

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. 3, 6, 9		* SILVESTRONI	Pag. 3
			* COCCIA	6

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.

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 presentarvi 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 c'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 supporla ma non è facile porla. 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 antiormoni. 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 cistica (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 endometriosa.

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 assessore 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.

