma certamente rappresentano una forte dimostrazione del ruolo del processo infiammatorio nel mantenimento del fenomeno endometriosico.

D. L'inquinamento ambientale

Nei 1993, la Dott.ssa S. Rier e i suoi colleghi della University of South Florida College of Medicine di Tampa riportarono alcune osservazioni che scossero la comunità scientifica impegnata nella ricerca delle basi patogenetiche dell'endometriosi. Secondo questi autori, scimmie Rhesus esposte giornalmente a diossina sviluppavano endometriosi, con un tasso di incidenza e un grado di severità correlati alla dose somministrata (Rier et al., 1993). A più di dieci anni da quella osservazione, la ripetizione degli esperimenti e l'analisi critica dei dati permettono di escludere che al momento esistano studi solidi e attendibili a sostegno dell'ipotesi che l'esposizione alla diossina possa favorire lo sviluppo di endometriosi. La diossina (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-diossina, TCDD) e le molecole strutturalmente simili rappresentano una famiglia di idrocarburi aromatici clorinati. È noto che la diossina agisce con effetti avversi su molti organi e tessuti inclusi i sistemi endocrino, immunologico e riproduttivo. In totale, quattro studi hanno valutato l'effetto della diossina o dei composti affini sullo sviluppo di endometriosi nei primati (Rier et al., 1993; Arnold et al., 1996; Yang et al., 2000; Rier et al., 2001). Alcuni dei lavori sono stati severamente criticati nel disegno sperimentale e nell'analisi statistica e i risultati dei vari studi sono discordanti (Guo et al., 2004). In particolare, i primi dati a sostegno di una relazione endometriosi-diossina pubblicati da Rier et al. (1993) derivavano da una osservazione occasionale dal momento che gli esperimenti originali erano stati eseguiti per valutare l'impatto della sostanza inquinante sugli esiti riproduttivi e neonatali e non sull'incidenza di endometriosi *di per se*. Ciò limita enormemente la validità dei risultati ottenuti che in effetti non sono mai stati in seguito replicati da altri. Sei studi epidemiologici sono stati pubblicati sulla relazione diossina-endometriosi nella specie umana (Guo et al., 2004). In generale, essi soffrono di problemi nella definizione dei casi, nella selezione dei controlli e nell'analisi dei fattori confondenti. Merita di essere descritto lo studio che ha valutato la popolazione femminile di Seveso (Eskenazi et al., 2002). Si tratta di uno studio retrospettivo di coorte iniziato 20 anni dopo l'esplosione, che ha valutato il rischio di sviluppo della malattia in relazione ai livelli sierici di diossina riscontrati nei vari soggetti. Rischi relativi di 1.2 (90% CI 0.3-4.5) e 2.2 (90% CI 0.5-8.0) sono stati dimostrati per donne con livelli sierici di diossina rispettivamente di 20-100 ppt e >100 ppt, relativamente a donne con livelli inferiori a 20 ppt. Il rischio ottenuto combinando i due gruppi con maggiori livelli sierici risultava 1.96 ma si riduceva a 1.52 se si escludevano i casi di patologia incerta. Tutti i risultati non erano statisticamente significativi. Su queste basi, è evidente che la

relazione diossina-endometriosi non è sostenuta né dall'entità dell'associazione né dalla consistenza dei dati fra i vari studi (Guo et al., 2004). La plausibilità biologica non può essere il solo argomento a favore di un nesso causa-effetto (Hill, 1965). L'associazione tra endometriosi e diossina è molto probabilmente scarsamente rilevante o perlomeno nulla ai livelli di diossina a cui è normalmente esposta la specie umana.

IV. Altre ipotesi patogenetiche per le cisti ovariche endometriosiche

Secondo alcuni autori (Nisolle & Donnez, 1997; Fedele et al., 1998), certe forme di endometriosi, in particolare le cisti ovariche e l'endometriosi del setto rettovaginale, rappresenterebbero entità separate dalle tipiche lesioni superficiali peritoneali e pertanto derivate da meccanismi patogenetici differenti dall'impianto di frammenti endometriali refluiti attraverso le tube durante le mestruazioni. Questo concetto, che trova comunque un riscontro limitato, implicherebbe la necessità di studiare la malattia da punti di vista del tutto differenti e di procedere con approcci terapeutici mirati a seconda delle diverse forme. Per la patogenesi delle

tipiche cisti ovariche, in particolare, sono stati proposti tre modelli patogenetici. E' interessante osservare che, dal 1919, ciascuna di queste teorie è stata più volte riproposta da diversi autori con nuovi e differenti argomenti a supporto (Riquadro 4). Ciò rivela da un lato la complessità della malattia e dall'altro la scarsità dei progressi ottenuti nell'identificazione della causa. Quindi in base alle teorie proposte, la formazione delle tipiche cisti "color cioccolato" sarebbe da attribuirsi:

(1) all'inversione e progressiva invaginazione della corticale ovarica in seguito all'accumulo

di detriti mestruali derivanti dal sanguinamento di impianti endometriosici localizzati sulla superficie ovarica e aderenti al peritoneo;

(2) all'invasione e colonizzazione secondaria di follicoli ovarici da parte di impianti endometriosici localizzati sulla superficie ovarica;

(3) alla metaplasia dell'epitelio celomatico che riveste l'ovaio.

Riquadro 4. Teorie proposte per la patogenesi delle cisti ovariche endometriosiche

	Metaplasia	Reflusso mestruale	
		Invasione di cisti funzionale	Aderenze e invaginazione
1919	Meyer		
1921		Sampson	
1957			Hughesdon
1992		Nezhat et al	
1994			Brosens et al
1997	Nisolle & Donnez		
1998			Vercellini et al
1999		Jain & Dalton	
2005	Zheng et al		

La prima ipotesi è sostenuta da valutazioni di sezioni seriate di ovaie interessate da endometriomi ed ispezione laparoscopica della superficie interna delle cisti che tendono ad indicare come processo iniziale nella formazione della cisti l'impianto del tessuto endometriale refluito sulla superficie ovarica e la successiva adesione al peritoneo pelvico (Hughesdon 1957; Brosens et al., 1994). In seguito all'accumulo di detriti mestruali derivati da sanguinamento degli impianti superficiali aderenti al peritoneo, ne risulterebbe l'invaginazione della corticale ovarica e la formazione della cisti. La dimostrazione di una asimmetria nello sviluppo delle cisti endometriosiche, che si riscontrano più frequentemente sul lato sinistro, supporta ulteriormente questa idea. Infatti, il microambiente che circonda l'annessio sinistro è, per ragioni anatomiche, meno esposto alla corrente che mantiene la circolazione in senso orario del fluido peritoneale e ciò favorirebbe l'adesione e l'impianto di frammenti endometriali in quest'area della pelvi (Vercellini et al., 1998).

Per ciò che riguarda la seconda ipotesi, Sampson (1921) per primo propose il ruolo dei follicoli ovarici nella patogenesi delle cisti endometriosiche ma la teoria venne successivamente ripresa sulla base delle caratteristiche istologiche degli endometriomi (Nezhat et al., 1992). Mediante analisi ecografica seriale dello sviluppo di follicoli ovarici, Jain & Dalton (1999) dimostrarono che una cisti "color cioccolato" può in effetti derivare da un precedente follicolo. I dati biologici a sostegno della marcata capacità del fluido follicolare di stimolare la crescita delle cellule endometriali supportano questa idea (Bahtiyar et al., 1998; Somigliana et al., 2001).

Molteplici sono anche gli argomenti a favore dell'ipotesi secondo cui la formazione delle cisti derivi da un processo metaplastico in corrispondenza di inclusioni epiteliali conseguenti all'invaginazione del mesotelio che riveste l'ovaio all'interno della corticale ovarica (Nisolle & Domez, 1997). La presenza di invaginazioni epiteliali in continuum con tessuto endometriosico (Zheng et al., 2005), la presenza di cisti multilobate e l'analogia con l'origine metaplastica dei tumori ovarici di tipo epiteliale supportano questa ipotesi. Inoltre, cisti endometriosiche sono state descritte anche in pazienti affette da assenza congenita dell'utero (sindrome Rokitanski-Kuster-Hauser) e che, pertanto, non hanno mestruazioni retrograde.

Va peraltro tenuta in considerazione la possibilità che possano esistere diversi tipi di cisti endometriosiche derivate da differenti processi patogenetici.

V. La relazione endometriosi-cancro

Benché venga in genere considerata una patologia di natura benigna, alcune evidenze tendono a supportare l'idea che l'endometriosi si associ ad un rischio aumentato di sviluppare una patologia di tipo maligno. La potenziale relazione tra endometriosi e cancro rappresenta

attualmente un argomento di particolare interesse. Solamente nell'anno 2004 sono state pubblicate quattro review e oltre 20 lavori scientifici sull'argomento.

Gli ampi studi di popolazione avrebbero riscontrato, nelle pazienti affette, un lieve aumento dell'incidenza non solo di tumore ovarico ma anche di altri tipi tumorali fra cui il linfoma non-Hodgkin e in maniera meno consistente il melanoma (Tabelle 1 e 2).

Tabella 1. Relazione tra endometriosi e cancro ovarico.

Studi	Disegno	Entità della associazione	
		OR, SIR or RR	95% CI
Brinton <i>et al.</i> , 1997 ^a	Coorte	1.9	1.3-2.8
Ness <i>et al.</i> , 2000	Caso-controllo	1.7	1.2-2.4
Ness <i>et al.</i> , 2002	Caso-controllo	1.7	1.1-2.7
Berglund <i>et al.</i> , 2003 ^a	Coorte	1.4	1.2-1.7
Brinton <i>et al.</i> , 2004	Coorte	1.3	0.6-2.6
Borgfeldt and Andolf, 2004	Caso-controllo	1.3	1.0-1.7
Modugno <i>et al.</i> , 2004	Caso-controllo	1.3	1.1-1.6

Tabella 2. Relazione tra endometriosi, melanoma e linfoma non-Hodgkin

Studi	Disegno	Entità della associazione	
		OR, SIR or RR	95% CI
Melanoma			
Wyshak <i>et al.</i> , 1989	Caso-controllo	3.9	1.2-12.4
Frish and Wyshak, 1992	Caso-controllo	1.1	0.5-2.3
Holly <i>et al.</i> , 1995	Caso-controllo	0.9	0.5-1.4
Brinton <i>et al.</i> , 1997	Coorte	1.0	0.7-1.5
Olson <i>et al.</i> , 2002	Coorte	0.7	0.2-1.8
Brinton <i>et al.</i> , 2005	Coorte	2.1	1.0-4.4
Linfoma non-Hodgkin			
Brinton <i>et al.</i> , 1997 ^a	Coorte	1.8	1.2-2.6
Olson <i>et al.</i> , 2002	Coorte	1.7	1.0-2.9
Berglund <i>et al.</i> , 2003 ^a	Coorte	1.2	1.0-1.5

Tenendo conto dei dati provvisti di una certa consistenza fra gli studi, l'endometriosi determinerebbe un aumento del rischio pari a 30-90% di sviluppare tumore ovarico o linfoma non-Hodgkin che, comunque, hanno una probabilità pari all'1% di insorgere in ciascuna donna nel corso della vita. Quindi, a parte l'indubbio interesse dell'argomento, va sottolineato che l'entità degli effetti osservati è tendenzialmente modesta con intervalli di confidenza molto ampi e comunque non tale da giustificare modificazioni importanti della condotta clinica finora portata avanti in queste pazienti. Peraltro, la natura della relazione tra l'endometriosi e alcune forme di cancro non è stata chiarita.

Infatti, l'associazione tra le due patologie potrebbe essere imputabile:

- (a) ad una effettiva relazione causa-effetto. Per il cancro ovarico, per esempio, è stata suggerito che alcune lesioni endometriosiche possano andare incontro a degenerazione maligna attraverso quadri progressivi di aberrazioni molecolari e conseguente modificazione del quadro istologico. Difficilmente un nesso causa-effetto può essere ipotizzato per l'associazione endometriosi-melanoma. Per il linfoma non Hodgkin non si può escludere che l'aumentata risposta autoimmune nell'ambito del processo infiammatorio cronico dell'endometriosi possa aumentare il rischio di sviluppo di alterazioni genetiche a carico delle popolazioni linfoidi coinvolte, soprattutto i linfociti B, come di fatto accade per altre patologie infiammatorie (Olson et al., 2002).
- (b) alternativamente, l'endometriosi e il cancro possono condividere simili fattori predisponenti, ma con diversi meccanismi molecolari alla base. La nulliparità e le caratteristiche mestruali (età precoce del menarca, regolarità dei cicli mestruali) sono determinanti del rischio tanto per l'endometriosi che per il cancro ovarico. Altri fattori di rischio, come una dieta ricca di grassi saturi e l'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva in menopausa aumentano il rischio di entrambe le entità. Una situazione di compromissione immunologica potrebbe favorire tanto l'endometriosi che il linfoma non Hodgkin. È noto infatti che lo sviluppo di linfomi non-Hodgkin può conseguire a situazioni di immunosoppressione e, peraltro, il tipo di tumore riscontrato nelle donne con endometriosi (linfoma diffuso ed extranodale) è proprio quello maggiormente associabile a tali situazioni (Olson et al., 2002).

L'associazione più consistente rimane, comunque, quella con il cancro ovarico e probabilmente l'endometriosi può effettivamente in rari casi andare incontro a trasformazione in senso maligno. Sono stati infatti documentati casi di transizione istologica da epitelio endometriosico a carcinoma ovarico (Fukunaga et al., 1997). La possibilità di una effettiva transizione da endometriosi a cancro è supportata dalla presenza di forme della patologia caratterizzate da modificazioni di tipo metaplastico, iperplastico e di atipia riscontrabili soprattutto

nei casi di concomitante presenza di tumore (*Fukunaga et al., 1997*). Inoltre, ci sono forti indicazioni istopatologiche che sostengono un'associazione tra endometriosi e carcinoma ovarico di istotipo endometrioidale e a cellule chiare (*Aure et al., 1971; Kurman & Craig, 1972; Russel, 1979; Vercellini et al., 1993; De La Cuesta et al., 1996; Toki et al., 2000; Jimbo et al., 1997; Fukunaga et al., 1997; Ogawa et al., 2000; Vercellini et al., 2000; Oral et al., 2003*).

La concomitante presenza di endometriosi nei casi di cancro ovarico di tipo endometrioidale o a cellule chiare varia tra l'8 e il 54% a seconda degli studi e comunque in 9 degli 11 studi retrospettivi pubblicati sull'argomento, la patologia benigna è stata riscontrata in oltre il 20% dei casi di cancro ovarico di tipo endometrioidale a supporto dell'idea che una quota significativa di questi tumori possa derivare da preesistente endometriosi.

Alcuni studi a livello molecolare, comunque non univocamente replicati, confermerebbero questa possibilità. Modificazioni di tipo somatico in regioni cromosomiche (1p, 6q, 7p, 9p, 10q, 11q, 22q) sede di geni coinvolti nel meccanismo di tumorigenesi sono stati identificati in una certa quota di campioni cellulari epiteliali di derivazione endometrioidale (*Jiang et al., 1996*). La dimostrazione più forte a supporto dello sviluppo di alcune forme di cancro ovarico dall'endometriosi è rappresentata dall'aumento della frequenza di aberrazioni genetiche nei casi di endometriosi adiacenti o contigue al tumore e, ancor più interessante, il fatto che questi casi tenderebbero ad avere le stesse alterazioni del processo tumorale, il che supporta l'idea di un percorso di sviluppo comune attraverso l'inattivazione degli stessi tumor suppressor genes (TSGs) (*Jiang et al., 1998*). Nonostante l'importanza legata a questi dati, gli studi a livello molecolare sono caratterizzati da una certa discordanza di risultati e in generale non sono sufficientemente convincenti. Le analisi di eventi mutazionali a carico di specifici oncogeni o TSGs sono rare in quest'ambito. Non sono state identificate mutazioni di *p53* nelle lesioni endometrioidali e un solo studio (*Sato et al., 2000*) avrebbe dimostrato la presenza di mutazioni somatiche a carico del TSG *phosphatase and tensin homolog mutated in multiple advanced cancers 1 (PTEN)* in circa 20% delle cisti. La proteina PTEN agisce rimuovendo gruppi fosfato a carico di altre proteine e lipidi e contribuisce a regolare la crescita cellulare inducendo il processo di apoptosi quando necessario. Un supporto al ruolo di *PTEN* nella trasformazione maligna dell'endometriosi è derivato da un recente studio pubblicato su *Nature Medicine* eseguito utilizzando un modello murino di mutagenesi. In topi con una mutazione di *K-ras* risultante nello sviluppo di lesioni benigne istologicamente simili all'endometriosi, la delezione di *PTEN* era capace di determinare la progressione delle lesioni verso il tumore ovarico di tipo endometrioidale (*Dimulescu et al., 2005*).

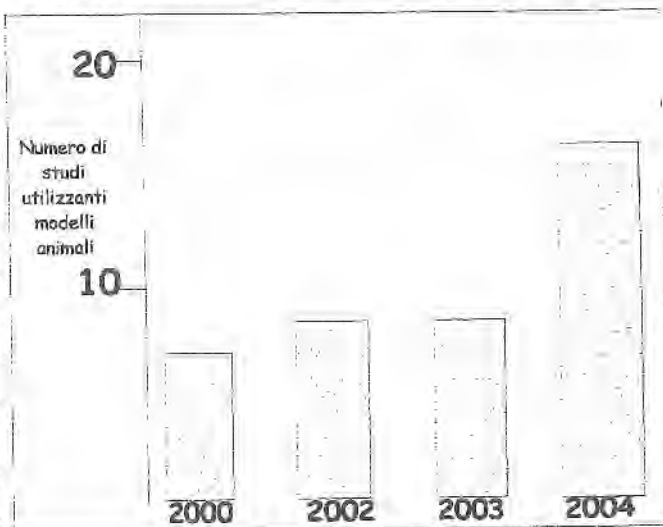
Comunque, benché non si possa negare una relazione causale tra endometriosi e una certa quota di tumori ovarici di istotipo endometrioidale o a cellule chiare, è essenziale chiarire che in base all'entità epidemiologica dell'associazione e ai dati biologici disponibili, **non è possibile affermare**

che l'endometriosi rappresenti una condizione preneoplastica. La degenerazione in senso maligno dell'endometriosi rimane un evento raro la cui frequenza non sembra superiore a quella che si verifica per l'endometrio eutopico. A supporto di quanto detto, i pochi ampi studi osservazionali retrospettivi che hanno valutato la presenza di tumore ovarico in donne operate per endometriosi e che hanno utilizzato i criteri per la definizione di tumore insorgente da endometriosi proposti da Sampson nel 1925 (evidenza di endometriosi in prossimità del tumore; evidenza di tumore insorgente da focolai di endometriosi e non da altre fonti; presenza di tessuto composto da stroma e ghiandole endometriali) e della dimostrazione diretta di una contiguità microscopica tra le due entità (criterio aggiuntivo di Scott) (Scott, 1953), avrebbero dimostrato che la trasformazione in senso maligno dell'endometriosi avverrebbe in una percentuale pari a 0.9% e 0.8% dei casi (Mostoufizadeh & Scully, 1980; Stern et al., 2001).

VI. La ricerca relativa alle basi patogenetiche

Per molti anni, la ricerca delle basi patogenetiche dell'endometriosi è stata una ricerca per lo più "in vitro" mirata alla valutazione delle componenti immunologiche, delle caratteristiche molecolari dell'endometrio eutopico ed ectopico delle donne affette e dei fattori presenti nel liquido peritoneale. Purtroppo, gli studi

"in vivo" sono stati limitati dal fatto che l'unico animale che soffre di endometriosi spontanea oltre alla specie umana è la scimmia. Recentemente tuttavia, l'urgenza di identificare trattamenti medici efficaci e adeguati per la patologia ha "spinto" allo sviluppo di modelli sperimentali di endometriosi in altre specie. La Figura 3 mostra la crescita degli



studi in modelli animali di endometriosi negli ultimi anni. Noi stessi che abbiamo sviluppato un modello di endometriosi nel topo (Somigliana et al., 1999) assistiamo all'interesse crescente da parte

della comunità scientifica, ma anche di aziende private e biotech nei confronti della ricerca di nuovi composti per il trattamento della malattia. Fra i composti che si stanno testando vi sono inibitori selettivi di COX2, modulatori del recettore del progesterone, inibitori dell'aromatasi, inibitori di TNF, composti ad attività anti-angiogenica, antiestrogeni. Purtroppo la reale affidabilità dei nuovi modelli animali nel "mimare" una patologia così complessa ed eterogenea nelle manifestazioni è ancora ignota. Comunque, dal momento che:

- le risposte fornite finora in ambito patogenetico sono solo parziali;
- non esiste un marker sierico della malattia che, tranne per le cisti, non può essere diagnosticata se non tramite un intervento;
- non sono stati identificati trattamenti medici in grado di ovviare alla necessità di sottoporre le donne severamente affette ad interventi chirurgici ripetuti o terapie a lungo termine con importanti effetti collaterali;
- i trattamenti medici attualmente utilizzati interferiscono con l'ovulazione e quindi sono inadatti alle donne che desiderano una gravidanza;

la comunità scientifica nel settore ginecologico sente la forte esigenza di procedere con la ricerca in quest'ambito.

E' proprio in relazione a questa esigenza di sensibilizzare i governi relativamente a questa malattia e di supportarne la ricerca, che nei primi mesi del 2005, le donne dell'Associazione Europea per l'endometriosi hanno chiesto ai membri del Parlamento Europeo di sottoscrivere una Dichiarazione scritta sull'endometriosi. In tale Dichiarazione si chiedeva al Presidente della Commissione Sanità l'avvio di campagne informative rivolte al pubblico, ai professionisti della salute e ai legislatori e si invitava la Commissione a inserire la prevenzione dell'endometriosi nei futuri programmi d'azione comunitari per la Salute pubblica al fine di consentire il potenziamento della ricerca sulle cause, la prevenzione e la cura di tale malattia. La Dichiarazione è stata sottoscritta da 266 membri, così rappresentando il documento con il più alto numero di firme mai raggiunte per un problema sanitario.

VII. Bibliografia

- * Acien P, Quereda F, Campos A, Gomez-Torres MJ, Velasco I, Gutierrez M. Use of intraperitoneal interferon alpha-2b therapy after conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2002;78:705-11.
- * Arnold DL, Nera EA, Stapley R, Tolnei G, Claman P, Hayward S, Tryphonas H, Bryce F. Prevalence of endometriosis in rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys ingesting PCB (Aroclor 1254): review and evaluation. *Fundam Appl Toxicol*. 1996;31:42-53.
- * Arvanitis DA, Koumantakis GE, Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. CYP1A1, CYP19, and GSTM1 polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertil Steril*. 2003;79 Suppl 1:702-9.
- * Atria GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2897-2902.
- * Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Carcinoma of the ovary and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1971;50:63-67.
- * Babu KA, Rao KL, Reddy NG, Kanakavalli MK, Zondervan KT, Deenadayal M, Singh A, Shivaji S, Kennedy S. N-acetyl transferase 2 polymorphism and advanced stages of endometriosis in South Indian women. *Reprod Biomed online* 2004; 9:533-40.
- * Babu KA, Reddy NG, Deendayal M, Kennedy S, Shivaji S. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 detoxification gene polymorphisms and their relationship with advanced stages of endometriosis in South Indian women. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15:167-72.
- * Bahtiyar MO, Sefi E, Oral F, Senturk LM, Zreik TG, Arici A. Follicular fluid of women with endometriosis stimulates the proliferation of endometrial stromal cells. *Hum Reprod* 1998;13:3492-5.
- * Baranova H, Canis M, Ivaschenko T, Albuissou E, Bothorishvilli R, Baranov V, Malet P, Bruhat MA. Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 1999; 5:636-41.
- * Barrier BF, Bates GW, Leland MM, Leach DA, Robinson RD, Propst AM. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril*. 2004; 81 Suppl 1:775-9.
- * Bhanoori M, Arvind Babu K, Pavankumar Reddy NG, Lakshmi Rao K, Zondervan K, Deenadayal M, Kennedy S, Shivaji S. The vascular endothelial growth factor (VEGF) +405G>C 5'-untranslated region polymorphism and increased risk of endometriosis in South Indian women: a case control study. *Hum Reprod*. 2005; 20:1844-9.
- * Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:395-400.
- * Braun DP, Dmowski WP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2004;18:245-63.
- * Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:572-9.
- * Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994;61:1034-8.

- Bruner KL, Eisenberg E, Gorstein F, Osteen KG. Progesterone and transforming growth factor-beta coordinately regulate suppression of endometrial matrix metalloproteinases in a model of experimental endometriosis. *Steroids* 1999;64:648-53.
- Candiani GB, Parazzini F, Danesino V, et al. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56:230-4.
- De Carvalho CV, D'amora P, Schor E, Sato H, Girao MIC, Da Silva IDG. High prevalence of progesterone receptor gene polymorphism (Progins) found in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2004;82 (Suppl. 2):139-60.
- Deguchi M, Yoshida S, Kennedy S, Ohara N, Motoyama S, Maruo T. Lack of association between endometriosis and N-acetyl transferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2) polymorphisms in a Japanese population. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12:208-13.
- De La Cuesta RS, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller AF, Nikrui N, Goff BA. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1996; 60:238-44.
- D'Hooghe TM, Bamba CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Hill JA, Koninckx PR. The effects of immunosuppression on development and progression of endometriosis in baboons (*Papio anubis*). *Fertil Steril.* 1995;64:172-8.
- Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T. Role of K.ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med.* 2005; 11:63-70.
- Dogan S, Wieser F, Klingel K, Taylor RN, Hornung D. Expression and regulation of CCR1 in peritoneal macrophages from women with and without endometriosis. *Fertil Steril.* 2005 ;83:1878-81.
- Efsthathiou JA, Sampson DA, Levine Z, Zurakowski D, Folkman J, D'Amato RJ, Rupnick MA. Non steroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril.* 2005;83:171-81.
- Ezkenazi B, Moracelli P, Warner M, Samueles S, Verzeffini P, Olive D, et al. Serum dioxin concentration and endometriosis: a cohort study in Seveso Italy. *Environ Health Perspect.* 2002;110:629-34.
- Fedele L, Piazzola E, Raffaelli R, Bianchi S. Bladder endometriosis: deep infiltrating endometriosis or adenomyosis? *Fertil Steril.* 1998;69:972-75.
- Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology* 1997; 30:249-53.
- Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, Fabris N, Cignitti M, Romanini C. Natural killer cell activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity. *Obstet Gynecol.* 1993;81:665-8.
- Giudice LC, Kuo LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364, 1789-99.
- Guo SW. The link between Exposure to Dioxin and Endometriosis: a Critical reappraisal of primate data. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;57:157-73
- Hadfield RM, Manek DE, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Linkage and association studies of the relationship between endometriosis and genes encoding the detoxification enzymes GSTM1, GATT1 and CYP1A1. *Mol Hum Reprod.* 2001;7:1073-8
- Hill A. The environment and disease: association or causation. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-330.
- Ho HN, Chao KH, Chen HF, Wu MY, Yang YS, Lee TY. Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis. *Hum Reprod.* 1995;10:2671-5

- Hoon Kim S, Min Choi Y, Ha Choung S, Kwan Jun J, Gu Kim J, Yong Moon S. Vascular endothelial growth factor gene +405 C/G polymorphism is associated with susceptibility to advanced stage endometriosis. *Hum Reprod*. 2005 Jun 24; [Epub ahead of print]
- Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1957;64:481-7.
- Hull ML, Prentice A, Wang DY, Butt RP, Phillips SC, Smith SK, Charnock-Jones DS, Nimesuilde, a COX-2 inhibitor, does not reduce lesion size or number in a nude mouse model of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20:350-8.
- Hur MW, Edenberg HJ. Cell-specific function of cts-acting elements in the regulation of human alcohol dehydrogenase 5 gene expression and effect of the 5'-nontranslated region. *J Biol Chem*. 1995;14:270:9002-9.
- Ingelmo JM, Quereda F, Acien. Intraperitoneal and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon-alpha-2b in a murine model. *Fertil Steril*. 1999;71:907-11.
- Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil Steril*. 1999;72:852-6.
- Jiang X, Morland SJ, Hitchcock A, Thomas EJ, Campbell IG. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res*. 1998; 58: 1707-12.
- Jiang X, Hitchcock A, Bryan E, Watson R, Edgefield P, Thomas E, et al. Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer Res*. 1996;56:3534-9.
- Jimbo H, Yoshikawa H, Onda T, Yasugi T, Sakamoto A, Takeuchi Y. 1997 Prevalence of ovarian endometriosis in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 59:245-50.
- Kashiwa K, Ishimaru T, Okamura H, Sugimami H, Ikuma K, Murakami T, Iwashita M, Tanaka K. Familial risk among Japanese patients with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;84:61-4.
- Kao LC, Genneyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, Osteen K, Lessey BA, Giudice LC. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology*. 2003;144:2870-81.
- Keenan JA, Williams-Boyce PK, Massey PJ, Chen TT, Caudle MR, Bukovsky A. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immune modulators loxoribine and levamisole. *Fertil Steril*. 1999;72:135-41.
- Kurman RJ, Craig JM. Endometrioid and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer*. 1972;29:1653-1664.
- Editorial . Endometriosis: time for reappraisal. *Lancet*. 1992; 340:1073.
- Lattuada D, Somigliana E, Viganò P, Candiani M, Pardi G, Di Blasio AM. Genetics of endometriosis: a role for the progesterone receptor gene polymorphism PROGINs? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:190-4.
- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75:1-10.
- Lebovic DI, Chao VA, Taylor RN. Peritoneal macrophages induce RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) chemokine gene transcription in endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1397-401.
- Maizares G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med*. 2003;9:223-8.
- Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Dallel R, Okamura K, Mage G. Cyclooxygenase-2 selective inhibitor prevents implantation of ectopic endometrium to ectopic sites in rats. *Fertil Steril*. 2004;82:1609-15.
- Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72:560-4.

- Mostoufizadeh H, Scully RE. Malignant tumours arising in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1980;23:951-63.
- Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL. Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med.* 1992;37:771-6.
- Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997;68:585-96.
- Olson JE, Cerhan JR, Janney CA, Anderson KE, Vachon CM, Sellers T. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa women's health study. *Cancer.* 2002 94:1612-1618.
- Ogawa S, Kaku T, Amada S, Kobayashi H, Hirakawa T, Ariyoshi K, Kamura T, Nakano H. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol.* 2000; 77:298-304.
- Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandepute M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril.* 1991;56:45-51.
- Oral E, Ilvan S, Tustas E, Korbeyli B, Bese T, Demirkiran F, Arvas M, Kosebay D. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;109:97-101.
- Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol.* 1993;21:433-41.
- Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci.* 2001;59:147-59.
- Russel P. The pathological assessment of of ovarian neoplasms: I. Introduction to the common "epithelial" tumors and analysis of benign "epithelial" tumors. *Pathology.* 1979; 11:5-26.
- Sampson JA. Perforating haemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. *Arch Surg.* 1921;3:245-323.
- Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ.1925;*Arch Surg.* 10: 1-72.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422-69.
- Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, Noguchi M. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res.* 2000; 60:7052-6.
- Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1953; 2:283-9.
- Sharpe-Timms KL. Basic research in endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:269-90.
- Simpson JL, Elias S, Malinak LR, et al. Heritable aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:327.
- Sinaïl N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002; 17: 2715-24.
- Somigliana E, Vigano P, Rossi G, Carinelli S, Vignali M, Panina-Bordignon P. Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis. *Hum Reprod.* 1999 ;14:2944-50.
- Somigliana E, Vigano P, La Sala GB, Balasini M, Candiani M, Incerri L, Busacca M, Vignali M. Follicular fluid as a favourable environment for endometrial and endometriotic cell growth in vitro. *Hum Reprod.* 2001. 16:1076-80.

- Stern RC, Dash R, Benticy RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20:133-9.
- Tanaka E, Sendo F, Kawagoe S, Hiroi M. Decreased natural killer cell activity in women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;34:27-30.
- Toki T, Nakayama K. Proliferative activity and genetic alterations in TP53 in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50:33-8.
- Velasco I, Campos A, Actis P. Changes in cytokine levels of patients with ovarian endometriosis after treatment with gonadotropin-releasing hormone analogue, ultrasound-guided drainage, and intracystic recombinant interleukin-2. *Fertil Steril.* 2005;83:873-7.
- Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, Carinelli S, Dindelli M, Vendola N, Luchini L, Crosignani PG. Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169:181-2.
- Vercellini P, Scarfone G, Bolis G, Stellato G, Carinelli S, Crosignani PG. Site of origin of epithelial ovarian cancer; the endometriosis connection. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107:1155-7.
- Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. Is cystic endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynecol.* 1998;105:1018-21.
- Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update.* 2003;9:387-96.
- Viganò P, Vercellini P, Di Blasio AM, Colombo A, Candiani GB, Vignali M. Deficient antiendometrium lymphocyte-mediated cytotoxicity in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1991;56:894-9.
- Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:177-200.
- Vignali M, Infantino M, Maurone R, Chiodo I, Somigliana E, Busacca M, Viganò P. Endometriosis: novel etiopathogenic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril.* 2002;78:665-78.
- Wieser F, Schneeberger C, Tong D, Tempfer C, Huber JC, Wenzl R. PROGINS receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77:309-12.
- Wilson TJ, Hertzog PJ, Angus D, Munnery L, Wood EC, Kola I. Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: relationship to disease pathogenesis. *Fertil Steril.* 1994;62:1086-8.
- Wu MY, Yang JH, Chao KH, Hwang JL, Yang YS, Ho HN. Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2000;74:1187-91.
- Yang Jz, Agarwal SK, Foster WC. Subchronic Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkey. *Toxicol Sci.* 2000;56:374-381.
- Zeiroun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril.* 1999;72:961-9.
- Zheng W, Li N, Wang J, Ulukus EC, Ulukus M, Arici A, Liang SX. Initial endometriosis showing direct morphologic evidence of metaplasia in the pathogenesis of ovarian endometriosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24:164-72.

• Zondervan KT, Weeks DE, Cardon CR, Hadfirl DR, Scheleffler J, Trainorag AG, Coe CL, Kennitz JW, Kennedy SA. Familial aggregation of endometriosis in a large pedigree of rhesus macaques. *Hum Reprod*. 2004;19:448-55

Incontro informale con il professor Luigi Alio, Direttore dell'Unità operativa di ostetricia e ginecologia dell'Ospedale civico di Palermo, il professor Mauro Busacca, direttore della Scuola di specialità in ostetricia e ginecologia, Ospedale M. Melloni di Milano ed il professor Pier Luigi Venturini, direttore dell'Unità operativa di ostetricia e ginecologia dell'Istituto "G. Gaslini "di Genova (12 ottobre 2005)

Il professor ALIO fa presente che l'endometriosi riguarda il 10-12 per cento delle donne in età fertile. In Europa si stimano oltre 14 milioni di donne affette da tale patologia, pazienti che nella maggior parte dei casi devono seguire un percorso molto lungo prima di giungere a una diagnosi corretta, arrivando spesso all'intervento dopo molti anni e in uno stato avanzato e abbastanza grave della malattia.

Il 53 per cento delle donne affette ha perso il lavoro proprio a causa della sintomatologia, il 33 per cento ha ridotto le proprie ore di lavoro, il 27 per cento ha cambiato professione e la perdita media durante i sintomi è stata di circa 45 giorni di lavoro l'anno.

Malgrado l'enorme numero di studi pubblicati sull'argomento, ancora tantissimi sono gli aspetti poco chiari di tale patologia, in termini di decisioni cliniche spesso poco aderenti alle indicazioni derivanti dall'analisi della letteratura. Tutto ciò provoca, in termini di futuro riproduttivo e di dolore pelvico cronico, ricadute negative che rendono la qualità della vita di queste donne estremamente non positiva.

Seppur si stiano approfondendo tutti i dati riguardanti l'eziopatogenesi, la diagnosi, la terapia medica e chirurgica della malattia pochi sono gli aspetti epidemiologici studiati. Le informazioni deducibili sull'incidenza della malattia non sono molte ma il suo andamento nel tempo suggerisce un *trend* di aumento tra le donne in periodo riproduttivo. La maggior parte dei pochi dati epidemiologici fa riferimento a lavori eseguiti in altri Paesi e quelli italiani, seppur di ottima qualità metodologica, si basano su piccoli gruppi di pazienti, mentre i dati clinici spesso descrivono la realtà di pochi centri particolarmente specializzati nella diagnosi e nella terapia della malattia.

Presso l'Unità operativa di ginecologia e ostetricia dell'Ospedale civico da lui diretto è stato istituito, nel marzo 2003, un ambulatorio dedicato a pazienti affette da endometriosi con i seguenti obiettivi: adottare tecniche e procedure diagnostiche che aumentino la sensibilità e la specificità nei confronti delle lesioni endometriosiche; stabilire percorsi terapeutici appropriati e soprattutto personalizzati; incrementare il ricorso a terapie chirurgiche mini-invasive; promuovere linee guida per le complesse

problematiche del *follow up*; fornire adeguato supporto psicologico alle donne; contribuire alla ricerca scientifica; diffondere la conoscenza di questa malattia nella popolazione generale, presso i medici di famiglia e gli specialisti operanti nel territorio.

I risultati dei primi due anni di attività sono stati incoraggianti in termini di pazienti affluite, di nuovi casi diagnosticati e di interventi chirurgici eseguiti. Sono emersi comunque dei dati che dimostrano la carenza di strumenti indispensabili nella lotta a questa patologia.

Uno di questi è l'Osservatorio epidemiologico dell'endometriosi, che è in grado di fornire preziose informazioni, ritenute indispensabili alla luce della medicina basata su prove di evidenza tra cui: l'incidenza e la prevalenza della patologia, il numero di casi diagnosticati e/o trattati, la distribuzione per età, razza, residenza geografica, livello sociale, il numero di casi attesi, il tempo medio dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi e alla terapia, il tipo di terapia chirurgica e medica effettuate, il tipo di *follow up* praticato.

Allo scopo di trarre informazioni su questa patologia è stata compiuta un'analisi di tutte le schede di dimissione ospedaliera (SDO) della Regione Sicilia con diagnosi di endometriosi negli anni 2002 e 2003. Detta analisi ha consentito di trarre alcune interessanti conclusioni: innanzi tutto un *trend* in aumento degli interventi chirurgici per endometriosi in termini sia regionali che provinciali; in secondo luogo, la presenza di poche diagnosi in alcune Province rispetto ad altre e l'assenza di diagnosi nelle SDO di alcune strutture ospedaliere.

Sebbene le SDO possano consentire una conoscenza quantitativa grossolana dell'incidenza della malattia risultano però uno strumento inadeguato al fine di acquisire dati approfonditi sulle pazienti affette da endometriosi.

È stato pertanto progettato e realizzato un Registro siciliano endometriosi su base multicentrica regionale con la creazione di un archivio digitale alimentato e consultabile via *web* al fine di: conoscere dati epidemiologici, clinici e sociali sulle donne affette da endometriosi nell'ambito del territorio siciliano (studio epidemiologico osservazionale multicentrico); favorire lo scambio di dati clinici, esperienze e suggerimenti, tra i centri partecipanti; stabilire concrete strategie di lotta nei confronti della malattia derivate dall'analisi di dati specifici per un determinato ambito geografico.

Tale Osservatorio epidemiologico ha appena terminato la fase sperimentale della durata di un anno, collezionando dati riguardanti pazienti afferenti ai 30 centri partecipanti distribuiti nel territorio regionale,

(il *database* offre la possibilità di archiviare più di duecento informazioni per ogni singola paziente). Nel frattempo, grazie alla rapidità delle connessioni via *web* e alle molteplici opportunità offerte dall'informatica, il sistema è diventato uno strumento agile e veloce attraverso il quale possono essere scambiati tra i medici partecipanti al progetto informazioni, pareri, immagini, consigli riguardanti le pazienti affette e, in genere, la patologia dalla quale sono affette. Il sistema possiede, infatti, un'area privata consultabile solo dal singolo Centro in cui sono custoditi i dati delle pazienti, la cui riservatezza è assolutamente garantita, e un'area pubblica nella quale ogni singolo Centro può inserire qualsiasi informazione o immagine non coperta dal vincolo della *privacy* e che può essere consultata da chiunque acceda al sito *web*. Il Centro coordinatore può accedere ai dati di tutti gli altri centri, seppure privati, di tutti i possibili riferimenti che possano consentire l'identificazione delle singole pazienti per gli ovvi fini scientifici.

La banca dati ha consentito di ottenere dati epidemiologici e clinici di notevole rilevanza scientifica e si ritiene che contribuirà certamente ad elevare il grado di conoscenza della malattia e di conseguenza la qualità assistenziale. Da ciò potrà discendere sia una migliore razionalizzazione delle risorse umane ed economiche nella lotta all'endometriosi sia una ricaduta positiva sulla diagnosi precoce, sul trattamento più adeguato e sulla prognosi delle pazienti affette.

Alla luce dell'esperienza maturata con il Registro Siciliano Endometriosi sembra opportuna la proposta di estendere il progetto a Centri presenti su tutto il territorio nazionale, considerato il prezioso contributo che una tale raccolta di dati potrebbe dare in termini scientifici, clinici e sociali.

Il progetto si basa sull'ampliamento del modello attuale, con l'inserimento di tutti i Centri che ne facciano richiesta suddivisi per Regione. L'obiettivo è avere un unico archivio *web* di facile accesso e di immediata consultazione, che permetta tutte le possibili analisi di dati e i relativi incroci con tutte le possibili elaborazioni epidemiologiche.

Sarebbe opportuno promuovere per ogni Regione un centro di coordinamento (Centro di coordinamento regionale) che può far capo assieme a tutti gli altri ad un centro nazionale (Centro di coordinamento nazionale) sotto il controllo scientifico, tecnico e tecnologico di un gruppo di esperti che comunque possieda già una struttura organizzativa adeguata.

Date le moderne caratteristiche del modello informatico già utilizzato, tale strumento non servirebbe soltanto a costituire una banca dati utilizzabile dal singolo centro, da ciascuna Regione o da tutta la Nazione,

ma consentirebbe anche uno scambio di informazioni cliniche e scientifiche tra i singoli centri partecipanti e tra i centri stessi e qualsiasi sede o persona abbia accesso al *web*.

Secondo il professor BUSACCA, nell'ambito dell'endometriosi la terapia chirurgica parte da alcuni presupposti fondamentali: innanzi tutto bisogna capire quando è necessario effettuarla, in secondo luogo con chi e come.

Si deve partire da un concetto fondamentale: l'endometriosi è una patologia benigna che, colpendo circa il 10 per cento delle donne, va molto spesso considerata come una forma parafisiologica e non come una malattia in senso lato. Diventa malattia quando si manifestano i disturbi e le patologie che, nell'ambito dell'endometriosi, s'identificano con due sintomi: la sterilità e il dolore, disturbi che si riscontrano, all'incirca, nel 60 per cento di quel 10 per cento indicato; è interessata circa il 5 per cento della popolazione femminile.

Trattandosi di una patologia benigna, si cerca sempre di fare riferimento a una chirurgia meno invasiva di quella tradizionale. Oggi ormai, è ben dimostrato che la chirurgia laparoscopica ha quantomeno ottenuto gli stessi risultati della tecnica laparotomica, basata in sostanza sull'apertura della cavità addominale. Ciò significa che tale metodica va preferita essendo, a parità di risultati, meno invasiva ed impegnativa per la donna e soprattutto meno costosa.

Oggi, quindi, la laparoscopia è lo *standard* della chirurgia, ma occorre stabilire quando essa va eseguita.

L'endometriosi si può suddividere tra primi stadi e stadi avanzati.

Per quanto concerne il primo e il secondo stadio, ancora oggi la sterilità è coinvolta in modo dubbio, non si sa ancora cioè se la presenza dell'endometriosi possa essere causa di sterilità. In questo senso, studi randomizzati (i più noti sono uno canadese e un altro italiano) sembrano dimostrare la convenienza di una chirurgia riduttiva dei focolai, ancorché piccoli e non interessanti l'anatomia della donna. Inoltre, è ampiamente dimostrato, sempre da studi randomizzati, che anche un'endometriosi iniziale può causare dolore e deve per ciò essere adeguatamente trattata. Oggi, pertanto, sembra che anche nei primi e nei secondi stadi la chirurgia rappresenti il modo migliore per aggredire la malattia.

Il discorso cambia drasticamente se ci riferisce agli stadi più avanzati, in cui l'endometriosi può assumere un atteggiamento devastante nella pelvi femminile, passando dalle situazioni aderenziali (sicuramente rilevanti rispetto alla sterilità) ad altre che rendono insostenibile la vita

della donna (pur trattandosi di una patologia benigna). In questo caso, la chirurgia è l'unico mezzo, in aggiunta o meno alla terapia, in grado di gestire la patologia.

I risultati sono differenti a seconda che si tratti di primo, di secondo stadio o di uno stadio più avanzato della malattia. Si ha conoscenza che, purtroppo, circa il 20 per cento di donne in stadio avanzato continuerà ad avere dolore a distanza di almeno due anni dall'intervento chirurgico; naturalmente, l'incidenza di recidive è in proporzione all'entità della malattia inizialmente aggredita.

Rispetto all'utilità di aggiungere una terapia medica dopo avere eseguito l'intervento chirurgico, si devono considerare le aspettative della donna: se la paziente desidera immediatamente un figlio, probabilmente conviene utilizzare al massimo il beneficio ottenuto con la chirurgia, lasciando che cerchi la gravidanza il più presto possibile; quando, invece, il primo problema per la donna è rappresentato dal dolore, può essere utile aggiungere una terapia medica.

Le linee guida rappresentano una questione molto difficile, dal momento che possono essere stilate in due modi. Il primo è quello di individuare tutti coloro che pensano di saperne più di altri sull'endometriosi ed istituire una commissione di esperti che, emettendo un comunicato, evidenzia le procedure; tale metodo, però, può non incontrare un generale favore e non è molto democratico. Il secondo modo è quello di passare attraverso modelli di linee guida, come quello messo in atto dalla Società italiana di endometriosi, in cui vengono coinvolti più generalmente tutti i ginecologi.

Il professor VENTURINI intende affrontare il tema del trattamento medico dell'endometriosi, che è cruciale trattandosi di malattia ormonedipendente, caratterizzata dallo sviluppo del tessuto endometriale fuori dell'utero e, quindi, è tipica dell'età riproduttiva femminile.

Attraverso la modulazione dell'ambiente endocrino si riesce ad interferire significativamente nella malattia. Tanto prima si riesce ad interferire, quanto più si è in grado di aiutare l'organismo a reagire alla malattia; se s'interviene tardi, invece, si possono soltanto limitare i danni. Questo, pertanto, è il punto cardine del trattamento dell'endometriosi, che ha l'obiettivo di migliorare la qualità di vita della donna, preservare la fertilità (laddove sia ancora importante) ed eventualmente ritardare il più possibile un intervento chirurgico.

Da molti anni si può intervenire dal punto di vista endocrino innanzi tutto creando un clima ormonale tipo gravidanza (la gravidanza è una cura

per l'endometriosi) attraverso i progestinici. In secondo luogo, si può interferire con gli estroprogestinici - vale a dire con la pillola - anche se l'obiettivo perseguito non è la contraccezione; in questo modo, infatti, si determina un'atrofia del tessuto endometriosico e comunque si riduce o addirittura si evita la mestruazione, eliminando così una delle cause fondamentali dello sviluppo dell'endometriosi. In terzo luogo, si può intervenire con prodotti che non sono ormoni, ma bloccano la cascata ormonale femminile, interrompendo a livello dell'ipofisi la produzione dell'ormone che fa liberare tutti gli altri ormoni; questi prodotti di per sé non hanno un effetto endocrino e, in sostanza, non modulano negativamente la componente metabolica femminile, ma creano una situazione di pausa mestruale - menopausa artificiale - reversibile, che ovviamente riduce la sintomatologia.

L'interazione di questi ormoni sulla sintomatologia endometriosica è importante perché migliora la qualità della vita e permette, in sostanza, di tenere a freno la malattia.

L'endometriosi è una malattia benigna ma ha una sua evoluzione; da ciò deriva la necessità di eseguire i trattamenti per lungo tempo, con effetti a volte discreti e altre volte modesti di interazione negativa sull'organismo femminile.

Con gli analoghi GH, gli ormoni cioè che creano la menopausa, si ha un miglioramento della sintomatologia, ma anche - ad esempio - un rischio osteoporotico. Quindi, diventa importante attenuare i sintomi associando altri trattamenti al fine di evitare gli effetti collaterali.

Tutti questi prodotti hanno una rimborsabilità limitata nel Servizio sanitario nazionale. Come è noto, infatti, gli estroprogestinici non sono rimborsabili e gli analoghi GH, che sono molto costosi, hanno una rimborsabilità, secondo alcune note, solo per un breve periodo di tempo. Pertanto, oltre agli effetti collaterali e all'aspetto psicologico legato al dover continuare per lungo tempo il trattamento, vi è anche un danno economico, giacché tali prodotti non sono rimborsabili.

L'endometriosi non è inquadrata tra le malattie croniche, come il diabete, nel qual caso sarebbe previsto un riconoscimento specifico e una rimborsabilità per tempi piuttosto lunghi. Il trattamento medico è efficace finché viene eseguito e somministrato. Alla sospensione del trattamento se la malattia è ancora attiva, se l'organismo in sostanza non ha reagito con cicatrici, può esserci una ripresa graduale della sintomatologia e della malattia nel tempo. Quando la terapia medica è inefficace alcuni casi andranno incontro ad un trattamento chirurgico. La terapia chirurgica può avvalersi pre-operatoriamente o post-operatoriamente di quella medica per

consolidare i buoni risultati ottenuti e perpetuare l'effetto benefico.

E' importante porre attenzione ai problemi di queste donne che hanno bisogno di trattamenti lunghi, nel tempo cronici, e assolutamente non riconosciuti dal Servizio sanitario nazionale.

Il presidente TOMASSINI, ritenendo che una via d'uscita potrebbe essere una certa tutela nella fase indagnosticata attraverso i contraccettivi orali, chiede al professor Venturini di presentare una stima della spesa per coprire quel costo.

La senatrice BETTONI BRANDANI chiede se siano possibili interventi di diagnosi precoce e quale sia l'atteggiamento da adottare nei confronti delle donne affette da una malattia che determina perdita di giornate lavorative e problemi, anche gravi, di ordine doloroso.

Il professor VENTURINI crede che non vada trascurato l'aspetto psicologico. Infatti al dolore è legata un'importante componente psicologica che porta all'inabilità e al ripiegamento su se stessi. E' importante, al fine di avere una visione olistica del problema, inserire quest'aspetto anche in funzione dell'attività lavorativa. Il lavoro potrebbe rappresentare, infatti, un supporto positivo e creare nuovi stimoli vitali per superare un obiettivo dato organico.

Secondo il professor BUSACCA il problema dell'endometriosi è che si curano solo i sintomi. La causa della malattia è assolutamente sconosciuta. Purtroppo non si ha in questo momento modo di capire come mai l'endometriosi si manifesti in certe donne. E' invece chiaro, attraverso la laparoscopia in post-mestruale, che tutte queste pazienti hanno un reflusso mestruale. Il punto chiave è il perché solamente dieci donne su cento sviluppano l'endometriosi.

Attualmente le ricerche di base sono indirizzate su questo aspetto, ma il discorso è ancora molto complesso. Ci sono anche delle terapie di tipo eziologico, specialmente con immuno modulatori, che non sono però distribuite su larga scala. Questo è il primo problema che bisognerebbe affrontare, probabilmente anche attraverso degli incentivi alla ricerca. Molto spesso l'endometriosi ha un *over lap* con il problema del tumore, perché ha una capacità di crescere, svilupparsi e invadere estremamente simile a quella del cancro. L'unica differenza è che è benigna, anche se si registra una trasformazione in patologia maligna dell'1 per cento.

Su questo fronte occorre lavorare: prendere molto da quello che

finora ha fatto il sociale, cioè l'oncologia, e trasportarlo su una patologia benigna, forse l'unica, che può avere effetti devastanti molto grandi. Si deve incrementare la ricerca.

Inoltre, le pazienti che sanno di essere affette da endometriosi vivono malissimo la loro situazione e tutto ciò che accade, dal dolore quando si alzano dalla sedia a quello provato durante i rapporti sessuali, diventa colpa dell'endometriosi. A tal fine un supporto sociale e psicologico risulterebbe molto utile.

La senatrice BOLDI vorrebbe sapere se l'endometriosi sia una patologia con conseguenze, nei giorni in cui si manifesta il dolore, sull'attività lavorativa e sulle altre attività della donna, ovvero se le donne siano considerate isteriche perché tendono ad ingigantire il dolore e a ripiegarsi su loro stesse, facendone una questione di carattere psicologico.

Il professor VENTURINI sottolinea che l'intervento del ginecologo non è sufficiente. Non si parla solo di un ambito medico ristretto ma anche di un contesto sociale. Non bastano, quindi, i ginecologi, anche se ve ne saranno di più sensibili su un versante e di più "organicisti" sull'altro versante. Crede che sia importante fornire anche un supporto psicologico, dal momento che non tutti i ginecologi hanno la cultura, la preparazione e la sensibilità per operare in questo settore. Ciò non significa che l'endometriosi, in alcuni selezionati casi, non causi un gravissimo dolore. Tuttavia, in base all'esperienza clinica, il dolore pelvico, il mal di pancia e tutto il dolore che si prova hanno una ripercussione generale, organica e a livello neurotrasmettitoriale, sulla psiche.

Il professor ALIO ritiene che la colpa non sia solo e soprattutto delle donne, ma anche di chi trasmette il messaggio. Il ginecologo che dice alla propria paziente che soffre di endometriosi che avrà difficoltà a rimanere incinta, sentirà dolore tutte le volte che avrà un rapporto sessuale e vivrà un dramma futuro, le lancia inevitabilmente un messaggio che la spinge a vivere in modo negativo la propria condizione. Il dolore è indubbiamente un sintomo molto variabile. Il dolore pelvico può essere attribuito alla ginecologia probabilmente solo in un terzo dei casi. Può verificarsi che una serie di altri dolori pelvici, una volta diagnosticata la patologia, vengano poi attribuiti alla malattia.

Nel Regno Unito, a causa dei sintomi, il 53 per cento delle donne affette da tale malattia ha lasciato il posto di lavoro, il 33 per cento ha ridotto le proprie ore di attività, il 27 per cento ha cambiato impiego; la

perdita media di giornate di lavoro è di circa 45 giorni per anno.

Calcolando che non c'è ancora un'eziopatogenesi ben definita, è importante istituire centri specialistici di cui possa fruire il maggior numero di donne e, nello stesso tempo, dotare questi centri di uno psicologo.

A parere della senatrice BETTONI BRANDANI si può incrementare l'assistenza psicologica per la donna che arriva al centro specializzato. Il problema, però, è precedente. A tale proposito, vorrebbe sapere se converrebbe avviare ai centri superiori tutte le ragazzine che soffrono di mal di pancia, consigliando loro di assumere la pillola. In tal modo, si farebbe un doppio servizio: si curerebbe l'endometriosi e si farebbe prevenzione di gravidanze indesiderate.

Vorrebbe inoltre sapere se avrebbe senso allargare l'uso degli estrogeni e poi verificare la possibilità del passaggio allo stadio superiore, cioè al centro clinico dell'endometriosi.

Il presidente TOMASSINI ritiene che non ci sia una terapia specifica: anche il professor Busacca, quando ha fatto riferimento alle terapie immunologiche, ha espresso tale concetto. D'altra parte, per quanto riguarda la riduzione della sintomatologia, quanto evidenziato dal professor Venturini a proposito del fatto che i contraccettivi non sono a carico del Servizio sanitario nazionale costituisce senza dubbio un elemento negativo. Rispetto alla sintomatologia, com'è già stato discusso in altre occasioni, non è ancora possibile estrarre il gruppo di chi in seguito maturerà realmente la malattia. Bisogna capire se tale intervento può essere utilizzato come metodo per ridurre la platea delle persone affette da endometriosi.

Il professor VENTURINI afferma di non avere mai pensato alla gravidanza come ad una cura; tuttavia, l'unico modo per ribaltare il *trend* è tornare ad avere gravidanze in epoca riproduttiva adeguata alla nostra specie.

Secondo la senatrice BETTONI BRANDANI bisogna capire qual è l'età considerata giusta.

La senatrice BOLDI osserva che le donne sono tutte primipare attempate.

Il professor VENTURINI rileva che gli eventi sociali e il cambiamento di stile di vita hanno portato all'emergere di tale situazione.

Si deve riproporre artificialmente un clima ormonale pseudo-gravidanza con la pillola per creare una condizione sfavorevole allo sviluppo dell'endometriosi; tutto ciò non era necessario 50 anni fa perché le gravidanze avvenivano incoscientemente a 20 anni, erano multiple e il clima ormonale era diverso.

La medicina non è cambiata, ma poiché è cambiato il contesto biologico si evidenziano alcune condizioni cliniche che in passato erano solo marginali. In questo momento, la strada più semplice è rappresentata dalla pillola, anche se poi non è così efficace come dovrebbe essere.

A giudizio del professor BUSACCA rischiamo di scontrarci con il rapporto costi-benefici. Infatti, circa il 60 per cento delle ragazze di 20 anni soffre di dolori mestruali e di queste probabilmente solo il 10 per cento ha un'endometriosi che soltanto nel 3 per cento dei casi diventerà una malattia intesa in senso tale e non come sintomo. C'è il rischio quindi, di una medicalizzazione su larga scala che è drammatica, anche perché si scontra con altri fattori endocrini e particolari di ogni ragazzina.

Si pone poi il problema di quando interrompere la terapia.

Secondo la senatrice BETTONI BRANDANI s'interromperà quando la ragazza avrà una gravidanza.

Il professor BUSACCA ritiene che si debba spostare la gravidanza a 25 anni, oppure le donne dovranno prendere il prodotto a titolo preventivo per tanto tempo.

Il dolore pelvico dell'adolescente e la possibile evoluzione dello stesso in endometriosi sono stati a lungo studiati negli Stati Uniti, dove si effettua la laparoscopia diagnostica ed eventualmente citoriduttiva.

La senatrice BETTONI BRANDANI osserva che è costosa.

Il professor BUSACCA conferma e aggiunge che è anche più rischiosa ed invasiva.

Si dovrebbe imparare a selezionare le tipologie di interventi e non dimenticare che esistono farmaci banalissimi, i FANS, che eliminano il dolore mestruale senza ricorrere alla pillola. Non sapremo mai con certezza quante delle 60 ragazzine su 100 avranno l'endometriosi; è presumibile che solo una di esse avrà un'endometriosi seria.

Secondo il professor ALIO si dovrebbe diffondere la conoscenza

della malattia non solo ai centri pubblici e privati, ma anche ai consultori. I centri di primo riferimento, vale a dire i consultori e gli ambulatori delle cliniche e degli ospedali, fanno un primo *screening*, incanalano verso le terapie le persone che sono più a rischio e per le quali hanno una ragionevole certezza diagnostica di endometriosi. Lo *screening* viene effettuato con la visita ginecologica per il dolore.

Documentazione acquisita in occasione delle missioni

DEBATE

Is mild endometriosis a disease?

Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women?

Philippe R. Koninckx

Division of Gynaecologic Endoscopic Surgery, Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Gasthuisberg, B-3000 Leuven, Belgium

The actual concept

Endometriosis has been defined histologically as the presence of endometrial glands and stroma outside the uterine cavity. It was described in the beginning of this century as adenomyosis in the rectovaginal septum (Cullen, 1991) or as ovarian 'chocolate' cysts (Sampson, 1921), both severe diseases. During recent decades our awareness of the multiple appearances of endometriosis and simultaneously of the high incidence, especially of subtle and non-pigmented lesions, has steadily increased (Jansen and Russel, 1986; Redwine 1987a; Martin *et al.*, 1989). Besides black pigmented lesions, a whole variety of white and red vesicles, flame-like lesions and polypoid lesions have been described, and the reported incidence in women with infertility or pelvic pain has risen to >60% (Koninckx *et al.*, 1991). The observation of microscopic endometriotic implants in a macroscopically normal peritoneum (Murphy *et al.*, 1986) moreover has led to the suggestion that the real incidence could even be much higher.

This concept is based on the assumption that all forms of endometriosis, not only the severe forms, but also the mild and subtle lesions, are a disease, an abnormal condition. The pathogenesis of endometriosis has thus been addressed with the question asked for all diseases 'Why do some women develop this disease, called endometriosis?'. Since retrograde menstruation is an almost universal phenomenon with viable endometrial cells found in peritoneal fluid of >70% of women (Koninckx *et al.*, 1980; Badawy *et al.*, 1984; Bartosik *et al.*, 1986; Kruitwagen *et al.*, 1991), the question has been asked why these cells do not implant in all women, i.e. why don't all women develop endometriosis? Hence several mechanisms controlling the implantation of endometrial cells and/or the induction of metaplasia have been investigated. The amount of retrograde menstruation was suggested to be more important in women with endometriosis than in women without endometriosis, since women with endometriosis have a less competent uterotubal sphincter mechanism as evaluated by uterotubal pressure profiles (Ayers and Friedenstab, 1985) and by uterine flushings (Badawy *et al.*, 1984; Bartosik *et al.*, 1986). The luteinized unruptured follicle syndrome (LUF) was proposed to facilitate the development of endometriosis (Koninckx *et al.*, 1980). Since in these women the peritoneal fluid concentrations of 17β -oestradiol and of progesterone were much lower following ovulation (Koninckx *et al.*, 1980), the high progesterone concentrations found in

peritoneal fluid of normal women could be deleterious for the implantation/survival/proliferation of regurgitated endometrial cells. If the peritoneal cavity is considered as a garbage collection and disposal system, endometriosis would become a consequence of insufficient disposal by macrophages (Evers, 1993) or through a decreased natural killer cell activity (Oosterlynck *et al.*, 1992). Finally, in women with endometriosis, peritoneal fluid contains more and activated macrophages, which secrete locally a variety of products, such as growth factors and cytokines. These thus have been investigated as controlling mechanisms controlling implantation and further growth (Badawy *et al.*, 1984; Oosterlynck *et al.*, 1993; Haney *et al.*, 1981; Syrop and Halme, 1987; Halme *et al.*, 1983; Olive *et al.*, 1985; Fakih *et al.*, 1987; Eisermann *et al.*, 1988; Weinberg *et al.*, 1991; Halme, 1989).

This concept of endometriosis also explains the interest taken in subtle and non-pigmented lesions. They are considered the early stages of endometriosis because of their macroscopical appearance, because of the absence of surrounding sclerosis, since they are morphologically active and since their incidence decreases with the age of the women (Redwine, 1987b; Koninckx *et al.*, 1991).

Is subtle endometriosis a disease?

Repetitive laparoscopies in the baboon, with a 25% incidence of spontaneous, mostly subtle, endometriosis, have demonstrated an active remodelling of these lesions (D'Hooghe *et al.*, 1992). After a few months some lesions had regressed spontaneously, whereas new lesions had developed in other places. More important was that some animals with endometriosis at the first laparoscopy had become free of endometriosis, whereas some initially normal baboons had developed endometriosis.

This concept of active remodelling is consistent with recent observations in women (Hoshiai *et al.*, 1993; Wiegerinck *et al.*, 1993), which suggest that the early stages of endometriosis should not be considered as stable, but as a very dynamic situation. This, together with the fact that retrograde menstruation seems to be a normal condition occurring in most women, stimulated us to put forward the hypothesis that implantation of regurgitated endometrial cells and/or induction of metaplasia could occur intermittently in most if not all women. Minimal endometriosis could thus no longer be considered as a disease which is present or not, but rather as an event occurring intermittently in most if not all women. It is important to realise that there is no contradiction between this concept and the reported incidences of endometriosis in women, i.e. between 5 and 20% in normal women (Vercellini and Crosignani, 1993) and reaching >60% in women with infertility and/or pelvic pain (Koninckx *et al.*, 1991). Since these incidences describe the percentage of women having lesions at one moment, it is suggested that although some months later the same incidence would be found in the same group of women, these lesions could be present in other women. Moreover, if endometriosis is considered as a dynamic process, these numbers can be interpreted as the percentage of time that

each individual woman has lesions. This concept does not rule out the possibility that some conditions or influences would favour implantation/metaplasia and that some women would thus have more lesions or that lesions would be present more frequently. Women with more abundant retrograde menstruation, or with an LUF syndrome (Badawy *et al.*, 1984), or with lower natural killer activity in their peritoneal fluid (Oosterlynck *et al.*, 1992), could thus have more, or more frequently, implantation/metaplasia sites. Implantation/metaplasia could thus be considered a random process which occurs rarely in some women and more frequently in others. In a cross-sectional observation this would, however, be reflected by a lower or higher incidence of lesions.

The high incidence of endometriosis in women with infertility could thus rather reflect the probability of implantation and/or the rapidity of clearance in this group of women, rather than a fundamental difference between women with and without subtle endometriosis. This could explain why fertility is not significantly enhanced following the destruction or medical treatment of minimal endometriosis (Schenken and Malinak, 1982). Most important, however, is that in this concept subtle endometriosis would no longer be considered a disease, but rather a natural condition, occurring only more frequently in some women. Subtle endometriosis would thus become a symptom rather than a disease. This concept questions the rationale of treating subtle lesions except to prevent progression; it would also explain why hardly any differences can be found between women with unexplained infertility and those with subtle endometriosis only.

Progression to endometriotic disease

When the normal pelvic clearance mechanisms fail, subtle lesions can develop and infiltrate the peritoneum. Our defence mechanisms will, however, generally stop this infiltration, and these lesions will remain superficial as burnt-out morphologically inactive typical lesions (Cornillie *et al.*, 1990). Thus also for these lesions, the question could be asked as to whether they are a disease or a scar remaining after a healing process.

In some women endometriosis becomes aggressive and forms cystic ovarian endometriosis or infiltrates deeply to form rectovaginal endometriosis. In contrast with subtle endometriosis, both of these forms of endometriosis are clearly pathological conditions, causing pelvic pain and infertility (Koninckx *et al.*, 1991). Both induce massive pelvic adhesions, rectovaginal scarring or rectum retraction. Deep endometriosis and cystic ovarian endometriosis are, however, two distinct entities. They mostly do not occur in the same women (Koninckx and Martin, 1992). Cystic ovarian endometriosis is strongly associated with pelvic adhesions, whereas deep endometriosis is not (Koninckx *et al.*, 1991). Consequently cystic ovarian endometriosis is generally classified as stage III or IV of the revised American Fertility Society classification, whereas deep endometriosis is often classified as stages I and II. Both manifestations of the endometriotic disease are statistically found to be independent variables to predict pelvic pain (Koninckx *et al.*, 1991), to predict infertility (Koninckx, 1992), to predict the decreased natural killer

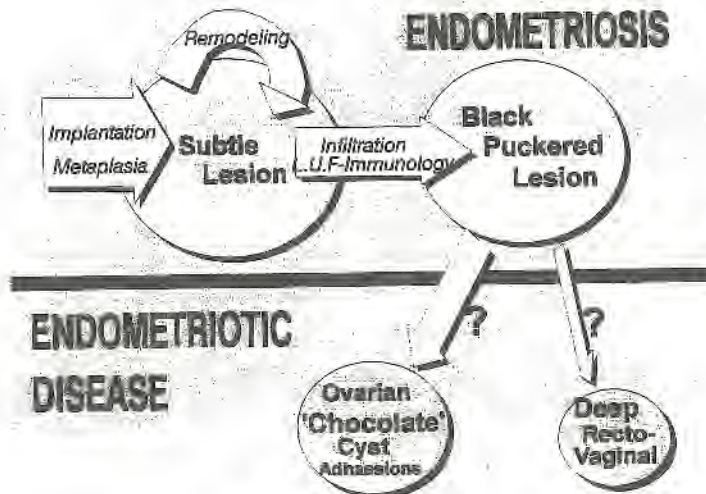


Fig. 1. A model for endometriosis. This model emphasizes the presence of subtle endometriosis in (almost) all women and active remodelling. Superficial infiltration to burnt-out typical lesions, which are morphologically inactive, is rather frequent. In some women endometriosis develops into endometriotic disease with severe lesions, either cystic ovarian endometriosis or deep endometriosis, or both

P.R.Koninckx

cell activity in plasma (Oosterlynck *et al.*, 1991), and to predict the increased plasma concentrations of CA125 and PP14 (Koninckx *et al.*, 1992).

These considerations could lead to the following model (Figure 1). Subtle endometriosis would be a condition occurring intermittently in most women. The observed differences in incidence between normal women and women with infertility or pain would reflect the frequency of implantation or the activity of remodelling, rather than the presence or absence of a disease. Similarly, most black puckered lesions would become a manifestation of an infiltration, which has been arrested as burnt-out lesions. Subtle and black puckered lesions could be called 'endometriosis' to contrast them with pathological conditions for which the 'endometriotic disease' is proposed, i.e. when endometriosis becomes aggressive and forms cystic ovarian endometriosis, or deep endometriosis in the rectovaginal septum. In this model the question 'Why do some women develop endometriosis?' would become 'Why does endometriosis develop into an endometriotic disease in some women only?'

Acknowledgements

The fruitful discussions with Didier Oosterlynck MD and Thomas D'Hooghe MD, Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Gasthuisberg, 3000 Leuven, Belgium, are greatly acknowledged. The secretarial help of Mrs Diane Wolput was greatly appreciated.

References

- Ayers, J.W.T. and Friedensub, A.P. (1985) Utero-tubal hypotonia associated with pelvic endometriosis. *Proc. 41st Am. Fertil. Soc.*, 131 (abstract).
- Badawy, S.Z.A., Cuenza, V., Marshall, L., Munchback, R., Rinas, A.C. and Coble, D.A. (1984) Cellular components in peritoneal fluid in infertile patients with and without endometriosis. *Fertil. Steril.*, 42, 704-708.
- Bartosik, D., Jacobs, S.L. and Kelly, L.J. (1986) Endometrial tissue in peritoneal fluid. *Fertil. Steril.*, 46, 796-800.
- Cornille, F.J., Oosterlynck, D., Lauweryns, J.M. and Koninckx, P.R. (1990) Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil. Steril.*, 53, 978-983.
- Cullen, T.S. (1991) The distribution of adenomyomas containing uterine mucosa. *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 80, 130.
- D'Hooghe, T.M., Barriera, C.S., Isahakia, M. and Koninckx, P.R. (1992) Evolution of spontaneous endometriosis in the baboon (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*) over a 12 month period. *Fertil. Steril.*, 58, 409-412.
- Eisenmann, J., Gast, M.J., Pinella, J., Odem, R.R. and Collins, J.L. (1988) Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil. Steril.*, 50, 573-579.
- Evers, J.L.H. (1993) The immune system in endometriosis: Introduction. In Broens, J.A. and Dommez, J. (eds), *The Current Status of Endometriosis*. Parthenon, Carnforth, Lancs, UK, pp. 223-233.
- Fakih, H., Baggett, B., Holtz, G., Tsang, K.-Y., Lee, J.C. and Williamson, H.O. (1987) Interleukin-1: a possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 47, 213-217.
- Halme, J. (1989) Release of tumor necrosis factor-alpha by human peritoneal macrophages *in vivo* and *in vitro*. *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 161, 1718-1725.
- Halme, J., Becker, S., Hammoud, M.G., Raj, M.H.G. and Raj, S. (1983) Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 145, 333-337.
- Haney, A.F., Muscato, J.J. and Weinberg, J.B. (1981) Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil. Steril.*, 35, 696-698.
- Hoshiai, H., Ishikawa, M., Sawatari, Y., Noda, K. and Fukaya, T. (1993) Laparoscopic evaluation of the onset and progression of endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 169, 714-719.
- Jansen, R.P.S. and Russel, P. (1986) Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathologic definition. *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 155, 1154-1159.
- Koninckx, P.R., De Moor, P. and Broens, J.A. (1980) Diagnosis of the luteinized unruptured follicle syndrome by steroid hormone assays on peritoneal fluid. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 87, 929-934.
- Koninckx, P.R., Ide, P., Vandendrievche, W. and Broens, J.A. (1980) New aspects of the pathophysiology of endometriosis and associated infertility. *J. Reprod. Med.*, 24, 257-260.
- Koninckx, P.R., Meuleman, C., Demeyere, S., Lesaffre, E. and Cornille, F. (1991) Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil. Steril.*, 55, 759-765.
- Koninckx, P.R. (1992) Deeply infiltrating endometriosis. In Broens, J. and Dommez, J. (eds), *The Current Status of Endometriosis*. Parthenon, Carnforth, Lancs, UK, pp. 437-446.
- Koninckx, P.R. and Martin, D. (1992) Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possible adenomyosis externa? *Fertil. Steril.*, 58, 924-928.
- Koninckx, P.R., Riinen, L., Seppala, M. and Cornille, F.J. (1992) CA-125 and PP14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis. *Fertil. Steril.*, 57, 523-530.
- Kruitwagen, R.F.P.M., Poels, L.G., Willemsen, W.N.P., De Ronde, J.J.Y., Jap, P.H.K. and Rolland, R. (1991) Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil. Steril.*, 55, 297-303.
- Martin, D.C., Hubert, G.D., Vander Zwaag, R. and El-Zaky, F.A. (1989) Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.*, 51, 63-67.
- Murphy, A.A., Green, W.R., Bobbie, E., de la Cruz, Z.C. and Rock, J.A. (1986) Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil. Steril.*, 46, 522-524.
- Olive, D.L., Weinberg, J.B. and Haney, A.F. (1985) Peritoneal macrophages and infertility: the association between cell number and pelvic pathology. *Fertil. Steril.*, 44, 772-777.
- Oosterlynck, D.J., Meuleman, C., Waer, M. and Koninckx, P.R. (1991) The decreased cellular immunity in women with endometriosis is related with the volume and depth of infiltration of endometriosis. *47th Annual Meeting of the AFS*, Orlando, FL, USA.
- Oosterlynck, D.J., Meuleman, C., Waer, M., Vandepitte, M. and Koninckx, P.R. (1992) The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 58, 290-295.
- Oosterlynck, D.J., Meuleman, C., Sobis, H., Vandepitte, M. and Koninckx, P.R. (1993) Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 59, 778-782.
- Redwine, D.B. (1987a) The distribution of endometriosis in the pelvis by age groups and fertility. *Fertil. Steril.*, 47, 173-175.
- Redwine, D.B. (1987b) Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil. Steril.*, 48, 1062-1063.
- Sampson, J.A. (1921) Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Their importance and especially their relation to pelvic adenomas of the endometrial type ('adenomyoma' of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.). *Arch. Surg.*, 3, 245-323.

- Schenken,R.S. and Malinak,L.R. (1982) Conservative surgery versus expectant management for the infertile patient with mild endometriosis. *Fertil. Steril.*, 37, 183-186.
- Syrop,C.H. and Halme,J. (1987) Cyclic changes of peritoneal fluid parameters in normal and infertile patients. *Obstet. Gynecol.*, 69, 416-419.
- Vercellini,P. and Crosignani,P.G. (1993) Epidemiology of endometriosis. In Brosens,I.A. and Donnez,I. (eds), *The Current Status of Endometriosis: Research and Management*. Parthenon, Carnforth, Lancs, UK, pp. 111-130.
- Weinberg,J.B., Hancy,A.F., Xu,F.J. and Ramakrishnan,S. (1991) Peritoneal fluid and plasma levels of human macrophage colony-stimulating factor in relation to peritoneal fluid macrophage content. *Blood*, 78, 513-516.
- Wiegerinck,M.A.H.M., Van Dop,P.A. and Brosens,I.A. (1993) The staging of peritoneal endometriosis by the type of active lesion in addition to the revised American Fertility Society classification. *Fertil. Steril.*, 60, 461-464.

Treatment of deeply infiltrating endometriosis

Philippe R. Koninckx and Dan Martin*

Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium
and *Baptist Memorial Hospital, University of Tennessee, Memphis, Tennessee, USA

Deep endometriosis has been defined as endometriosis infiltrating deeper than 5 mm under the peritoneum. A model for the development and propagation of endometriosis is presented. Subtle and non-pigmented lesions are suggested to occur intermittently in all women. Infiltration occurs generally to a few millimeters of depth only, and these lesions become typical, burnt out lesions. In some 20% of women, severe endometriosis develops either as deeply infiltrating disease or as cystic ovarian disease. Arguments are given to consider deep endometriosis and cystic ovarian endometriosis as two specific entities of endometriotic disease. A possible causal relationship with dioxin pollution is discussed. Diagnosis of deep endometriosis is made by clinical examination and palpation during surgery. Clinical examination during menstruation and CA-125 concentrations in plasma are useful to help in the diagnosis of smaller deep lesions. Surgical excision can be carried out by laparoscopy, laparotomy or vaginally using sharp dissection, electrosurgery or with the use of a CO₂ laser. Excision is the treatment of choice because of a high pregnancy rate, a complete cure of pain in most women, and a low recurrence rate. Medical treatment is probably less effective to treat infertility, but highly effective in relieving pelvic pain. Medical therapy, by luteinizing hormone-releasing hormone agonists, danazol, or gestrinone, also seems useful as a pretreatment for surgery. The choice of treatment will therefore depend on the local expertise with minimal invasive surgery, certainly if a first excision has been incomplete and pain symptoms recur.

Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 1994, 6:231-241

Introduction

Endometriosis was described in the beginning of this century as a disease characterized by 'chocolate' cysts in the ovaries, pelvic adhesions [1], and by pelvic nodularities owing to rectovaginal endometriosis. Endometriosis was defined morphologically as the presence of endometrial glands and stroma outside the uterus; when embedded in fibromuscular tissue, the term adenomyosis externa was given because of its marked similarity with adenomyosis interna [2]. Clinically, these severe forms of endometriosis have been known for almost a century as a cause of ovarian cysts, pelvic pain, and infertility.

With the introduction of laparoscopy in the management of infertility and pelvic pain, in the mid-1970s, physicians and surgeons realized that endometriosis was a frequent disease occurring in women of all age groups. Although black pigmented lesions within a white sclerotic background are more easily recognized as endometriosis, other lesions such as red vesicles, flame-like lesions, and non-pigmented lesions, such as white vesicles or polypoid lesions, may also be recognized as endometriosis [3-5]. Parallel with the aware-

ness of these 'subtle' lesions and with the scrutiny of laparoscopy, the reported incidences rose rapidly to over 50%. The interest in smaller and smaller lesions led to the concept of microscopical endometriosis [6] and the speculation that endometriosis could be present in almost all women with infertility or pelvic pain.

Severe endometriosis, as reflected in the revised American Fertility Society classification [7,8] has, over the past decades, mainly been considered as cystic ovarian endometriosis. This is logical since endoscopy and endoscopic surgery have been developed from infertility surgery, and since cystic ovarian endometriosis is associated with pelvic adhesions, whereas deep endometriosis can easily be overlooked. Only recently, deep endometriosis has been 'rediscovered' as a severe form of endometriosis or a cause of pelvic pain, or both. In order to review the clinical significance of deeply infiltrating endometriosis a comprehensive model for the development and progression of endometriosis will be discussed. Deeply infiltrating endometriosis and cystic ovarian endometriosis will be shown as two independent and stages of disease. The difficulties in making the diagnosis and the results of treatment will be reviewed.

Gynecologic surgery and endoscopy

Definition of deep endometriosis

The use of CO₂ laser excision techniques [9], as a treatment of endometriosis, led to the observation that endometriosis infiltrates to variable depths under the peritoneal surface [10,11]. Deep endometriosis has subsequently been defined for morphological and statistical reasons as endometriosis infiltrating deeper than 5 mm. The frequency distribution of the depth of infiltration clearly shows a biphasic pattern with a nadir around 5-6 mm of depth [8] in women with pain, suggesting that endometriosis with an infiltration deeper than 5 mm is different from superficial endometriosis. Also, morphologically, lesions infiltrating deeper than 5-6 mm were different, since these lesions were mostly active, whereas lesions of intermediate depth had generally an inactive burnt-out appearance [11]. A re-analysis of the database, January 1988 to July 1993 is presented in Figure 1. In a much larger group of women with endometriosis (n = 960), this biphasic frequency distribution is confirmed. Some bias in depth estimation can not, however, be ruled out since 10, 15, and 20 mm seemed to be preferentially scored. (Depths of 1-25 mm were found in 317, 255, 91, 30, 61, 17, 18, 23, 0, 59, 0, 7, 2, 1, 20, 1, 0, 1, 0, 19, 1, 0, 0, 0, and 9 women, respectively.)

A model for the development of deep endometriosis

A model for the development of deep endometriosis is presented in Figure 2.

Subtle and non-pigmented lesions

Retrograde menstruation has been recognized as an almost universal phenomenon. Endometrial cells were found in peritoneal fluid in more than 70% of women, whether or not they had endometriosis [12], and the incidence decreased progressively towards the end of the menstrual cycle. This observation has subsequently been confirmed by several authors [13-15], and such observations have recently been extended to studies in baboons [16]. Since retrograde menstruation contains viable endometrial cells, the question has been asked why these cells do not implant in all women and, thus, why not all women develop endometriosis. The localization around the fimbrial ends has been considered by some as an argument in favor of metaplasia [17]. Anyway, both mechanisms of implantation of regurgitated cells and metaplastic induction of endometriosis

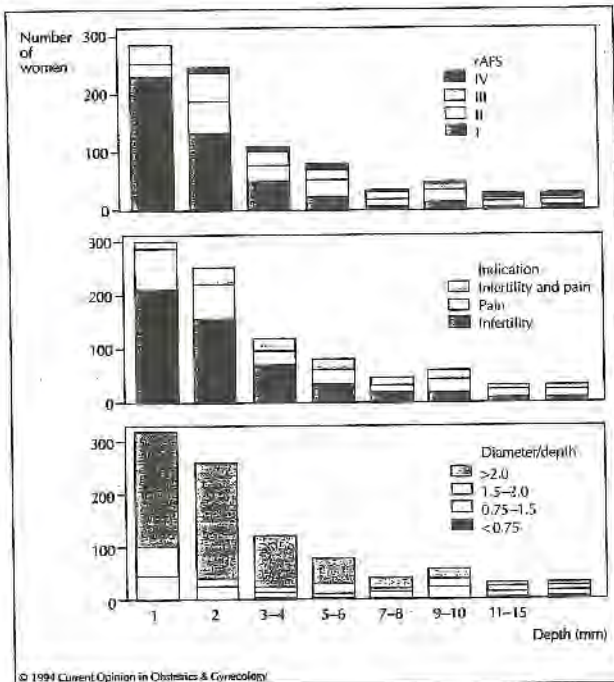


Fig. 1. Depth of infiltration of endometriosis (n=932). The proportion of women in class I to IV of the revised American Fertility Society classification (bottom to top) and with infertility, pain, or infertility and pain are indicated. The shape of the endometriotic lesion is indicated by the ratio of diameter over depth.

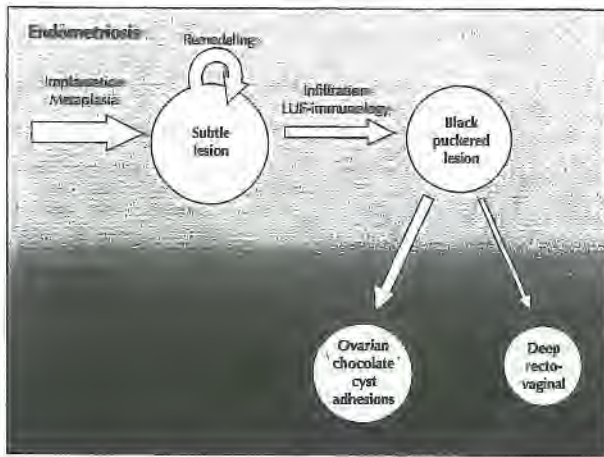


Fig. 2. A model for the development of endometriosis incorporating the concept that subtle lesions could be a condition occurring intermittently in most women, whereas deep endometriosis and cystic ovarian endometriosis are two distinct entities of severe endometriotic disease.

by menstrual debris have been experimentally proven [18,19].

It seems logical that non-pigmented and subtle lesions, such as white or red vesicles, polypoid and flame-like lesions, are the early stages of endometriosis because of their macroscopical appearance, because of the absence of extensive surrounding sclerosis, and because of the fact that they are morphologically very active. Moreover, the observation that their incidence decreases with age [8,20] lends further support to this concept that subtle lesions constitute early stages.

Several mechanisms controlling the implantation of endometrial cells or the induction of metaplasia, or both, have been investigated. First, the amount of retrograde menstruation was suggested to be more important in women with endometriosis than in women without endometriosis. Indeed, women with endometriosis have less competent uterotubal sphincter mechanisms as evaluated by uterotubal pressure profiles [21] and by uterine flushings [4,15]. Second, it has been postulated that the luteinized unruptured follicle syndrome could facilitate the development of endometriosis [12], since in these women the peritoneal fluid concentrations of 17β -estradiol and of progesterone were much lower following ovulation [22]. The underlying assumption was that high progesterone concentrations would be deleterious for the implantation/survival/proliferation of regurgitated endometrial cells. Third, if the peritoneal fluid is considered as a garbage collection and disposal system, endometriosis would become a consequence of insufficient disposal by macrophages [23] or through a decreased natural killer-cell activity [24**]. Finally, since, in women with endometriosis, peritoneal fluid contains more and activated macrophages, which

secrete a panacea of products, such as growth factors and cytokines, these concentrations have been investigated as controlling mechanisms [13,25*,26-33].

Remodeling of endometriosis

Only recently, the important remodeling of endometriosis has been recognized. In young fertile baboons, spontaneous endometriosis — almost all subtle lesions — was found in 23% [34]. During subsequent laparoscopies some of the initial lesions had disappeared, whereas new lesions had formed [35**]. More important, however, was the observation that some animals with endometriosis had become normal, whereas others which had been normal at the first laparoscopy had developed endometriosis. Also, an active remodeling between typical powder black lesions and subtle lesions was documented. Spontaneous resolution of typical lesions, however, has not been observed. Also, in women a similar remodeling has been suggested [36*,37*], reinforcing the concept that subtle endometriosis should not be considered as a stable situation but as a very dynamic situation.

Could minimal endometriosis be a condition occurring intermittently in all women?

The concept of active remodeling of subtle lesions showing that, during successive laparoscopies in the baboon, not only endometriotic lesions can disappear and reappear spontaneously, but also that animals with endometriosis can become normal, and vice versa, suggest that subtle endometriosis could occur intermittently in all animals [38,39].

Gynecologic surgery and endoscopy

It is important to realize that there is no contradiction between this concept and the reported incidences of endometriosis in women. The incidences vary between 5 and 20% in normal women [40**] and up to more than 60% in women with infertility or pelvic pain, or both [8]. These incidences describe the percentage of women having lesions at one moment. If endometriosis is considered as a dynamic process then these numbers can be interpreted as the percentage of time that each individual woman has lesions. The importance of this concept lies in the fact that subtle endometriosis could be regarded as a 'normal' condition occurring intermittently in all women. The question 'why do endometrial cells implant in some women only?' would, thus, change into 'why do subtle lesions disappear spontaneously in some women and progress to more severe stages in other women?' This concept also questions the rationale of treatment of subtle lesions [41] except to prevent progression.

Progression of endometriosis to endometriotic disease

Whereas progression of subtle lesions to typical lesions and ultimately to deep lesions or to cystic ovarian endometriosis seems logical, the evidence to support this is rather scarce. In the baboon, D'Hooghe *et al.* [35**] demonstrated that 91% of baboons had additional lesions at second-look laparoscopy, whereas 52% had regression at the sites of original lesions. In the control animals, none of which had endometriosis at first look, 70% had developed endometriosis by second-look, and all these lesions were subtle lesions. Specific changes in lesion colors were observed: white vesicles becoming white plaques; red vesicles becoming black spots, orange zones becoming white plaques; and black spots becoming white plaques. In the human, Thomas and Cooke [42] found a slight increase in typical lesions over a 6-month period and recently Hoshiai *et al.* [36*] demonstrated progression of disease

in four out of seven women, whereas in three the lesions remained unchanged or had decreased.

The best argument in favor of progression of disease in some women can be derived from the observation that the incidence of subtle lesions decrease with age [8,20], whereas the incidence of typical lesions, of deep lesions, and of cystic ovarian endometriosis increase with age [8] (Fig. 3). The relative incidence of lesions suggest that in many women superficial lesions start to infiltrate, but that this infiltration is generally controlled by the defense mechanisms of the body. These lesions will show as morphologically inactive, typical, black puckered lesions surrounded by sclerosis. In a minority of women, some 20% [8], deeper infiltration occurs or cystic ovarian endometriosis develops.

Whereas it has been speculated that growth factors and other macrophage secretion products in peritoneal fluid could promote the growth of endometriosis, the observation that the extent of endometriotic implants correlates inversely with markers of peritoneal inflammation suggest that peritoneal fluid actually has an inhibiting effect instead of a stimulating effect on the development and growth of endometriosis [43]. This has led to the hypothesis that superficial endometriotic implants are mainly under inhibitory peritoneal fluid control, whereas deeper lesions have escaped from the influence of peritoneal fluid [38]. Hence, they become more active and grow more rapidly and deeper. This can explain the biphasic frequency distribution [8] with a transition zone, that is where the influence of peritoneal fluid shifts to the peripheral circulation, around 5-6mm. This hypothesis is consistent with the observation that superficial lesions secrete CA-125 and placental protein 14 mainly towards the peritoneal cavity, whereas deep lesions secrete mainly towards the blood stream [44*]. This concept could explain the decreased cellular immunity [45] and natural killer-cell activity in plasma of women with cystic ovarian

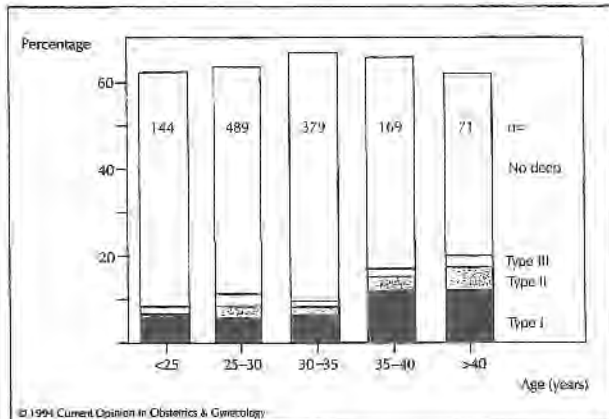


Fig. 3. Incidence of endometriosis in various age groups. The total incidence of women with pain and infertility remains fairly constant, whereas the incidence of deep lesions increase.

endometriosis in plasma of women with deep endometriosis [46], whereas in women with minimal endometriosis the cellular immunity is comparable with women without endometriosis. Finally, it is also important to note that cystic ovarian endometriosis has escaped from peritoneal fluid control.

In order to contrast subtle endometriosis, which could occur intermittently in most women, with the more aggressive clinical picture of deep endometriosis and of cystic ovarian endometriosis, this latter condition could be called endometriotic disease [38].

Dioxin pollution and deep endometriosis

Koninckx *et al.* [47] have studied dioxin pollution and deep endometriosis. In 1989, the World Health Organization reported that dioxin concentrations in breast milk are highest in Belgium [48]. This, together with the observation that the reported incidence of endometriosis in Belgium is among the highest in the world [8], and that also deeply infiltrating endometriosis is observed rather frequently [49**], led us to speculate about dioxin and polychlorinated biphenyl pollution as a possible co-factor in the cause and development of endometriosis [47]. This concept is consistent with a higher incidence of endometriosis in the developed world, and with an increase in endometriosis during the past decades. Indeed, polychlorinated biphenyls have been produced mainly since World War II. There was a steady increase in the number of hysterectomies performed for endometriosis in the USA from 150 000, in 1965, to 400 000, in 1984 [50]. This increase was specific for endometriosis as the proportion of hysterectomies performed for endometriosis increased steadily from under 10% to over 18% during that period. Also, the concentrations of dioxin in plasma of women with endometriosis has been reported to be higher than in women without endometriosis [51].

Interestingly, in primates exposed to dioxin the incidence of endometriosis has been reported to be higher after 6 or more years [52**]. Since dioxin toxicity has known suppressive effects on cellular immunity, it is tempting to speculate that the apparent increase in endometriosis, and possibly in infertility, could be, at least partially, a consequence of environmental pollution through immunosuppression.

Deep endometriosis and cystic ovarian endometriosis are two distinct entities of endometriotic disease

Both deep endometriosis and cystic ovarian endometriosis are advanced end stages of endometriosis. Several arguments suggest, however, that they are two distinct entities of the same disease.

Both deep infiltrating endometriosis and cystic ovarian endometriosis are two independent variables predict-

ing the increased plasma concentrations of CA-125 and placental protein 14 [44], the decreased plasma NK-cell activity [45, 53], pelvic pain, and the subsequent fertility [54]. Cystic ovarian endometriosis is strongly associated with pelvic adhesions, whereas deep infiltrating endometriosis is not [55*]. Since adhesions are heavily scored in the revised American Fertility Society classification, this explains why women with cystic ovarian endometriosis are almost invariably scored in the revised American Fertility Society classification classes III and IV, whereas deep infiltrating endometriosis is most frequently found in the revised American Fertility Society classification classes I and II [8].

If deep infiltrating endometriosis and cystic ovarian endometriosis are two distinct entities, the model for the progression of endometriosis should be understood as follows. Instead of progressing to 'severe disease', endometriosis progresses in some women to cystic ovarian disease and pelvic adhesions, and in other women to deeply infiltrating disease and sometimes to both stages of severe disease in the same woman. It remains unknown which mechanisms control the development of endometriosis in one or both directions.

Clinical appearance and diagnosis

Deep endometriosis is almost exclusively localized in the pouch of Douglas or the uterosacral ligaments, or both, and occasionally in the uterovesical fold [4, 8].

Three types (Fig. 4) have been described [49**]. Type I is characterized by a large pelvic area of typical and sometimes some subtle endometriotic lesions surrounded by white sclerotic tissue. Only during excision does it become obvious that the endometriotic lesion infiltrates deeper than 5 mm. Typically, the endometriotic area becomes progressively smaller as it grows deeper, the lesion being cone shaped. Type-II lesions are mainly formed by retraction of the bowel. Clinically, they are easily recognized by the obvious bowel retraction around a small typical lesion. In some women, however, no endometriosis can be seen through the laparoscope, and the bowel retraction is the only clinical sign. Diagnosis is generally not too difficult, since during laparoscopy the retraction under which an induration is felt, is obvious. During excision, the endometriotic nodule becomes rapidly apparent. Type-III lesions are spherical endometriotic nodules in the rectovaginal septum. In their most typical manifestation these lesions are felt as painful nodularities in the rectovaginal septum. At laparoscopy, they generally present as a small typical lesion, and in some women a careful vaginal examination reveals some dark blue cysts (3-4 mm) in the fornix posterior. Type-III lesions are the most severe lesions, and they often spread laterally up and around the uterine artery, sometimes causing sclerosis around the ureter. The spread along the uterine artery can be so obvious, that this can be considered as an indirect argument for the hypothesis that deep endometriosis

Gynecologic surgery and endoscopy

has escaped from the inhibitory influence of peritoneal fluid and is mainly under peripheral circulation control.

The diagnosis of deep endometriosis is generally obvious at clinical examination, at vaginal inspection, and during laparoscopic excision. In some women, however, even a careful laparoscopic inspection does not reveal any endometriosis, and the only guidance is the induration felt by clinical examination or during laparoscopic palpation, or both. Extremely difficult to diagnose are small, deep endometriotic lesions which are missed during routine clinical examination and which present with a normal pelvis at laparoscopy. In most of these women, however, a clear nodule can be felt in the rectovaginal septum, by clinical examination during menstruation. Since deep endometriosis is so strongly associated with pelvic pain, a clinical examination during menstruation has become a routine procedure in our department, in all women with chronic pelvic pain, severe dysmenorrhea or deep dyspareunia, or both.

Plasma CA-125 concentrations can help to diagnose deep endometriosis [44]. We reported that using a cut-off limit of 35 U/ml the diagnosis of deep endometriosis could be made with an overall sensitivity of 36% and a specificity of 87%. Taking into account, however, that mainly type-III lesions are difficult to diagnose, that these are the most deeply situated lesions which secrete preferentially to the peripheral circulation, the real clinical usefulness of CA-125 assays probably is much better [56]. Since CA-125 concentrations in endometriosis are specifically increased during menstruation [57,58], the diagnostic accuracy could even possibly be improved by appropriate sampling during the menstrual cycle. CA-125 is becoming a clinical tool to screen women with chronic pelvic pain. In women with a suspicion of deep lesion, laparoscopy is performed with increased scrutiny, whereas a bowel preparation will be given. Diagnosis cannot be made

by abdominal and vaginal ultrasound examination, or by nuclear magnetic resonance imaging [59,60]. The latter can diagnose most of the severe deep endometriotic lesions, but its diagnostic accuracy is insufficient to be used as a diagnostic tool. Indeed, neither the presence of smaller deep lesions could be reliably diagnosed, nor the lateral spread of the nodule be evaluated with sufficient precision to be helpful during surgery.

In conclusion, the diagnosis of deep endometriosis, while being obvious in most women, is probably frequently missed in smaller type-III lesions. Clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentrations are, at this moment, the most reliable methods to suspect the diagnosis, which is finally made during excision. It cannot be excluded that many women with chronic pelvic pain or severe dysmenorrhea, or both, without obvious pathology, in fact have deep endometriosis which has not been diagnosed.

Treatment of deep endometriosis

Surgery

Surgery is the obvious treatment of deep endometriosis since the final diagnosis — the depth of infiltration — can be made only during excision. By clinical examination and during laparoscopic inspection the diagnosis can only be suspected; subsequently, during excision whereby the surgeon remains carefully at the border between healthy tissue and the endometriotic nodule, the full depth of infiltration and the shape of the nodule become apparent (Fig. 1). Lesions up to 5–6 mm in depth are generally flat lesions, whereas deep lesions are even more elongated.

It has become clear that neither the depth of infiltration and lateral spread, nor the infiltration in the

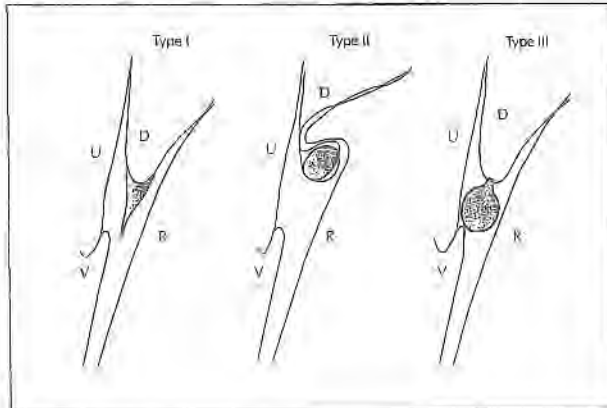


Fig. 4. Types of deep endometriosis. Type I is suggested to be a consequence of infiltration and type II of retraction, whereas type III could be considered as adenomyosis externa. U, uterus; D, Douglas; V, vagina; and R, rectum. Published with permission [49**].

bowel can be judged adequately by clinical examination, laparoscopic inspection, preoperative ultrasound, or magnetic resonance imaging. Therefore, a preoperative rectoscopy, intravenous pyelogram, and careful examination of the posterior fornix are recommended in all women before starting surgery. Moreover, a complete bowel preparation is mandatory in all women suspected of having deep endometriosis, since the real extent of disease and bowel infiltration will only become apparent during surgery.

Several techniques of surgery exist. Laparoscopy has been opposed to laparotomy and CO₂-laser excision to sharp dissection. Also, vaginal excision, eventually aided with laparoscopy and partial rectum resection and reanastomosis, has been described [4,8,60-62,63,64]. Randomized trials, however, are lacking. Since excision of deep endometriosis is technically difficult surgery requiring skill and expertise, it is obvious that each surgeon firmly believes in the method he is using. Moreover, this method is undoubtedly the best method in his hands, since it is the method with which he has the greatest expertise. From our experience, the following suggestions are made. On the one hand, CO₂-laser endoscopic excision is feasible for all deep endometriotic lesions, provided the surgeon is prepared to eventually open and suture the bowel, and to dissect laterally around the ureter and the uterine artery. A high power CO₂ laser in superpulse mode is preferred because of its bloodless, precise cutting with a minimal depth of penetration. CO₂-laser excision also seems useful to differentiate between normal and endometriotic tissue. Electro-surgery and sharp dissection have been attempted, but the rich vascularization and the scarring following electrocoagulation made surgery less precise. Since several women had to be re-operated on by CO₂-laser excision, sharp dissection and electro-surgery have been abandoned in Leuven. It should be mentioned, however, that we had less experience with electro-surgery and that our possibilities of CO₂-laser excision were greatly enhanced by the use of a 30 l/min insufflation device (Thermoflator, Storz, Tüdingen, Germany), permitting continuous excision without visible smoke. On the other hand, whereas smaller deep lesions can easily be excised by CO₂-laser endoscopy, larger lesions are preferentially treated by laparotomy in order to have a better tactile evaluation of the exact speed of the nodule. Moreover, laparoscopic bowel surgery and extensive ureter dissection can still be judged to be treated preferentially by laparotomy.

Medical treatment

Medical treatment alone has not been addressed specifically in any study because of a lack of a clear cut diagnosis of deep endometriosis without excision. Medical treatment either by danazol, gonadotropin-releasing hormone agonists, or gestrinone [65**] does not cure endometriosis. They inactivate the endometriotic lesions which reappear rapidly after treatment has been stopped [66]. None of these therapies have an im-

portant beneficial effect on subsequent fertility [67**]. They all improve, dramatically, pelvic pain and the effect persists often for many months after therapy has been stopped [68,69**]. Since deep endometriosis is strongly associated with pelvic pain, and since cystic ovarian endometriosis does not respond well to medical therapy, it is suggested that the observations and conclusions concerning severe pelvic pain, are probably related to deep endometriosis.

Medical treatment before surgery has not yet been documented appropriately. A prospective, randomized trial, in which pretreatment for 3 months with a gonadotropin-releasing hormone agonist (Decapeptyl 3.75 mg/month; Ipsen Biotech, France) or danazol (400 mg daily; Sterling-Wintrop, USA) were compared with a control group, was interrupted. Clinically, it had become obvious that pretreatment made surgical excision easier with less vascularization. It would have taken years to reach the number of patients necessary to reach statistical significance, and we felt it unethical to continue the trial under these conditions. Since then, medical pretreatment is routinely given for 3 months in all women with clinically extensive and painful pelvic nodularities. In women in whom deep endometriosis is only suspected, medical treatment is considered obsolete since it is not necessary and potentially harmful. Indeed, the risk that smaller deep lesions will be missed during laparoscopy will probably be increased. Also, medical treatment following excision of deep endometriosis has not been evaluated properly. If excision has been performed completely, medical treatment is probably not necessary. Medical therapy, however, can be given intermittently to treat symptoms and should be considered instead of repeat or more radical surgery [70].

Results of treatment

Fertility

Nezhat *et al.* [63*] reported 25 pregnancies in 67 women following excision of deep endometriosis. We evaluated cumulative pregnancy rates in a consecutive series of 900 women with primary or secondary infertility without severe tubal damage and with a severe subfertile husband [54]. Cumulative pregnancy rates were slightly lower in advanced stages of endometriosis according to the revised American Fertility Society classification being 62 and 44% in classes I and IV, respectively. When, however, the duration of infertility was taken into account — which was the strongest predictor of subsequent conception — the differences in cumulative pregnancy rates between classes I to IV disappeared. This, therefore, suggests that the differences found between mild and severe endometriosis were mainly a consequence of differences in duration of infertility and possibly in age of the women. The only single group with a significantly higher cumulative pregnancy rate following surgery were women with deep endometriosis. Using Cox multivariate regres-

Gynecologic surgery and endoscopy

sion analysis, pregnancy was predicted most strongly by a shorter duration of infertility and by the surgical treatment of cystic ovarian endometriosis or of deep endometriosis, or both.

From these results it can be concluded that aggressive and complete excision of deep endometriosis can be advocated with subsequent spontaneous pregnancy rates up to 60% within 1 year. These results can be considered as excellent, taking into account the severity of disease and the large denuded area in the pelvis following excision of deep endometriosis. It remains unclear whether those women who did not conceive after 1 year should be oriented towards in-vitro fertilization or to a second-look laparoscopy. Medical treatment alone, as can be derived from indirect evidence, is probably not the treatment of choice for deep endometriosis and infertility. As has been pointed out, medical pretreatment seems to be useful to facilitate surgery, as has been suggested for cystic ovarian endometriosis [71].

Pelvic pain

Both surgical and medical treatment were reported to be highly successful in treating pelvic pain. Candiani *et al.* [62] reported absence of dyspareunia and dysmenorrhea in six and four women, out of 10, after 40 months. Nezhat *et al.* [63] reported moderate to complete pain relief in 162 out of 175 women, but, in some, two or more interventions had been necessary. Preliminary analysis of our results in 250 women, in whom deep endometriosis has been excised with a CO₂ laser, showed a cure rate of pelvic pain in 70% with a recurrence rate of less than 5%, with a follow-up period up to 5 years. These data should be interpreted carefully, since the completeness of excision has steadily increased. The results of the past years strongly suggest an almost complete cure rate without recurrences; however, this could be an over-optimistic clinical impression which will have to be proven by careful analysis of the data. Also, medical treatment of pelvic pain is highly efficient, and the effect of treatment often persists after treatment has been stopped [69^{**}, 70].

Conclusion

Diagnosis of deep endometriosis is still a clinical problem. Pelvic tenderness [72,73^{*}] at clinical examination and laparoscopy remain the cornerstones of diagnosis, which can be helped by elevated CA-125 concentration in plasma, and a pelvic examination during menstruation. The impression, however, persists that smaller lesions, which are sometimes discovered by accident during endoscopic surgery, remain frequently undiagnosed and that some 'normal' women with chronic pelvic pain might harbor small deep endometriotic nodules.

The choice of treatment will depend on the local expertise and invasiveness of surgery. If surgery can be performed during the diagnostic laparoscopy by endoscopic surgery, this is probably the method of choice. Indeed, hospitalization and morbidity are only slightly higher than after diagnostic laparoscopy alone, and results are excellent. This approach, however, requires a full preoperative investigation of bowel and ureter, whereas a medical pretreatment is suggested in women with severe disease. When more invasive surgery is performed during a second intervention, the advantages and disadvantages of surgical and medical therapy, by gonadotropin-releasing hormone agonists, danazol, or gestrinone, should be balanced, taken into account the excellent results of medical therapy on pelvic pain. If a first operation has been incomplete and pain symptoms recur, medical treatment seems to be the preferred treatment.

Acknowledgments

We thank our co-workers and our co-authors of the articles reviewed, especially Charanji Bamra, PhD, Freddy Cornille, PhD, Jan Deprest, MD, Thomas D'Hooghe, MD, Christel Meuleman, MD, Marc Muyldermans, MD, Didier Oosterlynck, and R. Rijps. Stefan Lempereur MD and Stefan Wens MD, Ipeen N.V., Belgium are thanked for their support and cooperation. This work was supported partially by the NFWO research grant no. 9-002090.

References and recommended reading

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- * of special interest
 - ** of outstanding interest
1. Sampson JA: Peritoneal Endometriosis Due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Peritoneal Cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927, 14:422-427.
 2. Cullen TS: Adenomyoma Uteri Diffusum Benignum. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1896, 6:133-137.
 3. Stripling MC, Martin DC, Chatman DL, Van der Zwaag R, Poston WM: Subtle Appearance of Pelvic Endometriosis. *Fertil Steril* 1988, 49:427-431.
 4. Martin DC, Hubert GD, Van der Zwaag R, El Zaky FA: Laparoscopic Appearances of Peritoneal Endometriosis. *Fertil Steril* 1989, 51:63-67.
 5. Jansen RPS, Russel P: Nonpigmented Endometriosis: Clinical, Laparoscopic, and Pathologic Definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 155:1154-1159.
 6. Murphy AA, Green WR, Bolhble D, de la Cruz ZC, Rock JA: Unsuspected Endometriosis Documented by Scanning Electron Microscopy in Visually Normal Peritoneum. *Fertil Steril* 1986, 46:522-524.
 7. The American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril* 1985, 43:351.
 8. Koninckx ER, Meuleman C, Demeyere S, Izaiffe E, Cornille FJ: Suggestive Evidence that Pelvic Endometriosis is a Progressive Disease, Whereas Deeply Infiltrating Endometriosis is Associated with Pelvic Pain. *Fertil Steril* 1991, 55:759-765.

Treatment of deeply infiltrating endometriosis Koninckx and Martin

9. Martin DC, Van der Zwaag R: Excisional Techniques for Endometriosis with the CO₂ Laser Laparoscope. *J Reprod Med* 1987, 32:753-758.
10. Martin DC, Hubert GD, Levy BS: Depth of Infiltration of Endometriosis. *J Gynecol Surg* 1989, 5:55-60.
11. Cornille FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR: Deeply Infiltrating Pelvic Endometriosis: Histology and Clinical Significance. *Fertil Steril* 1990, 53:978-983.
12. Koninckx PR, de P, Vandenbrucbe W, Brosens IA: New Aspects of the Pathophysiology of Endometriosis and Associated Infertility. *J Reprod Med* 1980, 24:257-260.
13. Badawy SZ, Cuenca V, Marshall L, Munchback R, Rinas AC, Coble DA: Cellular Components in Peritoneal Fluid in Infertile Patients With and Without Endometriosis. *Fertil Steril* 1984, 42:704-708.
14. Batisnik D, Jacobs SL, Kelly LJ: Endometrial Tissue in Peritoneal Fluid. *Fertil Steril* 1986, 46:796-800.
15. Kruiwagen RPPM, Poels LG, Willemsen WNP, De Ronde JY, Jap FHK, Rolland R: Endometrial Epithelial Cells in Peritoneal Fluid During the Early Follicular Phase. *Fertil Steril* 1991, 55:297-303.
16. D'Hooghe TM, Bamra CS, Suleman MA, Donselman GA, Evers JL, Koninckx PR: Development of a Model of Retrograde Menstruation in Baboons (*Papio anubis*). *Fertil Steril* (In press).
17. Jenkins S, Ulive DL, Haney AF: Endometriosis: Pathogenetic Implications of the Anatomic Distribution. *Obstet Gynecol* 1986, 67:335-338.
18. D'Hooghe T, Bamra C, Isahakia M, Ramaekers B, Koninckx PR: Induction of Endometriosis in the Baboon 1994 (Submitted).
19. El-Mahgoub S, Yason S: A Positive Proof for the Theory of Coelomic Metaplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1980, 137:137-140.
20. Redwine DB: Age-Related Evolution in Color Appearance of Endometriosis. *Fertil Steril* 1987, 48:1062-1063.
21. Ayers JWT, Friedenszih AP: *Utero-Tubal Hypoovulation Associated with Pelvic Endometriosis*. Proceedings of the 41st American Fertility Society; 1985: 131:Abstract.
22. Koninckx PR, De Moor P, Brosens JA: Diagnosis of the Luteinized Unruptured Follicle Syndrome by Steroid Hormone Assays on Peritoneal Fluid. *Br J Obstet Gynecol* 1980, 87:929-934.
23. Evers JLH: The Immune System in Endometriosis: Introduction. In *The Current Status of Endometriosis*. Edited by Brosens IA, Donnez J: Carnforth, UK: Parthenon Publishing; 1993:223-233.
24. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Vandepulle M, Koninckx PR: The Natural Killer Activity of Peritoneal Fluid Lymphocytes is Decreased in Women with Endometriosis. *Fertil Steril* 1992, 58:290-295.
25. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H, Vandepulle M, Koninckx PR: Angiogenic Activity of Peritoneal Fluid from Women with Endometriosis. *Fertil Steril* 1993, 59:778-782.
- In 48 peritoneal fluid samples of women with (n=24) or without (n=24) endometriosis, angiogenesis was assayed using the chorioallantoic membrane of 11-day-old fertilized chicken embryos. A positive reaction was seen in 58.3% peritoneal fluids from women with endometriosis and in 12.5% without endometriosis. No correlation was found between the angiogenic response and the severity of endometriosis.
26. Haney AF, Muscato JJ, Weinberg JB: Peritoneal Fluid Cell Population in Infertility Patients. *Fertil Steril* 1981, 35:696-698.
27. Syrop CH, Halme J: Cyclic Changes of Peritoneal Fluid Parameters in Normal and Infertile Patients. *Obstet Gynecol* 1987, 69:416-419.
28. Halme J, Becker S, Hammond MG, Raj MH, Raj S: Increased Activation of Pelvic Macrophages in Infertile Women with Mild Endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983, 145:333-337.
29. Olive DL, Weinberg JB, Haney AF: Peritoneal Macrophages and Infertility: The Association Between Cell Number and Pelvic Pathology. *Fertil Steril* 1985, 44:771-777.
30. Fakih H, Haggat B, Holtz G, Tsang KY, Lee JC, Williams HO: Interleukin-1: a Possible Role in the Infertility Associated with Endometriosis. *Fertil Steril* 1987, 47:213-217.
31. Ebermann J, Gast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL: Tumor Necrosis Factor in Peritoneal Fluid of Women Undergoing Laparoscopic Surgery. *Fertil Steril* 1988, 50:573-579.
32. Weinberg JB, Haney AF, Xu FJ, Ramakrishnan S: Peritoneal Fluid and Plasma Levels of Human Macrophage Colony-Stimulating Factor in Relation to Peritoneal Fluid Macrophage Content. *Blood* 1991, 78:513-516.
33. Halme J: Release of Tumor Necrosis Factor-Alpha by Human Peritoneal Macrophages *In Vivo* and *In Vitro*. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161:1718-1725.
34. D'Hooghe TM, Bamra CS, Cornille FJ, Isahakia M, Koninckx PR: Prevalence and Laparoscopic Appearance of Spontaneous Endometriosis in the Baboon (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*). *Biol Reprod* 1991, 45:411-416.
35. D'Hooghe TM, Bamra CS, Isahakia M, Koninckx PR: Evolution of Spontaneous Endometriosis in the Baboon (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*) Over a 23-Month Period. *Fertil Steril* 1992, 58:409-412.
- Repeat laparoscopies were performed in 12 and 11 baboons after 10 and/or 12 months showing progression and remodeling. The mean number of endometriotic lesions had increased because of a high proportion of new lesions (82%), mainly subtle (67%). Progression of endometriosis did not go beyond revised American Fertility Society stage I. Active remodeling was seen, some lesions had disappeared, whereas new ones had formed. In 10 baboons with an initially normal pelvis, endometriosis had developed in seven.
36. Hoshiai H, Ishikawa M, Sawatari Y, Noda K, Fukaya T: Laparoscopic Evaluation of the Onset and Progression of Endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 169:714-719.
- In a retrospective analysis of 690 women with endometriosis, disease progression was associated with an increasing frequency of ovarian lesions. The earliest onset of endometriosis was estimated at 3-4 years after menarche. They documented not only spontaneous progression and regression but also conversion from regression to progression.
37. Wiegand MAHM, Van Dop PA, Brosens IA: The Staging of Peritoneal Endometriosis by the Type of Active Lesion in Addition to the Revised American Fertility Society Classification. *Fertil Steril* 1993, 60:461-464.
- In a retrospective evaluation in 40 women with endometriosis before and 6 months after discontinuance of a 3-month medical therapy with hydrogesterone or danazol, the revised American Fertility Society score decreased or remained unchanged in 13 out of 14 patients. Red papular or vesicular lesions disappeared in three and appeared *de novo* in two. A changing pattern was also seen in other types of small peritoneal lesions.
38. Koninckx PR: The Growth and Development of Endometriosis. In *Growth and Differentiation in Reproductive Organs*. Edited by Genazzani AR, Petraglia F, Genazzani AD, D'Ambrò G: Rome, Italy: CIC Edizioni Internazionali; 1994:272-279.
39. Koninckx PR: Is Mild Endometriosis a Condition Occurring Intermittently in all Women? *Hum Reprod* 1993, (In press).

Gynecologic surgery and endoscopy

40. Vercellini P, Crosignani PG: Epidemiology of Endometriosis. In *The Current Status of Endometriosis*, Edited by Brotons LA, Donnez J. New York: Parthenon Publishing Group, 1993:111-130.
- A review of the incidence of endometriosis in "normal" women is given together with a discussion of risk factors, such as age, race, socioeconomic indicators, marital status, familial and genetic factors, smoking, age of menarche, menstrual patterns, parity, pregnancies, and contraceptives.
41. Evers JLIH: The Pregnancy Rate of the No-Treatment Group in Randomized Clinical Trials of Endometriosis Therapy. *Fertil Steril* 1989, 52:906-907.
42. Thomas RJ, Cooke ID: Successful Treatment of Asymptomatic Endometriosis: Does It Benefit Infertile Women? *BMJ* 1987, 294:1117-1119.
43. Hancy AE, Jenkins S, Weinberg JB: The Stimulus Responsible for the Peritoneal Fluid Inflammation Observed in Infertile Women with Endometriosis. *Fertil Steril* 1991, 56:408-415.
44. Koninckx PR, Rüttens L, Seppala M, Cornillie FJ: CA-125 and Placental Protein 14 Concentrations in Plasma and Peritoneal Fluid of Women with Deeply Infiltrating Pelvic Endometriosis. *Fertil Steril* 1992, 57:523-530.
- Plasma and peritoneal fluid concentrations of CA-125 and placental protein 14, assayed in 384 women with endometriosis, showed that peritoneal fluid concentrations were some 100 and 10 times higher than plasma concentrations for CA-125 and placental protein 14, respectively. The increased plasma concentrations of placental protein 14 and CA-125 in women with endometriosis correlated with the presence and volume of endometriosis and of deeply infiltrating endometriosis. The increased concentrations in peritoneal fluid correlated only with the pelvic area of subtle endometriotic lesions, suggesting that superficial pelvic endometriosis secretes mainly toward the peritoneal fluid; whereas, endometriomas and deeply infiltrating endometriosis secrete mainly toward the plasma.
45. Dmowski WP, Steele RW, Baker GF: Deficient Cellular Immunity in Endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981, 143:377-383.
46. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandepute M, Koninckx PR: Women with Endometriosis Show a Defect in Natural Killer Activity Resulting in a Decreased Cytotoxicity to Autologous Endometrium. *Fertil Steril* 1991, 56:45-51.
47. Koninckx PR, Braet F, Kennedy S, Barlow DH: Dioxin and Endometriosis. *Hum Reprod* 1994, (In press).
48. WHO: *Levels of PCBs, PCDDs, and PCDFs in Breast Milk: Results of WHO-Coordinated Interlaboratory Quality Control Studies and Analytical Field Studies*. WHO Environmental Health Series, 1989.
49. Koninckx PR, Martin DC: Deep Endometriosis: A Consequence of Infiltration or Retraction or Possibly Adenomyosis External? *Fertil Steril* 1992, 58:924-928.
- Deep endometriosis is suggested to contain three subgroups. Type I is conical shaped and suggested to be formed by infiltration. Type II is deeply located and covered by extensive adhesions and probably formed by retraction. Type III is a spherical nodule with its largest dimension under the peritoneum. Types I, II, and III are found in 4.1%, 0.8%, and 0.9% of women with infertility (n=759) and in 10.4%, 3.2%, and 3.2% of women with pelvic pain (n=374). Types I, II, and III are most frequently found in the revised American Fertility Society classes II, III to IV, and I, respectively.
50. National Center for Health Statistics: *Hysterectomies in the United States, 1965-84*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, Vital and Health Statistics. Data from the National Health Survey, 1987: Series 13, No. 92, DHHS Publ. (PHS) 88-175.
51. Gerhard I, Runnebaum B: Grenzen der Hormonsubstitution bei Schilddrüsenbelastung und Fertilitätsstörungen. *Zentralbl Gynäkol* 1992, 114:593-602.
52. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL: Endometriosis in Rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*) Following Chronic Exposure to 2,3,7,8-Tetrahydrodibenzop-dioxin. *Fund Appl Toxicol* 1993, 21:433-441.
- The incidence and severity of endometriosis was scored in rhesus monkeys exposed previously to dioxin. After a latency period of 6 years, the severity but not the presence of endometriosis correlated with the dose of dioxin exposure.
53. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Koninckx PR: The Decrease in Natural Killer Activity in Women with Endometriosis Correlates with the Presence of Deep Infiltrating Endometriosis and/or Endometriomas. (Submitted).
54. Koninckx PR, Deprest J, Janssens G, Oosterlynck D, Meuleman C: *Cumulative Pregnancy Rates Following CO₂-Laser Endoscopic Excision of Deeply Infiltrating Endometriosis*. Abstract from the 49th Annual Meeting of the American Fertility Society/39th Annual Meeting of the Canadian Fertility and Andrology Society, Montreal, Quebec, Canada; October 9-14, 1993.
55. Koninckx PR, Cornillie FJ: Infiltrating Endometriosis: Infiltration, Retraction or Adenomyosis External? In *Appearance of Endometriosis*, Edited by Martin D. London: Gower Medical Publishing, 1992:9.1-9.8.
- The laparoscopic appearance of deep endometriosis type I, II, and III are shown, together with pictures of CO₂ excision and of partially closed Allen and Masters syndromes.
56. Koninckx PR, Muyldermans M, Meuleman C, Cornillie FJ: CA 125 in the Management of Endometriosis. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1993, 49:109-113.
- Measurement of CA-125 in ovarian cyst fluid is the method of choice to differentiate a cystic corpus luteum from an ovarian endometriotic cyst. CA-125 can be used to diagnose deeply infiltrating endometriosis with a sensitivity of 36% and a specificity of 87%. These figures underestimate the clinical importance, since plasma CA-125 concentrations are mainly important for the diagnosis of deeply infiltrating endometriosis types II and III, which are clinically easily missed. Following surgical excision of endometriosis, CA-125 can be used to monitor the completeness of surgery.
57. Pittaway DE, Fayed JA: Serum CA 125 Antigen Levels Increase During Menses. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 156:75-76.
58. O'Shaunessy A, Check J II, Nowrozi K, Lurie D: CA 125 Levels Measured in Different Phases of the Menstrual Cycle in Screening for Endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 81:99-103.
- CA-125 levels were measured during menses and during the follicular and luteal phases in 100 women before diagnostic laparoscopy. In the women with endometriosis, there was a significant difference in the mean CA-125 levels drawn at menses and those drawn in the follicular phase, suggesting a screening test based on the ratio of CA-125 levels at menses to levels in the follicular phase. This test with a cut-off of 1.5 had a sensitivity of 62.5% and a specificity of 75.0%.
59. Deprest J, Marchal G, Koninckx PR: *MRI in the Diagnosis of Deeply Infiltrating Endometriosis*. Abstract from the 22nd Annual Meeting of the American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL), San Francisco, Marriott, CA; November 10-14, 1993.
60. Koninckx PR, Deprest J, Meuleman C, Martin D: The Method of Destruction of Endometriosis Makes a Difference. (Letter). *Fertil Steril* 1993, 60:202-203.
61. Redwine DB, Koninckx PR, D'Hooghe T, Oosterlynck D: Endometriosis: Will the Real Natural History Please Stand Up? *Fertil Steril* 1991, 56:590-591.
62. Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, Roviato G, Rebuffa C, Trespidi L: Conservative Surgical Treatment of Rectovaginal Septum Endometriosis. *J Gynecol Surg* 1992, 8:177-182.
63. Nezhat C, Nezhat F, Pezanginon E: Laparoscopic Treatment of Infiltrative Rectosigmoid Colon and Rectovaginal Septum Endometriosis by the Technique of Videolaparoscopy and the CO₂ Laser. *Br J Obstet Gynaecol* 1992, 99:664-667.

Treatment of deeply infiltrating endometriosis Koninckx and Martin

The results of endoscopic surgery in 174 women with pelvic endometriosis, and referred because of the failure of previous medical or surgical treatment, or both, are reviewed. Complications were nine bowel perforations and two ureteric stents. Moderate to complete pain relief was found in 162 women. Out of 61 women with infertility, 25 achieved pregnancy.

64. Martin DC: Laparoscopic and Vaginal Colpotomy for the Excision of Infiltrating Cul-de-sac Endometriosis. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1988, 33:806-808.

65. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Dinola G, Franchi D: Buserelin Acetate in the Treatment of Pelvic Pain Associated with Minimal and Mild Endometriosis: A Controlled Study. *Fertil Steril* 1993, 59:516-521.

In a prospective, randomized study of 35 infertile patients with pelvic pain, treatment with buserelin acetate (200 µg/day) for 6 months, or expectant management, were compared and followed up for 18 and 12 months. Buserelin acetate induced a significant improvement of pain symptoms that persisted in half of the patients even after withdrawal of the drug. However, symptoms associated with endometriosis showed a spontaneous remission in approximately one-fifth of the untreated patients.

66. Evers JH: The Second-Look Laparoscopy for Evaluation of the Result of Medical Treatment of Endometriosis Should not be Performed During Ovarian Suppression. *Fertil Steril* 1987, 47:502-504.

67. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA: A Quantitative Overview of Controlled Trials in Endometriosis-Associated Infertility. *Fertil Steril* 1993, 59:963-970.

Treatments of endometriosis-associated infertility, i.e. ovulation suppression, laparoscopic ablation, and conservative laparotomy, were reviewed. Twenty-five relevant randomized, controlled trials and cohort studies were identified. The common odds ratio from seven studies comparing ovulation suppression with placebo or no treatment was 0.85, suggesting no treatment benefit. The common odds ratio for pregnancy after ovulation suppression compared with danazol was also insignificant, 1.07. Although pooled data of laparoscopic surgery suggested a treatment benefit, significant heterogeneity between studies undermines this conclusion.

68. Shaw RW: Nafarelin in the Treatment of Pelvic Pain Caused by Endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162:574-576.

69. Waller KC, Shaw RW: Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues for the Treatment of Endometriosis: Long-Term Follow-Up. *Fertil Steril* 1993, 59:511-515.

The long-term recurrence rate of endometriosis after treatment with gonadotropin-releasing hormone analogs was evaluated in 130 patients with endometriosis. The cumulative recurrence rate for the fifth year after treatment ended was 53.4%. Patients with a higher disease stage at the outset were more likely to experience recurrence and experience it earlier than patients with minimal disease. Fifth-year recurrence rates were 36.9% for minimal disease and 74.4% for severe disease.

70. Shaw RW: Endometriosis: Current Evaluation of Management and Rationale for Medical Therapy. In *The Current Status of Endometriosis*. Edited by Brosens IA, Donnez J. New York: Parthenon Publishing; 1993:371-383.

71. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F, Clerckx E: Endometriosis: Rationale for Surgery. In *The Current Status of Endometriosis*. Edited by Brosens IA, Donnez J. New York: Parthenon Publishing; 1993:385-395.

72. Ripps BA, Martin DC: Focal Pelvic Tenderness, Pelvic Pain and Dysmenorrhea in Endometriosis. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1991, 36:470-472.

73. Ripps BA, Martin DC: Correlation of Focal Pelvic Tenderness with Implant Dimension and Stage of Endometriosis. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1992, 37:620-624.

Preoperative focal tenderness was correlated with the presence or absence of endometriosis and depth and volume of the endometrial implants. Focal tenderness has limited value in predicting the stage of endometriosis, but is strongly associated with the presence of disease in the cul-de-sac and uterosacral ligaments and with deeper and larger volumes of implants.

Philippe R. Koninckx, University Hospital Gasthuisberg, K.U. Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium.

Dan Martin, Reproductive Surgery PC, 910 Madison, Suite 805, Memphis, TN 38103, USA.

PERCHÉ L'ENDOMETRIOSIS ASSOCIATION DEVE AVERE UNA PRESENZA INTERNAZIONALE

Nel mondo l'endometriosi non si ferma davanti ai confini

Nota del direttore: gli autori dell' articolo sono Mary Lou Ballweg, Presidente/ Direttore esecutivo, Lone Hummelshøj, Rappresentante per l'Europa e Crystal Grothberg, Responsabile educazione/publicazioni

La prima riunione dell'Endometriosis Association si tenne nel 1980. Le otto donne presenti si fecero coraggio e si sostennero a vicenda nella loro difficile situazione e discussero delle frustrazioni e del dolore causati dalla malattia. Proprio perché allora di endometriosi si parlava assai poco persino negli ambienti medici le loro discussioni rappresentavano una piccola rivoluzione, e questo non solo per le otto donne intervenute, ma per le donne e le ragazze in tutto il mondo affette da endometriosi.

Fin dai primi anni l'Associazione ricevette lettere non solo dagli Stati Uniti, ma anche dall'estero, talvolta in lingue sconosciute sia ai collaboratori fissi che ai volontari. Sapendo che si trattava del racconto di un'altra storia dolorosa e di un'altra richiesta di aiuto, il piccolo gruppo di volontari aiutava come poteva, persino quando non era in grado di decifrare nemmeno una parola. Non siamo mai stati capaci di dare un rifiuto a persone in qualunque parte del mondo che avessero bisogno del nostro aiuto. Questo spirito ci ha spinte a trovare qualcuno che in qualche modo ci traducesse le lettere, ad aiutare le donne in altri paesi e a cominciare a crescere nelle diverse regioni del mondo. L'endometriosi ha continuato e continua a colpire donne e ragazze ovunque esse risiedano senza differenza di età, classe, razza o condizioni politiche vigenti nel paese di origine. Se l'endometriosi non conosce queste differenze, dovremmo ignorarle anche noi!

Anche se molta strada è stata percorsa dal 1980, il cammino è ancora lungo. Ci sono tuttora fattori che lavorano contro di noi (false convinzioni, tabù e la vergogna che circondano questa patologia, lo scarso riconoscimento della donna nella società in molte regioni del mondo e la violenza contro le donne) e che ci dicono che non abbiamo altra scelta che quella di lavorare insieme. Nessun individuo, nessuno Stato da solo può pensare di cambiare il mondo senza l'aiuto degli altri. Quello che è avvenuto nel 1980, quando otto donne hanno preso l'iniziativa, deve trovare una continuazione a livello internazionale tra le donne in tutto il mondo che soffrono di endometriosi.

La struttura a tre livelli che caratterizzava l'Associazione alla sua fondazione (educazione, sostegno, ricerca) continua ad essere la base del nostro impegno internazionale:

- Come *patrimonio educativo* la prospettiva e i punti di vista diversi che le altre culture offrono e potranno sviluppare sono per noi un elemento fondamentale per acquisire una conoscenza sempre più completa della malattia.
- Come *rete di sostegno* non possiamo non occuparci delle donne e delle ragazze, qualsiasi sia la loro origine, che stanno vivendo le stesse nostre sofferenze. Abbiamo una responsabilità nell'assicurare che esse non siano lasciate sole.
- Come *facilitatori della ricerca* dobbiamo continuare a cooperare con la rete già esistente di medici e scienziati per garantire che le informazioni fornite dai pazienti trovino ascolto nel fitto scambio di opinioni che un giorno porterà allo sviluppo di una cura che possa aiutare noi tutte.

Un mondo di ricerca

Le frontiere della ricerca e del trattamento dell'endometriosi si sono allargate al livello internazionale alla fine degli anni ottanta. Tutte le grandi società farmaceutiche e gli importanti produttori di attrezzature mediche operano a livello globale. Le società mediche interessate allo studio dell'endometriosi sono attive per lo più a livello internazionale. Abbiamo assistito per oltre un decennio a uno scambio intenso e continuo di pareri, di controversie e di consultazioni

sull'endometriosi tra una rete mondiale di eminenti medici e scienziati. Questo è stato un segnale positivo per le donne affette da questa malattia: se i ricercatori avranno la possibilità di avvalersi di una serie di risultati di ricerca conseguiti a livello internazionale giungeremo prima alle risposte che stiamo cercando.

Convegni e seminari internazionali consentono di evitare che un problema venga risolto in un paese senza che se ne sappia alcunché in altre regioni del mondo. Una prospettiva medica e di ricerca globale fa sì che si perda meno tempo per porre degli interrogativi e sperimentare soluzioni in situazioni che sono già state affrontate e risolte altrove. Questo consente alla ricerca di progredire più velocemente.

Le donne che soffrono di endometriosi hanno già tratto beneficio dalla formazione interculturale per quanto concerne le terapie. Ad esempio chirurghi francesi e tedeschi sono stati i primi a sviluppare le tecniche della laparoscopia in ambito operativo (per un'ironia della sorte nella stessa Francia queste tecniche non si sono affermate subito tra i chirurghi, forse perché non esisteva un gruppo di pazienti che ne promuovesse l'adozione). Questi pionieri hanno condiviso le informazioni con alcuni colleghi nordamericani intenzionati a introdurre la tecnica negli Stati Uniti. E' difficile valutare quanto tempo sarebbe trascorso prima che queste tecniche venissero introdotte in altri paesi in mancanza di questo scambio internazionale delle informazioni.

Durante i primi anni di adozione delle nuove tecniche da parte di alcuni chirurghi nordamericani questi ultimi si scontrarono con la netta opposizione di molti dei loro colleghi. Senza le informazioni sulle nuove tecniche e il sostegno congiunto da parte delle pazienti a favore di queste novità (azione che ci ha salvate da molti interventi impegnativi a addome aperto, da grandi cicatrici e notevoli sofferenze), questo nuovo metodo sarebbe caduto nell'oblio o la sua adozione sarebbe avvenuta in tempi più lenti. Lo scambio di informazioni oltre i confini nazionali e l'impegno da parte delle organizzazioni delle pazienti hanno contribuito a sviluppare meglio la nuova tecnologia e a renderla generalmente accessibile in tempi più brevi.

Infine, grazie alla presenza di una rete internazionale stiamo migliorando la nostra capacità di ottenere fondi per la ricerca. Il programma di ricerca da noi promosso direttamente alla Facoltà di medicina dell'Università Vanderbilt è un esempio tipico in questo senso: i risultati conseguiti vanno a beneficio di tutte le donne nel mondo e per questo donne di tutto il mondo contribuiscono alla campagna di raccolta dei fondi.

Mantenere viva l'attività di ricerca

Il gergo tecnico-scientifico utilizzato nei convegni medici fa spesso perdere la consapevolezza che dietro alle parole vi sono delle vere donne che soffrono di una vera malattia. Questa è la conseguenza naturale della formazione ricevuta dai ricercatori: alcuni di loro sembrano ritenere che il rispetto del principio dell'obiettività esiga da loro di lavorare in una sorta di atmosfera rarefatta, distante dalla realtà della malattia. D'altro canto, quando i ricercatori perdono la consapevolezza circa il significato del dolore e delle conseguenti difficoltà che il paziente incontra nella sua vita quotidiana è per loro più semplice far prevalere tra i loro obiettivi quelli dell'avanzamento nella carriera professionale. Come è evidente, guardando alla storia della ricerca su altre malattie, possono passare diversi decenni senza che si registrino progressi significativi.

RAPPRESENTANTI DELL'ASSOCIAZIONE ALL'ESTERO

La rappresentante europea dell'Associazione, Lone Hummelshej, si avvale della collaborazione di volontari che operano prevalentemente in Europa, ma anche in Medio Oriente, India e Africa. Lone, di nazionalità danese, risiede a Londra.

Eleuze Mendoca è la neoletta rappresentante dell'Associazione in America Latina e lavora con volontari prevalentemente in Smercia centrale e meridionale

e in Messico. Eleuze è brasiliana e abita a San Paolo. Speriamo di avere presto anche una rappresentante in Asia.

Le rappresentanti internazionali hanno il compito di creare gruppi di sostegno locali e di promuovere l'attività dell'Associazione. Per il coordinamento di tali misure possono avvalersi dell'esperienza dell'Associazione allo scopo di limitare ad un minimo le sovrapposizioni di misure e massimizzare i progressi. Esse rappresentano inoltre l'Associazione in occasione di incontri tra ginecologi e contribuiscono all'attività di raccolta fondi per i nostri programmi di ricerca, di educazione e di sostegno.

Pertanto è essenziale che la ricerca internazionale sia seguita da una organizzazione di pazienti forte. Non possiamo permettere che la donna affetta da endometriosi venga dimenticata. E' fondamentale mantenere una prospettiva mondiale in relazione a questa malattia per fare progredire la ricerca, visto che siamo noi donne a sperimentare direttamente sul nostro corpo i dolori, le frustrazioni e le difficoltà che questa malattia provoca a noi, le nostre figlie e alle nostre famiglie.

I gruppi piccoli e poco efficienti generalmente non trovano ascolto, mentre le grandi organizzazioni di donne che hanno il potere di cambiare le cose sono in grado di far sentire forte la loro voce. Potendo contare su gruppi sparsi in tutto il mondo possiamo stimolare e incoraggiare la ricerca. Dobbiamo essere unite per contribuire affinché culture e opinioni diverse trovino ascolto presso il mondo della ricerca in maniera da controbilanciare il potere modesto che le donne hanno in altri settori. E soprattutto dobbiamo fare in modo che questa patologia venga considerata come una cosa reale.

Nel 1998 l'Endometriosis Association in occasione del VI Congresso mondiale sull'endometriosi ha avuto l'opportunità assai rara di entrare in contatto con alcuni degli esperti più stimati a livello internazionale nella ricerca su questa patologia. Anche se l'Associazione aveva partecipato a questo e altri convegni nel passato, essa non era stata mai così attivamente coinvolta come l'anno scorso. Le nostre rappresentanti (donne affette da endo) provenienti da Giappone, Australia, Nuova Zelanda, Danimarca, Inghilterra, Brasile, Stati Uniti e Canada hanno collaborato attivamente alla presentazione di un *panel* internazionale per scienziati e medici provenienti da tutto il mondo e hanno partecipato a sessioni di dibattito con questi ultimi. Abbiamo inoltre avuto l'occasione di presentare i risultati di un'indagine sull'attività di ricerca condotta dalla nostra rappresentante statunitense.

Molti dei medici presenti hanno espresso la volontà di cooperare con noi nei rispettivi paesi, come spesso avviene in questo genere di convegni. Tuttavia, il VI Congresso si è spinto oltre, fondando la World Endometriosis Society. Quest'ultima sarà costituita dai massimi esperti, tra medici e scienziati, nel campo dell'endometriosi e, per la prima volta, sarà aperta anche ai pazienti. La World Endometriosis Society ha tra i suoi obiettivi lo scambio di informazioni sulla terapia e la diagnosi e la promozione della collaborazione con altre società mediche interessate alla patologia.

Auspichiamo che questa rete internazionale possa essere uno strumento efficace di comunicazione, e di circolazione continua e a livello internazionale, dei progressi più rilevanti conseguiti nella ricerca e nello studio della malattia. La nostra emozione è stata grande quando il professor Jacques Donnez, Presidente della World Endometriosis Society, ha scritto nel suo articolo introduttivo nella prima *newsletter* della Società: "I membri del *Board* hanno deciso di lavorare in stretta collaborazione con l'organizzazione che attualmente riunisce le donne affette da endometriosi, denominata *Endometriosis Society*." E' per noi motivo di soddisfazione sapere che grazie al nostro forte impegno e ai nostri interventi appassionati in occasione di diverse conferenze, i massimi esperti tra i medici impegnati sul fronte dell'endometriosi abbiano cominciato a comprendere l'importanza fondamentale del contributo delle pazienti ed ci abbiano offerto l'opportunità di lavorare insieme.

Contrastare le false convinzioni

Questo genere di conferenze ci offre l'opportunità di fugare l'emergere di un'immagine distorta della malattia, nella speranza di contrastarla prima che si diffonda all'interno di una cultura. Al IV Congresso mondiale sull'endometriosi, ad esempio, uno psicologo brasiliano ha sostenuto la tesi che l'endometriosi sarebbe la conseguenza del conflitto che la donna moderna vive in relazione al suo ruolo e al suo disagio rispetto al ciclo mestruale e alla maternità. Mary Lou Ballweg e Dian Mills, la famosa nutrizionista e consulente dell'Associazione, hanno confutato questa idea assurda fornendo dati e presentando fatti. Senza le organizzazioni delle pazienti nessuna delle due avrebbe avuto accesso al congresso né sarebbe stata in possesso delle credenziali per prendere la parola e presentare le sue obiezioni rispetto a queste idee.

Abbiamo altresì la possibilità di contrastare le false credenze che hanno già preso piede, come la convinzione, espressa da un medico messicano, che solo determinati tipi di personalità svilupperebbero la malattia. Sostenuta dalla credibilità e dal prestigio di cui gode l'Associazione Mary Lou è stata in grado di dimostrare l'infondatezza di questa vecchia credenza e ha potuto fornire un supplemento di informazioni via posta elettronica. Quando Mary Lou ha saputo che il medico in questione è il conduttore di un talk show seguito ogni settimana da oltre 12 milioni di spettatori, ha proposto che invitasse alla sua trasmissione anche la delegata messicana dell'Associazione. Il medico non solo ha seguito il suo suggerimento, ma ha anche spiegato perché si tratta di una falsa credenza (in cui egli stesso aveva creduto) e quali sono i motivi della sua infondatezza.

DOBBIAMO ESSERE INTERNAZIONALI

- Le frontiere della ricerca e della terapia dell'endometriosi nonché le imprese farmaceutiche e di produzione di strumenti chirurgici sono già internazionali. Per mantenere il passo con gli sviluppi e partecipare attivamente agli scambi in corso anche noi dobbiamo essere internazionali.
- La ricerca progredisce più rapidamente se esiste un coordinamento unico a livello globale: in questo caso gli scienziati in tutto il mondo possono costruire gli uni sul lavoro compiuto dagli altri.
- Lo scambio delle informazioni tra le diverse culture e l'attività dei movimenti delle pazienti contribuiscono a promuovere e ad accelerare lo sviluppo e la disponibilità delle tecnologie e delle cure innovative nonché a superare la resistenza al cambiamento. Lo scambio diretto tra di noi ci renderà meno dipendenti dalla disponibilità, o meno, dei medici e degli scienziati di tenerci informate sui nuovi sviluppi.
- La prospettiva delle pazienti di tutti i paesi è essenziale per mantenere il livello della ricerca, per far comprendere ai ricercatori la realtà della malattia e per sostenere i ricercatori nella loro concentrazione e motivazione. Avere l'esperienza di una persona affetta di endometriosi in famiglia è stata una molla molto forte per diversi tra gli esperti più bravi.
- I gruppi di pazienti attivi e ben organizzati hanno una visibilità e uno status che offre loro l'opportunità di contrastare le false convinzioni e credenze tuttora esistenti o che potrebbero emergere nei confronti della malattia in tutto il mondo.
- Unendo le forze possiamo contare su una maggiore efficienza e stabilità economica e siamo in grado di utilizzare meglio le risorse che sono comunque limitate.

- Una voce che si solleva forte in favore delle donne con endometriosi in tutto il mondo garantisce che riusciamo a farci sentire anche in regioni dove le donne hanno poco potere.
- E' cresciuta la nostra capacità di ottenere fondi per la ricerca e di incentivare la ricerca.
- L'eliminazione di agenti tossiche per l'ambiente che incidono sull'endometriosi è possibile solo a un livello globale.
- Nuovi gruppi possono essere lanciati e acquistare credibilità più velocemente, utilizzando le nostre pubblicazioni, i nostri servizi di sostegno, le nostre partnership e la nostra esperienza ventennale, e consentendo alle donne di essere aiutate prima.
- Le pubblicazioni, la reputazione dell'Associazione e il suo sostegno possono contribuire a superare atteggiamenti anacronistici nei confronti della patologia, presenti in alcuni paesi e permettono alle donne, persino nelle società dove la donna ha poco potere, di farsi ascoltare e di identificarsi con la causa della lotta contro la malattia. Spesso troviamo che è necessario distribuire le nostre pubblicazioni anni prima che i nostri portavoce si facciano avanti: in altri termini il nostro primo compito è preparare il terreno.
- Facendo parte di una rete internazionale forte possiamo aumentare il flusso delle informazioni sull'endometriosi nelle regioni dove altrimenti non potrebbero essere disponibili.
- Migliori terapie per tutte le donne e ragazze sono possibili se siamo in grado di distribuire in tutto il mondo materiale aggiornato per medici e scienziati e scambiarsi le esperienze avute con le cure.
- Facendo parte di un'organizzazione internazionale, tutti i gruppi possono partecipare alle conquiste ottenute. I risultati conseguiti da un gruppo possono spianare la strada all'attività di un altro. Anche se singoli gruppi possono attraversare tempi difficili (e ottenere l'aiuto dell'organizzazione nel suo complesso) l'organizzazione nel suo insieme rimane forte. Il progresso delle donne affette da endometriosi non vacilla per gli alti o bassi che interessano i singoli gruppi.
- La diversità delle culture crea nuove prospettive e strategie per affrontare la malattia e per curarla, anche attraverso cure alternative e soluzioni di diagnosi e terapia meno tecnologiche.
- Possiamo aiutare ancora molte altre persone- e molte altre persone possono dare un aiuto a noi!
- Trovano nutrimento e si sviluppano i legami di amicizia e di sostegno amichevole.

Costruire le nostre risorse

Il futuro economico dell'Associazione sarà più sicuro se essa diventerà sempre più un'associazione che opera a livello internazionale. E' certo che anche nel prossimo futuro le risorse destinate alla ricerca sull'endometriosi saranno limitate. Centinaia di gruppi singoli non potranno mai contare sulla stabilità economica e la massa critica necessaria per essere autonomi. Come qualsiasi altra attività o gruppo non avrebbero la dimensione economicamente conveniente e avrebbero difficoltà di sopravvivenza.

La collaborazione internazionale aumenta invece l'efficacia in termini di costi, sicché materiale come le nostre pubblicazioni, che sono frutto di un lungo lavoro, non vengono diffusi solo in un unico paese ma trovano modo di raggiungere una diffusione e utilizzazione più ampia, con il

conseguente aumento delle vendite. Per metter a punto materiale di informazione di elevata qualità è necessario contare su uno staff che assicuri continuità, far affidamento su relazioni interpersonali stabili e su una rete di esperti e di fonti. Un'informazione solida, come quella fornita dalle pubblicazioni e dal materiale audio e video dell'Associazione, contribuisce a un elevato livello di informazione delle donne nei diversi paesi assicurando loro un alto grado di sostegno e credibilità.

Eliminare le tossine dall'ambiente

Le ricerche condotte negli ultimi anni dall'Associazione, che dimostrano attraverso quali meccanismi le diossine e i PCB (policlorobifenili) potrebbero essere responsabili dell'insorgenza dell'endometriosi, hanno davvero fatto comprendere la necessità della collaborazione internazionale. Le sostanze tossiche, proprio come l'endometriosi, sono ormai diffuse in tutte le regioni del mondo perché vengono trasportate dall'aria e dall'acqua. Le sostanze chimiche pericolose sono contenute nei pesticidi, nelle emissioni degli impianti di incenerimento dei rifiuti e nei prodotti della carta artificialmente sbiancata. Sebbene molti Stati abbiano vietato tali sostanze, esse continuano ad essere utilizzate in altri.

IL FAMOSO OPUSCOLO GIALLO DELL'ASSOCIAZIONE E' DISPONIBILE IN 25 LINGUE

L'Endometriosis Association è orgogliosa di poter distribuire gli opuscoli gialli nelle seguenti lingue:

arabo	Hindi	polacco	Turco
cinese	Inglese	portoghese	
coreano	Italiano	russo	
croato	Lituano	spagnolo	<u>Quasi pronti</u>
danese	Malese	svedese	greco
francese	norvegese	taiwanese	arabo
giapponese	olandese	tedesco	ungherese

E' inoltre disponibile il seguente materiale informativo (per lingua):

<u>Facts & Figures</u>	<u>Pacchetto primo contatto</u>	<u>Opuscoli per le adolescenti</u>
danese	Francese	inglese
francese	inglese	lituano
inglese		
spagnolo	<u>Videocassetta</u>	
tedesco	spagnolo	

Inviando qualsiasi numero di opuscoli richiesto, nella lingue/lingue desiderate, a medici, ospedali, centri per le donne, fiere della salute, ecc. Vi preghiamo di aiutarci per fare arrivare alle donne, alle ragazze e alle loro famiglie le informazioni sulla patologia.

Oltre alle pubblicazioni menzionate i nostri gruppi nazionali producono proprio materiale nelle rispettive lingue. Se non sono disponibili informazioni nella lingua del vostro paese potete aiutarci a tradurle? Per ordinare opuscoli da distribuire telefonate, scrivete, mandate un fax o un messaggio di

posta elettronica alla nostra sede centrale (vedi ultima pagina per le informazioni su come contattarci).

Persino i paesi che vietano l'uso di determinate sostanze chimiche potrebbero importare prodotti alimentari contenenti pesticidi da paesi dove questi non sono vietati. Senza un bando internazionale di tali sostanze continueremo ad esservi esposti.

Imparare dall'esperienza

Proprio perché non vogliamo che i ricercatori impegnino troppo tempo in attività di ricerca già eseguite dai altri colleghi intendiamo evitare che i gruppi affiliati alla nostra Associazione debbano confrontarsi con questioni e problemi già risolti. L'Associazione esiste da vent'anni e ogni nuovo gruppo che nasce con il nostro aiuto può attingere al patrimonio di esperienze e di conoscenze.

L'Associazione ha sviluppato ad esempio dei modelli, un intero programma, che spiega come offrire sostegno potendo contare su risorse limitate. Un programma completo di sostegno, sperimentato e verificato nel corso degli anni, può essere facilmente adattato alle esigenze di ogni singolo gruppo. Tempo e denaro sono stati impegnati per il suo sviluppo. La possibilità di far ricorso a queste conoscenze può aiutare i gruppi di recente costituzione a risparmiare risorse e a evitare frustrazioni e, in realtà, di lanciare veramente la loro attività.

Nelle regioni del mondo dove l'associazione non è presente o dove la sua attività è limitata, l'atteggiamento dei medici e di altri gruppi rispetto all'endometriosi è spesso assai negativo. Dove prevalgono questi comportamenti è difficile per le donne rendersi visibili e identificarsi con la loro causa. L'Associazione è in grado di aggirare il problema sensibilizzando le opinioni con le nostre pubblicazioni basate su risultati scientifici e su fatti difficili da negare, facendo presente il nostro ruolo internazionale e le relazioni instaurate in tutto il mondo. Questo consente alle donne e all'organizzazione *in loco* di consolidare la propria posizione.

Sono le donne a guidare la lotta contro la malattia e sono loro le prime protagoniste nella guerra contro l'endometriosi. Tuttavia, in molte regioni del mondo le donne e le ragazze hanno troppo poco potere per far sentire la loro voce nella società. Ad esempio, due terzi delle persone analfabete nel mondo sono donne. Per conferire loro potere e per conferire forza alla nostra causa nel mondo dobbiamo stabilire contatti con donne e ragazze in tutto il mondo. Noi abbiamo bisogno di loro e loro hanno bisogno di noi. Insieme possiamo creare un valore aggiunto, possiamo e dobbiamo cambiare ciò che ci rende malate, gli atteggiamenti nei confronti della malattia e nei confronti della salute della donna. Lo possiamo fare solo insieme e a livello internazionale.

Partnership salde e positive con gruppi farmaceutici internazionali costituiscono un'altra delle risorse che l'Associazione ha costruito attraverso il suo impegno. Sviluppare questi e molti altri contatti ha richiesto tempo e lavoro. I neocostituiti gruppi in tutto il mondo possono evitare di percorrere le fasi più faticose di costruzione traendo vantaggio da questi rapporti già consolidati.

Grazie ad alcuni progetti, che hanno avuto particolare successo, promossi in collaborazione con i gruppi della nostra Associazione, le grandi società impegnate nella produzione di terapie contro l'endometriosi hanno capito che possono aiutare i gruppi di pazienti e allo stesso tempo trarre vantaggio da questa collaborazione. I finanziamenti dell'industria in favore di progetti speciali ci hanno consentito di raggiungere con le nostre informazioni le donne e le ragazze che altrimenti non avrebbero trovato un canale di comunicazione con la nostra Associazione. I fondi messi a disposizione contribuiscono anche a una maggiore sensibilizzazione rispetto alla malattia, un'azione che va a vantaggio di tutti. L'Associazione mantiene sempre la gestione del programma; non abbiamo mai permesso all'industria farmaceutica, ai medici o a chiunque altro di imporci le loro pubblicazioni. L'opera di sensibilizzazione va a vantaggio anche delle imprese perché con l'aumento delle diagnosi di endometriosi aumenta anche il numero delle donne che potrebbero utilizzare i loro prodotti. La parte preponderante dei fondi a disposizione dell'Associazione

proviene tuttavia dai contributi delle donne stesse e delle loro famiglie, in particolare dalle quote di iscrizione, dalla vendita delle pubblicazioni e dalle donazioni. Riteniamo sia molto importante che siano le donne colpite da endometriosi a sostenere finanziariamente e a "essere proprietarie" dell'Associazione. (Pertanto rinnovate le vostre adesioni!)

Per citare qualche esempio, un'impresa con sede negli Stati Uniti alcuni anni fa ha donato i fondi per due bellissimi opuscoli per l'allora costituendo gruppo svedese. All'inizio il gruppo poteva contare su pochi fondi e aveva urgente necessità di diffondere informazioni accurate e guadagnarsi visibilità come fonte di informazioni. Grazie a un'azione congiunta negli Stati Uniti Mary Lou ha convinto il product manager internazionale della stessa impresa (una donna con casi di endometriosi in famiglia) a finanziare un progetto che potrebbe essere molto utile per la crescita del nuovo gruppo. In un altro caso, dopo aver lavorato con l'Associazione, un gruppo farmaceutico internazionale ha istruito ognuna delle sue filiali nazionali a collaborare con i gruppi delle pazienti presenti nei rispettivi paesi. E' stata una decisione sorprendente, se si pensa che in molti paesi l'opinione delle pazienti non viene quasi considerata e, figuriamoci, se ascoltata!

Un esempio positivo

L'associazione giapponese per l'endometriosi (JEMA) è un esempio eccellente di come il sostegno e l'aiuto dell'associazione madre può essere di aiuto nella fase di avvio dell'attività, portando il gruppo velocemente a superare difficoltà che altrimenti richiederebbero diversi anni di tempo. L'endometriosi è molto diffusa in Giappone, ma nonostante l'elevato grado di sviluppo tecnologico presente nella società giapponese il ruolo della donna è sempre stato poco considerato. Il sistema sanitario è strutturato secondo rigidi principi gerarchici, non esiste una tradizione di tutela dei consumatori o di attivismo di gruppi organizzati di pazienti e sicuramente non è stato quasi mai messo in discussione il ruolo dei medici. Ci sono state tuttavia donne come Sumie Uno, fondatrice del Centro per la donna di Osaka, una delle prime cliniche per donne nel Giappone; Masumi Inui, l'attuale presidente di JEMA e il dott. Akira Miyake, che sarebbe diventato consulente dell'Associazione, a prendere per primi l'iniziativa.

L'ENDOMETRIOSI È UN PROBLEMA CHE RIGUARDA DONNE IN TUTTO IL MONDO: LA RETE INTERNAZIONALE DI AMICIZIA PER CORRISPONDENZA

L'endometriosi colpisce donne e ragazze di tutte le razze e di tutte le fasce sociali ovunque sulla terra. Tuttavia, l'atteggiamento nei confronti della malattia varia enormemente da paese a paese. In alcuni Stati esiste una maggiore consapevolezza della malattia e di conseguenza vi è anche una maggiore varietà nella scelta delle terapie. Alcune culture per loro natura sono più inclini a un approccio più spiccatamente medico-chirurgico, mentre altre tendono a preferire metodi alternativi. In alcuni paesi non c'è la possibilità di ricorrere alla chirurgia, in altri l'uso della medicina alternativa è inconsueto.

Pensate solo a quanto possiamo imparare le une dalle altre scambiandoci le nostre esperienze senza riguardo per i confini nazionali.

L'EA Association coglie l'occasione per annunciare ai propri iscritti l'esistenza della *International Penpal Network* che ti offre l'opportunità di corrispondere con donne di altri paesi, scambiare le tue esperienze e imparare dalle loro. Le iscritte hanno già partecipato un'altra volta con piena soddisfazione a una rete internazionale di corrispondenza. Esistono già molti contatti e-mail tra le diverse nazioni. Speriamo di rendere i vantaggi derivanti da tali contatti più ampiamente

accessibili per chi è collegata in Rete e anche per chi non ha accesso a Internet nonché più personali, come lo sono le comunicazioni più *d'antan* tra amiche di penna.

Quale migliore scusa, inoltre, per acquistare quella deliziosa carta da lettere e usare la tua bella penna per prenderti un momento e scrivere una lettera, proprio come si faceva una volta? Cosa c'è di più piacevole che trovare nella cassetta una lettera indirizzata proprio a te? In particolare se l'autrice della lettera è una persona che ha gli stessi tuoi problemi di endometriosi e che ha comprensione e simpatia per te, anche se vive in un altro paese e tu non l'hai mai incontrata.

Invia una lettera con il tuo nome, indirizzo storia clinica e altre informazioni rilevanti al Coordinatore internazionale *Pen Pal* dell'EA e ti metteremo in contatto con una donna della tua età residente in un altro paese. Un mondo di informazioni potrebbe aprirsi davanti a te.

Trova l'amica di penna ora (*International Penpal Network* è contattabile anche - a tua scelta - via e-mail, fax o telefono.

In questo caso l'Associazione giapponese per l'endometriosi è stata costituita in seguito a uno scambio epistolare tra Mary Lou e Sumie. Lavorando insieme hanno gettato le prime basi. Finalmente, dopo una lunga corrispondenza a distanza, il Centro per le donne di Osaka era pronto a lanciare l'Associazione in Giappone.

In una cultura non abituata alla partecipazione attiva dei pazienti è più facile dare la parola sull'argomento per la prima volta a una persona non direttamente coinvolta nella realtà locale ma comunque con un'esperienza in materia: Mary Lou si è recata in Giappone nell'estate del 1994 e con l'aiuto del dott. Miyake ha tenuto una conferenza pubblica. E' stata un'esperienza interessante scoprire come il dott. Miyake fosse in grado di parlare dell'importanza del coinvolgimento dei pazienti pur avendo egli stesso avuto raramente l'occasione di sperimentarlo in Giappone. La Conferenza è stata un successo e grazie alla traduzione di Sumie, Mary Lou è riuscita persino a raccontare la storia di *Joe with Endo!*¹ L'ilarità tra le donne dopo aver visto il fumetto era per Mary Lou il segno che stava facendo progressi, anche perché la comicità non viene percepita allo stesso modo nelle diverse culture. Joe nel frattempo è stato adottato anche in Giappone e parla il giapponese correntemente!

La JEMA ha conseguito risultati notevoli grazie a personalità forti come Sumie, Masumi e molti altri. Grazie agli scambi di lettere e alla collaborazione con Mary Lou, che li ha seguiti nella prima fase di presa di contatti presentandoli alle persone importanti per la loro attività, sono stati in grado di avere accesso a fondi stanziati da imprese farmaceutiche e hanno coinvolto medici di riconosciuta fama. L'associazione conta ormai 1400 iscritti, ha istituito quaranta gruppi e ha pubblicato tre opuscoli basati su dati raccolti seguendo il metodo utilizzato per il nostro questionario di registrazione. Molti gruppi dell'EA sono stati lanciati secondo lo stesso schema con l'aiuto di partnership globali costruite tramite l'Associazione.

La condivisione di informazioni importanti

¹ Nota esplicativa della traduttrice: "*Joe with Endo*" è un fumetto concepito da Mary Lou nel quale il protagonista maschile (Joe) sente dolori addominali, soffre di spossatezza, dolori lombari, diarrea e accusa dolori durante il rapporto sessuale - tutti sintomi tipici dell'endometriosi. Joe, al quale il medico consiglia di "rilassarsi" e la fidanzata chiede di "smetterla di lamentarsi continuamente", è la figura che "rappresenta" le numerose donne che hanno difficoltà a "veder riconosciuta" la loro condizione. Tratto da: Linn, Pittsburgh Post-Gazette, 3/13

L'attenzione verso la collaborazione internazionale ci ha permesso di creare una rete mondiale. Lavorando insieme possiamo intensificare il flusso delle informazioni che altrimenti non sarebbero reperibili in una determinate regione. Ad esempio, un medico tedesco si è rivolto recentemente all'EA Germania con una domanda sul farmaco danazol. Il gruppo tedesco, non essendo in grado di rispondere, lo ha indirizzato alla sede centrale negli Stati Uniti. Grazie alla nostra biblioteca che esiste da ormai 19 anni siamo stati in grado di rispondere rapidamente al quesito posto, un aiuto che né il medico né la paziente avrebbero avuto se la nostra non fosse un'organizzazione attiva a livello internazionale.

Un altro esempio è quello di un ricercatore svizzero che ha scritto a Mary Lou per avere informazioni sul ruolo della misurazione della temperatura basale nella diagnosi dell'endometriosi. (vedi Vol. 12, n. 5 della nostra Collezione di ricerche disponibile a \$ USA 4.25 e \$ CAN 6.25). Per reperire le informazioni richieste Mary Lou ha dovuto ricorrere a ricerche condotte in Egitto, Svezia e negli Stati Uniti. Anche in questo caso le informazioni non sarebbero state reperibili, se l'Associazione avesse avuto contatti solo in un paese.

La nostra attività consiste anche nel contribuire a diffondere una concezione moderna dell'endometriosi, ad esempio attraverso la distribuzione a medici in tutto il mondo di ben 20.000 copie della guida clinica all'endometriosi *Endometriosis: The Enigmatic Disease* di Stephen Carson. Abbiamo collaborato inoltre alla distribuzione, in diversi paesi, dell'opuscolo *Laparoscopic Appearance of Endometriosis*, di Dan Martin, uno dei consulenti dell'Associazione. Un chirurgo non può rimuovere una patologia che non è in grado di riconoscere. L'opuscolo del dott. Martin aiuta i medici a identificare le varie forme attraverso le quali si manifesta questa malattia, molte delle quali in passato non sono state riconosciute e così le donne si ritrovavano con l'endometriosi e il dolore persino dopo un intervento chirurgico. Dal momento che questo materiale di informazione è stato originariamente redatto e diffuso in America settentrionale, è ancor più importante che raggiunga tutti i continenti per garantire che tutte le donne e le ragazze abbiano accesso a terapie più efficaci. Per questo motivo l'Associazione chiede talvolta un contributo per il materiale dai medici che operano nei paesi più avanzati, mentre li distribuisce gratis ai medici delle regioni meno sviluppate.

I GRUPPI NAZIONALI DELL'EA: ASSISTENZA ALLE DONNE IN TUTTO IL MONDO

Nota del direttore: le condizioni culturali incidono profondamente sulla capacità dei gruppi di ottenere risultati nei propri paesi. A seconda dell'atteggiamento culturale potrebbe richiedere tre volte più tempo in un paese ciò che in un altro è facile ottenere. Per mancanza di spazio è stato possibile elencare solo alcuni dei risultati raggiunti. Il numero degli iscritti non è sempre disponibile. In tutti i casi il numero delle assistite, ahinoi, è molto superiore al numero delle iscritte. Tutti i nostri gruppi hanno ottenuto ottimizzato i risultati contando sulle proprie capacità organizzative.

ASIA

The Endometriosis Association of Hongkong fondata nel 1997

- Presentazione pubblica del gruppo in presenza della stampa
- Collaborazione con diversi mezzi di informazione (quotidiani, riviste, ecc.) a fini di proiezione verso l'esterno

Japan Endometriosis Society
fondata nel 1994

- 1400 iscritti; 40 gruppi di sostegno,
- pubblica newsletter bimensili,
- ha condotto e pubblicato uno studio su 703 donne affette da endometriosi,
- è stata presentata alla conferenza annuale della Società giapponese di endometriosi.

Singapore Endometriosis Association
fondata nel 1997

- ha pubblicato 4 *newsletter*,
- ha pubblicato un opuscolo di informazione sull'endometriosi,
- ha organizzato due forum pubblici
- è stata presente con un proprio *stand* al congresso annuale della Società internazionale di endoscopia ginecologica

EUROPA
Endometriose Foreningen, Danimarca
fondata nel 1997

- 180 iscritti; 10 gruppi di sostegno.
- ha pubblicato 8 *newsletter*; sito Internet
- spedizione di opuscoli per pazienti a tutti i ginecologi danesi
- è stato presente in tre congressi medici nazionali ed è stata presentata in un congresso;

Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V., Germania
fondata nel 1996

- 380 iscritti; 10 gruppi di sostegno
- ha costituito una piccola sede con due collaboratori a tempo determinato
- ha redatto un capitolo del libro sull'endometriosi

Endometrioseforeningen, Norvegia
fondata nel 1997

- 170 iscritti; 10 gruppi di sostegno
- ha pubblicato *newsletter*; sito Internet
- spedizione di opuscoli per pazienti a tutti i ginecologi norvegesi

Svenska Endometriosisföreningen, Svezia

fondata nel 1989

- distribuisce articoli e informazioni sull'endometriosi
- ha predisposto una linea telefonica dedicata di assistenza e consulenza per le donne

AMERICA LATINA E CARAIBI
Associação Brasileira de Endometriose
fondata nel 1993

- 1500 iscritti; 10 gruppi di sostegno
- ha lavorato con un'équipe di medici per la risposta ad alcuni quesiti
- ha aiutato per la traduzione in portoghese dell'opuscolo giallo
- ha fornito un contributo alla conferenza per il 15° anniversario dell'EA
- ha pubblicato il primo libro in portoghese sull'endometriosi

Asociación Mexicana de Endometriosis
fondata nel 1989 – riattivata nel 1997

- traduzione di "You're not Alone" (prodotto poi dalla sede centrale) e compilazione del primo questionario EA per la banca dati
- partecipazione alla Conferenza messicana sull'endometriosi *I Congreso Panamericano de Endometriosis*
- ha raggiunto un pubblico di oltre 12 milioni di persone partecipando a un popolare show radiofonico

AFRICA
South African Endometriosis Association
fondata nel 1996

- 60 iscritti
- ha distribuito 8 *newsletter*
- ha organizzato 8 sessioni di formazione in materia di counselling per i propri volontari

GRUPPI EMERGENTI

Algeria, Argentina, Bahamas, Barbados, Belgio, Belize, Columbia, Filippine, India, Italia, Malaysia, Puerto Rico, Russia

Il nostro bilancio generale, costituito da ciò che riusciamo a raccogliere grazie alle donazioni, copre le spese sostenute per le traduzioni, il materiale stampato, il trasporto e la distribuzione delle pubblicazioni in tutto il mondo nonché le spese di viaggio e i corrispettivi per le nostre rappresentanti in Europa, Lone Hummelshøj, e in America Latina, Eleuze Mendonça. Speriamo di avere in futuro un rappresentante in Asia e di poter creare un piccolo fondo per i prestiti in modo da

poter aiutare i nostri gruppi in momenti di ristrettezze finanziarie ed avere una riserva che ci permetterà di cogliere grandi opportunità che si potrebbero presentare. Talvolta riusciamo ad ottenere i fondi per i nostri gruppi direttamente, una prassi che vorremmo si diffondesse sempre di più.

I vantaggi della nostra attività internazionale possono essere rilevanti tanto nei paesi tecnologicamente avanzati quanto nei paesi meno sviluppati. Questi ultimi tendono a favorire cure e metodi di diagnosi dell'endometriosi meno costosi e tecnicamente meno sofisticati. Le donne in tutto il mondo possono ricavare un beneficio da un'evoluzione di questo tipo. Inoltre grazie alla nostra presenza su scala internazionale possiamo assicurare che chiunque abbia accesso ad eventuali progressi derivanti da questi contributi.

Il sostegno reciproco

Fin dalla sua istituzione l'Associazione ha posto un particolare accento sull'attività di sostegno nella speranza di portare a tutte le donne che soffrono di endometriosi il messaggio che non sono sole con la loro malattia ovunque esse siano e a prescindere dalla loro condizione personale. Nessuna donna affetta da endometriosi può volgere le spalle a chi come lei conosce le sofferenze, il dolore e lo stress emotivo che questa malattia comporta. Con la nostra presenza internazionale non solo aumenta la nostra capacità ad aiutare le donne e le ragazze ma cresce anche la nostra rete di sostegno.

Le mestruazioni sono un argomento tabù in molte culture, nelle quali è molto difficile per le donne e le ragazze trovare un aiuto. La stigmatizzazione sociale dell'endometriosi e dei processi biologici fondamentali che avvengono nel corpo della donna è un fenomeno presente in tutto il mondo ed è un retaggio antichissimo di migliaia di anni presente in quasi tutte le culture. La nostra attività internazionale ci facilita il compito di superare queste barriere. Le donne che hanno contribuito a cambiare le cose nel proprio paese possono sostenere le azioni promosse dalle donne in altre parti del mondo, proprio come la conquista del diritto di voto femminile in alcuni Stati ha facilitato l'azione delle donne in altri. Conferenze internazionali e lo scambio di visite tra culture diverse sono la migliore dimostrazione che i tabù e le differenze culturali vengono superati per lasciare il posto all'esperienza di affrontare l'endometriosi insieme.

Spesso una nuova terapia viene autorizzata prima in un paese piuttosto che in un altro. Potendo contare su iscritti e gruppi in tutto il mondo l'Associazione è in grado di conoscere queste nuove cure, discutere dell'esperienza avuta dai pazienti che l'hanno provata o dare indicazioni su come affrontare eventuali effetti secondari prima ancora che la terapia è disponibile a livello nazionale. Inoltre le donne affette da endometriosi sanno fornire informazioni più autentiche su una terapia di coloro che sono preposti alla sua promozione o anche il medico che è comunque un filtro. E' rassicurante sapere che quando sembra che abbiamo esaurito tutte le opzioni possibili senza ottenere un risultato esiste sempre una rete di sostegno internazionale che apre nuove prospettive e ci infonde nuova speranza!

Siamo da sempre ambasciatrici nella lotta contro l'endometriosi, convinte che presto arriverà il giorno in cui tutte le donne che nel mondo soffrono di questa malattia staranno fianco a fianco aiutandosi a vicenda nell'affrontare la loro condizione. Proprio questo succede sempre più frequentemente negli ultimi anni. E che immensa gioia vedere questo sogno realizzarsi.

Con la creazione, negli ultimi anni, del sito Internet dell'Associazione la nostra capacità di comunicare a livello internazionale è notevolmente aumentata. Grazie a strumenti quali la posta elettronica e le *chat room*, offrire sostegno da donna a donna è possibile ormai in tempo reale superando le distanze tra le città e superando anche gli oceani. Attraverso i numerosi incontri e le discussioni con donne in tutto il mondo abbiamo cominciato a scoprire quanto forti siano i nostri legami. Condividere la storia personale spesso fa nascere una nuova amicizia. Durante i nostri incontri in tutto il mondo abbiamo vissuto esperienze di condivisione che spesso sono finiti in lacrime, abbracci e sentimenti di gioia per aver scoperto che ci sono altri che capiscono, e capire è il

primo passo per aiutarsi e per cambiare. Dallo scambio sulle nostre esperienze nasce un legame unico che crea amicizie e sostegno reciproco. Malgrado la malattia sia percepita come un grave handicap queste amicizie internazionali sono viste come un' "effetto" secondario assai piacevole. E' questo aspetto della malattia che ha indotto Eleuze Mendoca, la nostra rappresentante in Brasile, a dichiarare: "Mi piace la mia endometriosi!"

Con la nostra progressiva presenza internazionale si sta sviluppando un equilibrio particolare: proprio come nessun singolo può essere forte in tutti i momenti della sua vita, anche la forza dei gruppi varia nel tempo. Se sono inseriti in una rete internazionale i forti possono aiutare i deboli e anche se i diversi gruppi assumeranno ruoli diversi nel corso del tempo, l'organizzazione nel suo insieme continuerà sempre ad essere forte.

Per quanto riguarda l'endometriosi possiamo affermare che il mondo per questa patologia non conosce confini. E in considerazione del lavoro ingente che ci attende, delle milioni di pazienti colpite, dell'attività di ricerca, di informazione e di sostegno necessaria abbiamo bisogno di ogni singola persona che possa collaborare con noi. Il sostegno reciproco che ci diamo è impagabile! Rendersi conto di questo è forse il passo più importante per venire a patti con la malattia. Uniamo le nostre forze. Più numerose siamo più forti saremo!

Endometriosis Association
International Headquarters
585 North 76th Place, Milwaukee WI 53223 USA
Telefono: 414-355-2200/Fax: 414-355-6065
E-Mail: endo@EndometriosisAssn.org
Sito Web: www.EndometriosisAssn.org

Il costo dell'endometriosi

di Lone Hummelshøj

Prevalenza dell'endometriosi

Dallo studio prospettico di coorte condotto su donne nate nel 1946 dal *Medical Research Council* del Regno Unito emerge che l'endometriosi è diagnosticata soltanto nel 6% dei casi (n=1200).

Tuttavia, se consideriamo l'intervallo medio di 8 anni dall'insorgenza della patologia alla diagnosi (EAPPG, 2005) e la mancanza di un metodo diagnostico non invasivo, è impossibile stimare quante donne sono realmente affette dalla patologia e quante sono sintomatiche (oltre alla percentuale del 6% già nota).

Il costo dell'endometriosi

Anche se, da tempo, esiste un consenso sul fatto che l'endometriosi può essere una patologia invalidante e influire sulla qualità della vita, sull'attività lavorativa e su tutti gli aspetti dell'interazione sociale (Walker and Shaw, 1995), l'attribuzione di un costo individuale e sociale a questa patologia è molto più difficile.

Di conseguenza, oltre ad esaminare tutte le procedure diagnostiche e chirurgiche, i trattamenti farmacologici e l'intervento degli operatori sanitari – fattori che entrano in gioco quando una donna presenta sintomi indicativi di endometriosi e/o è trattata per tali sintomi (vedi Figura 1) – abbiamo esaminato anche l'impatto dei trattamenti non mirati e/o di una gestione inadeguata della malattia sulla vita e sulla capacità lavorativa delle pazienti.

Inoltre, non dobbiamo sottovalutare i costi. Da uno studio condotto nel 2005 dall'*Endometriosis All Party Parliamentary Group* del Regno Unito sul dolore e sulla qualità della vita emerge che il 78% delle donne affette da endometriosi sintomatica (n=7025) perde una media di 5,3 giornate lavorative al mese. Il costo potenziale delle giornate lavorative perse è di 30 miliardi di Euro nella sola Europa (EAPPG, 2005)^{*}. Negli USA, i costi

^{*} Il calcolo è stato effettuato come segue: la popolazione femminile europea è costituita da 233.246.276 donne (UE, 2003). Il 6% di donne con diagnosi di endometriosi corrisponde a 14 milioni di donne europee sintomatiche. Se il 78% di queste perde 5 giornate lavorative al mese, a un costo medio stimato di €100/giorno, il costo delle giornate lavorative perse ammonta a 60 miliardi di Euro l'anno. Tuttavia, visto che non tutte le donne sintomatiche perdono un numero così elevato di giornate di lavoro ogni anno, abbiamo dimezzato prudenzialmente questi costi stimandoli a circa 30 miliardi di Euro l'anno (anche se, ovviamente, sono ancora escluse tutte le donne sintomatiche ma per le quali non è stata formulata una diagnosi di endometriosi e che, realisticamente, porterebbero la prevalenza più vicina al 10% che al 6%).

indiretti dei giorni di assenza dal lavoro a causa del dolore pelvico cronico (attribuibili per l' 87% all'endometriosi) sono stimati a 555,3 milioni di dollari USA l'anno (Mathias et al,1996).

Tuttavia, non sono stati ancora considerati i costi dei farmaci, delle procedure chirurgiche, dei trattamenti per l'infertilità, ecc. evidenziati nella Figura 3, che nel caso del dolore pelvico cronico sono stimati, per il solo Regno Unito, a 158 milioni di Sterline l'anno, con costi indiretti di 24 milioni di Sterline (Stones RW and Selfe S, 2000), Inoltre, in uno studio condotto da un ospedale del Regno Unito su una serie di donne riferite all'ospedale per la presenza di dolore pelvico cronico, l'endometriosi è stata identificata come fattore di rischio per il fallimento del follow-up (Selfe et al, 1998).

Trattamenti farmacologici	Procedure DIAGNOSTICHE	Procedure CHIRURGICHE	Operatori SANITARI	VARIE
Antidolorifici	Ecografia	Laparoscopia	Medico di base	Fertilizzazione in vitro (IVF)
Contraccettivi orali	Ecografia interna	Laparotomia	Ginecologo	Visita in pronto soccorso
Analoghi del GnRH	RMN	Isteroscopia	Infermiere/a	Ricovero ospedaliero
Progestinici	Esami del sangue	Isterectomia	Urologo	Terapie complementari
Spirale con levonorgestrel (Mirena)	Tamponi	Ablazione endometriale	Gastroenterologo	Amministrazione
Danazolo	Clistere di bario	Costi di sala operatoria	Anestesista	Perdita di reddito
Terapia ormonale sostitutiva/terapia add-back con sistemi transdermici	Sigmoidoscopia	Ricovero	Radiologo	
Antibiotici	Endoscopia		Personale di sala operatoria	
Antidepressivi	Scintigrafia ossea		Ematologo	
	Radiografia		Consulente	
			Fisioterapista	
			Psichiatra	
QUANTI DI OGNUNO DI QUESTI?				

Figura 1

Hummelshøj e Music, 2005

Le laparoscopie diagnostiche sono eseguite nella quasi totalità dei casi per studiare le cause del dolore pelvico e della subfertilità, nei quali è implicata spesso l'endometriosi, con un costo presunto di oltre 46 milioni di Sterline l'anno nel solo Regno Unito (Pearson and Pickersgill, 2004). Se consideriamo che non tutte le laparoscopie sono accurate, che non sappiamo quante sono le diagnosi mancate di endometriosi nel momento o nel caso in cui la patologia si presenta in modo atipico e che molti chirurghi non *trattano* la patologia in concomitanza con la procedura diagnostica perché non sono dotati delle risorse o delle professionalità adeguate, i costi risultano ancora più elevati.

Se, in aggiunta, la diagnosi è formulata con ritardo e, di conseguenza, una donna ha consultato numerosi medici e/o si è sottoposta a una serie di trattamenti non mirati perché non è stata trattata da un'équipe di specialisti, è inevitabile che i costi aumenteranno ulteriormente sia per il sistema sanitario sia per la paziente, in termini di: (a) costo dei farmaci e (b) impossibilità di lavorare perché la sintomatologia non è adeguatamente controllata. I dati dell' EAPPG citati indicano che, prima della diagnosi, le donne affette da endometriosi avevano consultato in media 5 medici e che nel 65% dei casi, inizialmente, era stata diagnosticata per errore una patologia diversa, con un ritardo medio di 8 anni tra l'insorgenza della sintomatologia e la formulazione della diagnosi.

Azioni per ridurre i costi

Pertanto, un riferimento precoce della paziente a un centro/un istituto specializzato per la diagnosi e la gestione dell' endometriosi avrà inevitabilmente un profondo impatto sulla riduzione dei costi dell'assistenza sanitaria:

- ridurrà l'intervallo di tempo tra l'insorgenza della patologia e la diagnosi e il tempo sprecato per consultare diversi medici;
- quindi, ridurrà il tempo intercorso tra l'insorgenza della patologia e il ricorso a un'assistenza specialistica;
- quindi, ridurrà costosi trattamenti non mirati;
- quindi, ridurrà i costosi trattamenti dell'infertilità, se sarà possibile controllare la patologia prima della compromissione della fertilità.

Questi costi giustificherebbero di per sé un'assistenza centralizzata, ma una gestione precoce ed efficace dei sintomi dell'endometriosi potrebbe ridurre significativamente anche le giornate di assenza dalla scuola e/o dal lavoro a causa della malattia e migliorare la qualità della vita delle donne affette da endometriosi (e dei loro familiari).

Le ulteriori azioni necessarie comprendono il finanziamento di:

- strumenti diagnostici non invasivi
- campagne di sensibilizzazione rivolte alle donne e ai medici di base/di prima linea
- ricerca di base sulla causa e sulla prevenzione della malattia.

Riferimenti bibliografici

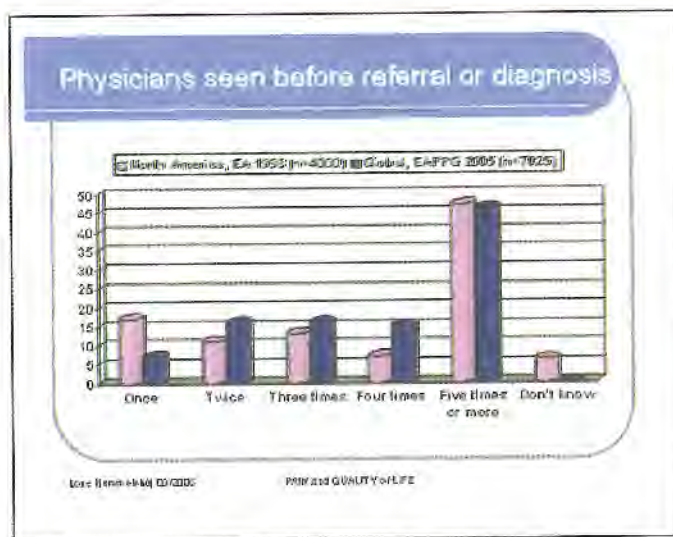
Endometriosis All Party Parliamentary Group (EAPPG) Pain and Quality of Life Survey, 2005.

Ancora otto anni per la diagnosi dell'endometriosi – le opzioni terapeutiche continuano ad essere in gran parte inefficaci

MAASTRICHT, 15 SETTEMBRE 2005: Ai partecipanti al IX Congresso internazionale sull'endometriosi sono state fornite informazioni più dettagliate sulla sfida posta dall'endometriosi a milioni di donne che, in tutto il mondo, sono costrette a convivere con questa patologia cronica.

Oggi, nel corso di un workshop sul dolore e sulla qualità della vita, Lone Hummelshøj, una delle fondatrici della Società danese dell'endometriosi ha comunicato i risultati di uno studio internazionale che ha coinvolto 7.025 donne affette da endometriosi [1].

Lo studio, commissionato dall'*Endometriosis All Party Parliamentary Group* del Regno Unito dimostra chiaramente che è necessario fare molto di più per affrontare gli effetti di una patologia che può compromettere i rapporti interpersonali, distruggere la vita professionale, contribuire all'infertilità e avere un impatto inestimabile sulla qualità della vita.



[Figura: Numero di medici consultati prima del riferimento a una struttura specialistica o della diagnosi : Una volta. Due volte. Tre volte. Quattro volte, Cinque volte o più. Non so]

Il tempo medio intercorso tra la diagnosi e la prima consultazione del medico di base a causa della sintomatologia era sorprendentemente lungo - otto anni.

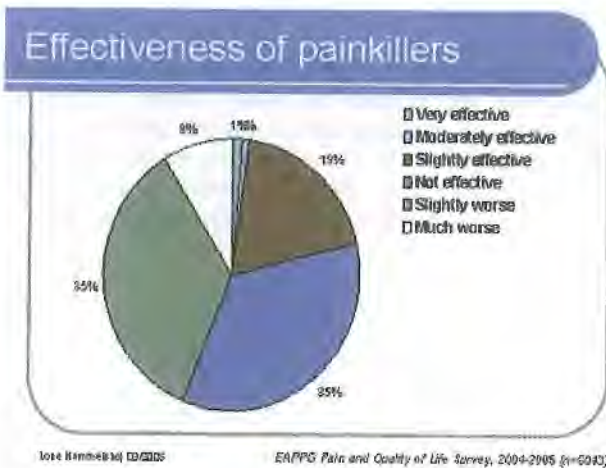
Inoltre, la preoccupante mancanza di sensibilizzazione a questa patologia provocava un ulteriore ritardo di tre anni nella prima consultazione di un medico da parte delle donne sintomatiche. Il ritardo complessivo della diagnosi era quindi di 11 anni – durante i quali il 50% delle donne aveva consultato cinque medici o più per ottenere una diagnosi.

Meno del 50% delle donne riteneva di essere stata presa sul serio quando aveva consultato per la prima volta il medico di base riferendo i sintomi.

Prima della formulazione della diagnosi corretta, nel 65% dei casi era stata diagnosticata una patologia diversa.

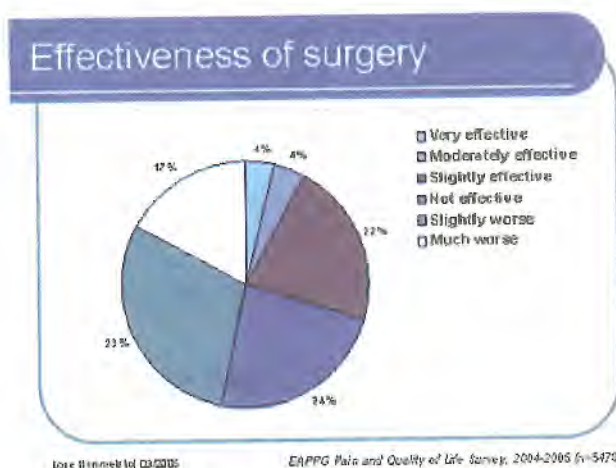
I risultati di questo studio sono sovrapponibili a quelli presentati dalla *Endometriosis Association* nel 1998, dopo uno studio analogo condotto tra 4.000 delle sue associate del Nord America [2]. Speravamo che, negli ultimi sette anni, i tempi per la formulazione della diagnosi fossero divenuti più brevi e che fossero migliorati anche il supporto e l'aiuto per le donne che soffrono. Evidentemente non è così.

I livelli disomogenei di trattamento indicano che, in media, solo un terzo delle intervistate considerava efficace la terapia e meno del 50% riteneva che l'endometriosi fosse sotto controllo.



[Figura. Efficacia degli antidolorifici: Molto efficaci. Moderatamente efficaci. Leggermente efficaci. Non efficaci. Lieve peggioramento. Forte peggioramento]

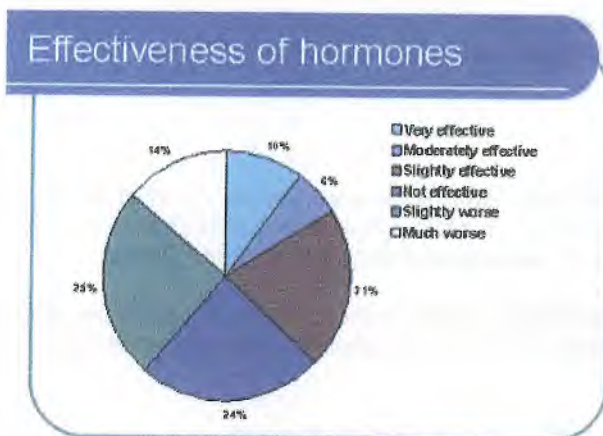
ANTIDOLORIFICI: un certo grado di efficacia è stato riferito unicamente dal 21% di 6043 donne che hanno provato questa terapia, con risultati variabili in funzione del tipo di antidolorifico assunto.



[Figura. **Efficacia della chirurgia** : Molto efficace. Moderatamente efficace. Leggermente efficace. Non efficace. Lieve peggioramento. Forte peggioramento]

CHIRURGIA: un certo grado di efficacia è stato riferito dal 30% di 5478 donne sottoposte a questo trattamento.

Tuttavia, due relazioni presentate nel corso del workshop sul dolore e sulla qualità della vita suggeriscono che quando le donne erano trattate da chirurghi specializzati in questo tipo di trattamento, i risultati erano molto più favorevoli e fino all'80% delle pazienti riferiva un miglioramento del dolore, dell'attività sessuale e della qualità della vita [3] mentre la percentuale complessiva di gravidanze era del 31%-70% da 1 a 4 anni dopo l'escissione laparoscopica dell'endometriosi [4].



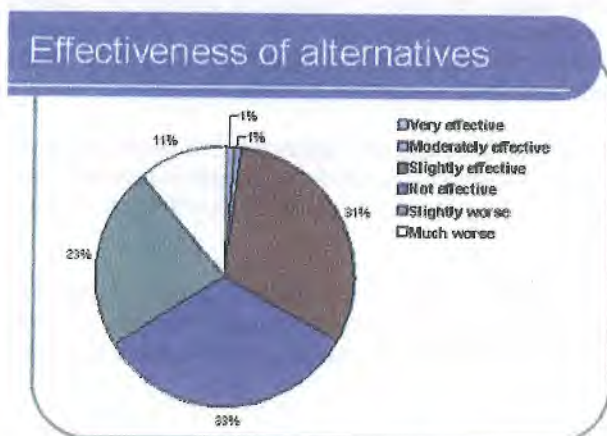
Lois Hennekke MD/MS

EAPPG Pain and Quality of Life Survey, 2004-2005 (n=5669)

[Figura. **Efficacia degli ormoni**: Molto efficaci. Moderatamente efficaci. Leggermente efficaci. Non efficaci. Lieve peggioramento. Forte peggioramento]

ORMONI: presentavano un certo grado di efficacia nel 37% di 5669 donne sottoposte a questa terapia.

Tuttavia, il grado di efficacia variava in funzione del tipo di ormone assunto e, alcuni tipi di progestinici risultavano essere i farmaci più efficaci e meglio tollerati.



Lois Hennekke MD/MS

EAPPG Pain and Quality of Life Survey, 2004-2005 (n=2716)

[Figura. **Efficacia delle alternative** : Molto efficaci. Moderatamente efficaci. Leggermente efficaci. Non efficaci. Lieve peggioramento. Forte peggioramento]

TERAPIE COMPLEMENTARI: sono state sperimentate da 2716 donne del campione e hanno avuto una qualche efficacia nel 33% delle intervistate senza notevoli variazioni in funzione del tipo di terapia sperimentata.

Gran parte dei trattamenti sono risultati inefficaci e, per molte donne affette da endometriosi, il dolore è divenuto un aspetto della vita quotidiana. Lo studio ha mostrato che:

- 85% delle donne soffriva di mestruazioni dolorose
- 63% riferiva dolore durante i rapporti sessuali
- 58% riferiva dolore durante l'ovulazione

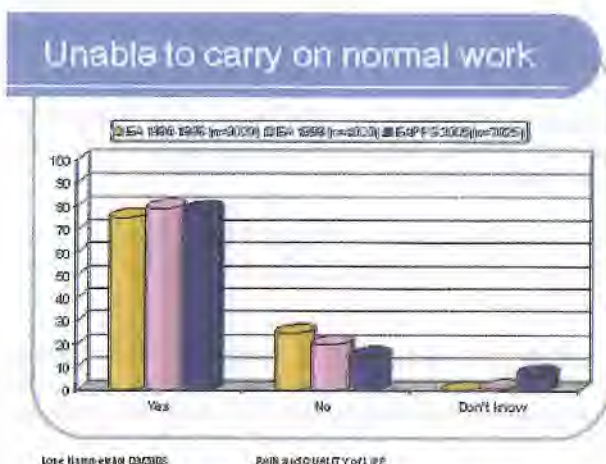
Il 25% riferiva la presenza di dolore durante l'intero ciclo mensile e nel 72% dei casi l'endometriosi aveva interferito con i rapporti interpersonali provocando il fallimento del matrimonio (10%) e difficoltà nella cura dei figli (11%).

E' preoccupante, e vale la pena essere ricordato, che circa il 90% delle ragazze di età inferiore a 19 anni era assente da scuola per una media di 5 o più giorni al mese a causa dell' endometriosi.

Il confronto dei risultati di questo studio con i dati di uno studio dei primi anni Ottanta (n=3020) e di uno studio del 1998 (n=4000) ha confermato quanto dimostrato dagli studi indipendenti degli ultimi 25 anni: in un qualche momento della vita, i sintomi dell'endometriosi impediscono al 74 % - 79% delle donne affette da endometriosi di svolgere il normale lavoro.

Nello studio del 2005, le donne costrette ad assentarsi dal lavoro a causa dell'endometriosi perdevano ogni anno una media di 54 giorni lavorativi con implicazioni finanziarie ovvie - ma non ancora del tutto quantificate - per la società e per le pazienti.

Nel 36% dei casi (n=2518) l'attività lavorativa risentiva di questa situazione . Di queste 2518 donne, il 41% aveva lasciato, o perduto, il lavoro a causa della malattia, il 37% aveva ridotto l'orario lavorativo e il 23% aveva cambiato lavoro.



[Figura: Impossibilità di eseguire il normale lavoro: Sì No Non so]

In conclusione, Lone Hummelshøj ha affermato: "L'endometriosi resta una malattia ancora ampiamente circondata da tabù e da false credenze. I dati evidenziano alcuni aspetti che hanno un impatto significativo sulla qualità della vita della paziente e che devono essere affrontati. A tale scopo, la stretta cooperazione tra medici e pazienti è essenziale per l'erogazione dell'assistenza specialistica così importante per le donne colpite dalla malattia. Dobbiamo aiutarle a parlare apertamente delle loro esigenze personali e dobbiamo guardare al di là della tradizionale équipe di trattamento, ove ciò sia necessario per raggiungere i nostri obiettivi. Il tema di questo congresso – il paziente come partner - ha discusso a fondo questa esigenza".

John McDonnell, deputato del collegio Hayes e Harlington e Segretario dell' *Endometriosis All Party Parliamentary Group*, ha affermato: "I risultati sono stati estremamente sconcertanti e deludenti. E' ovviamente inaccettabile che le donne affette da endometriosi soffrano ancora in silenzio e attendano così a lungo di essere inviate a un centro specialistico e di ottenere una diagnosi. Sono forse milioni le donne colpite da un dolore, da un malessere e da un isolamento inutili."

Per ulteriori informazioni, si prega di contattare Lone Hummelshøj

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Allo studio condotto dall' *Endometriosis All Party Parliamentary Group* del Regno Unito hanno partecipato 7.025 donne di 52 paesi, che hanno risposto a un questionario inviato su supporto cartaceo o via Internet tra il luglio 2004

e il giugno 2005. Lo studio è ancora in corso e i dati sono continuamente rivisti per il regolare aggiornamento.

In complesso, l'età media delle partecipanti era 32 anni ed era simile in tutti i paesi/le regioni. Non sono stati rilevate differenze statisticamente significative dei risultati in base all'appartenenza etnica.

Quasi la metà delle risposte (49%) è stata inviata dal Regno Unito, 18% dal Nord America, 12% dai paesi del Nord Europa, 17% da altri paesi europei e 4% da altri paesi del resto del mondo.

2. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17:2715-2724.

3. Abbott J, Hawe J Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil. Steril* 2004; 82(4): 878-84

4. Meuleman CLC, Beks N, D'Hoore A, et al. High pregnancy rate, quality of life/sexuality, and low recurrence rate after multidisciplinary radical laparoscopic resection of deep and colorectal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol* 2005;123(S1): S9.

RINGRAZIAMENTI

I ricercatori del TNS Social Research hanno presentato le loro conclusioni e hanno generosamente dedicato parte del proprio tempo all'analisi dei risultati dello studio senza percepire alcun compenso, sottoponendo i risultati finali all'*Endometriosis All Party Parliamentary Group*.

Schering AG ha fornito un finanziamento non vincolato per la preparazione di un rapporto contenente i risultati dello studio.

Linea guida della Società europea di riproduzione umana e embriologia (ESHRE) per la diagnosi e per il trattamento dell'endometriosi

Scopo della presente linea-guida è fornire ai medici informazioni aggiornate sulla diagnosi e sul trattamento dell'endometriosi in base alle più recenti evidenze scientifiche.

Obiettivo

Mettere a punto raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento dell'endometriosi e dei sintomi associati.

Attuazione

E' stato istituito un gruppo di lavoro costituito da ginecologi ed esperti europei della medicina basata sulle evidenze e da rappresentanti dei gruppi di auto-aiuto delle donne affette da endometriosi.

Dopo una rassegna delle attuali linee-guida basate sulle evidenze e dopo le revisioni sistematiche, il panel di esperti si è riunito in tre occasioni diverse per un'intera giornata allo scopo di mettere a punto e perfezionare la linea-guida. Per quanto possibile, si è evitato di formulare raccomandazioni basate unicamente sull'esperienza clinica dei membri del panel. Tutti i componenti del *Gruppo d'Interesse Speciale "Endometriosi ed Endometrio"* dell'ESHRE hanno avuto l'opportunità di commentare la bozza di linea guida che sarà disponibile per tre mesi sul sito Web dell'ESHRE per ulteriori commenti. Il gruppo di lavoro ha ratificato la linea-guida con votazione unanime, o quasi unanime. Infine, la linea guida è stata approvata dal Comitato Esecutivo dell'ESHRE.

La linea-guida sarà aggiornata regolarmente ed è disponibile su questo sito Web con iperlink alle evidenze di supporto, ai riferimenti bibliografici e agli abstract in materia.

Conclusioni principali

Per le donne che si presentano con sintomi indicativi di endometriosi, la diagnosi definitiva richiede, per gran parte delle forme di questa patologia, un'ispezione visiva della pelvi in corso di laparoscopia che rappresenta l'esame 'gold standard' per la diagnosi. Tuttavia, una sintomatologia dolorosa, indicativa di questa patologia, può essere trattata, in assenza di una diagnosi definitiva, mediante il ricorso sperimentale a una terapia ormonale per ridurre il flusso mestruale.

Nelle donne con patologia confermata alla laparoscopia, la soppressione della funzionalità ovarica per 6 mesi riduce il dolore associato all'endometriosi; tutte le terapie ormonali studiate sono egualmente efficaci,

ma gli effetti collaterali e i profili dei costi variano. L'ablazione delle lesioni endometriotiche riduce il dolore associato all'endometriosi. L'effetto meno pronunciato si riscontra nelle pazienti con patologia minima. Non si evidenzia la necessità di un'ablazione laparoscopica del nervo uterino (LUNA).

Nell'endometriosi da minima a lieve entità, la soppressione della funzionalità ovarica allo scopo di migliorare la fertilità è inefficace, mentre un'ablazione delle lesioni endometriotiche più adesiolisi appare efficace rispetto alla sola laparoscopia. Non sono disponibili evidenze sufficienti per stabilire se l'escissione laparoscopica dell'endometriosi, da moderata a severa, migliori la percentuale di gravidanze. L'IVF (fertilizzazione in vitro) rappresenta un trattamento appropriato in presenza di cause concomitanti di infertilità e/o di fallimento degli altri trattamenti. Tuttavia, le percentuali di gravidanza dopo IVF sono più basse nelle donne con endometriosi che nelle donne con infertilità tubarica.

La gestione dell'endometriosi severa/profondamente infiltrante è complessa e si consiglia vivamente il riferimento della paziente a un centro dotato della necessaria expertise. I gruppi di auto-aiuto possono fornire alle pazienti consulenza e sostegno preziosi.

La presente linea-guida è stata messa a punto dal *Gruppo d'Interesse Speciale "Endometriosi ed Endometrio"* e dal *Gruppo per l'Elaborazione delle Linee-Guida* dell'ESHRE ed è pubblicata su *Human Reproduction* 2005; Volume 20, numero 10; pp. 2698-2704 (abstract).

Il presente sito Web consente l'accesso ad una versione abbreviata della Linea-guida e all'ulteriore documentazione di supporto. Per consultare la versione abbreviata, selezionare il link *Concise* sotto il titolo di ciascun capitolo. Per consultare la documentazione di supporto della Linea-Guida, selezionare il link *Supporting Documentation* sotto il titolo di ciascun capitolo.

I costi dell'endometriosi

Sally Pearson, Andrew Pickersgill

Dipartimento di ostetricia e ginecologia, Stepping Hill Hospital, Stockport, Regno Unito

Introduzione

L'endometriosi, definita come la "presenza di ghiandole e stroma endometriali esternamente alla cavità dell'utero", è una patologia comune che si ritiene interessi il 10 per cento delle donne. I costi per la sanità pubblica di questa malattia cronica sono tuttora sconosciuti. Le stime di prevalenza per la popolazione generale femminile in età pre-menopausa oscillano tra il 2 e il 22 per cento, a seconda della definizione utilizzata e della dimensione e delle caratteristiche della popolazione studiata. [1]. Si stima che due milioni di donne nel Regno Unito e tra 10 e 12 milioni di donne in Europa siano affette da questa patologia che potrebbe essere la causa del 10-15 per cento dei nuovi consulti ginecologici [2], viene riscontrata nel 15-50 per cento delle donne affette da infertilità [3 e 4] e in una percentuale fino all'87 per cento delle donne con dolori pelvici di origine ginecologica [5].

L'endometriosi è un'affezione cronica dall'eziologia incerta, probabilmente di origine multifattoriale e non riconducibile a una singola teoria. La storia naturale della malattia è altrettanto sconosciuta: può progredire in una percentuale tra le donne affette che arriva al 30 per cento, mentre nelle altre rimane stabile o addirittura regredisce [6].

Vi è concordanza sul fatto che l'endometriosi può essere una malattia debilitante che incide sulla qualità della vita, sull'attività lavorativa e su tutti gli aspetti dell'interazione sociale [7]. I sintomi sono in particolare dolori pelvici cronici, dismenorrea, forte dispareunia, infertilità, masse pelviche, dischesia, disuria e nausea. Tuttavia molte donne sono asintomatiche e in esse esiste una scarsa relazione tra la gravità della malattia e la gravità dei sintomi [8].

Diagnosi

Il sospetto di endometriosi può nascere dall'esame della storia clinica della paziente o talvolta in seguito a una visita (ad es. morbidezza nel fornice vaginale o presenza di noduli nei legamenti uterosacrali). La variabilità dei sintomi può costituire uno dei motivi per cui tra l'insorgenza della malattia e il momento della diagnosi può trascorrere molto tempo (mediamente tra i sette e i nove anni). Nel lungo periodo che precede la diagnosi di sovente vengono effettuate indagini diagnostiche e somministrate terapie inutili che possono essere assai costose e costituiscono ovviamente uno spreco di risorse. Probabilmente l'unico esame che vale la pena di eseguire prima di una visita specialistica è un tampone per escludere infezioni pelviche che possono presentare una sintomatologia simile a quella dell'endometriosi.

Attualmente nessun esame ematico è in grado di rilevare l'endometriosi; e gli esami radiodiagnostici e strumentali, che si tratti di ultrasuoni o di risonanza magnetica, risultano utili solo per la rilevazione di anomalie ovariche, quali gli endometriomi. Pertanto la laparoscopia continua ad essere l'unica procedura standard di diagnosi rendendo difficile il compito di chiarire l'epidemiologia e il progredire della malattia.

Eseguire una laparoscopia a fini diagnostici ha un costo elevato e non è privo di rischi. Nel Regno Unito i costi dell'esame sono più facilmente determinabili facendo riferimento alle forme di assistenza sanitaria privata che al sistema di finanziamento del *National Health Service (NHS)*. I dati più recenti su base annua riferiti dal maggiore ente privato di assistenza sanitaria del Regno

Unito (comunicazione personale) indicano che dall'ottobre 2002 all'ottobre 2003 sono state eseguite 2761 laparoscopie diagnostiche per una spesa di 1447 sterline a paziente (inclusive della parcella del chirurgo, dell'anestesista e della spesa ospedaliera per una laparoscopia in *day hospital*) corrispondente a un costo annuale di quasi 4 milioni di sterline. In considerazione del fatto che le laparoscopie concorrono per circa il 60% al mercato privato dell'assistenza sanitaria nel Regno Unito il costo annuale per tutti gli enti di assistenza privata dovrebbe aggirarsi intorno alle 6,7 milioni di sterline. Estrapolando queste cifre ulteriormente, va tenuto conto del fatto che il mercato dell'assistenza sanitaria privata copre all'incirca il 10 per cento della popolazione. L'*NHS* sta attualmente acquistando servizi dal settore privato a una tariffa pari circa al 70 per cento delle tariffe applicate dai più importanti enti di assistenza privati. Ciò significa che nel Regno Unito il costo annuo delle laparoscopie diagnostiche femminili molto probabilmente si aggira attorno alla cifra di 46.620.000 sterline.

Non si conosce il numero delle laparoscopie che vengono eseguite per diagnosticare l'endometriosi, anche se la stragrande maggioranza di tali interventi viene effettuata in seguito a dolori pelvici o infertilità, sintomi che spesso sono associati all'endometriosi. Inoltre occorre tenere presente che purtroppo non tutte le laparoscopie sono accurate. L'estrema variabilità delle forme assunte dalla malattia (figure 1 e 2), il grado di interessamento retroperitoneale e le capacità di riconoscimento visivo del chirurgo sono variabili importanti per una rilevazione accurata dell'affezione. E' difficile affermare in quale misura e con quale frequenza l'endometriosi non viene riconosciuta a causa del fatto che si presenta in forma atipica.

Fino a quando non potremo contare su maggiori elementi sulla storia naturale dell'endometriosi sarà difficile offrire terapie nuove o ottimali, basate unicamente su presupposti scientifici. Senza le risposte sulla patogenesi e sulla progressione della malattia le direttive terapeutiche dovranno essere basate rigorosamente sui risultati conseguiti in esperimenti e studi. Ciononostante oggi molte donne vengono curate sulla base di elementi di riscontro sporadici o inesistenti.

La terapia dell'endometriosi si delinea in un'opzione medica e in un'opzione chirurgica e comprende anche misure di sostegno che spesso vengono sottoutilizzate.

Figura 1: Laparoscopia diagnostica di una paziente diciannovenne con referto di dolori in seguito ad appendicectomia. Si sono riscontrate aderenze ovariche, endometriosi "atipica" con lesioni nel cavo del Douglas e aderenze secondarie rispetto a quest'ultimo con interessamento della piega uterovesicale.

Figura 2: Ragazza sedicenne con lesioni a fiamma e interessamento del legamento uterosacrale sinistro. Più in posizione mediana sono visibili due aree fibrotiche che provocano la ritrazione del peritoneo che sembra dividere orizzontalmente il cavo del Douglas.

Tabella I: Costo medio semestrale delle terapie farmacologiche più comuni per l'endometriosi [12]

Farmaco	Costo/6 mesi (in sterline)
Contraccettivo orale combinato (Microgynon®)	5,64
Danazol (400mg/die)	159,48
Gestrinone (Dimetriose®)	670,38
Goserelin in associazione con Livial® HRT ("add-back therapy")	811,90
Contraccettivi parenterali ad esclusivo contenuto progestinico (Depo-Provera®)	7,50
Contraccettivo orale ad esclusivo contenuto progestinico	12,60

Terapie mediche

I semplici analgesici possono essere spesso utili se somministrati da soli o in associazione con altri farmaci o con la terapia chirurgica. I farmaci antinfiammatori non steroidei sono la prima opzione, associati al paracetamolo e alla codeina.

L'obiettivo principale della terapia medica, eccezion fatta per gli analgesici semplici, è indurre l'atrofia endometriale mediante la somministrazione di ormoni. Tale obiettivo viene raggiunto con metodi diversi, tra cui la soppressione dell'attività ovarica attraverso la manipolazione degli ormoni sessuali e l'induzione di una pseudomenopausa con soppressione selettiva dell'attività ipofisaria. E' generalmente riconosciuto che "la terapia medica induce la mera soppressione degli ormoni della riproduzione con una temporanea e parziale inattivazione delle lesioni endometriotiche" [9].

La terapia ormonale, che induce nella paziente uno stato di pseudogavidanza, è stata proposta per la prima volta da Kistner nel 1959 [10]. Si pensava che, visto il frequente miglioramento dei sintomi durante e dopo la gravidanza, imitando una gravidanza si potesse ottenere una riduzione della sintomatologia. Seguendo questa logica la donna dovrebbe essere sottoposta alla terapia per nove mesi, mentre per la maggior parte dei farmaci viene raccomandata una somministrazione non superiore a sei mesi. Se lo scopo della cura è indurre uno stato simile alla menopausa la terapia va certamente protratta per un periodo molto più lungo o addirittura *ad infinitum*.

"La terapia farmacologica può essere costosa e riduce la sintomatologia solo per un breve periodo. La percentuale delle donne nelle quali la malattia ricompare entro un anno dalla sospensione della terapia può arrivare anche al 60%."

Le terapie mediche attualmente autorizzate specificamente per il trattamento dell'endometriosi sono i progestinici a lunga durata d'azione, la pillola contraccettiva orale combinata, il danazolo, il gestrinone, gli agonisti dell'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH) in associazione con o senza terapia di sostituzione ormonale (HRT). Il danazolo viene oggi raccomandato come farmaco di seconda linea in quanto sembra con la sua somministrazione aumenti il rischio di carcinoma ovarico di 3,2 volte rispetto ai GnRH analoghi. [11] I farmaci citati hanno tutti l'effetto di contenimento dei sintomi del dolore. Ovviamente i farmaci che inducono l'amenorrea sono un buon mezzo per trattare la dismenorrea, ma nessuno di essi aumenta le possibilità di concepimento, né cura le aderenze o endometriomi estesi. Tutti sono probabilmente ugualmente efficaci, ma presentano diversi effetti secondari che ne limitano l'impiego. I meno tollerati sono quelli che agiscono a livello ipofisario. La terapia farmacologica può essere costosa e riduce la sintomatologia solo per un breve periodo. La percentuale delle donne nelle quali la malattia ricompare entro un anno dalla sospensione della terapia può arrivare anche al 60%.

Poiché sembra che la prassi non possa attualmente essere guidata dall'efficacia terapeutica, devono essere considerati altri fattori, in particolare i costi e gli effetti indesiderati (e quindi l'adesione alla terapia). Vi sono prove insufficienti in merito al grado di soddisfazione delle pazienti riguardo alle varie forme di terapia. La prescrizione dovrebbe quindi essere basata sulle preferenze delle pazienti, una volta spiegati gli effetti collaterali.

La Tabella 1 presenta i costi medi per un periodo di sei mesi delle terapie più comunemente utilizzate. La maggior parte dei trattamenti è consigliata per un periodo minimo di sei mesi, anche se nel Regno Unito solo i progestinici (escluso il medrossiprogesterone acetato) e la pillola

contraccettiva sono autorizzati a tal fine. Va inoltre ricordato che alcuni farmaci devono essere somministrati da personale qualificato (GnRH analoghi) e implicano quindi ulteriori costi nascosti. Il costo medio della terapia medica è pari a 343,02 sterline per sei mesi. Se soltanto il 10% dei due milioni sospetti di persone colpite nel Regno Unito prendesse farmaci per l'endometriosi per sei mesi, il costo per il NHS sarebbe di oltre 68 milioni di sterline all'anno.

Quindi, una volta effettuata la diagnosi e prevista una terapia, sarebbe opportuno iniziare con la pillola contraccettiva orale combinata, l'opzione meno costosa. E' autorizzata per sei mesi ed è generalmente ben tollerata. Se questa non basta ad alleviare i sintomi, appare inutile provare altri farmaci, in quanto tutti hanno pari efficacia, e si può anche prevedere di non somministrare alcuna terapia. Attualmente, i preparati autorizzati non hanno effetti nei confronti delle pazienti infertili, in quelle con aderenze o endometrioma dolorosi e come complemento all'intervento chirurgico (pre- o post-operatorio).

Intervento chirurgico

E' ormai accertato che l'isterectomia non cura l'endometriosi, anche se può essere indicata nel trattamento di sintomi quali la dismenorrea. Il principio del trattamento chirurgico per l'endometriosi sarebbe quello di rimuovere o distruggere i depositi endometriotici. Come ciò si ottenga è materia di dibattito. Il problema è dovuto in parte alla scarsità di studi randomizzati controllati (RTC) che mettano a confronto il procedimento chirurgico con le terapie mediche. Inoltre non è ancora disponibile uno studio randomizzato controllato che confronti l'ablazione con laser e l'escissione per via laparoscopica, anche se una prova del genere è attualmente in corso.

Un confronto tra i non numerosi documenti esistenti (in gran parte *cohort studies*) che descrivono una o l'altra delle procedure evidenzia che l'ablazione potrebbe non essere altrettanto efficace dell'escissione. Lo studio più ampio riporta un tasso di recidiva cumulativa massimo del 19% a 5 anni di distanza dall'intervento chirurgico [13], che è soddisfacente in confronto a quello relativo alle terapie mediche (tassi di recidiva del 40-60% almeno entro un anno dall'interruzione della terapia) [14]. Inoltre, i dati di Redwine non indicano alcun incremento delle recidive nel tempo, quindi fino all'80% delle donne sarebbe in grado di convivere con i propri sintomi [13].

Nel Regno Unito una buona parte dei lavori pubblicati sull'escissione laparoscopica è stata portata a termine da Ray Garry e la sua équipe. Un *cohort study* iniziale, limitato nelle dimensioni ($n = 57$) e nella durata del follow-up, ha riportato risultati incoraggianti a quattro mesi dall'intervento chirurgico [15]. Le debolezze sono state esaminate in un *cohort study* prospettico [16], che ha riportato un tasso di nuovi interventi del 33% su un *follow-up* massimo di 5 anni, con il 68% delle donne che hanno presentato "nuova" endometriosi al momento dell'intervento. Ciò equivale a un tasso di recidiva del 22,4%, che è un buon risultato rispetto ad altri tassi riportati e alle terapie mediche. I risultati del nostro recente *cohort study* retrospettivo su 100 casi consecutivi di escissione laparoscopica sono paragonabili. E' stato riscontrato che tutti i sintomi misurati si erano ridotti in modo significativo quattro mesi dopo l'intervento. L'86% delle donne con dolori pelvici non mestruali ha riportato un miglioramento ($n = 57$, $p < 0,001$), il 100% delle donne con dispareunia ha riportato un miglioramento ($n = 77$, $p < 0,001$) e il 52% delle donne che lamentavano affaticamento ha riportato un innalzamento dell'energia ($n = 42$, $p < 0,001$). Il dolore risulta diminuito da 8,9 a 4,4 ($p < 0,001$) in seguito ad intervento chirurgico, senza cambiamenti significativi nel tempo. Un follow-up a più lungo termine (in media 404 giorni dall'intervento) ha evidenziato che il 17% delle donne ($n = 59$) necessitava di un ulteriore intervento. Attualmente, oltre il 70% delle donne che hanno subito intervento vive senza aver bisogno di ricorrere ad altro che ad analgesici di base.

L'intervento chirurgico è quindi indicato nel trattamento della paziente infertile con patologia lieve o moderata. E' il trattamento più conveniente dal punto di vista economico [17], anche se in termini finanziari la fecondazione *in vitro* è l'opzione economicamente più valida in caso di patologia

grave. L'intervento chirurgico è inoltre indicato per il trattamento di sintomi dolorosi, anche in patologie gravi [18], o qualora le terapie mediche abbiano fallito, ed eventualmente anche come procedura primaria. La presenza di aderenze ed endometriosi, inoltre, indica chiaramente che qualsiasi terapia medica non sarà in grado di controllare i sintomi. Le donne che presentano aderenze in sede di laparoscopia diagnostica sono spesso escluse dagli studi medici. La distorsione dell'anatomia dà luogo a dolore, e la logica vuole che il ritorno alla normale anatomia attraverso l'intervento chirurgico sia il modo più probabile per alleviare i sintomi in tali casi.

Tuttavia, anche se sembrano esistere dati chiari a sostegno della chirurgia nel trattamento dell'endometriosi, le implicazioni relative ai costi non sono note. I costi globali di ospedalizzazione possono essere dimezzati se si sceglie il trattamento laparoscopico, che richiede degenze più brevi [19]. I costi diretti calcolati per il trattamento sono pari a 5805 dollari per l'intervento chirurgico e 2418 dollari per le terapie mediche [20]. Nel calcolare i costi, è necessario tener conto dei tassi di nuovo intervento e di complicazioni, dati non facilmente disponibili nel Regno Unito.

Costi occulti

E' facile trascurare il fatto che i pazienti sono generalmente considerati pazienti esterni della struttura ospedaliera. E' possibile, tuttavia, che essi siano ricoverati in seguito a esacerbazione acuta del dolore, causando un ulteriore onere al servizio sanitario, ma questi costi sono separati da quelli degli interventi chirurgici programmati. Nel 1992 negli Stati Uniti ci sono stati 38.834 ricoveri ospedalieri per endometriosi, sia per acutizzazione (13%) che programmati (87%), con una degenza media di 3,5 giorni, per un costo totale di degenza ospedaliera pari a 579 milioni di dollari [21]. Nel 1994 uno studio realizzato negli USA sulle donne con dolori pelvici cronici (l'87% delle quali potevano essere affette da endometriosi) ha stimato i costi relativi alle pazienti esterne intorno agli 881,5 milioni di dollari all'anno [22]. Chiaramente, anche dieci anni fa i costi ospedalieri totali legati all'endometriosi negli USA superavano la cifra di un miliardo di dollari all'anno.

Oltre che ai trattamenti autorizzati, le persone affette da endometriosi ricorrono alla "medicina alternativa", provando omeopatia, agopuntura e forme diverse di alimentazione a proprie spese per alleviare alcuni dei sintomi di questa debilitante condizione, qualora i professionisti della medicina abbiano fallito lo scopo. Non dobbiamo dimenticare i costi personali per i pazienti e per la società. Studi realizzati da gruppi di sostegno per l'endometriosi hanno fornito un'idea di questi costi. Uno studio effettuato dal Fondo *Simply Holistic Endometriosis Trust (SHE)* ha riscontrato che le donne avevano perso un quinto dell'anno "in malattia", quindi assenti dal lavoro o dagli studi, e per un ulteriore quinto erano state impossibilitate a svolgere le normali attività quotidiane. Studi della *National Endometriosis Society (NES)* nel 1995 e della *Endometriosis Association* nel 1998 hanno calcolato rispettivamente una media di 45-47 giorni all'anno di invalidità dovuta alla malattia.

In materia di occupazione, lo studio del NES ha rivelato che il 10% delle donne ha ridotto il numero di ore lavorative, il 30% non è stato in grado di mantenere il posto di lavoro, il 16% ha smesso di lavorare e il 6% ha fatto richiesta di indennità. L'endometriosi è ormai riconosciuta come forma di invalidità, ed esistono indennità statali atte a sostenere le persone colpite da tale malattia.

I costi dell'endometriosi sono difficili da determinare. Si tratta indubbiamente di una malattia costosa, che richiede tempi lunghi per la diagnosi. I trattamenti medici e chirurgici sono entrambi costosi; la chirurgia lo è ancora di più, ma può fornire un sollievo di più lunga durata senza cicli terapeutici ripetuti. Riguardo all'impatto dell'endometriosi sulla società, i costi sono ingenti. Se calcoliamo che solo metà dei dieci milioni di donne che soffrono di questa malattia in Europa prendano 45 giorni di malattia all'anno al costo stimato di 100 euro al giorno, il costo totale ammonta a 22,5 miliardi di euro all'anno più i costi dei farmaci, delle terapie e degli interventi sia all'interno sia all'esterno degli ospedali. E' auspicabile che siano svolte quanto prima ulteriori ricerche su questa condizione cronica, sia in termini di terapie efficaci da offrire alle pazienti sia riguardo ai costi di questa malattia per la società.

Human Reproduction Vol. 17, No. 10 pp. 2715–2724, 2002

Elevate percentuali di disturbi autoimmuni ed endocrini, fibromialgia, sindrome da affaticamento cronico e malattie atopiche in donne affette da endometriosi: un'analisi di indagine.

N.Sinai¹, S.D.Cleary², M.L.Ballweg³, L.K.Nieman¹ e P.Stratton¹

¹Pediatric and Reproductive Endocrinology Branch, National Institute of Child Health and Human Development, NIH, 10 Center Drive, Building 10, Room 9D42, MSC 1583, Bethesda, MD 20892-1583, ²Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health and Health Services, The George Washington University, 2300 I Street N.W., Ross 120B, Washington, DC 20037 e ³Endometriosis Association, International Headquarters, 8585 N. 76th Place, Milwaukee, WI 53223, USA

*Indirizzo per la corrispondenza: sinain@mail.nih.gov

INFORMAZIONI GENERALI: Le donne affette da endometriosi possono presentare anche disturbi correlati con la disregolazione del sistema autoimmuno o con il dolore. Il presente studio esamina se la prevalenza di disturbi autoimmuni, dolore e affaticamento cronico e malattie atopiche sia più elevata nelle donne affette da endometriosi rispetto alla popolazione femminile generale. **METODI E RISULTATI:** Nel 1998 la *Endometriosis Association*, ha condotto un'indagine su 3680 associate negli USA per le quali era stata posta diagnosi chirurgica di endometriosi. Quasi tutte le partecipanti presentavano dolore (99%) e molte riferivano infertilità (41%). Dal confronto con le percentuali pubblicate per la popolazione femminile generale degli USA, è risultato che le donne affette da endometriosi presentavano percentuali più elevate di ipotiroidismo (9,6 verso 1,5%, $P < 0,0001$), fibromialgia (59 verso 3,4%, $P < 0,0001$), sindrome da affaticamento cronico (4,6 verso 0,03%, $P < 0,0001$), artrite reumatoide (1,8 verso 1,2%, $P = 0,001$), lupus eritematoso sistemico (0,8 verso 0,04%, $P < 0,0001$), sindrome di Sjögren (0,6 verso 0,03%, $P < 0,0001$) e sclerosi multipla (0,5 verso 0,07%, $P < 0,0001$), ma non di ipertiroidismo o diabete. Le allergie e l'asma erano più frequenti nelle donne con sola endometriosi (rispettivamente 61%, $P < 0,001$ e 12%, $P < 0,001$) e raggiungevano le percentuali più elevate nelle donne con fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico (rispettivamente 88%, $P < 0,001$ e 25%, $P < 0,001$) se confrontate con la popolazione femminile USA (rispettivamente 18%, $P < 0,001$ e 5%, $P < 0,001$). **CONCLUSIONI:** Ipotiroidismo, fibromialgia, sindrome da affaticamento cronico, malattie autoimmuni, allergie e asma sono tutte patologie significativamente più comuni nelle donne affette da endometriosi che nelle donne della popolazione generale degli USA.

Parole chiave: sindrome autoimmune/ sindrome da affaticamento cronico/malattie endocrine/endometriosi/fibromialgia

Introduzione

L'endometriosi è una patologia che consiste nella crescita di tessuto endometriale in sede extra-uterina, colpisce una percentuale di donne in età fertile stimata tra 8 % e 10% e può causare dolore pelvico o infertilità anche se in molti casi è asintomatica (Ha *et al.*, 1994; Duleba, 1997; Taylor *et al.*, 1997; Beckmann *et al.*, 1998; Leboyic *et al.*, 2001). La patogenesi dell'endometriosi non è del tutto chiarita. Probabilmente, le cellule

endometriali derivanti dal reflusso mestruale retrogrado aderiscono alle superfici del peritoneo e proliferano causando un'infiammazione peritoneale (Haime *et al.*, 1984; Duleba, 1997; Lebovic *et al.*, 2001). Dato che la mestruazione retrograda è più frequente dell'endometriosi, devono esistere altri fattori che consentono l'adesione e la crescita del tessuto endometriale ectopico. Secondo una teoria, in alcune donne affette da endometriosi potrebbe essere presente un deficit di immunosorveglianza, p.e. con compromissione dei meccanismi di apoptosi nell'efflusso mestruale. Nelle donne affette da endometriosi, le caratteristiche coerenti con un'etiologia autoimmune sono l'aumento dell'attività dei linfociti B policlonali, le anomalie della funzionalità dei linfociti T e B, la familiarità (Bancroft *et al.*, 1989; Lebovic *et al.*, 2001; Nothnick, 2001), le conte elevate di linfociti T e B (Badawy *et al.*, 1987), la riduzione dell'attività delle cellule NK (Oosterlynck *et al.*, 1991; Nothnick, 2001), le elevate concentrazioni sieriche di autoanticorpi anti-IgG, anti-IgA e anti-IgM (Gleicher *et al.*, 1987; Nothnick, 2001) e gli anticorpi anti-endometrio (Wild and Shivers, 1985; Meek *et al.*, 1988; Grosskinsky and Haime, 1993).

Le donne con endometriosi che presentano alterazioni dell'immunosorveglianza, potrebbero avere una delle seguenti patologie autoimmuni: tiroidite di Hashimoto, lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome di Sjögren (SS), artrite reumatoide (AR) e sclerosi multipla (SM). Dato che nelle donne affette da endometriosi sono state riferite degranulazione degli eosinofili e presenza di eotassina (Blumenthal *et al.*, 2000; Homung *et al.*, 2000), in presenza di endometriosi potrebbero essere più frequenti anche le malattie atopiche come allergia, asma ed eczema. Inoltre, altri Autori hanno riferito l'insorgenza di fibromialgia in donne con endometriosi (Clauw and Chrousos, 1997), anche se non sono stati condotti studi di popolazione. Pertanto, le donne con endometriosi e dolore pelvico possono presentare dolore generalizzato e affaticamento cronico, cioè fibromialgia e sindrome da affaticamento cronico.

L'obiettivo del presente studio era di esaminare se la prevalenza di malattie autoimmuni ed endocrine, fibromialgia, sindrome da affaticamento cronico e disturbi di natura atopica fosse più comune nelle donne con endometriosi rispetto alla popolazione femminile generale. Non sono disponibili precedenti studi di popolazione in materia. Nel 1998, la *Endometriosis Association* ha condotto un'indagine tra le sue associate negli USA e in Canada per caratterizzare i sintomi correlati all'endometriosi. Sulla base dei rapporti aneddotici presentati alla *Endometriosis Association* e delle osservazioni di alcuni medici esperti nel settore, l'indagine ha anche cercato di descrivere la frequenza delle patologie autoimmuni e delle patologie correlate nelle donne affette da endometriosi. Riferiamo la sintomatologia concernente il dolore e l'infertilità descritta da queste donne, la prevalenza delle comuni patologie autoimmuni ed endocrine, del dolore e dell'affaticamento cronico e l'anamnesi familiare di endometriosi e di altre patologie. I rapporti delle patologie diagnosticate sono stati confrontati con le percentuali riferite in letteratura per le donne negli USA.

Materiali e metodi

Fonte dei dati

Nel 1998, la *Endometriosis Association* (sede Milwaukee, WI, USA) ha spedito per posta un questionario a ~ 10 000 associate che vivono negli USA e in Canada di cui ~ 5% in Canada. Il questionario raccoglieva i dati autoriferiti sui sintomi di endometriosi e sull'anamnesi medica generale. Dei 5500 questionari compilati dalle donne, 4000 erano disponibili per l'analisi nell'ambito del presente studio. Gli altri 1500 non sono stati elaborati a causa dei limiti di tempo e dei vincoli di bilancio. La *Endometriosis Association* ha eliminato i dati identificativi personali per garantire la riservatezza. Seguendo le direttive dell'Associazione, *The Dieringer Research Group, Inc.* (Milwaukee, WI, USA) ha effettuato la codifica dei questionari. L'*Office of Human Subjects Research* presso i *National Institutes of Health*, Bethesda, Maryland, e il *Committee on Human Research*, della *George Washington University*, Washington, DC, hanno concesso l'esonerazione dalla revisione dell'*Investigational Review Board* per la valutazione di questa indagine anonima.

Parametri misurati

Sono stati tabulati i dati seguenti: appartenenza etnica/razza, grado d'istruzione, reddito familiare annuale complessivo e data di nascita. Poiché la chirurgia rappresenta lo strumento diagnostico più accurato, nelle analisi (n = 3680) sono state incluse unicamente le donne con endometriosi diagnosticata in sede di laparoscopia (n = 3199) o laparotomia (n = 481). L'età alla diagnosi è stata calcolata sottraendo l'anno della diagnosi dall'anno di nascita di ciascuna partecipante. L'età all'insorgenza dei primi sintomi pelvici prevedeva le seguenti categorie di età: <15, 15-45 anni suddivisi in gruppi di età di 5 anni e >45 anni.

Sono state descritte la presenza, la sede e la severità del dolore correlato all'endometriosi. La severità del dolore è stata valutata: lieve, da lieve a moderata, da lieve a severa, moderata, da moderata a severa e severa. La durata degli effetti invalidanti è stata classificata secondo intervalli temporali compresi tra <24 ore e alcune settimane (<24 ore, 1-2 giorni, 2-3 giorni, 3-6 giorni, 1-2 settimane, 2-3 settimane, 4 settimane e non specificato).

Sono stati sintetizzati i dati concernenti l'anamnesi riproduttiva, inclusa l'infertilità e il numero di aborti spontanei e di gravidanze ectopiche. Le donne che non avevano descritto i dati anamnestici relativi alla gravidanza (n=2023) e le donne incinte (n=53) sono state escluse dalle analisi dell'anamnesi riproduttiva.

Le patologie diagnosticate da un medico sono state classificate come: (i) patologie infiammatorie autoimmuni: lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome di Sjögren (SS), artrite reumatoide (AR) e sclerosi multipla (SM), (ii) patologie endocrine: diabete mellito(DM), ipotiroidismo e ipertiroidismo e (iii) fibromialgia e sindrome da affaticamento cronico. La SM è stata inclusa

come patologia infiammatoria autoimmune nonostante qualche incertezza sulla sua origine autoimmune (Chabas *et al.*, 2001). Inoltre, l'indagine non ha fatto alcuna distinzione tra diabete insulino-dipendente e diabete insulino-resistente, anche se, probabilmente, la maggior parte delle donne presentava un'insulino-resistenza piuttosto che un'insulino-dipendenza a causa dell'età media alla diagnosi di diabete (35,5 anni). Inoltre, le donne potevano non conoscere gli eponimi 'Hashimoto' o 'Graves', o non essere state informate della presenza di queste patologie al momento della diagnosi di ipotiroidismo o di ipertiroidismo. La tiroidite di Hashimoto era associata a ipotiroidismo e la malattia di Graves a ipertiroidismo. Pertanto, la categoria di patologie endocrine era un misto di malattie autoimmuni endocrine, come malattia di Graves, tiroidite di Hashimoto e diabete insulino-dipendente e di patologie endocrine generali come il diabete insulino-resistente.

I soggetti riferivano asma, eczema e allergie anche se la metodologia diagnostica non è stata accertata. Le donne che riferivano almeno un'allergia ai pollini, alla polvere, agli alberi, alle vernici, all'erba, al fumo di sigarette, ai profumi/alle fragranze, ai detersivi, agli alimenti e alle sostanze chimiche ambientali erano considerate affette da allergia.

L'anamnesi familiare di endometriosi specificava la parente affetta: madre, sorella/e, figlia/e, nonne materna e paterna, nipoti, zie e cugine. Nelle analisi sono state incluse unicamente le parenti per le quali era stata riferita una diagnosi di endometriosi (n = 1610). L'anamnesi familiare di patologie autoimmuni infiammatorie ed endocrine o di fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico specificava la parente affetta da ciascuna di queste patologie. Per ogni donna erano noti i dati relativi alla madre e alle due nonne, ma non era noto il numero complessivo di parenti affette o non affette.

Verifica delle stime di prevalenza nella popolazione generale

Sono state condotte ricerche sulle banche dati *PubMed* e *Medline* nel periodo 1969 - 2001 per ottenere le stime di prevalenza nella popolazione femminile generale per le malattie selezionate. Sono stati passati in rassegna i rapporti identificati secondo parole chiave come epidemiologia, prevalenza, incidenza o predisposizione alla patologia. La prevalenza della malattia (percentuale per 100 000 donne) è stata confrontata con le stime di prevalenza nella popolazione femminile generale calcolate dagli articoli esaminati (Jacobson *et al.*, 1997; Reyes *et al.*, 1997; Lawrence *et al.*, 1998) o dai dati dell'*USA Census Bureau* (United States Census Bureau, 2001). Le percentuali relative al diabete nelle donne in età fertile sono state tratte dal *Diabetes Surveillance Report* dei CDC (Geiss, 1997). La percentuale di infertilità è stata tratta dal *National Survey of Family Growth* (Abma *et al.*, 1997) e le percentuali di allergia e asma dal *NHANES I Epidemiologic Follow-up Study* del 1992 (Idler *et al.*, 2000).

Analisi dei dati

L'età, il grado d'istruzione, e l'appartenenza etnica/la razza sono stati confrontati con la popolazione femminile generale degli USA nel 1998 utilizzando gli *Z-test*. Le stime della prevalenza delle patologie diagnosticcate nelle donne con endometriosi sono state calcolate e confrontate con le percentuali nella popolazione generale con una serie di *Z-test*. Abbiamo utilizzato il *t-test* per confrontare la severità del dolore, l'età mediana ai primi sintomi pelvici, l'età alla diagnosi di endometriosi e l'età alla diagnosi della patologia infiammatoria autoimmune o del disturbo endocrino, della fibromialgia e della sindrome da affaticamento cronico nelle donne con sola endometriosi e nelle donne con patologie concomitanti. Lo *Z-test* e il test del X^2 sono stati utilizzati per valutare le differenze nelle percentuali di allergie, asma ed eczema. L'associazione di endometriosi e patologie concomitanti nelle parenti è stata valutata con il test del X^2 . Le partecipanti che avevano parenti con diagnosi di endometriosi e patologie concomitanti sono state confrontate con le parenti con diagnosi di endometriosi senza altre patologie.

Per limitare i fattori di confondimento delle analisi, il confronto per la rilevazione dell'associazione con altre patologie è stato effettuato soltanto per le donne che riferivano una patologia appartenente a una sola categoria – malattia infiammatoria autoimmune, malattia endocrina o fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico. Inoltre, quando le donne non avevano risposto 'sì' o 'no' ad una domanda, la domanda specifica è stata esclusa dalla valutazione in tutte le analisi. Se però a una donna si chiedeva unicamente di 'spuntare' la voce corrispondente, la risposta 'no' comprendeva tutte le donne che avevano risposto 'no' e tutte le donne che avevano saltato la domanda.

Per stabilire l'effetto di un errore di classificazione del campione dello studio o della popolazione generale, è stata condotta una analisi di sensibilità. Al fine di eliminare la differenza tra i due gruppi, sono stati sviluppati modelli per determinare un valore soglia relativo alla sovrastima delle percentuali di malattia per il campione dello studio e alla sottostima della reale prevalenza nella popolazione generale.

Risultati

Popolazione dello studio

Le partecipanti erano per lo più bianche e solo il 5% era costituito da nere, ispaniche, indigene americane, asiatiche e altre (Tabella I). L'età media era 35,8 anni (mediana 36,0, range 14-89). Novantuno per cento erano in età fertile (15- 45 anni). Il 90% circa aveva frequentato un qualche corso universitario; il 42% era laureata e il 27% aveva conseguito un certificato post-laurea. Il 64 % riferiva un reddito familiare complessivo di >\$ 50 000 e il 36% di >\$ 75 000. Rispetto alla popolazione generale, le donne che hanno completato il questionario avevano un reddito superiore e avevano maggiore

probabilità di essere bianche ($P < 0,001$), in età fertile ($P < 0,001$) e con istruzione universitaria ($P < 0,001$).

Sintomi e diagnosi di endometriosi

In tutte le partecipanti allo studio, l'endometriosi era stata diagnosticata durante la chirurgia (Tabella II). Quasi tutte le donne (99%) riferivano dolore attribuito all'endometriosi e il 96% presentava dolore durante le mestruazioni (Tabella III) - una percentuale superiore alla percentuale di dismenorrea di 13%-15% riferita alla popolazione generale (Mathias *et al.*, 1996; Campbell *et al.*, 1997). In quasi il 70% la sintomatologia pelvica era insorta prima dei 20 anni - di cui il 38% prima dei 15 anni. Invece, nel solo 7% dei casi l'endometriosi era stata diagnosticata all'età di 20 anni e nel 74% dei casi la diagnosi era stata posta tra i 20 e i 35 anni. In gran parte delle donne, il ritardo intercorso tra l'insorgenza della sintomatologia e la diagnosi di endometriosi era 10 anni.

Più del 70% delle partecipanti descriveva il dolore mestruale come moderato o severo (Tabella III). Il dolore perimestruale alla minzione è stato rilevato dal 31% delle donne e il dolore in sede rettale dal 58%. Il gonfiore addominale è stato riferito dall'84% delle donne contro il 12-16% della popolazione femminile generale che riferiva ritenzione idrica o gonfiore (Ramcharan *et al.*, 1992; Campbell *et al.*, 1997). Gli episodi di emicrania mestruale erano più comuni nelle donne con endometriosi (64%) rispetto alle donne sane senza endometriosi, come riferito da altri studi (45%) (Dawood, 1985).

Nella popolazione generale USA, il 22% delle donne riferisce un'incapacità di eseguire il normale lavoro durante il ciclo mestruale (Campbell *et al.*, 1997). Invece, l'81% delle partecipanti alla nostra indagine non era in grado di lavorare, né di eseguire i normali lavori domestici, a causa del dolore pelvico. Anche se, generalmente, nel 73% delle donne la sintomatologia scompariva entro 3 giorni, circa il 10% riferiva uno stato invalidante della durata di almeno qualche settimana e l'87% lamentava affaticamento e mancanza di energia.

Tutte le donne con fibromialgia o con sindrome da affaticamento cronico riferivano dolore ($n = 320$). Il dolore era più severo nelle donne con fibromialgia ($P < 0,01$) rispetto alle donne con sola endometriosi. Quarantadue donne (1%) hanno riferito una diagnosi sia di fibromialgia sia di sindrome da affaticamento cronico. Altre 21 donne hanno riferito di essere affette da fibromialgia e da sindrome da affaticamento cronico e da una malattia endocrina ($n = 11$) o infiammatoria autoimmune ($n = 10$).

Infertilità e anamnesi riproduttiva

Nel complesso, l'infertilità è stata riferita nel 41% dei casi (Tabella II), con un rischio 4 volte superiore a quello della popolazione femminile USA in età riproduttiva (Abma *et al.*, 1997; Stephen and Chandra, 1998). Delle 1604 donne che hanno descritto l'anamnesi di gravidanza, il 21% ($n = 329$) ha

avuto almeno un aborto spontaneo e il 2% (n = 37) ha riferito almeno una gravidanza ectopica. Le percentuali di aborti spontanei e di gravidanze ectopiche nella popolazione USA sono rispettivamente 14% e 1% (Saraiya *et al.*, 1999).

La Figura 1 mostra i tassi di infertilità relativi alle donne con sola endometriosi, con malattie infiammatorie autoimmuni, malattie endocrine oppure fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico. I tassi di infertilità per le donne con sola endometriosi erano simili a quelli delle donne con endometriosi e con almeno una patologia concomitante in tutti i gruppi di età, ad eccezione delle percentuali significativamente più basse nel gruppo di età 25-34 anni con malattie endocrine e fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico ($P < 0,01$) mentre erano più elevati nel gruppo di età 35-44 anni con malattie endocrine ($P < 0,05$). Tutti i tassi di infertilità nelle donne del campione erano significativamente più elevati rispetto alla popolazione USA ($P < 0,001$). Se venivano incluse le donne con patologie in più di una categoria, i tassi di infertilità non risultavano modificati significativamente (dati non riportati).

Malattie infiammatorie autoimmuni, disturbi endocrini e fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico nelle donne affette da endometriosi

Circa il 20% delle partecipanti presentava una o più patologie concomitanti e in fino al 31% dei casi era stata posta una diagnosi di fibromialgia e/o di sindrome da affaticamento cronico; alcune donne presentavano anche malattie infiammatorie autoimmuni ed endocrine (Figura 2). Le malattie concomitanti più comuni erano ipotiroidismo, fibromialgia e sindrome da affaticamento cronico ed erano state diagnosticate rispettivamente nel 10%, nel 6% e nel 5% della popolazione dello studio. La sindrome da affaticamento cronico era molto più comune nelle donne con endometriosi che nella popolazione generale (Tabella IV, $P < 0,0001$) e l'ipotiroidismo e la fibromialgia erano rispettivamente circa sette e due volte più frequenti nelle donne con endometriosi (Tabella IV, $P < 0,0001$). Le malattie infiammatorie autoimmuni LES, SS, AR e SM insorgevano tutte con maggiore frequenza nelle donne affette da endometriosi (Tabella IV, $P < 0,001$) rispetto alla popolazione generale. La prevalenza di ipertiroidismo e diabete nella popolazione dello studio era simile a quella della popolazione generale.

L'analisi di sensibilità ha rivelato che, per eliminare le differenze osservate, sarebbero stati necessari livelli molto elevati di errore di classificazione sia nel campione dello studio sia nella popolazione generale. Nel caso del LES e della sindrome da affaticamento cronico, per avere percentuali simili nei gruppi, sarebbero state necessarie una sovrastima minima di 75% della prevalenza della malattia nel campione dello studio e una sottostima del 90% nella popolazione generale. Inoltre, per avere una differenza trascurabile in termini di SM, sarebbero state necessarie una sovrastima di almeno 50% nelle partecipanti allo studio e una sottostima del 75% nella popolazione generale. Nel caso dell'ipotiroidismo, l'analisi di sensibilità ha indicato che per avere un confronto non significativo sarebbero state necessarie una

sovrastima del 75% nelle partecipanti allo studio e una sottostima del 50% nella popolazione generale. Una sovrastima del 25% nel campione e una sottostima del 25% nella popolazione potrebbero spiegare la differenza osservate in relazione alla fibromialgia.

Cronologia (età alla prima sintomatologia pelvica, età alla diagnosi di endometriosi ed età alla diagnosi delle patologie concomitanti)

La Tabella V presenta l'età alla prima sintomatologia pelvica, l'età alla diagnosi endometriosi e l'età alla diagnosi della patologia concomitante, escluse le donne che riferivano più di una malattia concomitante. Le donne con sintomatologia pelvica insorta in età più giovane avevano maggiori probabilità di sviluppare LES, AR, SS o sindrome da affaticamento cronico ($P < 0,05$). In tutte le donne, sia con sola endometriosi, sia con endometriosi e un'altra patologia, il ritardo intercorso tra la diagnosi di endometriosi e l'insorgenza dei sintomi pelvici era di circa 10 anni. La diagnosi di endometriosi all'età di >30 anni era più frequente per le donne con SS ($P < 0,01$), una qualsiasi patologia a carico della tiroide ($P < 0,01$) e fibromialgia ($P < 0,01$). Le altre malattie erano generalmente diagnosticate ≥ 4 anni dopo la diagnosi di endometriosi, ad eccezione di AR ($P < 0,001$), ipotiroidismo ($P < 0,05$) e ipertiroidismo ($P < 0,05$), tutte diagnosticate prima dei 30 anni.

Allergie, asma ed eczema

Le percentuali di allergie e di altre condizioni atopiche erano più elevate nelle donne con endometriosi che nelle donne della popolazione USA ed ancora più elevate in presenza di altre patologie. Le allergie erano presenti nel 18% delle donne della popolazione generale (Idler *et al.*, 2000) contro 61% nelle donne con sola endometriosi, e rispettivamente 69%, 72% e 88% delle donne con malattie infiammatorie autoimmuni, malattie endocrine e fibromialgia e/o sindrome da affaticamento cronico ($P < 0,001$). La percentuale di asma nelle donne della popolazione generale è 5% (Idler *et al.*, 2000) contro 12% nelle donne con sola endometriosi ($P < 0,001$), 13% nelle donne con malattie infiammatorie autoimmuni ($P < 0,001$), 11% nelle donne con malattie endocrine ($P < 0,001$) e 25% in quelle con fibromialgia e/o sindrome da affaticamento cronico ($P < 0,001$) (Figura 3).

Le allergie erano più comuni nelle donne con endometriosi e una malattia endocrina (72%) o fibromialgia oppure sindrome da affaticamento cronico (88%) rispetto alle donne con sola endometriosi (61%; $P < 0,001$) (Figura 3). Le percentuali di asma ed eczema erano significativamente più elevate nelle donne con fibromialgia e/o sindrome da affaticamento cronico (rispettivamente 25% e 26%) che nelle donne con sola endometriosi (rispettivamente 12%; $P < 0,0001$ e 15%; $P < 0,0001$). Le partecipanti che riferivano fibromialgia e/o sindrome da affaticamento cronico e un'altra malattia infiammatoria autoimmune o una malattia endocrina presentavano percentuali di allergie (79%), asma (29%) ed eczema (19%; $P < 0,05$) simili a quelle osservate nelle donne con sola fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico.

Endometriosi familiare e patologie familiari concomitanti

Due terzi dei soggetti hanno riferito di avere parenti con diagnosi ($n = 1610$) o sospetto ($n = 2404$) di endometriosi, suggerendo una tendenza familiare all'endometriosi (Tabella VI). Un quarto delle donne sapeva ($n = 298$) che sua madre era affetta da endometriosi o lo sospettava ($n = 819$). Il numero di parenti da parte materna affette da endometriosi era doppio rispetto al numero di parenti da parte paterna.

Il 40% delle donne con anamnesi familiare di endometriosi aveva una parente con almeno una malattia infiammatoria autoimmune; il 34% era affetta da almeno una malattia endocrina e il 48% da fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico. LES, SM, ipotiroidismo, ipertiroidismo, DM, fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico (tutti $P < 0,0001$) erano più comuni nelle parenti delle partecipanti che presentavano una di queste patologie rispetto alle parenti di donne affette da sola endometriosi.

Discussione

Riferiamo un aumento della prevalenza di ipotiroidismo, fibromialgia e sindrome da affaticamento cronico e malattie infiammatorie autoimmuni nelle donne con endometriosi rispetto alla popolazione femminile generale degli USA. Inoltre, le donne con endometriosi avevano maggiore probabilità di allergie, asma ed eczema, soprattutto se erano affette da fibromialgia o da sindrome da affaticamento cronico. Riferiamo inoltre dolore e debilitazione significativi in una vasta coorte di donne con endometriosi e un ritardo di 10 anni tra l'insorgenza del dolore pelvico e la diagnosi di endometriosi. Le parenti delle donne affette da endometriosi presentavano questa patologia con maggiore frequenza, come riferito da altri Autori (Kennedy *et al.*, 2001; Treloar and Kennedy, 2002). Nel presente studio, le parenti erano affette anche da malattie infiammatorie autoimmuni, malattie endocrine e stati di affaticamento cronico, soprattutto se anche le partecipanti all'indagine presentavano la stessa patologia infiammatoria autoimmune, lo stesso disturbo endocrino e fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico.

Il ritardo nella diagnosi di endometriosi è significativo ed è stato riferito in precedenza (Laufer *et al.*, 1997). Dato che, apparentemente, le donne sviluppano i sintomi poco dopo il menarca e la diagnosi di endometriosi è formulata dopo anni, non è noto se l'endometriosi insorga realmente al momento del menarca come hanno riferito altri (Hadfield *et al.*, 1996; Reese *et al.*, 1996) o se l'endometriosi si sviluppi nel corso del tempo. Inoltre, non è chiaro se, in queste donne, un trattamento precoce del dolore potrebbe prevenire lo sviluppo del dolore pelvico cronico. Pertanto, sarebbe opportuno cercare di diagnosticare e trattare l'endometriosi nelle donne adolescenti. Nel nostro campione, generalmente la diagnosi di endometriosi era stata posta dopo l'artrite reumatoide e dopo le patologie tiroidee diagnosticate tra i 20 e i 30 anni – in età più giovane rispetto a quanto rilevato solitamente per la

popolazione generale degli USA. Invece, la diagnosi di endometriosi precedeva le altre malattie infiammatorie autoimmuni.

L'insorgenza precoce della patologia tiroidea e dell'artrite reumatoide e la percentuale più elevata di malattie infiammatorie autoimmuni, conferma la nostra ipotesi di un fattore immunologico nell'endometriosi. Inoltre, l'alta percentuale di fibromialgia diagnosticata dal medico nelle donne con dolore cronico secondario a endometriosi suggerisce un'associazione tra aspetti diversi del dolore cronico. La coesistenza di allergie, asma, eczema e malattia autoimmune nelle donne con fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico può inoltre indicare un ruolo fondamentale del sistema immunitario nella fibromialgia e nella sindrome di affaticamento cronico. Anche se la fibromialgia è stata associata ad endometriosi, non è stata riferita alcuna associazione tra sindrome da affaticamento cronico ed endometriosi (Clauw and Chrousos, 1997).

Il punto di forza del presente studio è costituito dalla potenza statistica derivante dalle grandi dimensioni del campione. Circa il 50% delle partecipanti ha compilato il questionario – una percentuale di risposta superiore alla media. Analizzando unicamente le risposte delle partecipanti con diagnosi chirurgica di endometriosi e le patologie diagnosticate dal medico, la probabilità di ciascuna diagnosi diviene più certa. Limitando l'analisi delle patologie concomitanti alle donne con solo un'altra patologia, la probabilità di fattori di confondimento è limitata.

Uno dei limiti di questo tipo studio è il bias di selezione. Quasi tutte le aderenti alla *Endometriosis Association* che hanno completato il questionario riferivano dolore che, in due terzi dei casi, era da moderato a severo con effetto invalidante significativo. Poiché l'*Endometriosis Association* fornisce servizi informativi e di supporto, oltre che condurre ricerche, è probabile che gran parte delle associate vi abbia aderito per ottenere supporto nella gestione del dolore. Pertanto, il campione delle nostre partecipanti potrebbero sovrarappresentare il dolore correlato all'endometriosi e sottorappresentare le donne con altri sintomi come l'infertilità, nonostante la prevalenza di infertilità nel campione sia comunque elevata. Le donne con infertilità potrebbero cercare prima di tutto un supporto per la soluzione di questo problema, forse presso altri gruppi di sostegno. Di conseguenza, i risultati di questo studio potrebbero non essere applicabili alle donne con endometriosi e senza sintomatologia dolorosa. Inoltre, i membri della *Endometriosis Association* corrispondono una quota associativa annuale e hanno maggiore probabilità di associarsi quando dispongono di conoscenze più approfondite e di maggiori risorse. Ciò potrebbe spiegare perché le donne bianche e istruite, appartenenti ad una classe socio-economica più alta sono sovrarappresentate rispetto alla popolazione generale, specialmente tanto più che, come è stato dimostrato da altri studi, l'endometriosi non insorge unicamente nelle donne bianche, istruite e appartenenti a una classe socio-economica superiore (Chatman, 1976; Miyazawa, 1976; Houston *et al.*, 1988). Le osservazioni demografiche nel nostro campione possono anche riflettere un bias diagnostico, poiché nelle

donne istruite con reddito più alto, la diagnosi di endometriosi potrebbe risultare più probabile.

Il fatto che i dati derivino da un'indagine basata su dati autoriferiti comporta diversi limiti (Hook and Regal, 1992; Warnecke *et al.*, 1997; Bergmann *et al.*, 1998; Lawrence *et al.*, 1998). Le donne potrebbero aver interpretato male le domande, non aver riconosciuto il nome di patologie specifiche o non aver riferito accuratamente le patologie delle proprie parenti (Warnecke *et al.*, 1997; Bergmann *et al.*, 1998; Lawrence *et al.*, 1998). Non possono essere esclusi anche deficit di memoria ed errori nel riferire i sintomi (Warnecke *et al.*, 1997), soprattutto nel tentativo di ricordare l'età al momento di eventi di rilevanza medica o le malattie delle proprie parenti. E' anche possibile che alcune malattie non siano state individuate dai medici e non siano mai state diagnosticate (Jacobson *et al.*, 1997). Altri limiti sono i dati incompleti o mancanti quando le partecipanti saltavano alcune domande (Hook and Regal, 1992).

Inoltre, considerata la più giovane età delle donne del campione dello studio, le stime di prevalenza tratte da altri lavori che forse includevano un range di età più ampio, potrebbero non risultare idonee alla comparazione. Per esempio, l'ipotiroidismo è frequente nelle donne più anziane, spesso dopo la menopausa (Canaris *et al.*, 2000). Invece, gran parte delle donne che hanno partecipato allo studio erano in età fertile.

I limiti dello studio potrebbero anche derivare da un errore di classificazione delle malattie nella popolazione generale a seconda che la diagnosi fosse posta da un medico o riferita dalla stessa paziente. I tassi di prevalenza di molte delle malattie sono stati calcolati in base ai tassi di malattia cumulati derivanti da dozzine di articoli pubblicati in letteratura utilizzando le definizioni mediche standardizzate e includono una valutazione clinica e di laboratorio (Jacobson *et al.*, 1997). A causa dell'insufficienza dei dati provenienti dagli USA, le stime di prevalenza per la sindrome di Sjögren e la tiroidite di Hashimoto/l'ipotiroidismo hanno preso in considerazione anche i dati degli studi internazionali. La sindrome da affaticamento cronico (Reyes *et al.*, 1997) è stata definita rigorosamente utilizzando una combinazione di interviste alle pazienti, esami di laboratorio e diagnosi formulate dal medico. La prevalenza della fibromialgia è stata tratta da uno studio di popolazione nel quale un'elevata percentuale di donne era visitata da un medico (Lawrence *et al.*, 1998). Le diagnosi di diabete erano basate su dati autoriferiti nell'ambito di un'indagine condotta dal sistema di vigilanza dei Centers for Disease Control and Prevention (Geiss, 1997).

Per risolvere il problema degli errori di classificazione delle malattie in entrambe le popolazioni, abbiamo presentato l'odds ratio della prevalenza con intervalli di confidenza al 95% e un'analisi di sensibilità. L'analisi di sensibilità conferma che, nonostante la sottostima della prevalenza della malattia nella popolazione generale e la sovrastima nel campione dello studio, le percentuali riferite per le donne con endometriosi sono significativamente più elevate e le differenze appaiono realistiche.

In conclusione, il presente studio è il primo studio che fornisce dati sulle caratteristiche e sugli stati di comorbidità nelle donne che presentano dolore

secondario a endometriosi. Le donne con endometriosi soffrono spesso di malattie infiammatorie autoimmuni, ipotiroidismo, fibromialgia, sindrome da affaticamento cronico, allergie e asma. E' evidente che nelle donne con dolore pelvico l'endometriosi non è diagnosticata per molti anni. Ciò indica che i medici, soprattutto se curano le adolescenti, dovrebbero prendere in considerazione questa diagnosi. I nostri dati suggeriscono una forte associazione tra endometriosi e disturbi autoimmuni e segnalano l'esigenza di considerare la concomitanza di altre patologie nelle donne con endometriosi.

Tabella I. Caratteristiche demografiche delle partecipanti con diagnosi chirurgica di endometriosi rispetto alla popolazione femminile generale degli USA

Caratteristica	Popolazione dello studio		Popolazione femminile generale USA (%)
	n	%	
Sesso: femminile	3680	100	51,1
Età (anni)^a	(n=3570)		(n=138 218 000)
<15		1 0,0	20,5
15-19		35 1,0	6,7
20-24		198 5,5	6,3
25-29		561 15,7	6,8
30-34		811 22,7	7,4
35-39		878 24,6	8,2
40-44		684 19,2	8,0
45-49		309 8,7	7,0
≥50		93 2,6	29,4
Grado d'istruzione	(n=3610)		
Non ha completato gli studi superiori		20 0,6	21,7
Diploma di scuola superiore		258 7,2	32,9
Un qualche corso universitario		709 19,6	18,6
Diploma universitario		1514 41,9	14,1
Diploma post-laurea		968 26,8	5,5
Altro		141 3,9	7,2
Reddito familiare annuale complessivo^a	(n=3462)		
\$0-24999		321 9,3	24,0
\$25000-49999		924 26,7	29,4
\$50000-74999		981 28,3	21,6
≥\$75000		1236 35,7	25,0
Razza/appartenenza etnica^a	(n=3340)		
Bianca		3167 94,8	72,2
Nera		64 1,9	12,5
Ispanica		62 1,9	10,9
Indigena Americana		8 0,2	0,7
Asiatica		27 0,8	3,7
Altra		12 0,4	^b

Donne con diagnosi chirurgica di endometriosi che hanno completato l'indagine della *Endometriosis Association* nel 1998.

Dati della popolazione femminile generale degli USA (1998) dall'*USA Census Bureau* (2001).

^a P < 0,001 rispetto alla popolazione femminile generale degli USA.

^b Non disponibile.

Tabella II. Diagnosi di endometriosi e caratteristiche rilevanti

Caratteristica	n	%
Diagnosi di endometriosi		
Diagnosi chirurgica	3680	100,0
Laparoscopia	3199	86,9
Chirurgia addominale o laparotomia	481	13,1
Dolore (n=3597)	3543	98,5
Infertilità (n=3680)	1516	41,2
Età alla manifestazione dei primi sintomi pelvici (anni) (n=3655)		
<15	1404	38,4
15-19	1042	28,5
20-24	453	12,4
25-29	362	9,9
30-34	229	6,3
35-39	94	2,6
40-44	35	0,9
≥45	10	0,3
Non ha mai avuto sintomi	26	0,7
Età alla diagnosi di endometriosi (anni) (n=3495)		
<15	25	0,7
15-19	218	6,2
20-24	668	19,1
25-29	1024	29,3
30-34	883	25,3
35-39	442	12,7
40-44	183	5,2
≥45	52	1,5

Donne con diagnosi chirurgica di endometriosi che hanno completato l'indagine dell'*Endometriosis Association* nel 1998.

Tabella III. Descrizione del dolore, di altri sintomi e degli effetti invalidanti

Caratteristica	n	%
Sede del dolore (n=3543)		
Utero (centro della pelvi)	2975	84,0
Regione lombare	2818	79,5
Addome	2631	74,3
Entrambe le ovaie	2273	64,2
Retto	2056	58,0
Fianchi	1824	51,5
Gambe	1422	40,1
Solo un ovaio	1291	36,4
Torace	471	13,3
Tutte le altre sedi	597	16,9
Severità del dolore (n=3506)		
Lieve	72	2,0
da lieve a moderato	214	6,1
da lieve a severo	735	21,0
moderato	304	8,7
da moderato a severo	1593	45,4
severo	588	16,8
Tempo d'insorgenza del dolore (n=3543)		
Dolore durante le mestruazioni	3382	95,5
Dolore durante l'ovulazione	2934	82,8
Dolore in altre fasi del ciclo mestruale	2680	75,6
Sintomi (n=3680)		
<i>Sintomatologia dolorosa</i>		
Movimenti intestinali dolorosi, diarrea, disturbi intestinali	3131	85,1
Dolore durante/dopo i rapporti sessuali	2388	64,9
Emicrania, vertigini	2338	63,5
Dolore alla minzione	1134	30,8
<i>Sintomi di affaticamento</i>		
affaticamento, astenia, mancanza di energia	3214	87,3
<i>Sintomi emorragici</i>		
Sanguinamento copioso	2377	64,6
Sanguinamento irregolare	1613	43,8
Perdite ematiche intermestruali	1334	36,2
Sanguinamento a metà ciclo	958	26,0
<i>Altri sintomi correlati alle mestruazioni</i>		
Gonfiore addominale	3086	83,9
Nausea, problemi di stomaco	2345	63,7
Non è in grado di lavorare normalmente a causa dell'endometriosi (n=3662)	2953	80,6

<i>Durata degli effetti invalidanti (n=2902)</i>	
<24h	645 22,2
1-2 giorni	1029 35,5
2-3 giorni	432 14,9
3-6 giorni	308 10,6
1-2 settimane	136 4,7
2-3 settimane	85 2,9
4 settimane	56 1,9
Non specificato	211 7,3

Tabella IV. Stime di prevalenza della comorbidità rispetto alla popolazione femminile generale degli USA

	% (no.) del campione dello studio (n=3680)	Prevalenza nelle donne con endometriosi (per 100000)	Prevalenza stimata dalla letteratura per la popolazione femminile generale USA (per 100000)	Odds ratio della prevalenza	IC 95%	P
Malattie infiammatorie autoimmuni						
Lupus eritematoso sistemico	0,8 (31)	842,4	41,0 ^a	20,7	14,3-29,9	< 0,001
Sclerosi multipla	0,5 (19)	516,3	73,0 ^a	7,1	4,4-11,3	< 0,0001
Artrite reumatoide	1,8 (68)	1847,8	1247,6 ^a	1,5	1,2-1,9	0,001
Sindrome di Sjögren	0,6 (23)	625,0	26,3 ^a	23,9	15,5-36,5	< 0,0001
Malattie endocrine						
Diabete mellito	1,5 (56)	1521,7	1350,0 ^b	1,1	0,9-1,5	NS
Ipotiroidismo	9,6 (354)	9620,0	1459,3 ^a	7,2	6,4-8,0	< 0,0001
Iperitiroidismo	1,7 (63)	1712,0	1973,5 ^a	0,9	0,7-1,1	NS
Stati di dolore e affaticamento cronico						
Fibromialgia	5,9 (217)	5896,7	3400,0 ^c	1,8	1,6-2,1	< 0,0001
Sindrome da affaticamento cronico	4,6 (170)	4619,6	25,5 ^d	180,5	147,2-242,0	< 0,0001
^a Jacobson <i>et al.</i> (1997). ^b Geiss (1997). ^c Lawrence <i>et al.</i> (1998). ^d Reyes <i>et al.</i> (1997).						

Tabella V. Età all'insorgenza dei primi sintomi pelvici ed età alla diagnosi di endometriosi e delle patologie concomitanti

	Prima sintomatologia pelvica	Diagnosi di endometriosi	Diagnosi di patologia concomitante
<u>Solo endometriosi</u>	18.9 ± 0.2 (2227)	28.7 ± 0.1 (2227)	N/A
<u>Malattie infiammatorie autoimmuni</u>			
Lupus eritematoso sistemico	15.2 ± 0.9 (17) ^a	26.9 ± 1.1 (17)	31.5 ± 4.6 (17) ^b
Sclerosi multipla	18.8 ± 2.2 (17)	27.8 ± 2.2 (17)	36.2 ± 4.8 (17) ^b
Artrite reumatoide	17.0 ± 0.9 (51) ^a	28.0 ± 0.8 (51)	25.6 ± 1.5 (51) ^b
Sindrome di Sjögren	14.0 ± 0.8 (10) ^a	32.6 ± 1.6 (10)	39.9 ± 6.7 (10) ^b
<u>Malattie endocrine</u>			
Diabete mellito	18.1 ± 1.0 (47)	30.7 ± 1.1 (47)	35.5 ± 3.3 (47) ^b
Ipotiroidismo	18.0 ± 0.5 (217)	30.6 ± 0.4 (217) ^a	29.6 ± 0.7 (206) ^c
Iperitiroidismo	19.7 ± 1.1 (50)	31.2 ± 0.8 (50) ^a	29.9 ± 1.2 (50) ^c
<u>Stati di dolore e affaticamento cronico</u>			
Fibromialgia	18.0 ± 0.6 (147)	30.2 ± 0.5 (147) ^a	35.6 ± 1.1 (147) ^b
Sindrome da affaticamento cronico	17.2 ± 0.7 (106) ^a	29.2 ± 0.7 (106)	35.0 ± 1.8 (106) ^b

I valori sono medie ± ES (n).

Classi di età per la sintomatologia pelvica: 12 per 15 anni, 17 per 15-19 anni, 22 per 20-24 anni, 27 per 25-29 anni, 32 per 30-34 anni, 37 per 35-39 anni, 42 per 40-44 anni, 47 per >45 anni.

^a p < 0,05 rispetto alle donne con sola endometriosi.

^b p < 0,001 età alla diagnosi della patologia concomitante rispetto all'età alla diagnosi di endometriosi.

^c p < 0,05

N/A = non applicabile

<i>Tabella VI. Endometriosi familiare nelle donne con diagnosi chirurgica di endometriosi</i>					
Parente	Diagnosi di endometriosi		Sospetto di endometriosi		
	No.	%	No.	%	
Madre (n = 1117) ^a	298	8,1	819	22,3	
Nonna materna (n = 378) ^a	55	1,5	323	8,8	
Nonna paterna (n = 133) ^a	29	0,8	104	2,8	
Parenti di primo grado					
Sorella (n = 848)	383	- ^b	465	- ^b	
Figlia (n = 60)	11	- ^b	49	- ^b	
Parenti materne					
Nipote (n = 144)	57	- ^b	87	- ^b	
Zia (n = 426)	202	- ^b	224	- ^b	
Cugina (n = 391)	277	- ^b	114	- ^b	
Parenti paterne					
Nipote (n = 44)	23	- ^b	21	- ^b	
Zia (n = 264)	126	- ^b	138	- ^b	
Cugina (n = 209)	149	- ^b	60	- ^b	
Totale no.	1610		2404		

^aPercentuale basata sulla popolazione dello studio (n = 3680) come denominatore.

^bPercentuale del totale di donne affette non disponibile

FIGURA 1

Tasso di infertilità (percentuale)

Popolazione femminile generale USA, 1995

Solo endometriosi

Endometriosi e malattie infiammatorie autoimmuni

Endometriosi e malattie endocrine

Endometriosi e fibromialgia e sindrome da affaticamento cronico

Età (anni)

Figura 1. Tassi di infertilità nelle donne con diagnosi chirurgica di endometriosi e altre patologie rispetto alla popolazione femminile USA. *P < 0,001 per l'infertilità in ciascun gruppo rispetto alla popolazione generale. †P < 0,05 per l'infertilità in ciascun gruppo rispetto alle donne con sola endometriosi.

FIGURA 2

12% malattie infiammatorie autoimmuni

42% malattie endocrine

31% fibromialgia e sindrome da affaticamento cronico

Figura 2. Distribuzione delle malattie concomitanti nel 20% delle donne con diagnosi chirurgica di endometriosi e almeno un'altra patologia. Malattie infiammatorie autoimmuni: lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren, artrite reumatoide e sclerosi multipla. Malattie endocrine: diabete, ipotiroidismo e ipertiroidismo. Le intersezioni del diagramma non sono disegnate in scala.

FIGURA 3

Percentuale di donne affette

ALLERGIE ASMA ECZEMA

Popolazione femminile generale degli USA, 1995

Solo endometriosi

Endometriosi e malattie infiammatorie autoimmuni

Endometriosi e malattie endocrine

Endometriosi e fibromialgia e/o sindrome da affaticamento cronico

Gruppi di donne

Figura 3. Allergie, asma ed eczema nelle donne con diagnosi chirurgica di endometriosi. *P < 0,001 per le allergie nelle donne con malattia endocrina o

fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico (rispetto alle donne con sola endometriosi). **P < 0,0001 per asma ed eczema nelle donne con fibromialgia o sindrome da affaticamento cronico (rispetto alle donne con sola endometriosi). + P < 0,001 per tutti i confronti con la popolazione femminile generale degli USA.

Pain Associated with Endometriosis-Therapeutic Options

Danielle E. Luciano, M.D.*
dluciano@cffwh.org

Anthony A. Luciano, M.D.*

*Center for Fertility and Women's Health

Department of Obstetrics and Gynecology University of Connecticut School of Medicine
(860) 224-5467
fax (860) 224-5471
aluciano@cffwh.org

Summary

Defined as the presence of functional endometrial tissue outside the uterine cavity, endometriosis is a chronic and recurrent disease that affects 7-10% of reproductive age women, causing pain, infertility or both, resulting in serious life disruption, emotional and physical suffering and decreased productivity. The observation that endometriosis is more common in women with early menarche, polymenorrhea, outflow genital tract obstruction and a family history of disease, suggest that its development depends on the complex interaction of genetic, immunologic, environmental and hormonal factors. Current therapies for the management of endometriosis are medical, surgical or both. The medical therapies induce a hypoestrogenic state to reduce menstrual flow and apoptosis of endometriotic lesions, and they include androgenic or progestational compounds and GnRH-analogs, which are comparably effective but with very different adverse effect profiles. Consequently the choice of which medical treatment to prescribe may not be based on differences in efficacy but on differences in tolerability, safety and when everything else is equal, on cost. Although surgery to remove endometriosis is effective in relieving pain and restoring fertility, recurrence of symptoms is common and repeated medical and surgical interventions are often needed. The need for additional surgery may be reduced by the thorough excision of all lesions and disease at the initial surgery followed by the postoperative administration of hormonal suppressive therapy with progestins to induce hypomenorrhea or amenorrhea. Definitive surgery with hysterectomy and removal of ovaries is frequently curative. Future therapies should be directed at identifying women at risk for the disease and implementing interventions that will prevent disease development altogether. Ultimately our goal is to make endometriosis a disease of the past.

Key Words: Endometriosis, Pelvic Pain, GnRH Analogs, Oral Contraceptives, Danazol, Progestin/Progesterone, Laparoscopy

Introduction

Endometriosis is a chronic and recurrent disease affecting 7-10% of reproductive age women. Of the seven million women affected by endometriosis in USA, five to six million suffer from severe pain while one to two million suffer from infertility or both. The symptoms of endometriosis cause serious life disruption, emotional suffering, marital and social dysfunction and decreased productivity. [1] Although the prevalence of endometriosis is highest during the third and fourth decades of life; [2] endometriosis is not at all rare in adolescent girls. Endometriosis is diagnosed at laparoscopy in 45% of teen-agers with chronic pelvic pain, [3] and when their pain does not respond to either oral contraceptives or non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs), endometriosis will be found in 70% of these girls at laparoscopy. [4]

Endometriosis is defined as the presence of functional endometrial tissue (glands and stroma) outside the uterine cavity. Like normal eutopic endometrium, endometriosis responds to cyclic ovarian hormone fluctuations, proliferating and bleeding with each menstrual cycle. This leads to diffuse inflammation, adhesions formation and growth of endometriotic nodules and cysts. The symptoms of endometriosis, listed in Table 1, usually reflect the affected organs. Since the pelvic organs are most commonly involved, the most frequent symptoms are: dysmenorrhea, dyspareunia and infertility, often referred to as the classic triad of endometriosis symptoms. When the urinary bladder is involved, the patient frequently complains of urinary urgency, dysuria and sometimes hematuria. Rectal involvement is usually manifested by dyschezia, tenesmus and hematochezia. Occasionally endometriosis involves distant sites such as the chest wall, lungs, or diaphragm, and in such cases the patient may complain of respiratory symptoms, hemoptysis, pneumothorax, or shoulder pain. Catamenial symptoms are the hallmark of endometriosis; being usually cyclic and most severe around menses. Clinical signs of endometriosis include fibrosis and tenderness of the cul de sac and along the uterosacral ligaments, fixed retroverted or anteverted uterus, and adnexal cystic masses. Because none of these symptoms or signs is specific for endometriosis, the current standard for diagnosis is laparoscopy, which allows the surgeon to visualize the extent of the disease and confirm it histologically with directed excisional biopsies. The degree of pain does not always correlate with disease severity; however, it may better correlate with the inflammatory cytokines, focal bleeding, and irritation of pelvic floor nerves.

Several theories have been proposed to explain the pathogenesis of endometriosis but none fully explains the vagaries of the disease or why some women are affected and others are not. Sampson's theory of retrograde menstruation postulates that during menses some endometrial detritus refluxes through the fallopian tubes and spills into the peritoneal cavity where the endometrial cells may implant and proliferate. Halban's theory of vascular dissemination suggests that during menses, some of the endometrial cells enter the lymphatic or venous system and are transported to ectopic sites where they implant and grow. However, neither of these two theories explains the occasional development of endometriosis in women with Müllerian agenesis, who are born without a uterus, hence do not menstruate. For these women, Myer offers his theory of metaplasia, which postulates that under the stimulating influence of ovarian estrogen, the pluripotential, coelomic epithelium can differentiate into functional endometrial tissue. Although these theories explain how endometrial cells reach ectopic sites, they do not explain why endometriosis develops in some women and not in others,

since most if not all women experience retrograde menstruation, vascular dissemination and have the potential for coelomic metaplasia. A genetic predisposition to endometriosis has been suggested and supported by the findings that the endometrium of women with endometriosis differs from that of unaffected women by having aromatase enzyme activity and by expressing more vascular endothelial growth factor (VEGF) and more matrix metalloproteinase-2 (MMPA-2). VEGF and MMPA-2 promote proliferation, vascularization and invasiveness of ectopic endometrium in affected women. The observations that endometriosis is more common in women with early menarche, polymenorrhea, menorrhagia and outflow tract obstruction, suggest that the development of endometriosis depends on the complex interaction of several factors, including genetic, immunologic, environmental and hormonal factors.

That hormonal factors are of central importance is underscored by the clinical observations that endometriosis seldom occurs before menarche and usually improves after menopause. Endometriosis improves or stabilizes during prolonged periods of amenorrhea as in pregnancy, castration or menopause, and endometriosis is rarely observed in amenorrheic women but it is common in women with uninterrupted cyclic menses. Indeed these observations form the basis for the medical management of endometriosis, which involves the induction of amenorrhea by inhibiting estrogen production with GnRH-analogues or by opposing estrogen action with either progestins or androgenic compounds. Other therapies involve surgical resection of endometriosis implants with or without conservation of reproductive function.

In this article, we will review the various therapeutic options currently available for the management of endometriosis-related pain, drawing on the recent literature and the clinical experience of the authors. The pros and cons of each therapy will be discussed and finally recommendations regarding therapy will be offered, attempting to tailor the therapy for individual's needs. Finally the authors will indulge in speculative perspectives regarding the future directions in the management of this debilitating and pervasive disease.

Current therapeutic options for endometriosis-related pain

The therapeutic goals in the management of symptomatic endometriosis are to relieve symptoms and prevent both progression and recurrence of disease. Unfortunately, none of the currently available therapies, surgical, hormonal or both has been associated with a cure or even long-lasting pain relief. As a result of the chronic nature of the disease and the predisposition to recurrence, unless definitive radical surgery is performed with removal of both ovaries and uterus, long-term or repeated courses of medical and surgical therapy are often required to control symptoms.

The medical therapies that have been used for the management of endometriosis-associated pain include NSAIDs and hormonal contraceptives, as the first line therapy for mild and responsive symptoms, or androgenic agents, progestins, and GNRH analogs for more severe and recalcitrant symptoms. Among the various different types of medical regimens, no significant difference in efficacy has yet been observed, however the side effects and cost of the different regimens differ markedly.

Combined Hormonal Contraceptives

Combined hormonal contraceptives (HC), containing both estrogen and progestin, are widely used as initial therapy for pelvic pain suspected to be related to endometriosis. These agents are readily available, generally well tolerated and relatively inexpensive. They inhibit ovulation and ovarian steroid production by decreasing gonadotropin levels, reducing menstrual

flow and dysmenorrhea, and by inducing decidualization and apoptosis of endometriotic implants. [5] Although HCs have been used extensively in clinical practice, evidence for their efficacy in relieving endometriosis-related pain has been largely observational. When compared to GnRH-analog therapy, HC was found to be significantly less effective in relieving dysmenorrhea and dyspareunia; and when compared to placebo for six months postoperatively, there was no difference in recurrence of symptoms. [6] However, in patients with dysmenorrhea who do not respond to cyclic HC, the administration of HC continuously was successful in reducing menstrual pain as well as the frequency and duration of bleeding. [7] Although HC therapy has not been adequately studied and not found to be consistently effective, it may be appropriate as a first line intervention, perhaps best administered continuously to effect amenorrhea, and decidualization and apoptosis of endometriosis implants. Women over the age of 35 who smoke should not use HC containing estrogen because of an unacceptably high risk of myocardial infarction.

Danazol

Danazol is an isoxazol derivative of methyltestosterone with impeded androgenic, strong antiestrogenic and moderate progestational activity. It induces amenorrhea by suppressing the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and by inducing a hypoestrogenic and hyperandrogenic milieu. Consequently, most women on danazol will experience amenorrhea, improvement of pelvic pain, regression of endometriosis implants and mild androgenic side effects, including acne, lowering of the voice and occasionally mild hirsutism. As with other androgens, danazol therapy is associated with a significant reduction in HDL-cholesterol levels and elevation of LDL-cholesterol, which may be atherogenic. In a prospectively randomized study, danazol and GnRH-analog were compared for efficacy and safety in endometriosis-related pain. Both drugs were equally effective in relieving most symptoms of endometriosis and in reducing the endometriosis severity scores, assessed with the revised AFS Endometriosis classification. However, danazol was not as well tolerated as GnRH-analog, with a dropout rate of 18.5% vs 5.5% with the analog. [8] Because of poor tolerability and the adverse metabolic effects of danazol, its use in endometriosis has been progressively declining during the past several years. Danazol should not be used in women with liver disease or hyperlipidemia.

Gonadotropin Releasing Hormone-analogs (GnRH-a)

These are currently considered the gold standard in the medical treatment of endometriosis-associated symptoms. GnRH-a induce medical menopause by down regulating pituitary GnRH receptors causing hypogonadotropic-hypogonadism, a hypoestrogenic state associated with low serum levels of both LH and FSH. Several GnRH-a preparations are currently available for the management of endometriosis, including leuprolide, nafarelin, buserelin, goserelin, histrelin, and triptorelin, which may be administered daily by injections or nasal route, or as monthly or tri-monthly depo-injections intramuscularly. They have been studied in numerous prospectively randomized studies, comparing their efficacy and safety to placebo and other agents, such as danazol, medroxyprogesterone acetate and HC. GnRH-a therapy has been found to be at least as effective as other agents in relieving symptoms of endometriosis, but with a different side effect profile.

As expected from their mechanism of action, GnRH-a therapy is associated with hypoestrogenic symptoms, similar to menopause, including: hot flashes, vaginal dryness, decreased libido and emotional lability. Therapy for six months or more is associated with

significant reduction in bone mineral density, both at the lumbar spine and hip, thus limiting therapy duration to a maximum of six months. To reduce these adverse effects, add-back therapy with progestins, estrogen and progestins, or biphosphonates has been studied with good results. In a prospectively randomized, placebo-controlled, double blind trial, the addition of add-back therapy in the form of estradiol-norethindrone acetate to GnRH-a for six months significantly reduced menopausal symptoms and eliminated the 5.02% bone loss experienced by the placebo group without compromising the therapeutic efficacy in controlling endometriosis-associated pain. [9] In a similar study by Zupi et al, symptomatic women with endometriosis were randomly treated with HC orally or GnRH-a with or without estrogen-progestin add-back therapy for twelve months. Patients treated with GnRH-a either with or without add-back therapy experienced a significantly greater reduction of pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia than patients treated with HC. Compared to the patients treated with GnRH-a alone, those treated with add-back experienced less adverse effects, better quality of life scores and significantly lower reduction in bone mineral density. [10] It appears from these studies that GnRH-a plus add-back therapy is successful in relieving endometriosis-associated pain with minimal side effects so that the duration of therapy may be extended beyond the recommended six month course. Indeed, the United States Food and Drug Administration recommends add-back therapy if GnRH-a is to be used for longer than six months. Some authors feel that add-back therapy should always be used in women undergoing GnRH-a therapy for symptomatic endometriosis. It should be noted however, that add-back therapy with estrogen and progestin is associated with its own side effects of break-through bleeding, besides the additional cost to the already expensive GnRH-a therapy, which ranges between \$400 and \$500 per month in the USA

Progestins

The observation that endometriosis commonly improves during and after pregnancy has led many investigators to mimic the hormonal milieu of pregnancy, either with combined estrogen/progestin preparations or with progestin alone, to treat endometriosis and associated symptoms. Progestins inhibit the proliferation of endometriosis implants by inducing a hypoestrogenic state with elimination or reduction of menstrual flow, and by inducing decidualization, atrophy and regression of endometriotic implants. [11] These factors, along with inhibition of angiogenesis and peritoneal inflammation, are most likely responsible for the beneficial effects of progestin therapy in the relief of endometriosis-associated pain.

Progestins are available in multiple preparations and may be administered as pill, intramuscular and subcutaneous depo-injections, or intrauterine devices, several of which have been evaluated and used for the treatment of endometriosis, during the past 40 years. Orally administered medroxyprogesterone acetate was perhaps the first progestin to be evaluated and found to be effective at daily doses of 30mg, 50mg and 100 mg. In a placebo-controlled prospectively randomized study, oral MPA (100mg per day) was found to be as effective as danazol (600 mg per day) and significantly more effective than placebo in reducing the severity of endometriosis objectively assessed at second look laparoscopy, and in decreasing the symptoms of pelvic pain, back pain and dyschezia. The side effects attributed to MPA, edema and spotting, were significantly less severe than those of danazol, which included acne, muscle cramps, weight gain, edema and spotting. [12]

A review by Vercellini et al, pooled the results of several studies evaluating the efficacy of oral or injectable progestin in the management of endometriosis-associated pain and the results indicated that progestins reduced or eliminated pain symptoms in 70% to 100% of

women, similar to those reported with danazol or GnRH-a. [13] Progestin administration via intrauterine devices (IUD) have also been reported to effectively reduce endometriosis pain. In a recent randomized clinical trial comparing the relative efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device and GnRH-a in the management of chronic pelvic pain in women with endometriosis, Petta et al. found both therapies to be equally effective and comparably tolerated. The authors appropriately concluded, "because the levonorgestrel intrauterine system does not induce hypoestrogenism and is effective for up to 5 years with only a single procedure, it could be one of the treatments of choice for chronic pelvic pain associated with endometriosis in women who do not wish to conceive". [14]

The intramuscular formulation of depomedroxyprogesterone acetate 150 mg administered every three months has been used for many years for contraception and for the management endometriosis. A new formulation of depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA-SC 104), administered as a single subcutaneous injection of 104 mg/0.65 ml every three months, has recently been approved by the FDA for both contraception and the management of endometriosis-associated symptoms. DMPA-SC 104 delivers 30% lower dose than the 150 mg intramuscular preparation, and may have better safety and tolerability profile. Pharmacokinetics and pharmacodynamic studies have reported that DMPA-SC 104 inhibits ovulation for more than 91 days, confirming its contraceptive efficacy duration of at least three months. Its safety, tolerability and efficacy in the management of endometriosis-associated symptoms has been demonstrated in two large, 18 month, multinational, randomized, evaluator-blinded comparative trials. The two trials randomized a total of 573 symptomatic women with laparoscopically proven endometriosis to six months of treatment with either DMPA-SC 104 or leuprolide, followed by twelve months of post-treatment evaluation. The patients' symptoms of pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia, as well as the objective findings of pelvic induration and tenderness were evaluated and compared before and at the conclusion of the six month treatment period, as well as twelve months after treatment. The subjective and objective symptoms of pain and tenderness were similar at base line, and improved equally with both treatments at the end of the six month therapy and at the twelve month follow-up visit. Quality of life, measured by the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30) questionnaire, improved similarly for both treatment groups. As expected, the tolerability and safety profile of the two treatment groups differed in vasomotor symptoms, changes in bone mineral density (BMD) of the hip and lumbar spine, as well as bleeding patterns. [15] The DMPA-SC 104 group experienced more spotting but significantly lower loss in BMD and no vasomotor symptoms compared to the leuprolide group. After six months of treatment the median percentage changes in BMD for DMPA-SC104 and leuprolide at the lumbar spine were -1.1% and -3.95% respectively, and at the hip were -0.3% and -1.65% respectively ($P < 0.001$). At twelve month post-treatment, the BMD returned to baseline in the DMPA104-SC group but remained at +1.7% and -1.3% at the lumbar and hip respectively, in the leuprolide group ($P < 0.001$). The overall incidence of adverse events, other the hypoestrogenic symptoms, was similar between groups, including weight gain which averaged less than 1 kg increase after six months of treatment in both studies. [16] The reduced impact of DMPA-SC 104 on BMD compared to leuprolide is particularly important, given the frequent need for extended and repeated courses of medical therapy to control symptom recurrences of endometriosis.

Several studies have evaluated and compared the relative efficacy and safety of various medical treatments for the management of endometriosis-associated pain. The results from these studies have been compiled, normalized and schematically represented in Figure 1. As the figure

shows, the relative efficacy of these various therapies is very similar in the reduction of symptoms not only during therapy but also at follow-up. Consequently the choice of which medical treatment to prescribe may not be based on differences in efficacy but on differences in tolerability, safety and when everything else is equal, on cost. The study by Telimaa et al, comparing oral MPA versus danazol found them to be similar in efficacy but MPA was much better tolerated and associated with less adverse effects than danazol. The study by Henzl et al comparing GnRH-a with danazol also reported similar efficacy between the two drugs, but GnRH-a therapy was better tolerated, with a lower dropout rate and associated with a much better safety profile especially on the lipid and lipoprotein changes in serum. Similarly, the study by Crosignani et al, comparing leuprolide and the new preparation of subQ DepoMPA 104 showed comparable efficacy in relieving pain symptoms and objective signs of endometriosis but reported very different safety profiles. Given the chronic and recurrent nature of the endometriosis, affected women usually require prolonged and frequent courses of medical treatment. Medications that can be used for only six to twelve months, such as danazol and GnRH-a, have a limited application in the long-term management of endometriosis. Progestin, oral or injectable, alone or with estrogen comprise a viable alternative option for the long-term management of endometriosis pain in women not currently desiring pregnancy. They are readily available, generally well tolerated, relatively inexpensive and associated with less metabolic impact than other more expensive agents.

Investigational agents for the management of endometriosis

Aromatase Inhibitors

Aromatase P450 is the key enzyme for estrogen synthesis, converting testosterone and androstenedione to estradiol and estrone respectively, either by the granulosa cells in the ovary or peripherally by adipose tissues. Although the normal endometrium does not have any aromatase activity, endometriotic tissues contain significant aromatase activity, which increases the local production of estrogen within the implant stimulating its growth and proliferation. The inflammatory mediator prostaglandin E-2, which is abundant in the peritoneal fluid of patients with endometriosis, stimulates the activity of aromatase enzymes in endometriosis implants, further stimulating proliferation of implants, inflammatory reactions, and progressive growth of disease. Aromatase inhibitors specifically target this enzyme, decreasing local estrogen production and inhibiting the growth of endometriotic implants. In the first case report of the use of the aromatase inhibitor anastrozole, a 57 year old woman with severe symptoms, which had not responded to either medical or surgical therapy, experienced complete relief of symptoms after two months of anastrozole therapy. [17] A recent small study, of ten reproductive-aged women with treatment-resistant endometriosis, the aromatase inhibitor, letrozole, was administered at the daily dose of 2.5 mg together with norethindrone acetate 2.5 mg /day and calcium with vitamin D for six months. The treatment reduced pelvic pain scores in nine of ten patients and decreased laparoscopically visible lesions in all ten women without significant changes in bone loss. [18] Although promising, these results require further confirmation in randomized studies.

Selective Estrogen receptor Modulators (SERMs)

SERMs are non-steroidal compounds that bind to estrogen receptors and act either as estrogen agonists or antagonists, depending on the target tissue. Raloxifene is one such SERM

with estrogen agonistic effects on bone and circulating lipoprotein, but antagonistic effects on the breast and uterus, including endometrium. Pilot small studies have evaluated and are currently evaluating the role of SERMs in the management of endometriosis pain. The effects of these compounds in human clinical studies are currently unknown.

Progesterone Receptor Modulators (SPRMs)

Similar to SERMs are SPRMs which can act either as progesterone agonists or antagonists, depending on the target tissue, on the dose, and presence or absence of progesterone receptors. Some of these agents have the potential to selectively suppress endometrial proliferation despite normal levels of estrogen. The ability to suppress endometrial proliferation and endometriosis, without inducing a hypoestrogenic state with its adverse effects, would be a great advance in the management of endometriosis pain. Although some small studies have been successfully conducted, clinical trials are still needed to assess the role of these agents in the treatment of endometriosis. [19]

Surgical Therapy

Although endometriosis has long been considered a surgical disease, only two randomized trials have been published to evaluate the effect of surgery on the pain associated with the disease. The results of these two studies will be presented to illustrate the important role of surgery in the management of endometriosis.

The first study was published by Sutton et al, in which 74 symptomatic women with stages I, II, or III disease were randomized to either diagnostic laparoscopy or operative laparoscopy with ablation of implants, resection of adhesions and uterosacral nerve ablation. Pain improved significantly in 75% of the treated women and only in 22% of untreated group. Moreover, at one year after surgery, 65% of the treated group continued to experience pain relief, as opposed to only 18% of the untreated. [20]

In the second study, 39 symptomatic women with endometriosis were randomized to either diagnostic or operative laparoscopy with excision of endometriotic implants and adhesions. Symptomatic improvement was observed in 80% of the treated and 32% of the untreated group. Quality of life was also evaluated and it was much more improved in the treated than non-treated group. The authors concluded that laparoscopic surgery is more effective than placebo in reducing pain and improving quality of life. Moreover, surgery is associated with a 30% placebo response rate that is not dependent on the severity of disease. [21]

The surgical management of endometriosis associated pain may be conservative or radical, and may be performed by laparoscopy or by laparotomy. The conservative management preserves fertility potential and involves the resection and/or ablation of endometriosis implants, resection of associated adhesions, aspiration with resection or ablation of endometriosis cysts and restoration of normal pelvic anatomy. The goals are to restore fertility and to reduce recurrence of symptoms. There is no consensus as yet whether to ablate or resect implants, whether to coagulate or resect endometriotic cysts, and whether to perform adjunctive nerve ablation procedures such as utero-sacral ligament resection or presacral neurectomy. [22] Most advanced surgeons prefer resection over ablation, feeling that complete removal of the lesions may result in better relief of symptoms and reduced risk of recurrence of disease. Ablation or dessication may not completely devitalize or remove the lesions, predisposing to persistence of symptoms and a higher risk of disease recurrence. The nerve ablative procedure of uterosacral ligament resection adds little to the complete resection of the implants when the ligaments are

involved with disease. Presacral neurectomy has been reported to be of therapeutic value only in women suffering from central pain and dysmenorrhea. Localized lateral pain does not improve with presacral neurectomy

The surgical approach to the conservative management of endometriosis may be performed by laparoscopy or by laparotomy. There has not been a single randomized study to address the issue as to which of these two approaches yields better results. Given the minimally invasive approach of laparoscopy, the associated shorter periods of hospitalization and postoperative convalescence, and reduced costs, as illustrated in Table 2,[23] it seems that whenever feasible the laparoscopic approach should be preferred, provided that the surgeon has the proper endoscopic surgical skills to adequately treat the disease. If not, it is better to perform a safe and complete surgery by laparotomy than an incomplete and unsafe operative laparoscopy.

Conservative surgery has been shown to be of therapeutic benefit in reducing pelvic pain and improving quality of life, but it is seldom curative. Most women will experience recurrent symptoms requiring additional therapies. In patients who are interested in imminent pregnancy, postoperative therapy with progestins has been reported to reduce recurrence of pain and to lengthen the symptom-free period much more than placebo, [24] Indeed, following the conservative surgical therapy for endometriosis in patients not interested in pregnancy, I strongly recommend medical therapy with either HC continuously or progestin to induce a state of amenorrhea or hypomenorrhea until such a time as when the woman wishes to conceive. This approach is likely to reduce the frequency of surgical interventions or the need for more aggressive and expensive repeated therapies with GnRH-a. The authors' recommendation for the conservative management of endometriosis-associated pelvic pain is illustrated in Figure 2.

Definitive surgery for endometriosis should be offered to symptomatic women who have failed conservative therapies and do not have further childbearing desires. It involves performing hysterectomy with bilateral salpingoophorectomy and resection of endometriosis and associated adhesions. Since most of these women are young, the removal of the ovaries has been questioned because of the consequences of surgical castration, including vasomotor symptoms, deleterious impact on sexual health and quality of life and increased risk of osteoporosis. However, preservation of ovarian function may be associated with major risk of recurrence of symptoms and endometriosis. A cohort study of 138 women with endometriosis whose ovaries were retained at the time of hysterectomy experienced a recurrence rate of pain that was six times higher, and the re-operation rate was eight times higher than comparable women who had hysterectomy and their ovaries removed.[25] It is unclear however whether or not the endometriosis implants were completely removed at the time of hysterectomy. In most cases involving relatively young women, perhaps less than 40 years of age, the ovaries may be preserved if the disease can be adequately removed at the time of hysterectomy. The consequences of surgical castration in these young women can be devastating, especially if hormone replacement therapy is poorly tolerated or contraindicated.

Symptomatic women with dyspareunia associated with deep rectovaginal endometriosis and obliteration of the posterior cul-de-sac, respond poorly to medical therapy and seldom obtain pain relief even with surgery unless the rectovaginal space is dissected and the endometriosis removed from this area. Since the rectum is frequently involved, this type of surgery is very difficult and may require peri-rectal dissection or segmental rectal resection. This complex surgery should be performed only by the most expert gynecological and colorectal surgeons.

Conclusion

Endometriosis is a chronic recurrent disease with multiple manifestations of cyclic or chronic pain usually reflecting the affected organs. Since pelvic organs are mostly affected, pelvic symptoms of dysmenorrhea, dyspareunia and infertility are most common. Endometriosis can also affect distant sites such as lungs, upper abdomen, as well as small and large bowel with catamenial symptoms referred to these organs. Although surgery to remove endometriosis is effective in relieving pain, recurrence of symptoms is common and repeated medical and surgical intervention are often needed. Because of its invasiveness and inherent risks, surgical intervention should involve minimally invasive approaches by laparoscopy and should be kept to a minimum. Following the initial resective surgery, the physician should be cognizant of the high recurrence rate and should consider interventions that prolong disease free interval and delay recurrence of symptoms. A number of medical treatment options are currently available to inhibit the growth and activity of endometriotic implants, including HC, danazol, GnRH-a and progestins. Because of its metabolic adverse effects, currently danazol is seldom used. GnRH-a therapies are highly effective but their use alone is limited to six months and with add-back therapy they should not be extended beyond twelve months. For the long-term management of endometriosis pain, progestin, oral or injectable, alone or combined with estrogen are currently the safest and perhaps the most cost-effective option.

Future Perspective

Future therapeutic options, not currently available but under investigation, include: aromatase inhibitors, SERMs, and SPRMs. They offer the promise of more specifically targeting the endometriotic implants without inducing a general hypoestrogenic state that can adversely affect both health and quality of life. The goal of future research should be directed at developing therapies that specifically target endometriosis cells to prevent their proliferation and more importantly their initial implantation at ectopic sites. All currently available therapies for symptomatic endometriosis are directed at treating or managing the disease. But we should focus our research efforts at preventing the disease. Since we have learned that the endometrium of women affected by endometriosis differs from the endometrium of unaffected women by having aromatase enzyme activity, and by expressing more vascular endothelial factors (VEGF) and matrix metalloproteinase-2 (MMPA-2), research should be directed toward understanding the mechanisms for such diversity in the endometrium of affected women and ultimately correcting it. The active research that is currently being conducted to better understand the pathogenesis and pathophysiology of endometriosis, and the current development of noninvasive diagnostic blood tests to diagnose the disease or better yet, to identify women at risk before they develop the disease, will ultimately allow us to conquer it and make endometriosis a disease of the past.

Executive Summary:

- Catamenial symptoms are the hallmark of endometriosis, being usually cyclic and most severe around menses. The most frequent symptoms are: dysmenorrhea, dyspareunia, and infertility.
- Combined hormonal contraception is a first line intervention but need to be administered continuously to effect amenorrhea and promote decidualization and apoptosis of endometriosis implants.

- Danazol causes amenorrhea, improvement of pelvic pain, regression of endometriosis implants but has poorly tolerated androgenic and hypoestrogenic side effects, including potentially serious adverse metabolic effects. Its use in endometriosis has been progressively declining during the past several years. Danazol should not be used in women with liver disease or hyperlipidemia.
- GnRH analogs have long been considered the gold standard treatment for endometriosis. The associated hypoestrogenic symptoms of hot flashes, vaginal dryness, decreased libido and bone loss, may be reduced or avoided with add-back therapy. But its use even with add-back therapy should not be extended beyond 12 months
- Progestins, administered orally, systemically or as intrauterine devices, inhibit proliferation of endometriosis implants and offer symptom relief that is comparable to GnRH-a, but with less hypoestrogenic side effects and better bone preservation.
- The relative efficacies of the various medical therapies is very similar in the reduction of symptoms during treatment and on follow up but their adverse effects and tolerability are different. Consequently the choice of which medical treatment to prescribe should be based on tolerability, safety, and when everything else is equal, cost.
- Surgery has been proven effective in the management of endometriosis-related symptoms, whether it is performed by laparoscopy or laparotomy. Whenever possible, excision rather than ablation or dessication of lesions should be performed to achieve better results and reduce recurrence.
- Recurrence following conservative surgery is common and medical therapy with progestins is effective in prolonging disease free intervals.

References:

1. Wheeler J: Epidemiology of endometriosis associated infertility. *Reprod Med.* 34, 41-6 (1989).
2. Houston et al. *Clin Obstet Gynecol* 31(4), 787-95 (1988).
3. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ: Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 10, 199-202 (1997).
4. Goldstein DP, De Cholnoky C, Emans SJ: Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care.* 1, 37-41 (1980).
5. Meresman GF, Augé L, Baranao RI et al: Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 77, 1141-47 (2002).
6. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A et al: A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 60, 75-9 (1993).
7. Vercellini P, Frontino G, De Giorgio O et al: Continuous use of oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 80, 560-63 (2003).
8. Rotondi M, Labriola D, Rotondi M et al: Depo leuprolin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynecol Oncol* 23, 523-6 (2002).
9. Franke HR, Van de Weijer PHM, Pennings TMM, et al: Gonadotropin-releasing hormone agonist plus add-back hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril* 74, 534-9 (2000).
10. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, et al: Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 82(5), 1303-08 (2004).
11. Luciano AA, Turksoy RN, Carleo J: Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 72, 323-27 (1988).
12. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, et al: Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1, 13-23 (1987).
13. Vercellini P, Cortesi I and Crosignani PG: Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril*, 68, 393-401 (1997).
14. Petta Ca, Abrao MS, Ferriani RA, et al: Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot-GnRH agonist in the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 123(suppl1):S11(Abstract O6.1) 9th World Congress on Endometriosis 14-17, Maastricht, The Netherlands (September 2005).
15. Luciano AA, Schlaff WD, DMPA-SC 104 has equivalent efficacy to leuprolide and significant fewer hypoestrogenic symptoms in patients with endometriosis-associated pain: results from 2 randomized clinical trials. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;123(suppl1):S12(Abstract O6.5) 9th World Congress on Endometriosis 14-17, Maastricht, The Netherlands (September 2005).

16. Crosignani PG, Luciano AA, Ray A, Bergqvist A: Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Human Reproduction* 21(1), 248-56 (2006).
17. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, et al: Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 69, 709-13 (1998).
18. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, et al: Treatment of endometriosis and chronic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 81, 290-6 (2004).
19. Olive DL: Role of progesterone antagonists and new selective progesterone receptors modulators in reproductive health. *Obstet Gynecol Surv* 57, S55-S63 (2002).
20. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P: Prospective randomized, double blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril*. 62, 696-700 (1994).
21. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R: Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo controlled trial. *Fertil Steril*. 82(4), 878-84 (2004).
22. Olive DL, Pritts EA: Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 345, 266-75 (2001).
23. Luciano AA, Lowney J, Jacobs SL: Endoscopic treatment of endometriosis-associated infertility: therapeutic, economic and social benefits. *J Reprod Med* 37:573-76, (1992).
24. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, et al: Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update* 9, 387-96 (2003).
25. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, et al: Incidence of symptoms recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 64, 898-902 (1995).

Table 1. Symptoms of Endometriosis, usually reflecting the the affected organs and anatomic sites

<u>Most Common</u>	<u>Less Common</u>	<u>Least Common</u>
Dysmenorrhea	Dysuria	Hematuria
Dyspareunia	Urgency	Hematochezia
Infertility	Dyschezia	Hemoptisis
Pelvic Pain	DUB	Pneumothorax
IBS	Abdominal Pain	

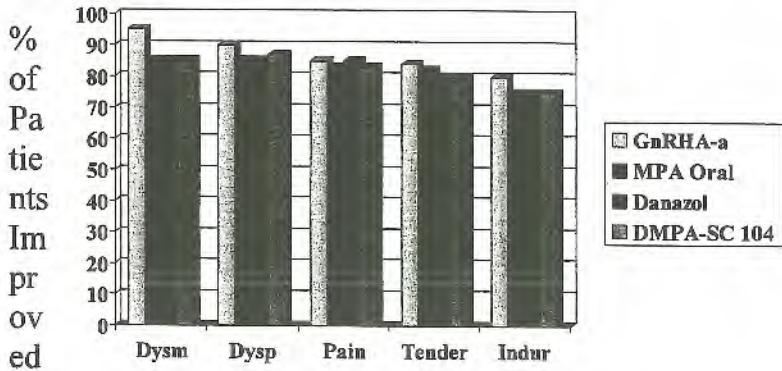
**Endoscopic Treatment of Endometriosis:
Therapeutic, Economic and Social Benefits.**

	Laparoscopy	Laparotomy	P
Hospital Days	1.2 \pm 0.1	4.2 \pm 0.9	< .001
Convales. Days	3.6 \pm 1.5	21.4 \pm 3.2	< .001
Medical cost	2,721 \pm 136	7,073 \pm 574	< .001
Cumulative (1yr) pregnancy rates	66.7%	Not reported	

Luciano AA et al J Reprod Med 1992;37:573 (Reference 23)

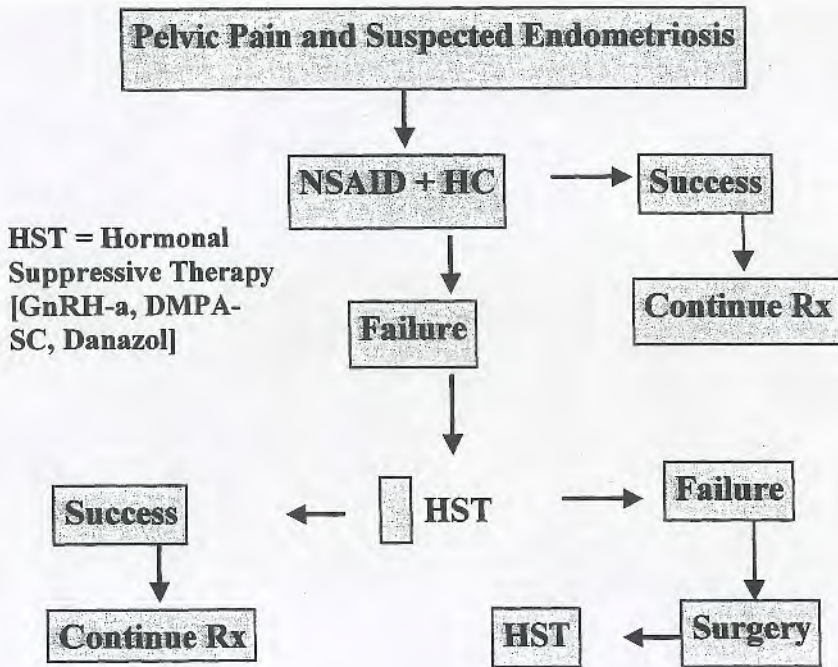
Table 2. Therapeutic, economic and social benefits of the laparoscopic versus laparotomy treatment of endometriosis.

**Percentage of Patients Improved from Baseline
with the Various Medical Therapies
Administered for 6 Months**



Adapted from References 8,11,12,16 of text

Figure 1. Percentage of endometriosis patients whose symptoms improved after 6 months of indicated therapy. Data compiled and normalized from the indicated references of text.



Algorithm for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis

BENVENUTI A NEW BRITAIN GENERAL HOSPITAL

SENATRICI:

- Laura Bianconi
- Monica Bettoni
- Rossana Lidia Boldi

Anthony A. Luciano, M. D.

Professor Obstetrics and Gynecology

University of Connecticut School of Medicine

Director Center for Fertility and Women's Health

OBJECTIVES

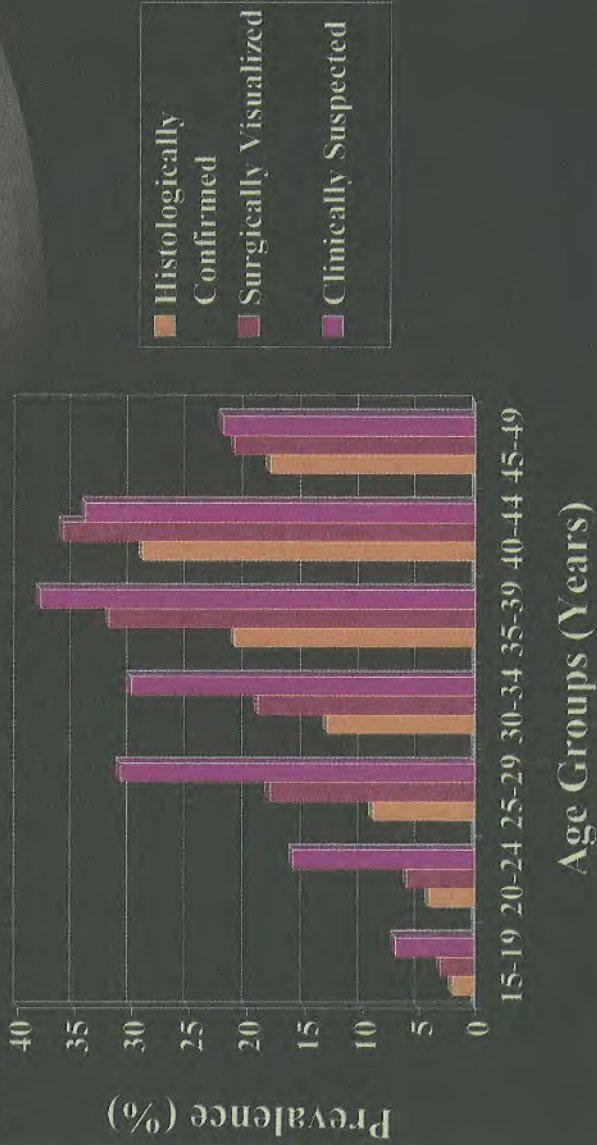
- The pathogenesis of endometriosis
- The symptoms and signs of endometriosis
- How endometriosis causes pain and infertility
- The rationale for the medical and surgical therapies of endometriosis, considering the patient's symptoms, reproductive desires and the extent of disease
- How endometriosis affects the patient, her family, community and society

Demographic and Economic Data

- 10% of reproductive-age women are affected
 - No significant Racial Difference
- 80% will experience some reduction in work productivity
- 14% cannot work either full or part-time
- The majority of women are diagnosed late (on the average diagnosed by the 5th Dr.)
- Annual medical cost around \$1 Billion

Prevalence of Endometriosis by Age Groups in Surgical Patients- Epidemiologic Studies

Houston et al. Clin Obstet Gynecol 1988;31(4):787



ENDOMETRIOSIS



The presence of functional endometrial tissue
outside the uterus

Endometriosis- Magnitude of the Problem

- Endometriosis affects 7 million women in the USA
- 5 million experience pain
- More than 1 million experience infertility
- Infertility and/or pain cause
 - serious life disruption
 - severe emotional suffering
 - marital and social dysfunction
 - decreased productivity
- For many women, their lives are essentially destroyed

Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Fertil* 1989;34:41

Endometriosis in the Adolescent

- Underreported and under appreciated
- Affects 45% to 70% of adolescents
 - of 282 adolescents with CPP, 45% were diagnosed with endometriosis at laparoscopy
 - Of the adolescent girls who do not respond to OC and NSAID's, 70% are diagnosed with endometriosis at laparoscopy
- Endometriosis is the most common disease of adolescents with CPP
- 64% of adolescents have cyclic and 36% acyclic pain

Laufer et al. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10:199-202

Goldstein et al. *J Adolesc Health Care* 1980;1:37-41

Endometriosis- Risk Factors

- Genetic- 7 X > risk
- Organic Obstruction to menstrual flow
- Physiologic > risk with early menarche, menorrhagia, polymenorrhea
- Immunologic Tolerance to ectopic endometrium
- Environmental Toxins
- Lifestyle Obesity, smoking, contraceptive use

Schenken RS. Pathogenesis of endometriosis. *Infertil Reprod Med Clin North Am.* 1992;3(3):531-544

Endometrium of Patients with Endometriosis

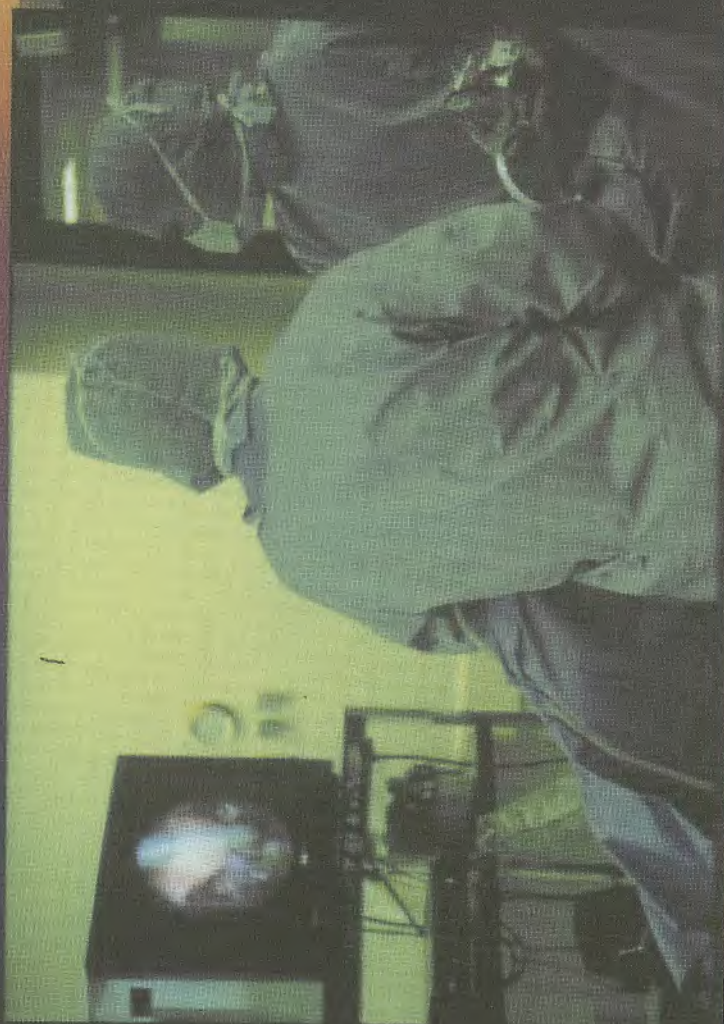
- Have Aromatase enzymes promoting its own estrogen production.¹
- Express more vascular endothelial factor (VGEF), promoting vascularization and proliferation of ectopic endometrial cells.²
- Express more matrix metalloproteinase-2 (MMPA-2), promoting invasive properties of endometrial cells into extracellular matrix of the peritoneum.³

1. Noble et al *J Clin Endoc Metab* 1996;81:174

2. Donmez J, et al. *Human Reprod* 1998;13:1686

3. He-Feng Huang et al *Fertil Steril* 2004;81(5):1235

Laparoscopy is the gold standard for the diagnosis and treatment of endometriosis



Endometriosis - Treatment

- Surgical
 - Radical
 - Conservative
- Hormonal to induce state of
 - Hypoestrogenemia (GnRH-a, aromatase inhibitors)
 - Androgenemia (Danazol, Gestrinone)
 - Progestational (Provera, NETA, Megace)

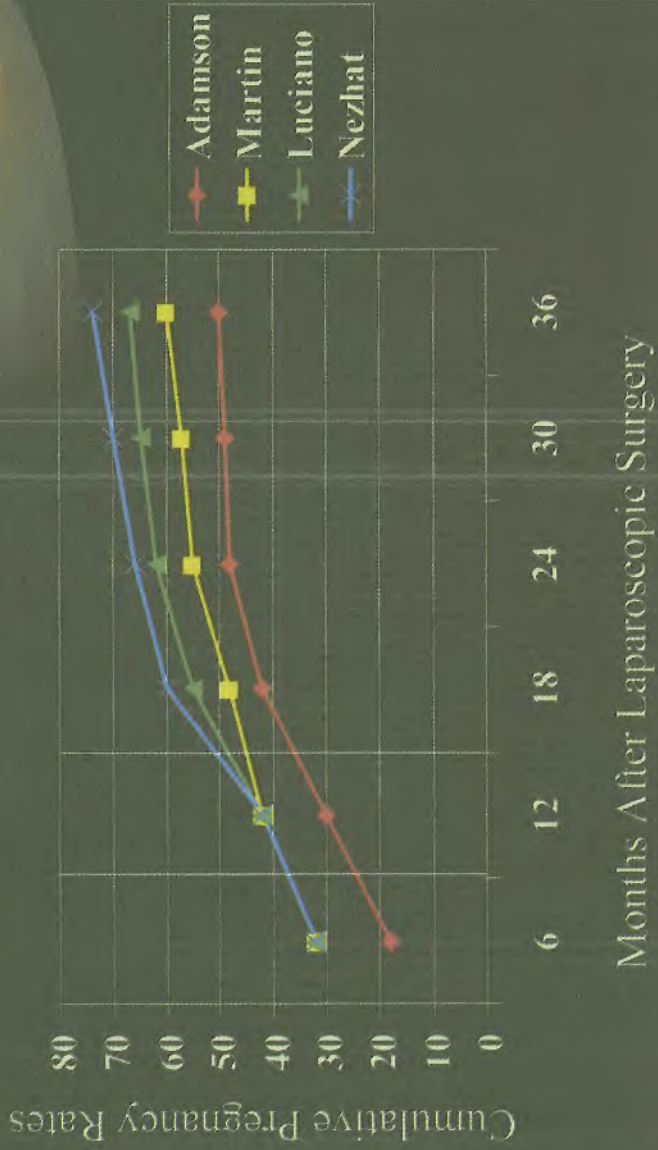
Endoscopic Treatment of Endometriosis: Therapeutic, Economic and Social Benefits.

Laparoscopy Laparotomy P

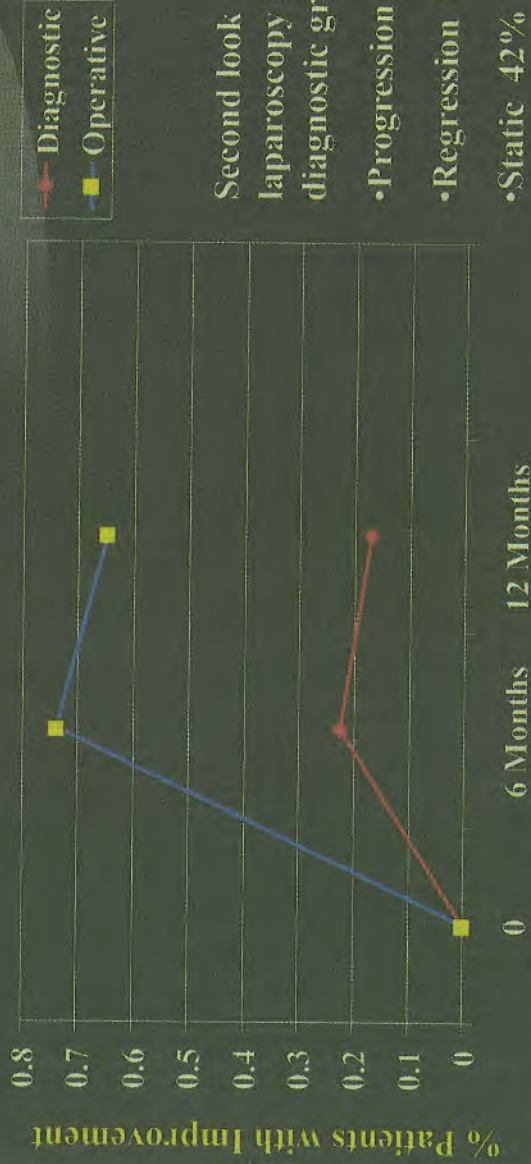
Hospital Days	1.2 ± 0.1	4.2 ± 0.9	< .001
Convales. Days	3.6 ± 1.5	21.4 ± 3.2	< .001
Medical cost	2,721 ± 136	7,073 ± 574	< .001
Cumulative (1yr) pregnancy rates	66.7%	Not reported	

Luciano AA et al J Reprod Med 1992;37:573

Estimated Cumulative Pregnancy Rates Following Laparoscopic Resection Of Endometriosis



Percentage of Patients Whose Symptoms Improved or Resolved at 6 and 12 months after surgery



Second look laparoscopy in diagnostic group:

- Progression 29%
- Regression 29%
- Static 42%

Sutton CJ et al. Fertil Steril 1994;62:696 (6 Mo, F/U)

Sutton CJ et al. Fertil Steril 1997;68:1070 (12 Mo, F/U)

Treatment of Pelvic Pain Caused by Endometriosis

- **Surgical**
 - Laparoscopy
 - Laparotomy
 - Conservative
 - Radical
- **Hormonal**
 - Progestins
 - MPA, NETA, OC's
 - Androgens
 - Danazol, Gestrinone
 - GnRH-a or antag.

• **Both- Surgical and Hormonal**

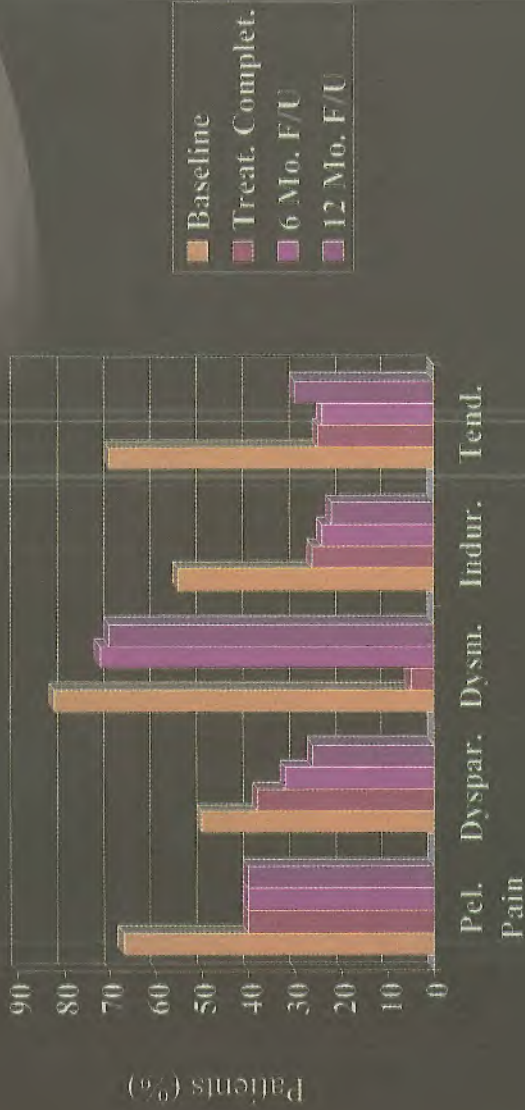
Hormonal Treatment of Endometriosis is based on the fact that-

Estrogen stimulates the growth and function of endometriosis lesions.

Goals of hormonal therapy should:

- Suppress estrogen production
 - GnRH-a, GnRH-antagonists, Aromatase inhibitors
- Oppose estrogen action
 - Progestins (MPA, NETA)
 - Androgens (Danazol, Gestrinone)
 - SERMs

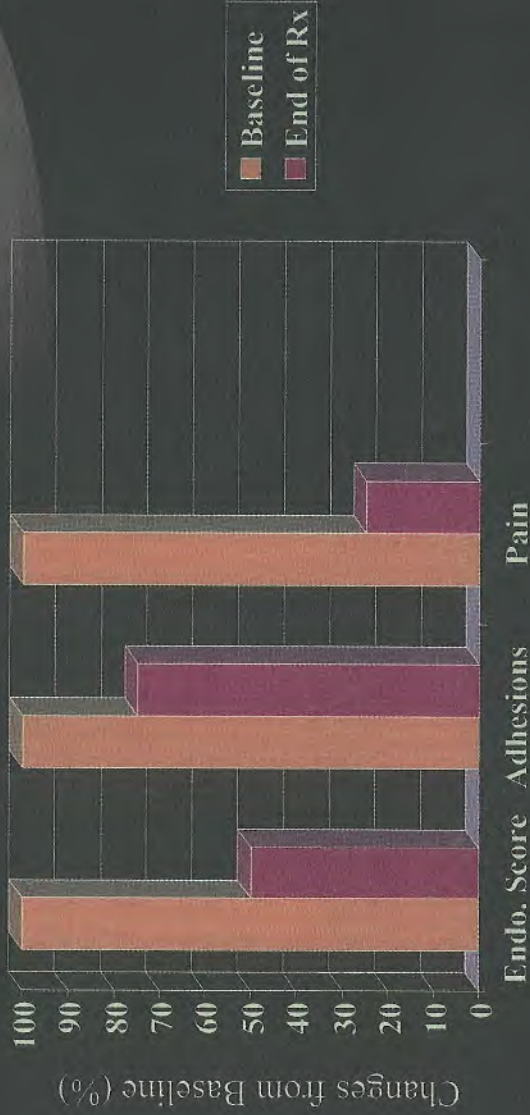
Symptoms Before, at Completion and at 6/12 Month Follow/Up after GnRH-a Therapy



Franssen AM et al. Fertil Steril 1989;51:401

Therapeutic Effects of Danazol in Patients with Symptomatic Endometriosis

Adapted from Henzl MR, et al. *N Engl J Med* 1988;318:485-9

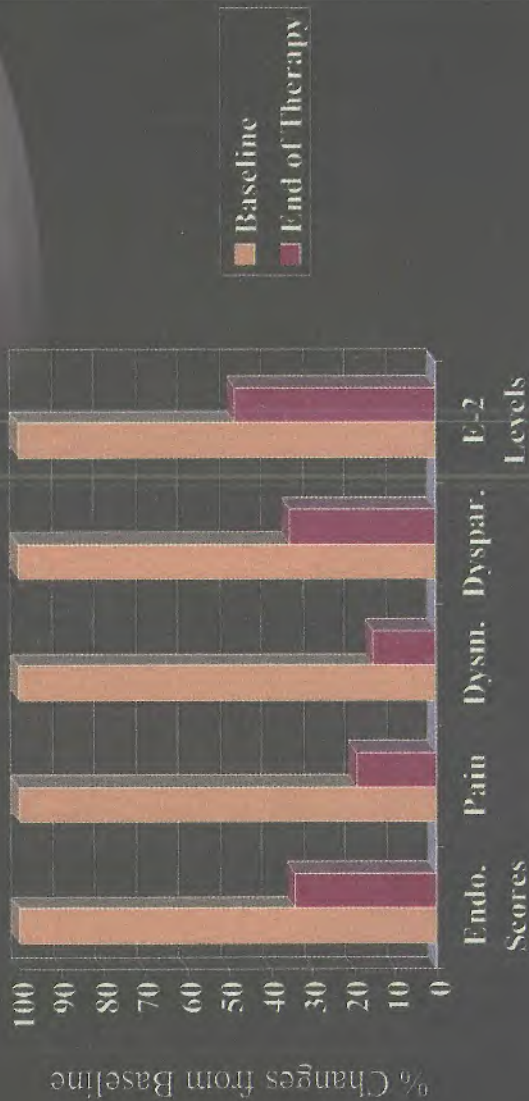


AFS endometriosis/adhesion scores

% improvement of severe pain

Effects of Oral MPA in Endometriosis-Related Pain

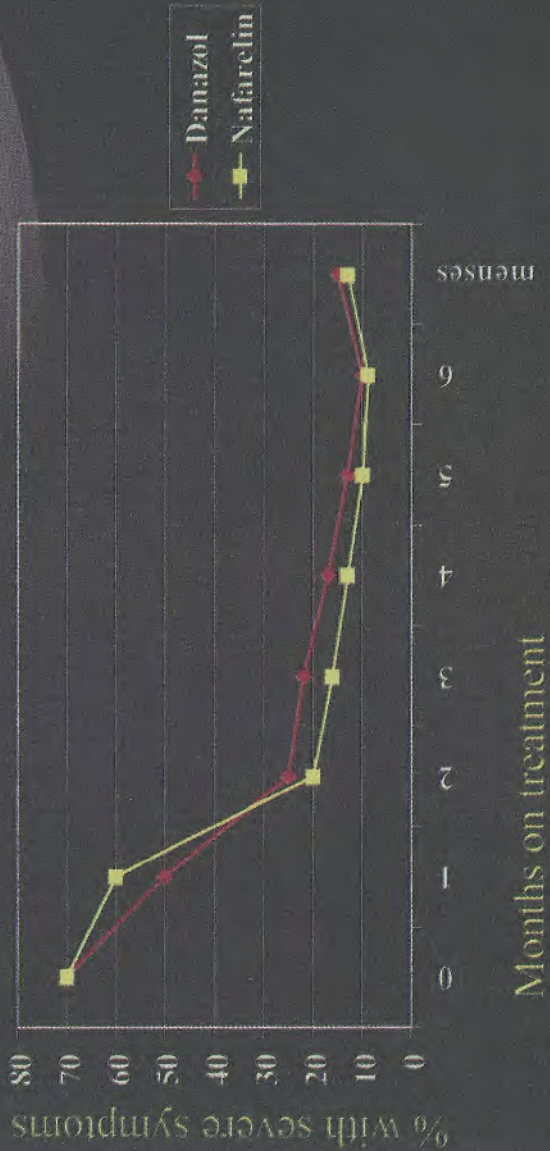
Luciano AA, et al. *Obstet Gynecol* 1988;72:323



AFS-Classification

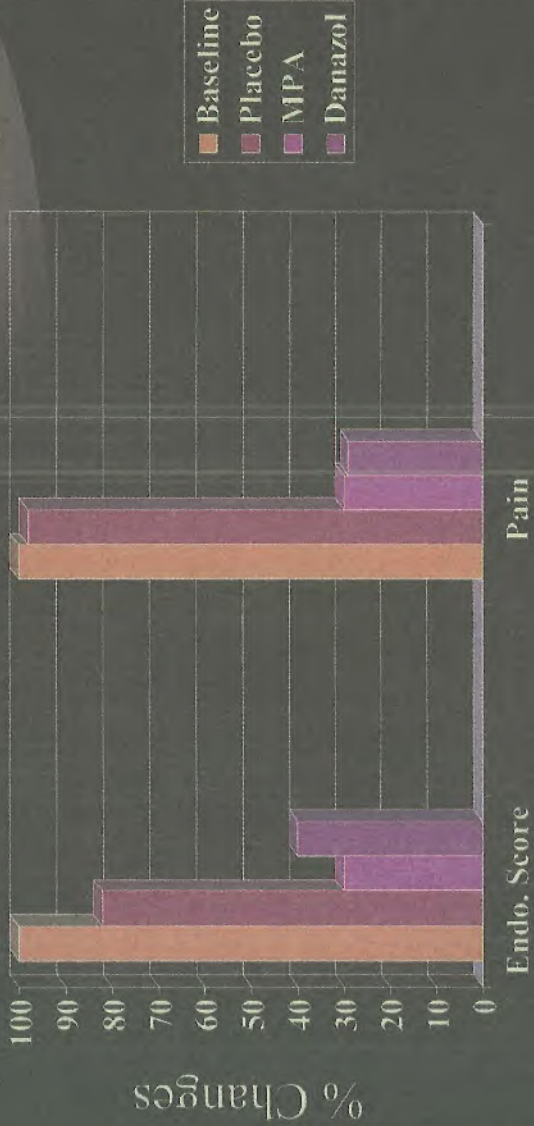
Nafarelin VS Danazol for Endometriosis

Henzl MR, et al: *N Engl J Med* 1988;318:485-9

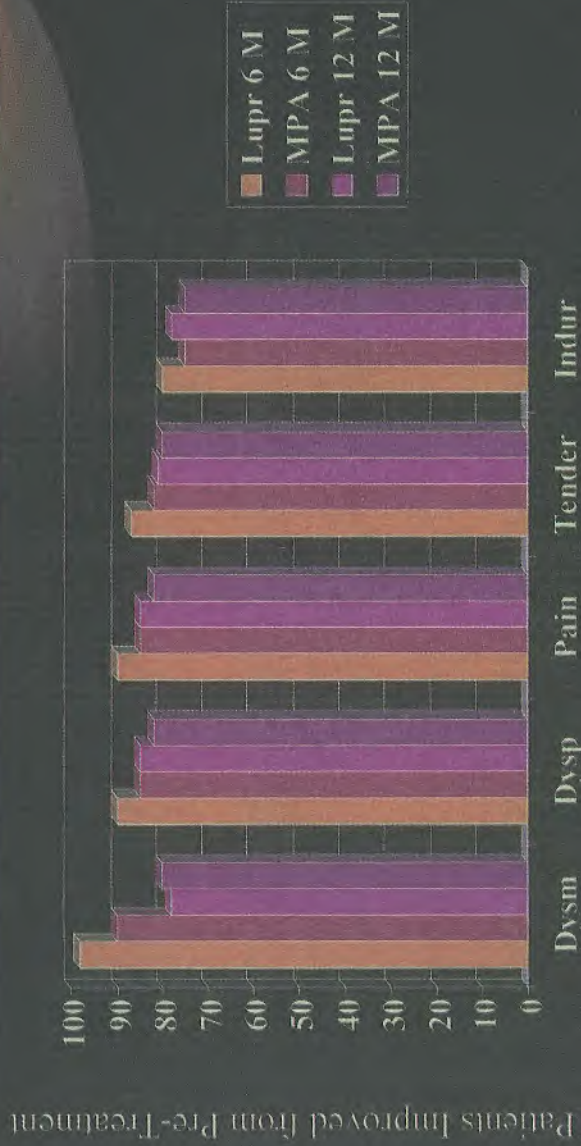


Placebo-Controlled Comparison of Danazol and MPA in the Treatment of Endometriosis

Telimaa S, et al.: *Gynecol Endocrinol* 1987;1:13-23



Percentage of Patients Improved of Their Symptoms at the End of Therapy (6 M) and 12 Months after Therapy

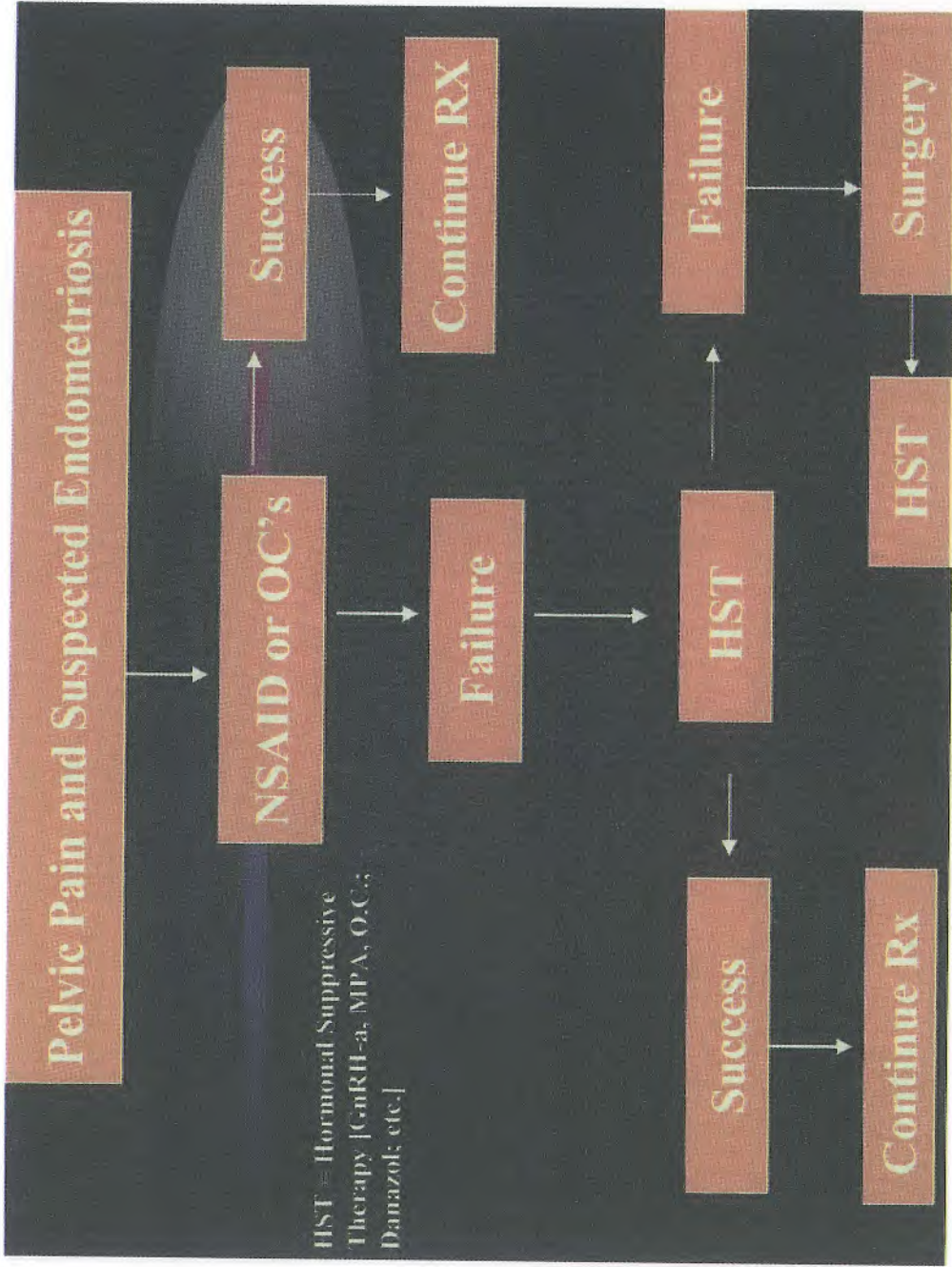


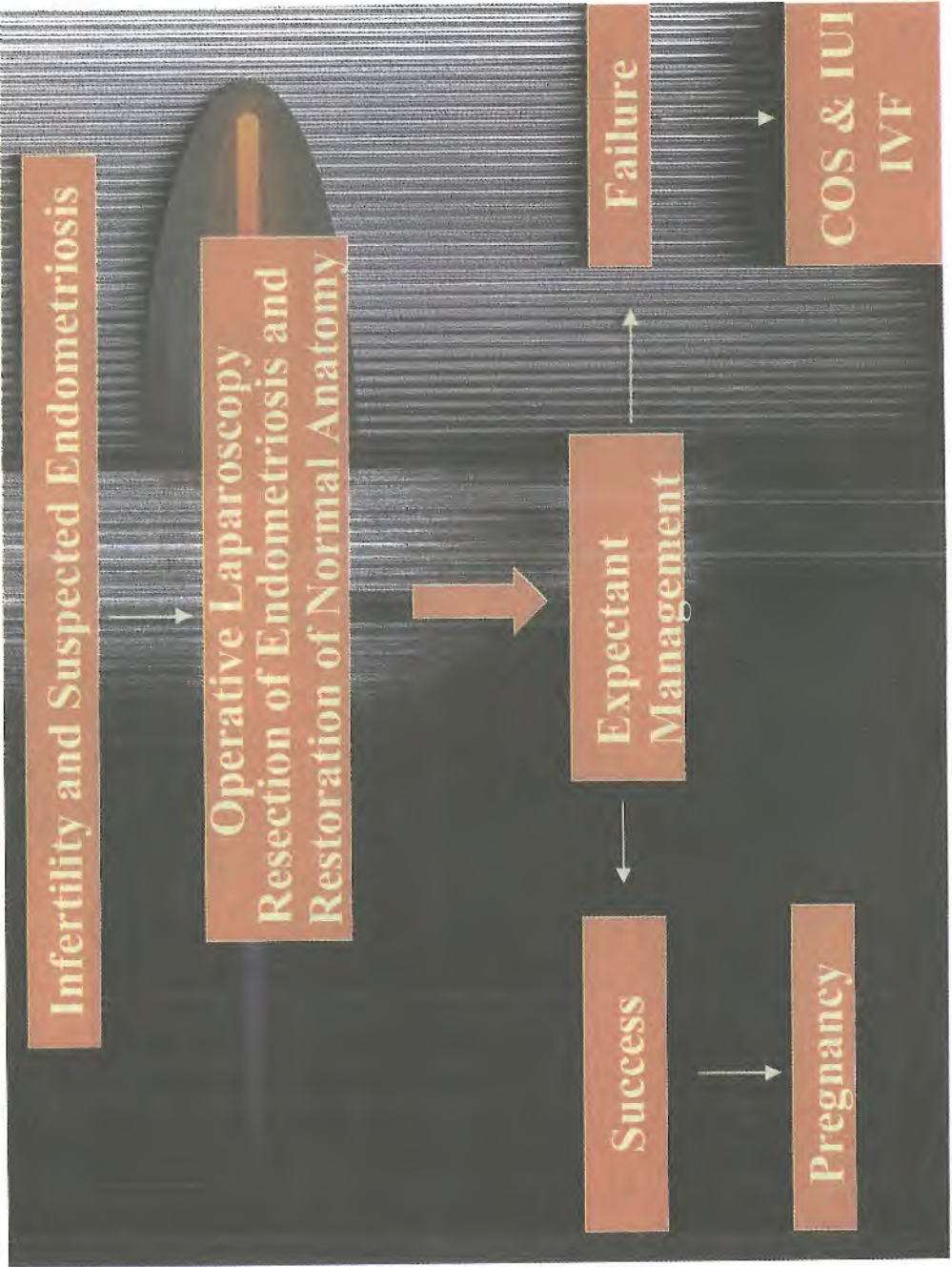
Luciano et al. Presented at WCE Maastricht, Sept 2005.

Medical Management of Endometriosis-Associated Pain

GnRH-a; Progestins; Danazol

1. All medical therapies seem to be effective
2. No treatment is more effective than the others
3. Preference of any one therapy should be based on tolerability, degree of adverse effects (bone loss), and (when everything else is equal) cost.









Ultime indagini conoscitive pubblicate dal Senato nella XIV legislatura

3. 12^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (igiene e sanità) Sullo stato della Croce Rossa Italiana, Roma 2002
4. 13^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (territorio, ambiente, beni ambientali) Sul dissesto idrogeologico della città di Napoli, Roma 2002
5. Commissione straordinaria per la tutela e la promozione dei diritti umani. Il Senato e la tutela dei diritti umani, Roma 2003
6. 13^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (territorio, ambiente, beni ambientali) Sulla situazione ambientale di Porto Marghera e sulla bonifica dei siti inquinati, Roma 2003
7. 13^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (territorio, ambiente, beni ambientali) Sulla emergenza idrica nei centri urbani del Mezzogiorno e delle isole, Roma 2003
8. 12^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (igiene e sanità) Sui problemi socio-sanitari connessi alla patologia osteoporotica, Roma 2003
10. 9^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (agricoltura e produzione agroalimentare) Sulla situazione dell'approvvigionamento idrico con riferimento agli usi agricoli delle acque, Roma 2003
11. 13^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (territorio, ambiente, beni ambientali) Sulle problematiche dell'inquinamento atmosferico nelle aree urbane, Roma 2003
12. 6^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (finanze e tesoro) Sul settore dei giochi e delle scommesse, Roma 2003
13. 4^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (difesa) Sul reclutamento e sulla formazione dei volontari di truppa dell'Esercito, Roma 2004
14. 6^a e 10^a Commissioni permanenti del Senato della Repubblica e VI e X Commissioni permanenti della Camera dei Deputati. Rapporti tra il sistema delle imprese, i mercati finanziari e la tutela del risparmio, Roma 2005
15. 12^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (igiene e sanità) Fenomeni di denatalità, gravidanza, parto e puerperio in Italia, Roma 2005
16. 12^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (igiene e sanità) Iniziative di prevenzione del tabagismo e del tumore al seno in Italia, Roma 2005
17. 6^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (finanze e tesoro) Aspetti finanziari, monetari e creditizi connessi all'allargamento dell'Unione Europea, Roma 2005
18. 11^a Commissione permanente del Senato della Repubblica (lavoro e previdenza sociale) Condizione dei lavoratori anziani in Italia, Roma 2005