

Linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'endometriosi

Antonino Cartabellotta^{1*}, Antonio Simone Laganà², Fabio Ghezzi²

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Medico, UO. Ginecologia ed Ostetricia, Ospedale "Filippo del Ponte" (Università degli Studi dell'Insubria) Varese

L'endometriosi è una frequente patologia ginecologica che interessa circa il 10% delle donne in età fertile (generalmente tra i 15 e i 49 anni) e nel Regno Unito è la seconda patologia ginecologica per frequenza dopo i fibromi¹. Si tratta di una patologia cronica ormono-mediata associata al ciclo mestruale che causa dolore pelvico e riduzione della fertilità: l'endometriosi infatti è una delle cause principali di infertilità femminile e circa il 30-40% di donne affette dalla malattia è sterile. L'eziologia dell'endometriosi non è nota, ma è ampiamente riconosciuto che le cellule endometriali, tramite mestruazione retrograda, si impiantano nella pelvi e proliferano. L'endometriosi rappresenta una sfida diagnostica e terapeutica, perché molte donne rimangono senza una diagnosi precisa a volte per molti anni. Studi osservazionali di piccole dimensioni hanno rilevato un ritardo diagnostico di 4-10 anni^{2,3}, con conseguente peggioramento della qualità di vita⁴ e progressione della patologia⁵. Tale ritardo diagnostico non è limitato alle donne adulte, visto che l'endometriosi rimane spesso non diagnosticata anche nelle adolescenti⁶.

Questo articolo sintetizza le più recenti raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) per la diagnosi e il trattamento dell'endometriosi⁷. Le raccomandazioni sono basate sulle migliori evidenze disponibili, spesso di qualità molto bassa e raramente di qualità moderata o alta, e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni sono basate sull'esperienza e l'opinione del gruppo che ha prodotto la linea guida – *Guidelines Development Group* (GDG). La LG ha l'obiettivo generale di migliorare la diagnosi e il trattamento dell'endometriosi da parte del medico di medicina generale (MMG), a livello dei consultori, dei servizi ambulatoriali e ospedalieri di ginecologia, oltre che dei centri specializzati per l'endometriosi. Le raccomandazioni della LG si applicano ad adolescenti e donne adulte con endometriosi sospetta o confermata, incluse le forme ricorrenti, e a donne asintomatiche con diagnosi incidentale di endometriosi.

1. Sospetto clinico di endometriosi

- Sospettare l'endometriosi nelle donne (incluse quelle di età ≤17 anni) che presentano uno o più dei seguenti segni/sintomi:
 - dolore pelvico cronico

- dismenorrea che influenza in maniera rilevante attività quotidiane e qualità di vita
 - dolore profondo durante o dopo i rapporti sessuali
 - sintomi gastrointestinali durante il ciclo mestruale o ciclici, in particolare peristalsi dolorosa
 - sintomi urologici durante il ciclo mestruale o ciclici, in particolare ematuria o dolore alla minzione
 - infertilità associata a uno o più dei sintomi precedenti
- [Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Informare le donne con endometriosi sospetta o confermata dell'utilità di tenere un diario dei sintomi e dei segni. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Eseguire una visita addominale o pelvica alle donne con sospetta endometriosi per identificare masse addominali e segni pelvici, come la riduzione della mobilità degli organi ed il loro aumento volumetrico, nodularità a livello del fornice vaginale posteriore e lesioni endometriotiche visibili a livello vaginale. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2. Indagini diagnostiche

- Non escludere il sospetto di endometriosi se l'esame obiettivo addominale e pelvico, l'ecografia e/o la risonanza magnetica (RM) sono negative. Se il sospetto clinico rimane o i sintomi persistono, considerare un consul-

Citazione. Cartabellotta A, Laganà AS, Ghezzi F. Linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'endometriosi. *Evidence* 2017;9(9): e1000172.

Publicato 18 novembre 2017

Copyright. © 2017 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

to specialistico per ulteriori valutazioni e test diagnostici. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

2.1. Diagnostica per immagini: ecografia

- Considerare l'ecografia transvaginale per:
 - verificare il sospetto di endometriosi quando l'esame obiettivo addominale e pelvico sono negativi
 - identificare endometriomi e endometriosi profonda (es. intestino, vescica e ureteri).

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Quando non è possibile eseguire un'ecografia transvaginale, considerare l'ecografia pelvica transaddominale. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

2.2. Diagnostica per immagini: risonanza magnetica

- Non richiedere la RM pelvica come indagine di primo livello per la diagnosi di endometriosi in donne con segni e sintomi tipici. *[Raccomandazione basata su evidenze di bassa qualità da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Considerare la RM pelvica per valutare l'estensione dell'endometriosi profonda dell'intestino, vescica e ureteri. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Assicurarsi che la RM venga interpretata e refertata da un radiologo esperto di patologie ginecologiche. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

2.3. Esami ematochimici: CA-125

- Non richiedere il CA-125 sierico per la diagnosi di endometriosi. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
 - Nel caso in cui sia già disponibile un risultato del CA-125, considerare che:
 - il suo aumento (≥ 35 IU/mL) potrebbe essere compatibile con la diagnosi di endometriosi
 - l'endometriosi potrebbe essere presente anche se i livelli di CA-125 sono nei limiti di norma (< 35 IU/mL)
- [Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

2.4. Laparoscopia diagnostica

- Considerare la laparoscopia per la diagnosi nelle donne con sospetta endometriosi, anche se l'ecografia è nega-

tiva. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da moderata a molto bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Durante la laparoscopia diagnostica, un ginecologo esperto in chirurgia laparoscopica dovrebbe effettuare un'ispezione sistematica della pelvi. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

3. Trattamento iniziale della sospetta endometriosi

Nei casi di sospetta endometriosi a seguito di valutazione anamnestica e clinica, se paracetamolo e/o FANS e la terapia ormonale non sono efficaci o non tollerati, si raccomanda di indirizzare la paziente ad un servizio di ginecologia, di ginecologia pediatrica o dell'adolescenza o ad un centro specializzato in endometriosi.

Se la procreazione rappresenta un obiettivo prioritario per la donna, valutare il trattamento dell'infertilità correlata all'endometriosi all'interno di un team multidisciplinare che includa un ginecologo esperto di infertilità.

3.1. Analgesici

- Per la terapia del dolore correlato all'endometriosi, i medici dovrebbero discutere con la donna dei rischi e benefici degli analgesici, tenendo conto delle comorbidità e delle sue preferenze.
- Come trattamento di prima linea considerare un breve periodo di prova (es. 3 mesi) con paracetamolo o FANS, in monoterapia o in combinazione. In assenza di miglioramento adeguato, considerare altre terapie per il trattamento del dolore e indirizzare la paziente ad ulteriori accertamenti. *[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

3.2. Terapie ormonali

- Spiegare alle donne con endometriosi sospetta o confermata che la terapia ormonale può ridurre il dolore e non ha effetti permanenti sulla fertilità. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da alta a bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Prescrivere contraccettivi orali combinati o progestinici alle donne con endometriosi sospetta, confermata o ricorrente. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da alta a bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Per i contraccettivi orali, compresi i progestinici, non autorizzati per il trattamento dell'endometriosi, i medici dovrebbero seguire le raccomandazioni previste per la prescrizione di farmaci off label. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Non prescrivere terapia ormonale alle donne che desiderano una gravidanza, poiché questo trattamento non aumenta il tasso di gravidanza spontanea. *[Raccomanda-*

zione basata su evidenze di qualità da alta a bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Quando il trattamento ormonale non è efficace/tollerato o è controindicato, indirizzare la donna ad un servizio di ginecologia, di ginecologia pediatrica e dell'adolescenza o ad un centro specializzato in endometriosi, per valutare ulteriori opzioni diagnostico-terapeutiche. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da alta a bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

4. Consulto specialistico

- Indirizzare le donne ad un servizio di ginecologia per un consulto e/o un'ecografia se:
 - hanno sintomi gravi, persistenti o ricorrenti di endometriosi
 - hanno segni di endometriosi pelvica
 - la terapia iniziale non è efficace, non è tollerata o è controindicata

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Indirizzare le donne a un centro specializzato in endometriosi in caso di endometriosi profonda sospetta o confermata che coinvolge intestino, vescica o ureteri. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Considerato che spesso l'endometriosi non viene sospettata nelle donne giovani⁶:

- Indirizzare le donne giovani (età ≤17 anni) con endometriosi sospetta o confermata ad un servizio di ginecologia pediatrica e dell'adolescenza, a un servizio di ginecologia o a un centro specializzato in endometriosi in relazione all'offerta locale. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

5. Chirurgia

Nella maggior parte dei casi la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione solo quando il trattamento conservativo non ha avuto successo o se la donna presenta segni di endometriosi profonda che coinvolge intestino, vescica, ureteri.

- Discutere le opzioni chirurgiche con le donne affette da endometriosi sospetta o confermata affrontando:
 - modalità di esecuzione della laparoscopia
 - eventuale trattamento chirurgico in corso della laparoscopia (previo consenso della paziente)
 - possibili benefici, rischi e complicanze della chirurgia laparoscopica
 - eventuale necessità di ulteriori interventi chirurgici (es. per endometriosi ricorrente o in caso di complicanze)
 - eventuale necessità di ulteriori interventi chirurgici in elezione per endometriosi profonda che coinvolge intestino, vescica, ureteri.

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

5.1. Trattamento chirurgico quando la procreazione è obiettivo prioritario

Il trattamento dell'infertilità correlata all'endometriosi dovrebbe coinvolgere un team multidisciplinare che includa un esperto di fertilità e prevedere i test diagnostici raccomandati per la fertilità, i test preoperatori e le terapie raccomandate per la fertilità, trattati nella linea guida NICE sui problemi di fertilità⁸.

6. Informazioni e supporto

Considerato che le donne si rivolgono in prima istanza ad un professionista sanitario per chiedere informazioni sulla propria condizione e che spesso tali informazioni risultano inadeguate⁹, il GDG sottolinea l'importanza per le donne di comprendere le conseguenze delle loro scelte (es. la terapia ormonale è contraccettiva) al fine di decidere sempre in maniera informata. La vera sfida per i professionisti sanitari è quella di fornire informazioni personalizzate – sulla base di necessità individuali, preferenze e circostanze – ma al tempo stesso flessibili, perché potrebbe essere necessario fornire altre informazioni in tempi successivi, se insorgono nuovi sintomi e/o se cambiano le priorità della donna.

Il GDG formula le seguenti raccomandazioni in merito alle informazioni e al supporto da fornire alle donne con endometriosi:

- Essere consapevoli che l'endometriosi è una malattia cronica che può avere un significativo impatto fisico, sessuale, psicologico e sociale. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da moderata a bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Valutare le informazioni individualizzate e supportare le necessità delle donne con endometriosi sospetta o confermata, tenendo conto di circostanze, sintomi, priorità, desiderio di procreazione, aspetti della vita quotidiana, emozioni. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da moderata a bassa da studi quantitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

7. Aspetti organizzativi dell'assistenza

- Le cure primarie (MMG, consultori), i servizi ginecologici e i centri specializzati per endometriosi dovrebbero:
 - fornire assistenza coordinata per le donne con endometriosi sospetta o confermata
 - disporre di percorsi assistenziali per la diagnosi precoce e il trattamento, perché i ritardi diagnostici possono influenzare la qualità di vita e determinare una progressione della malattia
- I servizi specialistici ginecologici per le donne con endometriosi sospetta o confermata dovrebbero disporre di:
 - ginecologo con esperienza nella diagnosi e trattamento dell'endometriosi, inclusa la chirurgia laparoscopica
 - infermiere ginecologico esperto di endometriosi
 - servizio multidisciplinare per il trattamento del dolore

- radiologo esperto di patologie ginecologiche
- servizi per la cura dell'infertilità
- I centri specializzati per l'endometriosi dovrebbero disporre di:
 - ginecologi con esperienza nella diagnosi e trattamento dell'endometriosi, inclusa chirurgia laparoscopica avanzata
 - chirurgo colon-rettale esperto di endometriosi
 - urologo esperto di endometriosi
 - infermiera specializzata in endometriosi
 - servizio multidisciplinare per il trattamento del dolore con esperienza sul dolore pelvico
 - radiologo esperto di patologie ginecologiche
 - servizi di diagnosi avanzata (es. radiologia e anatomia patologica)
 - servizi per la cura dell'infertilità.

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

8. Implementazione

L'implementazione relativa alla chirurgia nei servizi di endometriosi può essere migliorata anche attraverso la promozione di una raccomandazione più chiara sul consenso alla laparoscopia che spesso, oltre ad essere diagnostica, è anche terapeutica. A tal fine, le nuove linee guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists potrebbero facilitare questo processo¹⁰.

9. Raccomandazioni per la ricerca futura

Il GDG ha identificato le seguenti priorità di ricerca:

- Nelle donne con endometriosi quali informazioni e interventi di supporto sono efficaci per aiutarle a convivere con i sintomi e migliorare la qualità di vita?
- Nelle donne con endometriosi gli interventi specifici per modificare lo stile di vita (dieta ed esercizio fisico) sono efficaci?
- Nelle donne con endometriosi i programmi per il controllo del dolore sono efficaci e costo-efficaci?
- Il trattamento laparoscopico dell'endometriosi peritoneale (escissione o ablazione) è efficace per il trattamento del dolore conseguente all'endometriosi?

BIBLIOGRAFIA

1. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *ObstetGynecolClin North Am*1997;358:235-58.
2. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012;358:3412-6.
3. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *FertilSteril* 2006;358:1296-301.
4. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil-*

*Steril*2011;358:366-373.e8.

5. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritonealinflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update* 2002;358:84-8.

6. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *FertilSteril* 2009;358:32-9.

7. National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management. September 2017. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng73. Ultimo accesso: 18 novembre 2017

8. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility problems: assessment and treatment. February 2013; Last updated September 2017. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg156. Ultimo accesso: 18 novembre 2017

9. Culley L, Hudson N, Mitchell H, Law C, Denny E, Raine-Fenning N. Endometriosis: improving the wellbeing of couples. Summary report and recommendations, 2013. Disponibile a: www.dmu.ac.uk/documents/research-documents/health-and-life-sciences/reproduction-research/endopart/endopart-study-summary-report-and-recommendations.pdf. Ultimo accesso: 18 novembre 2017

10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnostic laparoscopy (ConsentAdvice No 2). 2017. Disponibile a: www.rcog.org.uk/guidelines-research-services/guidelines/consentadvice-2. Ultimo accesso: 18 novembre 2017