

# L'ENDOMETRIOSI NELLA DONNA DOPO I 40 ANNI: LE PECULIARITÀ CHIRURGICHE

**Marcello Ceccaroni**

*Primario del Dipartimento per la Tutela della Salute e della Qualità di Vita della Donna, U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia, ISSA International School of Surgical Anatomy, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)*

## INTRODUZIONE

L'endometriosi è una patologia infiammatoria cronica invalidante che interessa il 10-15% delle donne in età fertile. La diagnosi è spesso tardiva, con una media mondiale di ritardo diagnostico di 7-12 anni. La terapia ormonale (intesa come estro- o progestinica) rappresenta il primo approccio terapeutico e presenta una elevata efficacia, sui sintomi e sulla riduzione degli endometriomi: tuttavia non è compatibile con la ricerca di una gravidanza.

Il trattamento chirurgico delle donne affette da endometriosi deve essere riservato solo ai casi che hanno dimostrato un fallimento della terapia medica (quindi con persistenza delle algie pelviche), agli endometriomi di grosse dimensioni (superiori a 5 centimetri) oppure a gruppi selezionati di pazienti infertili.

## PAZIENTI CON ENDOMETRIOSI DOPO I 40 ANNI: PECULIARITÀ

Il ritardo diagnostico, insieme alle prolungate terapie mediche e alla attuale tardiva ricerca di una gravidanza nel mondo occidentale, fa sì che oggi il 40% delle donne trattate chirurgicamente per endometriosi abbia un'età superiore ai 40 anni. Questo particolare sottogruppo di pazienti, che si avvia alla perimenopausa (definita come un periodo tra i 2 e gli 8 anni prima della comparsa dell'amenorrea, fino a un anno dall'ultimo ciclo mestruale), presenta alcune peculiari caratteristiche (Alio et al, 2019).

In primis sono **subfertili o infertili**, una condizione legata alla riduzione progressiva della riserva ovarica, alla concomitante presenza di endometriomi e in molti casi alle ripetute chirurgie che aggiungono alla senescenza biologica il danno iatrogeno sul parenchima ovarico. In tali pazienti la riserva ovarica, valutata dosando l'ormone anti-mulleriano (AMH), presenta valori spesso così bassi da non consentire un'adeguata risposta ai cicli di stimolazione ovarica (Carrillo et al, 2016).

Dopo i 40 anni, per le donne che hanno esaurito il desiderio riproduttivo e presentano ancora algie pelviche, si pone il quesito di optare per un trattamento chirurgico, che può essere conservativo, oppure demolitivo.

Il **trattamento chirurgico conservativo** (quindi una laparoscopia con escissione di tutte le lesioni endometrioidiche, e conservazione di utero e annessi) offre ottimi risultati in termini di miglioramento dei sintomi; tuttavia espone a una possibile persistenza della dismenorrea e, in presenza di adenomiosi, anche di menometrorragie, *non responsive* alla terapia medica, che in certi casi

ne perpetuano i sintomi. Inoltre, la terapia estroprogestinica assunta per molti anni, e continuata oltre i 45 anni, può esporre a rischi di tipo cardiovascolare o tromboembolico.

Nei casi in cui anche il progesterone o gli analoghi del GnRH non determinino un miglioramento della qualità di vita della paziente, l'opzione chirurgica di scelta diventa l'**isterectomia**, con o senza conservazione delle ovaie, che presenta un'elevatissima efficacia sui sintomi. Tuttavia l'isterectomia deve prevedere anche l'asportazione concomitante di tutta l'endometriosi pelvica, poiché in caso di conservazione delle ovaie rimane alto il rischio di recidiva sintomatologica post-operatoria.

Negli ultimi anni, si è reso possibile l'utilizzo di una tecnica endoscopica conservativa che sfrutta l'effetto termico della **radiofrequenza** (RFA) su un gruppo selezionato di pazienti con adenomiosi nodulare, con risultati, nella nostra esperienza, molto promettenti sulla dismenorrea e sulle algie pelviche, nonché sulla menorragia. Non esistono tuttavia ancora dati di sicurezza sugli outcome gravidici.

## ENDOMETRIOMI E RISCHIO ONCOLOGICO

Uno degli aspetti che riguardano più da vicino le donne con endometriosi oltre i 40 anni è poi la nota correlazione tra endometriomi e cancro ovarico. Infatti, il rischio relativo (RR) stimato di tumore ovarico in pazienti con endometriomi varia tra 1.32 e 1.9%: è quindi generalmente basso. Tuttavia, nei casi di pazienti con **endometriomi atipici**, si rende necessaria una valutazione chirurgica che può richiedere l'annessiectomia, con la conseguente eventuale stadiazione peritoneale (in caso di tumore *borderline*) o retroperitoneale (in caso di neoplasia invasiva), con un approccio conservativo laddove possibile (I stadio G1), oppure comprendente l'isterectomia e tutte le procedure eventuali citoriduttive se lo stadio è avanzato.

L'**approccio demolitivo sull'ovaio** trova quindi più facilmente indicazione nella donna oltre i 40 anni, sia per il relativo rischio oncologico, seppure limitato, ma anche a fronte degli esiti di pregresse chirurgie inadeguate, esitate in persistenze sintomatologiche nonché in recidive ovariche (Surrey et al, 2017).

## ANNESIECTOMIA BILATERALE E MENOPAUSA PRECOCE

L'annessiectomia è infatti una possibile strategia chirurgica, proposta in casi selezionati, che tuttavia si scontra con le problematiche relative alla **menopausa precoce**. È importante quindi sempre ben soppesare gli effetti che l'endometriosi causa sul dolore cronico, e sulla qualità di vita attuale della donna, con gli effetti invece a medio-lungo termine (cardiovascolari, neurodegenerativi e di perdita di massa minerale ossea) di una menopausa precoce conseguente a una chirurgia demolitiva, se non viene instaurata un'adeguata terapia ormonale sostitutiva (TOS) quando non controindicata.

L'endometriosi, l'età e il numero di pregresse chirurgie ovariche (che inducono una riduzione della riserva follicolare) determinano un significativo aumento del rischio di menopausa precoce (Coccia et al, 2011; Seyhan et al, 2015;

Ottolina et al, 2018). Ampio è quindi il dibattito sul trattamento di scelta di pazienti oltre la quarantina con pregressa chirurgia non radicale, che presentano malattia severa e sintomi persistenti nonostante la terapia ormonale (Shakiba et al, 2008).

In letteratura, l'utilizzo degli **analoghi del GnRH** si è dimostrato efficace sulla sintomatologia algica: tuttavia esso non rappresenta che una tregua, ad alto costo economico, con una sicurezza limitata ai soli 6 mesi di utilizzo consentito, e presenta comunque un'elevata percentuale di effetti collaterali.

Nel sottogruppo di pazienti che presentano controindicazioni (anche in base ai rischi di assumere una terapia ormonale a un'età superiore ai 45 anni) o fallimento della terapia medica, la **chirurgia radicale** rappresenta quindi la soluzione più efficace per rimuovere non solo la malattia stessa, ma anche la fibrosi secondaria a un processo cronico ormai inveterato e alle pregresse chirurgie inadeguate, con un significativo e definitivo miglioramento della qualità di vita (Fedele et al, 2005).

Molti studi in letteratura supportano infatti la chirurgia laparoscopica, che si è dimostrata altamente efficace nel ridurre i sintomi e nel migliorare la qualità di vita di queste pazienti (Tan et al, 2013; Flyckt et al, 2017).

## CONCLUSIONI

L'approccio chirurgico dell'endometriosi è spesso molto complesso a causa di una massiva infiltrazione viscerale e di una sindrome aderenziale che può coinvolgere più organi (retto, utero, ovaie, vescica) e che, nella maggior parte dei casi, altera completamente la normale anatomia pelvica di una donna. In assenza di un adeguato *know-how* chirurgico, tali interventi possono essere gravati da importanti complicanze post-operatorie e possono essere inefficaci se non radicali (Ozyurek et al, 2018).

Questo tipo di chirurgia deve essere preso in considerazione dopo un accurato percorso clinico e diagnostico, discusso estesamente con la paziente, ed eseguito in un Centro di Riferimento che abbia un alto volume di casi trattati/anno e un'équipe multidisciplinare nell'ambito sia diagnostico sia chirurgico e riabilitativo.

## Bibliografia

- Alio L, et al. Endometriosis: seeking optimal management in women approaching menopause. *Climacteric*. 2019 Jan 10: 1-10
- Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirow D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Mar; 33 (3): 317-323
- Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod*. 2011 Nov; 26 (11): 3000-3007
- Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Borruto F, Frontino G. Tailoring radicality in demolitive surgery for deeply infiltrating endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jul; 193 (1): 114-7
- Flyckt R, Kim S, Falcone T. Surgical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*. 2017 Jan; 35 (1): 54-64
- Ottolina J, Bartiromo L, Viganò P, Makieva S, Schimberni M, Candiani M. Does endometriosis influence the age of menopause? *Minerva Ginecol*. 2018 Apr; 70 (2): 171-177
- Ozyurek ES, Yoldemir T, Kalkan U. Surgical challenges in the treatment of perimenopausal and postmenopausal endometriosis. *Climacteric*. 2018 Aug; 21 (4): 385-390
- Seyhan A, Ata B, Uncu G. The impact of endometriosis and its treatment on ovarian reserve. *Semin Reprod Med*. 2015 Nov; 33 (6): 422-8

- Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol.* 2008 Jun; 111 (6): 1285-92
- Surrey ES, Soliman AM, Yang H, Du EX, Su B. Treatment patterns, complications, and health care utilization among endometriosis patients undergoing a laparoscopy or a hysterectomy: a retrospective claims analysis. *Adv Ther.* 2017 Nov; 34 (11): 2436-2451
- Tan BK, Maillou K, Mathur RS, Prentice A. A retrospective review of patient-reported outcomes on the impact on quality of life in patients undergoing total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Oct; 170 (2): 533-8





**Fondazione  
Alessandra Graziottin** onlus  
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

[www.fondazionegraziottin.org](http://www.fondazionegraziottin.org)

# LA DONNA DAI 40 ANNI IN POI

*Progetti di salute  
e strategie  
terapeutiche*

**MILANO**

24 Maggio 2019

---

## ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

*a cura di Alessandra Graziottin*

# PROGRAMMA

## **08.45 • 09.00** *Introduzione del corso*

Giovanni Biggio (Cagliari), Alessandra Graziottin (Milano),  
Rodolfo Siritto (Genova)

---

## **09.00 • 09.30** *Lettura inaugurale*

**Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini**

Giovanni Biggio (Cagliari)

Introduce: Vincenzo Stanghellini (Bologna)

---

## **09.30 • 11.00** *Tavola Rotonda*

**Progetti di salute dopo i 40 anni: vulnerabilità endocrine**

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa), Rodolfo Siritto (Genova)

09.30 • 09.50 **Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni**

Alessandra Graziottin (Milano)

09.50 • 10.10 **La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità**

Eleonora Porcu (Bologna)

10.10 • 10.30 **Sindrome metabolica: stili di vita e ormoni sessuali**

Stefano Luisi (Siena)

10.30 • 10.50 **I disturbi del sonno come sentinella di disregolazioni neurovegetative premenopausali**

Luigi Ferini Strambi (Milano)

10.50 • 11.00 **Discussione plenaria**

---

## **11.00 • 11.30** *Coffee break*

---

## **11.30 • 12.00** *Lettura magistrale*

**Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici**

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

Introduce: Giovanni Biggio (Cagliari)

---

## **12.00 • 13.30** *Tavola Rotonda*

**Le patologie benigne dopo i 40 anni: come scegliere tra le opzioni terapeutiche**

Moderatori: Filippo Murina (Milano), Stefano Uccella (Biella)

12.00 • 12.20 **La fibromatosi uterina: Il ruolo della terapia medica**

Alessandra Graziottin (Milano)

12.20 • 12.40 **Il ruolo della radiofrequenza**

Rodolfo Siritto (Genova)

12.40 • 13.00 **Il ruolo della miomectomia: quando, a chi, perché**

Mario Meroni (Milano)

13.00 • 13.20 **Endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche**

Marcello Ceccaroni (Verona)

13.20 • 13.30 **Discussione plenaria**

---

## **13.30 • 14.15** *Lunch*

#### **14.15 • 14.45 *Lettura magistrale***

**Salute cardiovascolare: fattori di rischio emergenti e tradizionali nella donna**  
Giovannella Baggio (Padova)  
Introduce: Alessandra Graziottin (Milano)

---

#### **14.45 • 16.35 *Tavola rotonda***

**Menopausa precoce: vulnerabilità, sfide, opportunità terapeutiche**  
Moderatori: Mario Meroni (Milano), Eleonora Porcu (Bologna)

14.45 • 15.05 **La vagina come organo endocrino**

Linda Vignozzi (Firenze)

15.05 • 15.25 **Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione**

Anna Paoletti (Cagliari)

15.25 • 15.45 **Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia**

Lidia Rota (Milano)

15.45 • 16.05 **Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare**

Filippo Murina (Milano)

16.05 • 16.25 **Problematiche cosmetiche e terapie**

Fiorella Donati (Milano)

16.25 • 16.35 **Discussione plenaria**

---

#### **16.35 • 17.35 *Tavola rotonda***

**Competenza motoria dopo i 40 anni, tra vulnerabilità e opportunità**  
Moderatori: Fiorella Donati (Milano), Anna Maria Paoletti (Cagliari)

16.35 • 16.55 **Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna**

Andrea Fabbri (Roma)

16.55 • 17.15 **Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche**

Alessandra Graziottin (Milano)

17.15 • 17.35 **Discussione plenaria**

---

#### **17.35 • 18.35 *Tavola rotonda***

**"Back on track": il Rinascimento delle terapie ormonali, tra stili di vita e integratori**

Moderatori: Giovannella Baggio (Padova), Lidia Rota (Milano)

17.35 • 17.55 **Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché**

Franca Fruzzetti (Pisa)

17.55 • 18.15 **Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché**

Alessandra Graziottin (Milano)

18.15 • 18.35 **Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfalipoico, probiotici**

Dania Gambini (Milano)

---

#### **18.35 • 19.00 *Discussione generale e conclusioni***

Alessandra Graziottin, Giovanni Biggio, Rodolfo Sirito

---

#### **19.00 • 19.15 *Questionario ECM***

<b>Introduzione</b>	<i>Pag. 06</i>
<b>Ringraziamenti</b>	<i>Pag. 07</i>
<b>Introduzione alla lettura inaugurale</b>	<i>Pag. 08</i>
<b>Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini</b>	<i>Pag. 12</i>
<b>Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni</b>	<i>Pag. 15</i>
<b>La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità</b>	<i>Pag. 34</i>
<b>Sindrome metabolica, stile di vita e ormoni sessuali</b>	<i>Pag. 40</i>
<b>Introduzione alla lettura magistrale</b>	<i>Pag. 46</i>
<b>Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici</b>	<i>Pag. 47</i>
<b>La fibromatosi uterina: il ruolo della terapia medica</b>	<i>Pag. 54</i>
<b>Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica in singolo o multi-accesso</b>	<i>Pag. 59</i>
<b>Il ruolo della miomectomia: quando? A chi? E perché?</b>	<i>Pag. 61</i>
<b>L'endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche</b>	<i>Pag. 64</i>
<b>Fattori di rischio emergenti e tradizionali per le malattie cardiovascolari: differenze di genere</b>	<i>Pag. 68</i>
<b>La vagina come organo endocrino</b>	<i>Pag. 70</i>
<b>Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione dopo i 40 anni</b>	<i>Pag. 77</i>
<b>Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia</b>	<i>Pag. 82</i>



<b>Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare</b>	<b><i>Pag. 86</i></b>
<b>La donna dai quaranta anni in poi: problematiche cosmetiche e terapie</b>	<b><i>Pag. 90</i></b>
<b>Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna</b>	<b><i>Pag. 96</i></b>
<b>Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche</b>	<b><i>Pag. 100</i></b>
<b>Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché</b>	<b><i>Pag. 110</i></b>
<b>Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché</b>	<b><i>Pag. 112</i></b>
<b>Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfa-lipoico, probiotici</b>	<b><i>Pag. 122</i></b>