

Le alternative terapeutiche nell'endometriosi

A. CARUSO, G. TROPEANO

Il trattamento dell'endometriosi rappresenta a tutt'oggi un problema di non facile soluzione. La scelta dell'approccio terapeutico deve tenere conto di vari fattori: natura ed intensità dei sintomi, grado di diffusione della malattia, età ed eventuale desiderio riproduttivo della donna. Una condotta di attesa, ad esempio, può essere appropriata nei casi di endometriosi minima o lieve il cui unico sintomo sia l'infertilità dal momento che per questi stadi della malattia non esistono evidenze conclusive di un miglioramento della prognosi riproduttiva dopo terapia medica o chirurgica (1). D'altra parte, la presenza di sintomi algici severi e/o di una compromissione anatomo-funzionale rilevante rende indifferibile il ricorso al trattamento attivo.

Le opzioni attualmente disponibili sono rappresentate dalla terapia chirurgica, dalla terapia medica e dall'approccio combinato medico-chirurgico. In linea generale, la chirurgia è considerata l'opzione di prima scelta per tutte le forme di endometriosi sintomatica mentre la terapia medica viene utilizzata principalmente come terapia adiuvante e per il controllo delle recidive post-chirurgiche.

Trattamento chirurgico

Gli obiettivi della chirurgia conservativa sono la rimozione della maggior parte possibile delle lesioni endometriosiche ed il ripristino dei normali rapporti anatomici degli organi pelvici.

Nell'ultimo decennio l'approccio laparoscopico si è imposto su quello laparotomico non solo per la minore invasività ma anche per la possibilità che il tempo chirurgico segua immediatamente quello diagnostico e per la maggior accuratezza nell'individuazione e nel trattamento delle lesioni endometriosiche. È stato dimostrato che la resezione/ablazione laparoscopica di tutte le lesioni visibili è in grado di ridurre significativamente la

sintomatologia dolorosa e migliorare la qualità di vita di molte pazienti (2). Tuttavia, entro 5 anni dall'intervento una donna su cinque va incontro ad una ricorrenza dei sintomi. Un obiettivo primario dell'attuale ricerca è quello di migliorare i risultati a lungo termine della chirurgia conservativa.

Una prima possibilità è la messa a punto di nuove terapie adiuvanti che consentano di prevenire o ritardare la ricorrenza dei sintomi: risultati molto promettenti sono stati recentemente riportati con l'inserimento di un dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG) immediatamente dopo la chirurgia conservativa (3). Un'altra possibilità è l'affinamento delle tecniche laparoscopiche, in particolare l'adozione di un approccio chirurgico più aggressivo che preveda non solo un'ampia escissione delle lesioni profonde ma anche la resezione dei tratti viscerali (intestino e/o vescica) sede di infiltrazione endometriosica (4).

Il ruolo della chirurgia demolitiva nel trattamento dell'endometriosi è controverso. L'isterectomia con annessiectomia bilaterale tradizionalmente è stata riservata alle donne con malattia avanzata e sintomi algici non controllabili con il trattamento conservativo. Negli ultimi anni, il generale riconoscimento che l'endometriosi è essenzialmente una patologia extrauterina ha portato alcuni autori a contestare il razionale dell'approccio demolitivo. Tuttavia, dati recenti della letteratura supportano l'efficacia dell'isterectomia nel ridurre la sintomatologia dolorosa e migliorare la qualità di vita di donne con endometriosi severa e resistente al trattamento convenzionale (4).

Trattamento medico

Il farmaco ideale per l'endometriosi dovrebbe essere in grado di eradicare la malattia e prevenirne la ricorrenza. Esso dovrebbe non solo risolvere la sintomatologia dolorosa ma anche preservare o ristabilire una normale fertilità. Purtroppo, tutte le terapie farmacologiche attualmente disponibili sono quasi esclusivamente sintomatiche e non sono in grado di migliorare la prognosi riproduttiva. Negli ultimi anni, la diffusione di

modelli animali ed i progressi della biologia molecolare hanno consentito di chiarire alcuni aspetti specifici della fisiopatologia dell'endometriosi e di elaborare nuove strategie terapeutiche, alcune delle quali sono già state sottoposte a sperimentazione clinica.

Terapie mediche convenzionali

Il razionale delle terapie farmacologiche attualmente in uso si fonda sull'estrogenodipendenza del tessuto endometriale ectopico: la somministrazione di farmaci capaci di indurre uno stato di ipoestrogenismo è in grado di sopprimere l'attività della malattia e, conseguentemente, di migliorare o risolvere la sintomatologia algica associata.

Contraccettivi orali somministrati in modo ciclico o continuo, *progestinici*, *danazolo*, *gestrinone* e *analoghi del GnRH* si sono dimostrati egualmente efficaci nel ridurre l'estensione delle lesioni endometriosiche e nell'alleviare il dolore pelvico. La scelta del farmaco viene generalmente fatta in base al profilo di tollerabilità, all'incidenza e severità degli effetti collaterali ed al costo (5). I contraccettivi orali ed i progestinici sono generalmente considerati i farmaci di prima scelta perché sono meglio tollerati ed hanno un minore impatto metabolico rispetto al danazolo, al gestrinone ed agli analoghi del GnRH. Comunque, tutti questi regimi terapeutici hanno svantaggi e limiti importanti. Innanzi tutto, essi impediscono l'ovulazione e quindi sono poco utili per le donne che desiderano una gravidanza a breve termine. Inoltre, i loro effetti benefici solo raramente persistono dopo la sospensione del trattamento: entro 6 mesi la maggior parte delle lesioni endometriosiche si riattiva determinando la ricorrenza dei sintomi. D'altra parte, la durata del trattamento è spesso limitata da una scarsa tollerabilità e/o dalla comparsa di effetti collaterali sistemici.

Un obiettivo primario dell'attuale ricerca clinica è quello di individuare modalità di somministrazione dei farmaci che consentano di ridurre l'incidenza di effetti collaterali e quindi di prolungare la durata del trattamento.

Risultati molto incoraggianti in termini sia di miglioramento sintomatico che di regressione degli impianti endometriosici sono stati recentemente ottenuti con il dispositivo intrauterino a rilascio di LNG, che sembra in grado di provocare l'inattivazione dei focolai senza inibire la funzione ovarica. Inoltre, questa modalità di somministrazione comporta il raggiungimento di concentrazioni di LNG elevate (massima attività terapeutica) nei tessuti pelvici e basse (minima incidenza di effetti avversi) nel circolo sistemico (6).

Terapie mediche sperimentali

Numerosi studi di biologia molecolare hanno evidenziato la presenza nelle cellule endometriali ectopiche di intrinseche aberrazioni molecolari che complessivamente favoriscono l'accumulo locale di estrogeni

(7).

Inoltre, esistono evidenze convincenti che lo sviluppo della malattia sia facilitato da un difetto della risposta immune e da una intensa reazione infiammatoria peritoneale (8, 9). Sulla base di queste evidenze, sono state elaborate due principali strategie terapeutiche: 1) modificare l'ambiente steroideo locale mediante farmaci (inibitori delle aromatasi, modulatori selettivi dei recettori estrogenici e progestinici) capaci di inibire la sintesi e/o l'attività estrogenica nei focolai endometriosici senza bloccare la funzione ovarica; 2) agire sulla risposta immune e sulla reazione infiammatoria intra e perilesionale con l'uso di sostanze ad azione immunomodulante, antiinfiammatoria ed antiangiogenetica.

Inibitori delle aromatasi

A differenza dell'endometrio eutopico, l'endometrio ectopico esprime l'enzima aromatasi che converte gli steroidi C19 di origine surrenalica in estrogeni; a loro volta gli estrogeni stimolano la cicloossigenasi-2 (COX-2) che incrementa la produzione di prostaglandina E2. Questa induce l'attività aromatasica delle cellule ectopiche. Si realizza così un classico feed-back positivo che favorisce un progressivo incremento del contenuto locale di estrogeni e prostaglandina E2 che concorrono a determinare le caratteristiche proliferative ed infiammatorie della lesione endometriosica. Gli inibitori dell'aromatasi sono in grado di interrompere questo circolo vizioso. Studi clinici pilota con inibitori della III generazione (anastrozolo e letrozolo) hanno evidenziato un rapido miglioramento della sintomatologia algica e la regressione quasi completa degli impianti in donne con malattia in stadio avanzato e sintomi resistenti alle terapie convenzionali (7). Ulteriori studi sono necessari per stabilire il ruolo effettivo che questi farmaci possono svolgere nel trattamento dell'endometriosi.

Modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERMs)

Il razionale dell'impiego di questi farmaci si fonda sulla loro capacità di esercitare un'attività estrogenica in alcuni tessuti (ad esempio l'osso) ed antiestrogenica in altri, ad esempio la mammella e l'endometrio. In modelli animali il raloxifene ha dimostrato un forte effetto soppressivo sugli impianti endometriosici. Tuttavia, appare improbabile che il raloxifene possa avere un ruolo nel trattamento dell'endometriosi umana dal momento che nelle donne in premenopausa esso non è in grado di inibire la sintesi estrogenica ed ha una minima attività antiestrogenica sull'endometrio (8).

Modulatori selettivi dei recettori progestinici (PRMs)

Evidenze sperimentali indicano che alcuni PRMs, come il mifepristone, sono in grado di esercitare un

effetto inibitorio diretto sull'endometrio senza sopprimere la funzione ovarica. Studi clinici pilota con mifepristone 50 mg/die hanno evidenziato il miglioramento significativo della sintomatologia dolorosa, la riduzione delle lesioni endometrioidiche e l'assenza di effetti negativi sulla densità ossea (8). Ulteriori studi sono necessari per confermare ed ampliare questi incoraggianti risultati.

Immunomodulatori

I risultati della ricerca su modelli animali supportano l'efficacia di alcune sostanze ad azione immunomodulante (interferone-alfa e 2-beta, loxoribina, levamisolo) nell'indurre la regressione di impianti endometrioidici.

Mancano ancora dati sugli effetti di questi farmaci nell'endometriosi umana.

Inibitori selettivi della COX-2

Studi clinici preliminari suggeriscono che la somministrazione di COX-2 inibitori, ad esempio il rofecoxib, può ridurre significativamente la sintomatologia algica ma mancano dati sui loro possibili effetti sullo sviluppo della malattia.

Bibliografia

1. LESSEY B.A.: *Medical management of endometriosis and infertility*. Fertil Steril; 73: 1089-1096, 2000.
2. ABBOTT J.A., HOWE J., CLAYTON R.D., GARRY R.: *The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up*. Hum Reprod; 9: 1922-1927, 2003.
3. VERCELLINI P., FRONTINO G., de GIORGI O., et al.: *Comparison of a levonorgestrel releasing intra-uterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study*. Fertil Steril; 80: 305-309, 2003.
4. GARRY R.: *The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis*. Curr Opin Obstet Gynecol; 16: 299-303, 2004.
5. DAVIS C.J., McMILLIAN L.: *Pain in endometriosis: effectiveness of medical and surgical management*. Curr Opin Obstet Gynecol; 15: 507-512, 2003.
6. FEDELE L., BIANCHI S., ZANCONATO G., et al.: *Use of a levonorgestrel releasing intra-uterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis*. Fertil Steril; 75: 484-488, 2001.
7. BULUN S.E., FANG Z., IMIR G. et al.: *Aromatase and endometriosis*. Sem Reprod Med; 22: 45-50, 2004.
8. VIGNALI M., INFANTINO M., MATRONE R.: *Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives*. Fertil Steril; 78: 665-678, 2002.
9. NOTHNICK W.B.: *Treating endometriosis as an autoimmune disease*. Fertil Steril; 76: 223-231, 2001.
10. COBELLIS L., RAZZI S., DE SIMONE S.: *The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 116: 100-102, 2004.

Anti-infiammatori

Nei modelli animali la pentossifillina, un inibitore della fosfodiesterasi, sembra in grado di inibire la produzione di citochine infiammatorie e di indurre la regressione delle lesioni endometrioidiche senza bloccare la funzione ovarica. Esistono anche esperienze cliniche preliminari che suggeriscono un possibile effetto benefico della pentossifillina sull'infertilità associata all'endometriosi.

Altri agenti in grado di inibire in modo più specifico la produzione di citochine, di fattori angiogenetici e di matrix-metalloproteinasi (inibitori del TNF-alfa, inibitori del VEGF-alfa, TIMPs) sono stati sperimentati con successo in modelli animali ma non esistono ancora dati sui loro effetti nell'endometriosi umana.

In conclusione, allo stato attuale, la personalizzazione del trattamento è la maniera più corretta per affrontare la problematica terapia dell'endometriosi. Le opzioni mediche e chirurgiche oggi disponibili non sono ottimali perché sono soppressive e non curative della malattia e spesso sono efficaci per breve tempo.

È auspicabile che ulteriori progressi nella comprensione della eziopatogenesi della malattia possano portare a terapie mirate in grado di eliminare la malattia o, quanto meno, di arrestarne la progressività.