

EPIDEMIOLOGIA ED IMPATTO SOCIALE DELL'ENDOMETRIOSI OGGI

EPIDEMIOLOGY AND SOCIAL IMPACT OF ENDOMETRIOSIS TODAY

DOI: 10.53146/Iriog1202128

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic, persistent, recurrent pelvic disease that can cause debilitating symptoms and infertility or be completely asymptomatic. It is a very common disease among women of childbearing age, with a prevalence of around 2% in the low-risk population, from more than 40% in women with chronic pelvic pain and up to 50-60% in infertile women. It is believed that 176 million are the women affected worldwide, but the true prevalence rates are not fully known yet, mainly because the symptoms are often underestimated by primary care doctors and gynecologists, causing an average diagnostic delay of about 4-6 years. This delay is often the cause of an irrecoverable impairment of the quality of life of women, both physically, psychically and socially

relationally, as well as of an important loss of productivity and health costs soaring, making Endometriosis deserve the title of "social disease".

Understanding Endometriosis and its prevalence and improving the knowledge of its risk factors could help physicians to promptly recognize it or at least suspect it, and therefore direct the affected women to Specific Referral Centers, thus allowing an early taking charge with subsequent benefit for the single and for the society.

KEYWORDS: *endometriosis; epidemiology; burden; quality of life; costs; diagnostic delay.*

INTRODUZIONE

Quali sono l'incidenza e la prevalenza dell'endometriosi nel mondo e in Italia? Si tratta veramente di una malattia così diffusa? Come impatta sulla qualità di vita delle donne? Esistono sintomi specifici? Il ciclo mestruale doloroso è sempre presente? Per quale motivo spesso la diagnosi è tardiva? Cosa comporta il ritardo diagnostico? L'epidemiologia è lo studio della di-

stribuzione di una malattia in una popolazione e pertanto necessita di una chiara definizione della malattia stessa e della sua diagnosi.

L'endometriosi è una malattia pelvica cronica, caratterizzata dalla presenza di cellule endometriali (ghian-dole e stroma) al di fuori della cavità uterina, che si presenta con sintomi quali dolore, affaticamento, dismenorrea, dispareunia, disuria, dischezia e subfertilità. In molti casi può essere tuttavia anche del tutto asin-

Silvia Baggio¹
Giulia Mantovani¹
Paola De Mitri¹
Matteo Ceccarello¹
Maria Manzone¹
Marcello Ceccaroni¹

1 - Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Oncologia Ginecologica e Chirurgia Pelvica Mini-Invasiva, International School of Surgical Anatomy, IRCCS Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria", Negrar di Valpolicella, Verona

Autore di riferimento /
Corresponding Author:

Silvia Baggio

silvia.baggio@sacrocuore.it

tomatica. Esistono diversi stadi di gravità della malattia, secondo le classificazioni dell'American Fertility Society (AFS) e dell'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) e non necessariamente esiste una correlazione tra stadio ed intensità della sintomatologia.

Lo studio dell'epidemiologia dell'endometriosi è prevalentemente ostacolato dalla difficoltà di fare diagnosi di questa malattia, sia per la ridotta formazione che viene fornita in merito ai medici di Medicina Generale, che spesso sottovalutano i sintomi chiave, sia per le sue manifestazioni cliniche subdole, che possono sfuggire all'occhio di un Ginecologo non esperto. La diagnosi istologica dopo intervento chirurgico è sicuramente valida, ma la laparoscopia esplorativa non può più essere considerata il Gold Standard, in quanto l'intervento chirurgico deve essere riservato solo a determinati casi e non offerto in prima battuta.

Conoscere l'epidemiologia dell'endometriosi è importante non solo per capirne l'entità ma anche per individuarne i fattori di rischio e le comorbidità e quindi aiutarne la diagnosi, in quanto questa malattia costituisce una delle principali cause di infertilità e dolore pelvico nelle donne e rappresenta un fardello economico non indifferente per il singolo e per la comunità.

EPIDEMIOLOGIA

Le stime di prevalenza pubblicate suggeriscono che l'endometriosi colpisce dal 2 al 10% delle donne in età fertile (15-49 anni) in tutto il mondo^[1] e circa il 30-50% delle donne sono sintomatiche. Secondo stime dell'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) sono più di 170 milioni le donne affette da Endometriosi nel mondo, di cui 14 milioni in Europa e circa 3 milioni in Italia.

Tuttavia la vera prevalenza dell'endometriosi è ancora poco nota, in quanto la maggior parte degli studi analizza campioni di popolazione ad alto rischio, ovvero donne che presentano dolore pelvico cronico, dismenorrea o infertilità, dove l'incidenza è più elevata, anche di 30-40 volte, rispetto alla popolazione generale^[2].

Studi recenti, condotti in vari Paesi, con l'utilizzo di database computerizzati generalizzati, riportano altri valori di prevalenza dell'endometriosi nella popolazione a basso rischio; si parla dell'1.1% in Israele, con picchi di prevalenza dell'1.9% nelle donne di età compresa tra 40 e 44 anni^[3], fino all'1,3% in Germania^[4], dell'1,4-1,5% nel Regno Unito e del 2% circa in Norvegia e Italia. Il tasso di incidenza medio risulta invece compreso tra il 70 e il 112 per 100.000 donne, considerando dati provenienti da Regno Unito, Israele, Islanda, Svezia ed Italia^[5]. Nelle adolescenti con importante dismenorrea, il 50% è affetto da endometriosi^[6]. Nelle donne con dolore e infertilità, il 40-70%, con una media del 33%, presenta in genere lesioni tipiche^[7].

Esiste una differenza interrazziale per quanto riguarda la diagnosi di endometriosi, che risulta maggiormente diagnosticata tra le donne asiatiche, seguite dalle caucasiche, mentre quelle a cui viene diagnosticata in misura minore sono le donne di colore. Tuttavia, se si considera solo la popolazione infertile, non vengono rilevate differenze d'incidenza di endometriosi tra la popolazione caucasica e quella di colore, probabilmente per una maggiore accuratezza diagnostica riservata nei casi di infertilità^[8].

Nonostante la definizione di criteri diagnostici più specifici per la malattia negli ultimi anni e l'utilizzo di database generalizzati, i dati riportati in precedenza sono sempre da considerarsi non assoluti, in quanto vi sono molteplici fattori che li influenzano, generalmente sottovalutando il problema:

- permane una difficoltà nella diagnosi, in particolare quando l'endometriosi non si presenta con le classiche lesioni tipiche, come le cisti ovariche (endometriomi).
- La diagnosi in molti centri rimane prevalentemente chirurgica, non includendo quindi tra i dati tutti i casi che, per vari motivi, non vengono operati.
- Anche quando le pazienti vengono sottoposte a chirurgia, il riconoscimento delle lesioni, in particolare quelle più subdole, dipende dalla formazione e dalla familiarità che il chirurgo ha con la malattia.
- La conferma istologica dipende anche

dalla modalità con cui viene fatta biopsia durante la chirurgia, in particolare se si tratta di piccole lesioni.

- L'accuratezza dei dati ottenuti dalle cartelle di dimissione ospedaliera è spesso discutibile e non viene fatta differenza tra endometriosi superficiale e profonda [9].

Fattori di rischio

L'endometriosi è una malattia ad eziologia multifattoriale, caratterizzata da una forte componente genetica/familiare, dimostrata da una prevalenza sette volte maggiore nei parenti di primo grado e dalle alte associazioni nei gemelli mono- zigoti. Gravità ed esordio precoce sembrerebbero anch'essi ereditari [9]. Esiste tuttavia anche un'importante influenza da parte di alcuni fattori ambientali, come riportato in Tabella 1, anche se la maggior parte degli studi esistenti non permette di trarre conclusioni assolute, per la debole forza di associazione rilevata tra i fattori di rischio analizzati e l'incidenza di endometriosi, eccezione fatta per età al menarca, lunghezza dei cicli mestruali, parità ed infertilità che hanno dimostrato invece un'elevata forza di associazione con la malattia [3,10].

Fattori di rischio	Andamento del rischio
Stato socioeconomico elevato	aumentato
Residenza aree urbane centrali	aumentato
Fattori di costituzione	
- BMI normale o sottopeso	aumentato
- Distribuzione periferica del grasso	aumentato
- Presenza di nevi ed elevata esposizione al sole	aumentato
Abitudini personali	
- Elevato consumo dei grassi nella dieta	aumentato
- Attività fisica regolare	diminuito
- Assunzione fumo	aumentato
- Assunzione alcol	indifferente
Fattori ginecologici e riproduttivi	
- Età precoce al menarca	aumentato
- Lunghezza elevata cicli mestruali	aumentato
- Durata della mestruazione	indifferente
- Parità > 0	diminuito
- Infertilità	aumentato
- Insufficienza ovarica prematura	aumentato
Contracezione ormonale diminuito	
Fattori ambientali	
- Esposizione alla diossina	aumentato
- Radioattività	aumentato
Comorbidità	
- Malattie infiammatorie croniche intestinali	aumentato
- Malattie autoimmuni (psoriasi, asma, atopia, artrite reumatoide)	aumentato
- Malattie cardiovascolari (Infarto patologie coronariche)	aumentato
- Tumori (ovarici, mammario, melanoma)	aumentato
- Acne adolescenziale grave	aumentato

Tab.1. Fattori di rischio e comorbidità dell'endometriosi.

LA PAROLA ALLE DONNE

Il sentimento che prevale tra le donne che convivono con L'Endometriosi da anni, in particolare quando questa ha inesorabilmente influenzato molti aspetti della loro vita quotidiana, è la mancata comprensione di questo disagio da parte del prossimo, sia esso familiare, amico, datore di lavoro o, soprattutto, medico di fiducia.

Di seguito delle frasi riportate da alcune pazienti affette da Endometriosi:

"Mia madre continuava a ripetermi che le donne soffrono con il ciclo. È nella loro natura e non mi dovevo lamentare, ma io desideravo solo morire".

"Cosa piangi? -mi dicevano- non muorimica.. Al massimo non potrai avere figli...".

"Mio marito mi accusava di inventarmi ogni scusa per non avere rapporti, che non era possibile che mi facesse sempre male. Alla fine il nostro matrimonio non resse..".

"I medici continuavano a dirmi che non

avevo niente e che mi immaginavo tutto..".

Il primo passo per diagnosticare l'endometriosi è ascoltare la donna, non sottovalutare i suoi sintomi e fare tutti gli accertamenti necessari per diagnosticare od escludere che si tratti di endometriosi, in particolare quando le pazienti riferiscono:

- dolore mestruale intenso (dismenorrea), spesso refrattario agli antiinfiammatori classici e che influenza in maniera rilevante attività quotidiane e qualità di vita.
- Dolore ai rapporti sessuali (dispareunia), durante, solitamente alla penetrazione profonda, o dopo, con incapacità alla lunga di avere rapporti a causa del dolore.
- Dolore pelvico cronico, indipendentemente dalla mestruazione, spesso localizzato alla pelvi o al sacro.
- Dolore alla defecazione (dischezia) o sintomi gastrointestinali simil-colitici o

dolore alla minzione (disuria) in occasione della mestruazione o che si presenta ciclicamente.

- Infertilità senza altre cause apparenti con o senza la presenza dei sintomi sopracitati.

DIAGNOSI

Per prima cosa è fondamentale una corretta raccolta anamnestica, familiare e personale, che miri ad indagare nello specifico la presenza dei sintomi sopra-riportati, le caratteristiche del ciclo mestruale ed eventuali comorbidità, seguita da un'accurata anamnesi chirurgica.

Il passo successivo sono l'esame obiettivo addominale, l'esame speculare e la visita ginecologica, dapprima solo vaginale, successivamente bi-digitale vagino-rettale con l'obiettivo di valutare:

- posizione, volume, superficie e consistenza dell'utero.
- Mobilità dell'utero e presenza o meno di dolore durante tale manovra.
- Posizione, volume e superficie degli annessi.
- Mobilità degli annessi in pelvi e rispetto all'utero.
- Presenza di noduli palpabili o di retrazioni a livello retrocervicale, dei legamenti utero-sacrali, del fornice vaginale posteriore, del setto retto-vaginale, dei parametri, della superficie rettale.

L'esame speculare deve servire per visualizzare bene cervice e pareti vaginali, in particolare il fornice vaginale posteriore, tipica sede di endometriosi vaginale.

A completamento della visita si consiglia esecuzione di ecografia transvaginale e addominale con l'obiettivo di visualizzare:

- posizione, dimensione ed ecostruttura uterina.
- Mobilità dell'utero valutando sliding sign anteriore e posteriore.
- Sede, dimensioni e presenza di eventuali cisti a livello annessiale.
- Mobilità degli annessi rispetto l'utero e la pelvi.
- Vescica e pareti vescicali, in particolare quella posteriore, per presenza di eventuali noduli.
- Tonaca anteriore del retto-sigma per presenza di eventuali noduli.
- Pelvi renali bilateralmente.

È importante non escludere il sospetto di

endometriosi se l'esame obiettivo addominale e pelvico e l'ecografia sono negativi. Se il sospetto clinico rimane o i sintomi persistono, considerare un consulto presso un Centro di Riferimento per secondo parere ed esecuzione di eventuali esami di secondo livello.

Tra gli esami di II livello, il Gold Standard è rappresentato dall'Ecografia Pelvica eseguita da un ecografista esperto in Endometriosi, meglio se in un Centro di Riferimento per tale patologia^[11].

In alcuni casi si può decidere di avvalersi anche di altri esami di II livello, la cui indicazione è sempre più limitata e deve essere riservata al Centro di Riferimento:

- risonanza Magnetica (RM) addome inferiore e pelvi senza mezzo di contrasto^[12]: utile per indagare tutto l'intestino o in caso di situazioni cliniche che limitano l'accuratezza dell'ecografia (habitus, presenza di voluminose masse pelviche o altro).
- Clisma opaco con doppio mezzo di contrasto: per una valutazione più accurata della stenosi del viscere intestinale causata dai noduli endometriosici del sigma-retto (utile in particolare in caso di atteggiamento d'attesa o in pre-operatorio per orientare in maniera più precisa il tipo di intervento sull'intestino e le conseguenti tempistiche operatorie)^[13].
- ColonTAC con ricostruzione 3D: utile per individuare eventuali noduli intestinali lungo tutto il grosso intestino e per valutazione della stenosi intestinale, meno operatore-dipendente rispetto il clisma opaco ma molto più costosa^[14].
- Cistoscopia: in caso di endometriosi vescicale utile per valutare l'effettiva infiltrazione parietale, l'eventuale coinvolgimento della mucosa e la distanza del nodulo dagli osti ureterali per ponderare rischi di un atteggiamento di attesa e soprattutto in pre-operatorio per orientare tipologia di intervento chirurgico (resezione e ricostruzione vescicale vs necessità di reimpianto ureterale)^[15].
- UroTAC e scintigrafia renale: in caso di sospetto coinvolgimento ureterale con stenosi ed idroureteronefrosi, da valutare assieme all'Urologo.

INSIDIE PIU' COMUNI, OMISSIONI, RITARDI DIAGNOSTICI: COME EVITARLI

La diagnosi di endometriosi spesso non è facile, poiché i sintomi non sono specifici e possono essere attribuiti ad altre possibili cause, di natura ginecologica, urologica, gastrointestinale con conseguente ritardo nell'arrivare alla corretta diagnosi. Si parla di un ritardo diagnostico medio dai 4,4 ai 6,7 anni (IQR 3,1-11,3 anni) principalmente dovuto ad una sottostima iniziale del problema, con esecuzioni di indagini inconcludenti e fine a sé stesse prima di arrivare all'invio da parte del Medico Generale allo Specialista^[16,17].

La diagnosi di endometriosi è infatti realizzata nell'89% dei casi da Ginecologi, anche se spesso questa non viene effettuata in occasione del primo consulto Specialistico, ma dopo 2 o 3 visite ginecologiche, eseguite magari da diversi operatori e spesso per insistenza della paziente, più che per richiesta del medico curante, che tende a ritenere "normali" i sintomi lamentati e a fidarsi di valutazioni mediche od esami strumentali inadeguati.

Il punto di partenza è sempre ascoltare le donne e la sintomatologia lamentata. In presenza di sintomi suggestivi per endometriosi o infertilità inspiegata è necessario andare a fondo e, anche se gli esami preliminari dovessero risultare negativi, prima di escludere che si tratti di endometriosi, è preferibile un consulto in un Centro di Riferimento, in quanto alcuni quadri clinici possono essere subdoli, con localizzazioni profondamente infiltranti ma scarsamente percettibili alla visita, ed utero e ovaie assolutamente nella norma. In questi casi per la diagnosi è necessaria la sensibilità di chi affronta molteplici visite ed ecografie per endometriosi e riesce a cogliere anche deboli segni all'obiettività e agli ultrasuoni.

IMPATTO DELL'ENDOMETRIOSI SUL SINGOLO

Quando l'endometriosi è asintomatica, spesso non vi è significativo impatto sulla qualità di vita, in particolare se la fertilità è conservata o se non vi è desiderio di prole.

Nelle donne con sintomi, gli effetti negativi che invece può avere possono essere enormi e devastanti, sia sul piano delle attività fisiche quotidiane, che delle relazioni con il proprio partner, sulla pianificazione riproduttiva, sullo studio, il lavoro e il benessere emotivo e mentale^[18].

In Tabella 2 sono riportati gli effetti negativi dell'Endometriosi sul singolo, stratificati per età.

I sintomi ad impattare maggiormente la qualità di vita sono il dolore pelvico cronico e la dispareunia, per le importanti conseguenze sul piano lavorativo, sessuale e relazionale^[19]. Il dolore pelvico cronico e la diagnosi di infertilità sembrano essere i due fattori principali a mettere a rischio l'equilibrio mentale delle donne con endometriosi, che meriterebbero pertanto un supporto terapeutico non solo sul piano fisico, per alleviare i dolori, ma anche su quello psichico^[20].

Per cercare valutare l'impatto dell'Endometriosi sul singolo sono stati elaborati dei questionari specifici per la malattia, l'Endometriosis health profile-30 (EHP-30) e il più breve ma altrettanto valido EHP-5, che sarebbero da proporre a tutte le pazienti, alla diagnosi, dopo trattamento sia medico che chirurgico e nei follow-up a distanza^[21,22], con l'obiettivo di identificare precocemente le difficoltà per offrire loro supporto.

Gruppo di età	Gruppo 1 (16-24 anni)	Gruppo 2 (25-34 anni)	Gruppo 3 (più di 35 anni)
Similitudini	1 Vita sociale	Relazioni sessuali/matrimoniali	Impatto fisico
	2 Relazioni sessuali/matrimoniali	Impatto psicologico	Relazioni sessuali/matrimoniali
	3 Impatto fisico	Impatto fisico	Impatto psicologico
	4 Impatto psicologico	Vita sociale	Vita sociale
Differenze	EDUCAZIONE	OPPORTUNITA' DI VITA	IMPATTO FINANZIARIO
		IMPIEGO LAVORATIVO	

Tab.2. Effetti negativi dell'Endometriosi sul singolo, stratificati per età^[23]. La numerazione 1-2-3-4 si riferisce all'ordine di importanza che viene riferito a ciascun effetto negativo in ogni fascia d'età dove 1 è l'aspetto maggiormente colpito, mentre 4 quello meno influente sulla qualità di vita del soggetto.

IMPATTO DELL'ENDOMETRIOSI SULLA SOCIETÀ'

Dal punto di vista della società, l'endometriosi è una malattia molto costosa, sia per i costi diretti di natura medica (medicinali, visite mediche, ospedalizzazione, interventi chirurgici), sia per i costi indiretti, legati alla perdita di produttività lavorativa. Si parla di 30 miliardi di euro all'anno in Europa di spesa sociale con 22.3 miliardi di euro di oneri annuali per congedi malattia. In Italia è di 6 miliardi di euro la spesa sociale con 33 milioni di giornate di lavoro annue perse. Secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco, 126 milioni di euro rappresentano la spesa annua inerente ai farmaci per l'endometriosi a carico del SSN mentre 54 milioni di euro sono la spesa annuale in Italia per i trattamenti chirurgici che risultano essere circa 20000 a carico del SSN. Dal punto di vista sanitario, il costo annuale di una donna affetta da Endometriosi in Europa è superiore a 3000 euro, comparabile al costo sanitario di un malato di diabete, di Morbo di Chrono di artrite reumatoide. E i costi indiretti sono due volte quelli diretti^[24].

Il fattore maggiormente predittivo dell'entità dei costi è il valore di qualità di vita, più questo risulta compromesso, più i costi salgono alle stelle, sottolineando ancora una volta la necessità di una presa in carico di questa malattia precoce ed efficace.

ENDOMETRIOSI COME MALATTIA SOCIALE: INIZIO DI UNA CONSAPEVOLEZZA

Considerando l'elevata incidenza dell'Endometriosi nel mondo, comparabile a quella delle donne affette da altre malattie croniche decisamente più tutelate, come il diabete mellito, e valutando i costi diretti ed indiretti ad essa associati, nel 2004 il Parlamento Europeo introduce all'ordine del giorno il "problema" Endometriosi, invitando la Commissione Europea alla sensibilizzazione nei confronti di questa malattia. Viene quindi sottolineata la necessità di sviluppare la conoscenza dell'Endometriosi in tutti gli Stati Europei, creando Centri d'Eccellenza con equipe multidisciplinari per curare la malattia in modo "globale", riducendo il tasso di diagnosi perse o

ritardate e consentendo così un miglioramento della fertilità della donna, della sua qualità di vita e una riduzione dei costi per la Società.

In Italia, a gennaio 2006, in occasione della 12° Commissione Permanente del Senato della Repubblica, l'Endometriosi viene finalmente riconosciuta come "malattia sociale" e si comincia a discutere circa l'attivazione di misure che permettano forme di cooperazione tra Ministero del lavoro, INAIL, INPS, per giustificare le assenze di lavoro che questa malattia può comportare, e l'istituzione di percorsi per ottenere esenzioni e nei casi più gravi, una percentuale di invalidità civile.

Nel 2012 l'Endometriosi viene finalmente definita malattia invalidante e nel 2017 compare nei nuovi Livelli essenziali di assistenza (LEA) con l'esenzione ad essa associata (063), che però per ora rimane limitata ad alcune prestazioni mediche e non ai farmaci.

Finalmente si può parlare di una maggiore consapevolezza anche da parte della società, grazie anche alle associazioni che fanno sentire sempre di più la loro voce, all'istituzione di una giornata Nazionale per l'Endometriosi e all'avvio di campagne educative di informazione sanitaria sulla malattia nelle scuole, perché sono proprio le più giovani che devono essere istruite: "se la mestruazione fa tanto male, allora potrebbe non essere normale" ed è meglio rivolgersi ad un medico^[25].

CONCLUSIONI

L'Endometriosi è una malattia molto diffusa che costituisce un fardello importante per le donne, per le loro famiglie e per la società in generale. Il principale fattore su cui si può agire, come prevenzione secondaria, è ridurre il ritardo diagnostico, informando le donne a partire dalla giovane età e formando i medici di Medicina generale e i Ginecologi a riconoscerne i segni e sintomi per un invio precoce presso i Centri di Riferimento. La sensibilizzazione dovrebbe riguardare non solo l'ambiente medico, ma anche quello politico internazionale, con l'obiettivo di identificare un efficace

e standardizzato percorso diagnostico terapeutico includendo sempre di più l'Endometriosi nell'assistenza sanitaria di base ^[26] e possibilmente estendendo

l'enzione anche alle terapie croniche, fondamentali per il controllo dei sintomi nella maggior parte delle pazienti.

DICHIARAZIONI

Approvazione etica e consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Politica di condivisione di dati e materiali - Non applicabile.

Dichiarazioni di trasparenza dell'autore:

Conflitti d'interesse - Gli autori non hanno conflitti d'interesse da dichiarare.

Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno conflitti d'interesse da dichiarare.

Finanziamenti - Gli autori non hanno ricevuto finanziamenti.

Occupazione - Non applicabile.

Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.

Contributo degli autori - Silvia Baggio ha analizzato e interpretato i dati presenti in letteratura e si è occupata della stesura del manoscritto. Giulia Mantovani, Paola De Mitri, Matteo Ceccarello e Maria Manzone hanno fornito dati importanti dalla letteratura utili per la stesura del manoscritto e hanno contribuito alla revisione dello stesso. Marcello Ceccaroni ha fornito dati importanti della letteratura utili per la stesura del manoscritto e ha contribuito all'ideazione e alla revisione del manoscritto. Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto finale.

Ringraziamenti - Non applicabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Cramer D.W., Missmer S.A. The epidemiology of endometriosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. 955. p. 11–22. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02761.x
2. Viganò P., Parazzini F., Somigliana E., Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2004. 18. p. 177–200. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2004.01.007
3. Eisenberg V.H., Weil C., Chodick G., Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *B.J.O.G.* 2018. 125(1). p. 55-62. DOI: 10.1111/1471-0528.14711
4. Abbas S., Ihle P., Koster I., Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. 160. p.79–83. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.09.041
5. Morassutto C., Monasta L., Ricci G., Barbone F., Ronfani L. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in Northeast Italy: a data linkage study. *PLoS One.* 2016. 11(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0154227
6. Janssen E.B., Rijkers A.C. M., Hoppenbrouwers K., Meuleman C., D'Hooghe T.M. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.* 2013. 19(5). p.570-582. DOI: 10.1093/humupd/dmt016
7. Guo S.W., Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2006. 62(3). p.121-130. DOI: 10.1159/000093019
8. Bougie O., Yap Ma.I., Sikora L., Flaxman T., Singh S. Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *B.J.O.G.* 2019. 126(9). p.1104-1115. DOI: 10.1111/1471-0528.15692
9. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L., et al. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2021. 71. p.14-26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.08.005
10. Parazzini F., Esposito G., Tozzi L., Noli S., Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. 209. p. 3-7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021
11. Goncalves M.O., Siufi Neto J., Andres M.P., et al. Systematic evaluation of endometriosis by transvaginal ultrasound can accurately replace diagnostic laparoscopy, mainly for deep and ovarian endometriosis. *Hum. Reprod.* 2021. 36(6). p.1492-1500. DOI: 10.1093/humrep/deab085
12. Lorusso F., Scioscia M., Rubini D., Stabile Ianora A.A., et al. Magnetic resonance imaging for deep infiltrating endometriosis: current concepts, imaging technique and key findings. *Insights Imaging.* 2021. 12:105. DOI: 10.1186/s13244-021-01054-x
13. Landi S., Barbieri F., Fiaccavento A., Mainardi P., et al. Preoperative double-contrast barium enema in patients with suspected intestinal endometriosis. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2004. 11(2). p. 223-228. DOI: 10.1016/s1074-3804(05)60203-4
14. Baggio S., Zecchin A., Pomini P., Zanconato G., Genna M., Motton M. et al. The Role of Computed Tomography Colonography in Detecting Bowel Involvement in Women With Deep Infiltrating Endometriosis: Comparison With Clinical History, Serum Ca125, and Transvaginal Sonography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2016. 40(6). p.886-891. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000447

15. Ceccaroni M., Clarizia R., Ceccarello M., De Mitri P., et al. Total laparoscopic bladder resection in the management of deep endometriosis: "take it or leave it." Radicality versus persistence. *Int. Urogynecol. J.* 2020. 31(8). p.1683-1690. DOI: 10.1007/s00192-019-04107-4
16. Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P., et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil. Steril.* 2011. 96 (2). p.366–373. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090
17. Soliman A.M., Fuldeore M., Snabes M.C. Factors associated with time to endometriosis diagnosis in the United States. *J. Womens Health (Larchmt).* 2017. 26(7). p.788–97. DOI: 10.1089/jwh.2016.6003
18. Culley L., Law C., Hudson N., et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum. Reprod. Update.* 2013. 19(6). p. 625–39. DOI: 10.1093/humupd/dmt027
19. De Graaff A.A., D'Hooghe T.M., Dunselman G.A., Dirksen C.D., et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum. Reprod.* 2013. 28(10). p.2677-85. DOI: 10.1093/humrep/det284
20. Facchin F., Barbara G., Saita E. et al. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology.* 2015. 36(4). p.135-141. DOI: 10.3109/0167482X.2015.1074173
21. Jones G., Kennedy S., Barnard A., Wong J., Jenkinson C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet. Gynecol.* 2001 98(2). p.258-64. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01433-8
22. Jones G., Jenkinson C., Kennedy S. Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-5. *Qual. Life Res.* 2004. 13(3). p.695-704. DOI: 10.1023/B:QURE.0000021321.48041.0e
23. Moradi M., Parker M., Sneddon A., Lopez V., Ellwood D. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study. *BMC Womens Health.* 2014. 14(123). DOI: 10.1186/1472-6874-14-123
24. Simoens S., Dunselman G., Dirksen C., Hummelshoj L., et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod.* 2012. 27(5). p.1292-1299. DOI: 10.1093/humrep/des073
25. Shadbolt N.A., Parker M.A., Orthia L.A. Communicating endometriosis with young women to decrease diagnosis time. *Health Promot J. Austr.* 2013. 24(2). p.151-154. DOI: 10.1071/HE12915
26. Johnson N.P., Hummelshoj L., World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013. 28(6). p.1552-1568. DOI: 10.1093/humrep/det050