

## LA TERAPIA MEDICA DELL'ENDOMETRIOSI

A cura del Dott. Massimiliano Monti  
Medico Chirurgo, Specialista in Ostetricia e Ginecologia  
Consultorio AIED, La Spezia

### Premessa

L'endometriosi è una malattia in costante aumento, responsabile di importanti problematiche che vanno dall'infertilità ai dolori addominali e mestruali.

La malattia consiste nella presenza di endometrio (tessuto che normalmente si trova all'interno della cavità uterina "tappazzandone" le pareti) in una sede "insolita" ovvero la cavità addominale (in particolare la pelvi che è la parte inferiore dell'addome delimitata dalle ossa del bacino). Le lesioni della malattia possono quindi interessare le ovaie, le tube, l'intestino, l'utero, il peritoneo, ecc.

Il tessuto endometriale "normale" è sensibile agli ormoni che produce l'ovaio e periodicamente, con cicli di circa 28 giorni, aumenta il suo spessore per poi diminuirlo. La mestruazione non è altro che lo sfaldamento dell'endometrio che si verifica per il fisiologico calo degli ormoni (estrogeni e progesterone) che si verifica nella seconda fase del ciclo mestruale.

Anche l'endometrio "in sede anomala", che si riscontra nell'endometriosi, è sensibile agli ormoni: ogni 28 giorni circa, in corrispondenza della mestruazione tende a sfaldarsi. L'infiammazione che ne deriva col tempo tende ad innescare fenomeni "cicatriziali" che portano alla formazione di cisti e di aderenze, le lesioni tipiche della malattia. Le aderenze sono punti in cui gli organi interessati risultano "attaccati" tramite tralci di tessuto. Il risultato è una alterazione anatomica più o meno marcata dei rapporti fra gli organi con conseguenti alterazioni funzionali.

I sintomi che ne derivano sono dolori (mestruali, durante i rapporti sessuali, colici, vescicali, ecc.) ed infertilità (30% delle donne affette da endometriosi).

L'endometriosi è una malattia cronica, dal momento che non esistono trattamenti sia medici che chirurgici in grado di bloccare definitivamente il progredire della patologia.

### La terapia medica

L'endometriosi è stata oggetto di numerosi tentativi di trattamenti terapeutici, quali la soppressione ovarica, il trattamento chirurgico o una combinazione di queste terapie.

Attualmente, dal momento che la diagnosi definitiva necessita di una conferma istologica, la chirurgia laparoscopica rimane la modalità primaria di diagnosi e terapia per tutti gli stadi della malattia.

Non esistono comunque terapie "curative" per l'endometriosi; l'unico approccio possibile è il controllo della malattia con limitazione o annullamento dei sintomi.

La terapia dell'endometriosi deve essere quindi mirata alle esigenze ed alla situazione clinica della singola paziente.

La principale indicazione della terapia medica è il trattamento della patologia nel medio-lungo termine (specialmente dopo terapia chirurgica) e il trattamento delle recidive.

Nello specifico i farmaci attualmente usati nella terapia dell'endometriosi includono analoghi GnRH, combinazioni estro-progestiniche, progestinici, dispositivi intrauterini medicati (IUD), antinfiammatori non steroidei (FANS), danazolo, gestrinone.

Ci sono inoltre nuovi approcci terapeutici, attualmente sperimentali, che potrebbero diventare di estrema importanza fra qualche anno.

Elenchiamo di seguito i farmaci usati nella terapia medica, riportando una breve descrizione di ognuno.

## Analoghi GnRH (Decapeptyl, Enantone)

Gli analoghi GnRH sono farmaci in grado di determinare una "menopausa farmacologia reversibile". L'effetto è quello di un abbattimento netto dei livelli di ormoni estrogeni circolanti. A tale riduzione ormonale corrisponde la regressione delle lesioni endometriosiche (ma non la loro definitiva scomparsa).

Sono considerati la terapia più efficace per il controllo del dolore legato all'endometriosi. Determinano però alcuni effetti indesiderati che ne limitano l'utilizzo ad un massimo di 3-6 mesi: sindrome climaterica (vampate, depressione, secchezza vaginale, ecc.), demineralizzazione ossea (rischio osteoporosi),

La durata della terapia sta attualmente venendo incrementata grazie all'associazione di altri farmaci (Add-Back Therapy) che sembrano ridurre l'incidenza di tali effetti collaterali.

La supplementazione di una terapia estro-progestinica a basso dosaggio (terapia ormonale sostitutiva della menopausa) o di Tibolone, ad una terapia con agonisti GnRH è in grado di ridurre la perdita di massa ossea e di prevenire la sindrome climaterica.

Questo grazie al concetto di "soglia estrogenica": sembra infatti che bassi dosi estrogeniche siano neutre sulle lesioni endometriosiche ma efficaci nel contenimento degli effetti collaterali.

Sono allo studio terapie della durata di un anno.

## Combinazioni estro-progestiniche

In questa categoria si includono farmaci ad assorbimento intestinale, vaginale o cutaneo, caratterizzati dalla capacità di inibire parzialmente l'attività ovarica (impedendo l'ovulazione) e dotati di efficacia contraccettiva.

### \* **Pillole contraccettive a basso dosaggio**

(Etinilestradiolo 15-20-30 mcg; progestinici: gestodene, levonorgestrel, desogestrel, drospirenone, clormadinone acetato)

La soppressione dell'ovulazione determina minori livelli estrogenici con conseguente rallentamento della progressione dell'endometriosi, ma non regressione delle lesioni già presenti.

E' una terapia attualmente molto utilizzata per il basso costo e gli scarsi effetti collaterali che la rendono la terapia più indicata nel medio-lungo termine e nel controllo delle recidive.

L'efficacia sul sintomo dolore è solo lievemente inferiore a quella dei GnRH analoghi.

Spesso la terapia risulta più efficace senza pausa di sospensione: lo schema terapeutico, in questo caso, deve essere deciso valutando le caratteristiche della singola paziente.

### \* **Anello vaginale NuvaRing**

(Etinilestradiolo + etonogestrel)

Terapia ormonale a basso dosaggio sovrapponibile, sia nel meccanismo d'azione che negli effetti, alla "pillola". L'anello vaginale rilascia infatti in maniera costante gli stessi ormoni della pillola che vengono assorbiti dalla mucosa vaginale.

L'efficacia sull'endometriosi è sovrapponibile a quella della pillola.

Terapia molto promettente per la praticità d'uso e per l'assorbimento locale che tende a minimizzare il quantitativo di estrogeni circolanti.

### \* **Cerotto EVRA**

(Etinilestradiolo + norelgestromina)

Terapia ormonale a basso dosaggio sovrapponibile, sia nel meccanismo d'azione che negli effetti, alla "pillola". L'assorbimento degli ormoni avviene questa volta tramite la pelle.

Va segnalato che la soppressione dell'ovulazione potrebbe essere meno efficace rispetto alla pillola ed all'anello vaginale, specialmente in caso di sovrappeso rilevante.

## Progestinici

Classe eterogenea di farmaci con varie modalità di somministrazione (orale, iniettiva, vaginale) ed effetti variabili sull'endometriosi.

Sul sintomo dolore presentano un effetto sovrapponibile agli estro-progestinici.

Non determinano, salvo alcune eccezioni (Desogestrel in continua, Medrossiprogesterone acetato trimestrale), effetto contraccettivo.

Sono tutti caratterizzati da alcuni effetti collaterali fra cui: ritenzione idrica, tensione mammaria, nausea, gonfiore.

Elenchiamo alcuni progestinici con un breve cenno alle loro peculiarità:

### \* **Medrossi progesterone acetato** (es. Farlutal)

Buon controllo del dolore

- Controllo del dolore sovrapponibile a quello di 600 mg di Danazolo
- Possibili sanguinamenti irregolari, cefalea, acne, tensione mammaria, aumento di peso

### \* **Medrossi progesterone acetato iniettivo** (es. Depo-Provera trimestrale)

Buon controllo del dolore

- Tardiva ripresa ovulatoria
- Tardiva ripresa delle mestruazioni (fino a 7-12 mesi dalla fine della terapia)
- Tendenza alla demineralizzazione ossea
- Possibile tendenza alla depressione psichica

### \* **Diidrogesterone** (es. Dufaston)

Variabile controllo del dolore

- Mancata contraccezione

### \* **Noretisterone acetato** (es. Primolut Nor)

Buon controllo del dolore

- Efficacia spesso superiore al Diidrogesterone
- Aumento della massa ossea

\* **Ciproterone acetato** (es. Androcur)

Controllo del dolore sovrapponibile a quello di una pillola a 20 mcg di etinilestradiolo e contenente desogestrel

- Mancanza di effetto contraccettivo
- Necessità di utilizzo di contraccettivi di barriera

\* **Desogestrel** (es. Cerazette)

Buon controllo del dolore

- Pronta ripresa ovulatoria alla sospensione
- Soppressione dell'ovulazione paragonabile a quella delle pillole estro- progestiniche
- Efficacia contraccettiva

## Dispositivi intrauterini medicati (IUD Mirena)

Con questo termine si intende un dispositivo intrauterino (una particolare "spirale") che ha la capacità di rilasciare in utero, in maniera costante, progesterone (levonorgestrel); il progesterone assorbito localmente determina poi effetto a distanza sulle lesioni endometriosiche, determinando il classico effetto dei progestinici, ovvero il rallentamento della progressione dell'endometriosi.

Una spirale è un dispositivo, generalmente a forma di T, che viene inserito in utero dal ginecologo ambulatoriamente e che deve essere lasciato in sede per qualche anno.

Vantaggi:

- Buon controllo del dolore (mestruale, durante i rapporti, ecc.)
- Buon profilo anche nelle localizzazioni al setto retto-vaginale

Svantaggi:

- Copertura contraccettiva lievemente inferiore a quella della pillola
- Azione contraccettiva "intercettiva" (non previene la fecondazione ma agisce inibendo l'impianto di un embrione già formato)
- Alto rischio di infezioni con conseguente possibile infertilità o aggravamento dei dolori pelvici
- Possibili sanguinamenti irregolari
- Possibili effetti sistemici (aumento ponderale, acne, seborrea, tensione mammaria, gonfiore addominale)

## Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Con questo termine si intendono gli analgesici di uso comune (es. Ibuprofene, diclofenac, dexketoprofene, naproxene, ecc.).

Sono farmaci che determinano un effetto sintomatico sul dolore, ma non hanno nessun effetto sulle lesioni o sulla progressione della malattia.

Devono quindi essere sempre associati alle terapie ormonali prima citate e mai utilizzati come unica terapia.

### Danazolo (es. Danatrol)

Uno dei primi farmaci ad essere utilizzato nella terapia dell'endometriosi. Il suo utilizzo è attualmente molto limitato a causa dei suoi effetti collaterali.

Determina una regressione delle lesioni come gli analoghi GnRH ma non determina rischio di osteoporosi.

E' un androgeno debole e permette un ottimo controllo del dolore pelvico.

Come già detto determina importanti effetti collaterali che ne limitano l'utilizzo: acne, seborrea, aumento di peso, crampi muscolari, sindrome climaterica (esclusa osteoporosi).

### Gestrinone (es. Dimetrose)

E' un androgeno debole, inibisce le gonadotropine ipofisarie ed ha effetto antiestrogenico.

Il controllo del dolore è analogo al Danazolo ma con meno effetti collaterali.

Necessari metodi contraccettivi di barriera durante l'utilizzo

Farmaco attualmente di raro utilizzo. Utile per terapie di massimo 6 mesi.

## Prospettive future

Vista la complessità e la diffusione dell'endometriosi molti farmaci sono attualmente allo studio.

Grande interesse è rivolto ai cosiddetti "inibitori delle aromatasi" (Letrozolo, Anastrozolo)

Le aromatasi sono enzimi, presenti in numerosi organi e tessuti (mammella, ovaio, tessuto adiposo, ecc.), che determinano la conversione degli androgeni (ormoni di tipo "maschile") in estrogeni. Il risultato è un aumento degli estrogeni direttamente nell'organo o nel tessuto specifico. Alcuni studi avrebbero rilevato la presenza delle aromatasi anche in impianti endometriosici extraovarici e nella parete delle cisti endometriosiche.

Gli "inibitori delle aromatasi" sono farmaci in grado di bloccare le aromatasi e quindi di diminuire i livelli di estrogeni circolanti: il risultato è l'arresto della progressione dell'endometriosi (e forse la regressione delle lesioni). Sono attualmente utilizzati nelle pazienti operate di tumore della mammella per diminuire il rischio di recidive.

Per quanto riguarda l'endometriosi il loro utilizzo è ancora limitato all'ambito di trial clinici controllati; vengono attualmente utilizzati in associazione con altri farmaci (generalmente pillole estrogeno-progestiniche).

Altre prospettive terapeutiche vengono da agenti immunomodulatori, campo estremamente promettente ma ancora alle prime fasi di applicazione sperimentale.

L'ipotesi di Sampson riguardo la mestruazione retrograda, vista come fenomeno critico nello sviluppo dell'endometriosi, non spiega perché il processo, che è fisiologico, non induca la patologia in tutte le donne. A tal riguardo si sostiene che il sistema immunitario esplichi un ruolo

critico nello sviluppo di una risposta immunitaria locale contro i frammenti di endometrio refluiti in cavità peritoneale.

Gli agenti immunomodulatori hanno avuto alcune applicazioni cliniche su modelli animali di endometriosi con risultati incoraggianti (ad esempio gli "inibitori del TNF") . Nessuna sperimentazione clinica su donne affette da endometriosi è stata ancora eseguita.

Altra classe di farmaci è quella degli "inibitori dell'angiogenesi". L'angiogenesi è il fisiologico proliferare di vasi sanguigni che permette la crescita dei tessuti (normali e patologici) e la guarigione delle ferite. L'angiogenesi giocherebbe un ruolo nella crescita delle lesioni endometriosiche. L'utilizzo di tali farmaci (che stanno iniziando ad avere un ruolo nella terapia del tumore della mammella, della retinopatia diabetica, ecc.) per la cura dell'endometriosi è ancora sperimentale.

Tra i farmaci in commercio all'estero (e non in Italia) si segnalano i cosiddetti progestinici con dispositivo sottocutaneo (piccolo e sottile "bastoncino flessibile", che viene applicato nel sottocute, rilasciando, con costanza, progesterone per qualche anno). Il vantaggio è una concentrazione costante di progesterone, senza fluttuazioni legate a cinetiche di assorbimento (come per le terapie orali).

Altri farmaci che potrebbero avere applicazioni cliniche sono i "modulatori selettivi del recettore per il progesterone (SPRMs)" (mifepristone, asoprisnil), e gli "inibitori dei leucotrieni"

Il mifepristone (RU 486) ha mostrato, nei limitati riscontri clinici in cui è stato utilizzato, una efficacia paragonabile al Danazolo (Danatrol), ma con meno effetti collaterali.

Non presenta nessun effetto negativo sulla massa ossea. Da chiarire ancora il profilo di sicurezza in quanto negli Stati Uniti, nella sua indicazione attuale (induzione medica dell'aborto), ha presentato alcuni casi (anche se rari) di complicazioni severe. Il suo utilizzo è inoltre limitato da problematiche etiche.

L'asoprisnil è stato utilizzato su casistiche limitate di pazienti con endometriosi dimostrando scarsi effetti collaterali ed un buon controllo del dolore pelvico sia mestruale che cronico.

Gli "inibitori dei leucotrieni" (Montelukast, Zafirlukast) sono invece farmaci già in commercio in Italia ed utilizzati, comunemente, nella terapia dell'asma bronchiale. Hanno scarsi effetti collaterali e sono indicati per terapie di lunga durata.

Un lavoro del 2000 indicava questa classe di farmaci come potenziali candidati nella terapia dell'endometriosi. Nel 2004 si evidenziava un buon effetto sui dolori mestruali associati ad endometriosi. Nello stesso anno dati sperimentali su modello animale mostravano che questi farmaci erano in grado di bloccare la proliferazione delle lesioni endometriosiche. Gli studi clinici sull'argomento sono comunque ancora troppo scarsi per giustificare un loro utilizzo nella terapia dell'endometriosi.