

# SENATO DELLA REPUBBLICA

XIV LEGISLATURA

---

## 12<sup>a</sup> 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

## I N D I C E

## Documento conclusivo

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

|  |        |
|--|--------|
| PRESIDENTE .....   | Pag. 3 |
| ALLEGATO ( <i>contiene lo schema di documento conclusivo</i> ) ..... | 4      |

---

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

*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; 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.*

ALLEGATO

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](http://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 darne 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 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 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 infila 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 endometriosische, 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 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 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 (*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 endometriosica (*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 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 1b*).

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-operatorio 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.