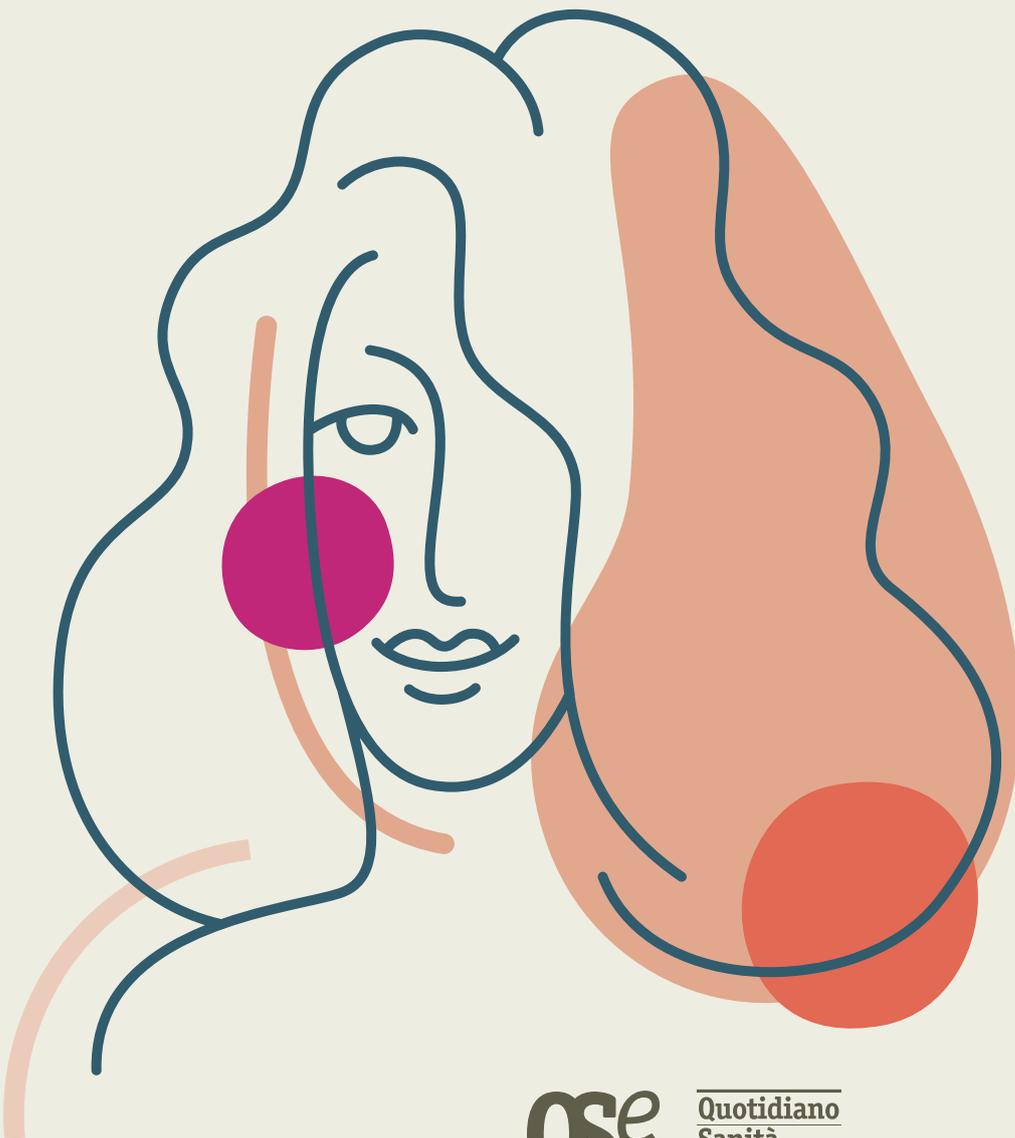


**26**

## **FIBROMA UTERINO**

**EVIDENZE E OPPORTUNITÀ  
PER UNA NUOVA  
GOVERNANCE**





I QUADERNI DI

quotidiano**sanità**.it

**26**

## **FIBROMA UTERINO**

---

**EVIDENZE E OPPORTUNITÀ  
PER UNA NUOVA  
GOVERNANCE**



**QSe**

Quotidiano  
Sanità  
edizioni

COLLANA

## I QUADERNI DI **quotidianosanità.it**

Supplemento a  
**quotidianosanità.it**  
Quotidiano online  
d'informazione sanitaria.

QS Edizioni srl  
Via Boncompagni, 16  
00187 - Roma  
Tel. (+39) 02.28.17.26.15  
info@qsedizioni.it  
iscrizione al ROC n. 23387  
iscrizione Tribunale di Roma  
n. 115/3013 del 22/05/2013

Direttore responsabile  
Cesare Fassari

Direttore editoriale  
Francesco Maria Avitto

Direttore generale  
Ernesto Rodriguez

I diritti di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento totale  
o parziale con qualsiasi mezzo sono  
riservati per tutti i Paesi.

Roma, dicembre 2019

**QSe** **Quotidiano**  
**Sanità**  
*edizioni*

**www.qsedizioni.it**  
**www.quotidianosanità.it**

---

## **Indice**

<b>4</b>	<b>Il mioma: dall'eziopatogenesi alla clinica diagnostica</b>
<b>13</b>	<b>Miomi e salute riproduttiva</b>
<b>19</b>	<b>Il trattamento non chirurgico dei fibromi uterini</b>
<b>25</b>	<b>Nuove implicazioni nell'uso di Ulipristal acetato per il trattamento dei fibromi uterini</b>
<b>28</b>	<b>Il fibroma uterino e i diritti delle donne</b>
<b>32</b>	<b>Analisi di evidenza economica sui trattamenti del fibroma uterino</b>
<b>53</b>	<b>"Give women (another) chance"</b>
<b>55</b>	<b>Fibromi uterini, perché conviene la terapia farmacologica</b>
<b>57</b>	<b>Modelli e processi di presa in carico: il ruolo dei decisori</b>



# Prefazione

**Le prospettive e le potenzialità** della terapia medica del Fibroma uterino sono al centro dell'approfondimento di questo Quaderno e traggono consistenti elementi di positività non soltanto alla luce della letteratura scientifica ormai condivisa ma anche, e soprattutto, se traggurate attraverso un approccio realmente olistico e umanizzante ad una patologia dal fortissimo impatto sociale ed economico oltre che personale.

Non si tratta, quindi, di confrontare in chiave antagonista una terapia farmacologica e una terapia chirurgica, bensì di introdurre e valorizzare elementi decisionali per i clinici che rispettino criteri anche molto rigidi di appropriatezza.

Il tutto, in un quadro di approfondimento che tiene conto dell'epidemiologia di questa importante patologia ma anche dai vantaggi che approcci connotati da maggiore appropriatezza, appunto, offrono alle donne nei diversi stadi della malattia con una particolare attenzione alla qualità di vita e alle sue aspettative.

La disamina delle riflessioni offerte in questa pubblicazione, inoltre, non trascurava la puntuale analisi delle realtà organizzative che contraddistinguono la governance di questa patologia nell'ambito del Servizio sanitario nazionale italiano e, anzi, indica alcune strade possibili da percorrere affinché le donne affette da Fibroma uterino possano veder salvaguardata il più possibile la propria integrità fisica e psicologica.

La terapia farmacologica del Fibroma uterino ne risulta, in buona sostanza, non già come una automatica alternativa "tout court" al trattamento chirurgico bensì come un'opportunità che, in termini di appropriatezza terapeutica, sostenibilità del sistema e qualità di vita per le pazienti, dovrebbe essere colta con maggiore impegno e attenzione, soprattutto a livello istituzionale.

# Il mioma: dall'eziopatogenesi alla clinica diagnostica

Daniela Romualdi <sup>1,2</sup>,

Giovanni Scambia <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fondazione Policlinico  
Universitario A. Gemelli  
IRCCS, Roma

Università Cattolica  
del Sacro Cuore

<sup>2</sup> Pia Fondazione di Culto  
e Religione, Azienda  
Ospedaliera Cardinale  
Panico, Tricase (LE)

## BACKGROUND

**I miomi sono neoplasie benigne** solide che originano dal miometrio o, meno frequentemente, dalla cervice uterina. La prevalenza dei miomi aumenta all'aumentare dell'età, ed è in generale molto alta: circa il 60% delle donne in età riproduttiva ne è affetta. Per la maggior parte degli autori, i miomi deriverebbero dalla proliferazione monoclonale di una cellula muscolare liscia immatura, ma secondo altri potrebbero originare da una cellula mesenchimale totipotente. Peraltro, vista l'origine monoclonale, due miomi nello stesso utero possono differire in termini di background genetico e molecolare (1-2).

I miomi sono generalmente ben differenziati e a basso indice mitotico, sebbene ne esistono varianti con tratti più o meno atipici: mioma mitoticamente attivo (MALM), leiomioma atipico (ALM), leiomioma cellulare (CLM) e leiomioma a potenziale incerto (smooth muscle tumour of uncertain malignant potential (STUMP)) (3).

È generalmente accettato che i miomi non degenerino in tumori mesenchimali maligni, che riconoscerebbero una diversa eziopatogenesi. Tuttavia, sono stati riportati alcuni casi di formazioni con caratteristiche duplice, ovvero contenenti sia strutture tipiche dei leiomiomi che dei sarcomi. Inoltre, è noto che in circa lo 0.2% delle pazienti con diagnosi di mioma, si osserva nel tempo l'insorgenza di sarcoma uterino (4).

I sarcomi uterini sono rari tumori maligni che originano dal tessuto mesenchimale dell'utero: lo stroma endometriale, il miometrio e il tessuto connettivo. Rappresentano l'1% delle neoplasie maligne del tratto genitale femminile e il 3-7% di tutte le neoplasie maligne dell'utero, con un'incidenza annuale di 1.55-1.95 per 100.000 donne (5). I tumori mesenchimali maligni includono: il leiomiomasarcoma (LMS) uterino, il sarcoma dello stroma endometriale (ESS), il sarcoma uterino indifferenziato (UUS), e altri istotipi rari (adenosarcoma, sarcoma epitelioidale) (6). L'età media alla diagnosi è approssimativamente di 60 anni, sebbene ne sia stata riportata la diagnosi sin dai 20 anni di età. Il tasso di riscontro occasionale di sarcoma in donne sottoposte ad isterectomia o miomectomia per presunta fibromatosi tende ad aumentare con l'età e varia dallo 0.005% (1 su 1000) allo 0.28% nelle diverse casistiche (1 su 352) (7-8). Nella maggior parte dei casi, si tratta di leiomiomasarcomi, neoplasie particolarmente aggressive, ma sono stati riportati anche casi di sarcoma dello stroma endometriale, generalmente a decorso più indolente.

La diagnosi differenziale delle masse solide uterine rappresenta un'ardua prova per il clinico. Questa sfida assume oggi un significato di particolare rilievo in considerazione dei progressi farmacologici e tecnologici che consentono di offrire alla donna affetta da mioma uterino un ventaglio sempre più ampio di opzioni terapeutiche conservative o mini-invasive. Tale tipo di approccio è generalmente quello preferito dalle pazienti e presenta innegabili vantaggi in termini di complicanze e spesa sanitaria. Tuttavia, il timore da parte dello specialista di trattare in maniera non demolitiva una neoplasia che potrebbe in seguito rivelarsi maligna, rappresenta uno dei maggiori deterrenti all'attuazione di strategie terapeutiche non chirurgiche. Sfortunatamente, le acquisizioni scientifiche in materia di diagnostica differenziale dei tumori mesenchimali uterini non sono andate di pari passo con il tumultuoso fiorire di procedure alternative a quelle tradizionali (terapie farmacologiche con modulatori selettivi del recettore per il progesterone, embolizzazione arterie uterine, high focused ultrasound, radiofrequenze). Storicamente, l'isterectomia rappresentava il trattamento principale per i fibromi. Pertanto, se in fase post-operatoria l'esame istologico identificava la presenza di un sarcoma, non si correva il rischio di mancata diagnosi, e il trattamento, anche se incompleto, non condizionava negativamente

la prognosi. Nella pratica clinica odierna, le alternative all'isterectomia si sono rese sempre più necessarie anche a causa dei cambiamenti socio- antropologici che hanno portato ad un progressivo incremento dell'età della prima gravidanza. Purtroppo però, i trattamenti non escissionali non forniscono campioni per l'esame istologico, cosicché la diagnosi di sarcoma può essere mancata o, nella migliore delle ipotesi, ritardata, mentre i trattamenti chirurgici conservativi, come la miomectomia o l'isterectomia sopra-cervicale, possono portare a disseminazione della neoplasia.

### EZIOPATOGENESI DEI MIOMI

Si ritiene che diversi fattori genetici e ormonali svolgano un ruolo nella complessa eziologia dei miomi. In circa il 40% dei miomi sono state riscontrate mutazioni citogenetiche. Tra queste, alcune non possono essere considerate casuali, bensì "mioma-specifiche", tanto che alcune aberrazioni sono univocamente connesse a corrispondenti anomalie del tessuto fibromatoso. Gli elementi cellulari mostrano riarrangiamenti cromosomici ed esprimono in maniera aberrante diversi pacchetti genici, comprendenti importanti oncogeni e oncosoppressori, ritenuti responsabili dell'aumentata proliferazione tissutale. Sono stati inoltre riportati diversi tipi di modifiche epigenetiche che possono contribuire allo sviluppo dei miomi. Tra queste, la più accertata sembra essere la variazione dei livelli di metilazione del DNA, anche se uno dei più promettenti campi di ricerca della biologia molecolare in tale ambito resta ad oggi quello relativo alla disregolazione dell'attività genica dovuta all'interazione con RNAs non codificanti. Al di là delle anomalie citogenetiche somatiche, recenti studi di genome-wide association (GWAS) hanno portato alla luce il possibile impatto di comuni varianti genomiche a bassa penetranza che sembrerebbero modulare la suscettibilità allo sviluppo dei miomi. Viste le discrepanze tra i diversi autori, in futuro sarà necessario confermare questi risultati, che tuttavia sembrano fornire un supporto scientifico all'osservazione epidemiologica della predisposizione familiare a tale patologia (9).

Ciò premesso, è importante notare come persino le più marcate anomalie genetiche nelle fibrocellule uterine non siano, da sole, sufficienti a spiegare la tumorigenesi dei miomi, dal momento che è necessario che molti altri triggers entrino in gioco affinché tale processo abbia inizio.

Tra i numerosi chiamati in causa, i fattori ormonali, ed in particolare le caratteristiche dell'esposizione agli estrogeni durante la vita riproduttiva, sembrano rivestire un ruolo di primaria importanza nello sviluppo dei leiomiomi uterini. Il tessuto fibromatoso è particolarmente sensibile all'azione degli estrogeni a causa dell'aumentata densità recettoriale, che fa sì che, a tale livello, l'estradiolo circolante si leghi con un'affinità superiore del 20% rispetto al miometrio circostante. Tale effetto è amplificato da un'aumentata concentrazione locale di tale steroide, sostenuta da un'attività enzimatica aromatasica tre volte maggiore rispetto al tessuto sano. Pertanto, i leiomiomi possono essere considerati di base dei tumori estrogeno-dipendenti (10). Sebbene nessuno studio sia stato in grado di dimostrare una correlazione diretta fra livelli circolanti di estradiolo e rischio di fibromi, è noto che stati di iperestrogenismo rappresentino una condizione predisponente. Esemplicativo è il riscontro di una più alta frequenza di miomi in donne obese: il rischio di sviluppare fibromi sembra incrementarsi del 20% per ogni 10 kg al di sopra dell'indice di massa corporea ideale, a causa della nota capacità del tessuto adiposo di convertire perifericamente gli androgeni in estrogeni (11). La comparsa e la crescita dei miomi sono

I fattori ormonali, ed in particolare le caratteristiche dell'esposizione agli estrogeni durante la vita riproduttiva, sembrano rivestire un ruolo di primaria importanza nello sviluppo dei leiomiomi uterini

Gli stili di vita sembrano influenzare in una certa misura la possibilità che una donna sia affetta da miomi: consumo di carni rosse, alcol, caffeina, sedentarietà, stress

inoltre marcatamente influenzate dallo stimolo proliferativo esercitato dal progesterone (12). Il ruolo preminente dei fattori ormonali nell'eziopatogenesi dei miomi è alla base della stretta interconnessione tra storia riproduttiva e incidenza dei miomi: menarca precoce, menopausa tardiva, nulliparità rappresentano accertati fattori di rischio per tale patologia. In particolare, le modifiche ormonali indotte dalla gravidanza sembrano agire sia sui fibroblasti del miometrio che sulla sua matrice extracellulare, esercitando una persistente azione protettiva nei confronti dello sviluppo dei miomi (13). Mentre l'uso prolungato di contraccettivi orali sembra ridurre l'incidenza (14), ad oggi non esistono dati consistenti riguardo un possibile impatto della terapia ormonale sostitutiva in menopausa sulla comparsa di nuovi fibromi uterini.

Al di là dei fattori ormonali, pronunciate differenze etniche condizionano l'epidemiologia e la storia naturale dei miomi: le donne africane non solo ne sono colpite più precocemente e frequentemente (rischio 3 volte maggiore rispetto alle caucasiche), ma mostrano caratteristiche cliniche generalmente più aggressive in termini di rapidità di crescita e sintomi correlati (15).

Infine, gli stili di vita sembrano influenzare in una certa misura la possibilità che una donna sia affetta da miomi: consumo di carni rosse, alcol, caffeina, sedentarietà, stress sono stati di volta in volta chiamati in causa da diversi autori come possibili fattori di rischio (16).

### ASPETTO ANATOMOPATOLOGICO DEI MIOMI

**Macroscopicamente**, i miomi si presentano con un aspetto nodulare o ovalare e possono variare molto in numero, posizione e dimensioni. La consistenza di un mioma non degenerato è compatta, il colore bianco perlaceo.

Microscopicamente, i fibromi sono composti da cordoni di cellule muscolari lisce, talvolta disposti in maniera serpigginosa, circondate da una quota variabile di tessuto fibro-connettivale, che raramente rappresenta la componente predominante. L'abbondante matrice extracellulare è composta prevalentemente da collagene, fibronectina e proteoglicani. Le diverse denominazioni (miomi, leiomiomi, fibromi) attribuite a queste neoplasie nei decenni passati riflettono appunto la peculiare eterogeneità della loro composizione. La vascolarizzazione è relativamente scarsa, e comunque meno ricca rispetto a quella del miometrio circostante, il che ne giustifica la possibile degenerazione, in particolare se il mioma presenta grandi dimensioni o rapida crescita. La *degenerazione ialina* è la più comune ed è caratterizzata dalla presenza di tessuto omogeneamente più soffice, che può talvolta andare incontro a liquefazione con comparsa di aree cistiche (*degenerazione cistica*). Più raramente può verificarsi una *degenerazione grassa*, da non confondere con il lipoma dell'utero che rappresenta una distinta entità nosologica. La *calcificazione* è una conseguenza tardiva della degenerazione ed è secondaria al persistere di un insufficiente apporto ematico: tipica della post-menopausa, può verificarsi anche più precocemente nei miomi sottosierosi con un peduncolo sottile. Nel caso di *degenerazione mixomatosa*, nel contesto del mioma è presente una sostanza amorfa, trasparente, omogenea, contenente mucina, che rende la formazione molle, quasi gelatinosa, bianco-grigiastra. La *degenerazione rossa* avviene quasi esclusivamente in gravidanza, comportando dolore localizzato e contrazioni uterine che possono entrare in diagnosi differenziale con altri quadri addominali od ostetrici. In tali casi, i miomi appaiono rossastri a causa di fenomeni trombotici e/o emolitici che si verificano nei vasi sanguigni che li irrorano (17).

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MASSE UTERINE

La diagnosi differenziale delle masse uterine include condizioni non neoplastiche e neoplasie benigne e maligne:

- Leiomioma benigno
- Adenomioma e adenomiosi diffusa
- Sarcoma uterino
- Carcinosarcoma uterino (considerato una neoplasia epiteliale)
- Carcinoma dell'endometrio
- Metastasi (tipicamente da altre primitività del tratto genitale)
- Patologie endometriali (polipi, iperplasia endometriale, ematometra).

## CARATTERISTICHE ANAMNESTICHE E CLINICHE

La **valutazione delle caratteristiche** cliniche rappresenta il primo approccio nell'inquadramento della paziente con mioma, soprattutto nei casi in cui ci sia il sospetto di malignità. I fattori di rischio di base e la risposta ad alcuni trattamenti possono fornire un qualche supporto, ma sfortunatamente, le caratteristiche cliniche dei leiomiomi benigni sono spesso indistinguibili da quelle dei sarcomi. È inoltre da considerare che l'estrema rarità del sarcoma uterino nella popolazione generale rende difficile identificarne con chiarezza le caratteristiche distintive.

L'aumentare dell'età rappresenta un fattore di rischio per tutti i tipi di sarcoma. I tassi variano dallo 0.15-0.22% tra i 40 e i 50 anni, allo 0.58% tra i 50 e i 60 anni fino a raggiungere il 1.5-2.8% al di sopra dei 60 anni (18). Sulla base di tali dati, la Food and Drug Administration (FDA) ha emanato la raccomandazione di non effettuare il morcellamento elettromeccanico del tessuto uterino nelle donne in peri- o post-menopausa. Pertanto, nelle donne in postmenopausa, una massa uterina di nuova diagnosi o che vada incontro a rapida crescita richiede una valutazione approfondita per sarcoma. Il livello di sospetto può essere più basso in coloro che effettuano terapia ormonale sostitutiva e che mostrino un modesto incremento delle dimensioni di un fibroma precedentemente noto. In questo gruppo di donne, può risultare dirimente sospendere il trattamento e verificare l'eventuale regressione.

La razza nera è un fattore di rischio sia per i miomi che per i sarcomi. In tale popolazione, l'incidenza di leiomiosarcoma (ma non di altri tipi di sarcoma uterino) e carcinosarcoma è due volte più alta rispetto alle donne bianche (19)

L'uso a lungo termine del tamoxifene (5 o più anni) è associato ad un aumentato rischio di sviluppare un sarcoma uterino. Il rischio assoluto rimane basso (approssimativamente 17/100,000 donne), ma purtroppo in questo gruppo di donne tali neoplasie si manifestano spesso in uno stadio avanzato al momento della diagnosi (20).

Altre condizioni associate ad un aumentato rischio di sarcoma includono: precedente radioterapia pelvica, storia di retinoblastoma durante l'infanzia, fibromatosi ereditarie e carcinoma a cellule renali.

A differenza dei fibromi, non esistono dati certi riguardanti l'effetto della parità, dell'età del menarca o della menopausa come fattori di rischio per sarcoma.

Il riscontro inaspettato di sarcoma in donne con massa uterina è più frequente in presenza di sintomi, soprattutto da sanguinamento, rispetto a casi asintomatici. Solo il 10% delle pazienti con sarcoma uterino sono infatti asintomatiche. Le donne con leiomiosar-

L'aumentare dell'età rappresenta un fattore di rischio per tutti i tipi di sarcoma

La valutazione delle caratteristiche dei cicli mestruali (frequenza, durata e quantità del flusso mestruale) in ogni caso rappresenta un passaggio cruciale anche al fine di escludere l'iperplasia e il carcinoma dell'endometrio

come presentano spesso perdite ematiche atipiche (56%) sia in pre- che in post-menopausa, una massa pelvica palpabile (54%) o dolore addominale (22%) (5). Cionondimeno, tale quadro clinico è spesso comune a quello dei miomi. Occasionalmente, il sintomo d'esordio può essere legato alla rottura del tumore (emoperitoneo) o al riscontro di metastasi. La valutazione delle caratteristiche dei cicli mestruali (frequenza, durata e quantità del flusso mestruale) in ogni caso rappresenta un passaggio cruciale anche al fine di escludere l'iperplasia e il carcinoma dell'endometrio. Nei casi sospetti, ed in particolare in presenza di fattori di rischio per patologia endometriale, è indicato procedere ad isteroscopia e sampling endometriale. Alcune donne con sarcoma uterino possono manifestare perdite vaginali maleodoranti, che tuttavia non sono da considerarsi un indicatore affidabile della presenza di una neoplasia maligna, essendo un sintomo ginecologico estremamente comune. Le manifestazioni cliniche della malattia metastatica in donne con miomi uterini sono altamente suggestive della presenza di un sarcoma, per quanto anche alcuni miomi istologicamente benigni siano in grado di disseminarsi e provocare malattia diffusa.

La mancata risposta a trattamenti medici o a procedure non escissionali per i miomi uterini, come ad esempio l'embolizzazione delle arterie uterine, può indirizzare verso il sospetto di neoplasia maligna. Tuttavia, nessuna terapia medica o fisica ha un tasso di successo del 100% nelle pazienti con fibroma, e di conseguenza un fallimento non può essere considerato patognomonico per sarcoma. D'altro canto, esistono alcune osservazioni di iniziale shrinkage delle masse uterine sarcomatose in seguito a terapia medica (21-23).

## PROCEDURE DIAGNOSTICHE

**La diagnosi definitiva** di sarcoma uterino è ineludibilmente istologica. I riscontri pre- e post- operatori hanno una limitata attendibilità nello stimare la probabilità che una massa uterina sia maligna. Allo stato attuale delle conoscenze, la risonanza magnetica e la biopsia endometriale restano le metodiche di scelta, anche se recenti studi hanno fornito preziose indicazioni riguardo il potenziale diagnostico dell'ecografia.

L'esame obiettivo della paziente è mandatorio nell'approccio diagnostico iniziale. Tutte le donne con massa pelvica dovrebbero essere sottoposte ad un dettagliata visita ginecologica: è importante valutare le dimensioni, i contorni, la mobilità dell'utero nonché l'eventuale presenza di noduli vaginali e di tumefazioni annessiali o cervicali. La rilevazione di tali elementi è utile per valutarne l'evolutivezza nel tempo e per supportare una corretta pianificazione chirurgica. Una massa fissa è più suggestiva di neoplasia maligna rispetto ad una massa mobile, anche se è da tenere presente che i sarcomi che non raggiungono la sierosa uterina possono essere mobili e, viceversa, miomi associati ad endometriosi o a esiti di flogosi pelvica possono risultare fissi alle strutture circostanti.

La biopsia endometriale ha la capacità di individuare la presenza di un sarcoma uterino nel 30-70% dei casi (24). Tale procedura è minimamente invasiva ed è comunque indicata nelle donne con perdite ematiche atipiche allo scopo di escludere una problematica endometriale. Pertanto, ne è raccomandata l'esecuzione in tutti i casi sospetti per sarcoma e laddove si pianifichi un intervento che preveda la morcellazione intraperitoneale del tessuto uterino. Il metodo impiegato per effettuare la biopsia endometriale (isteroscopia o curettage) non sembra influenzare la sensibilità del test. Infine, nel corso della visita, non dovrebbe essere trascurato lo screening per neoplasie della cervice in tutte le pazienti

candidate a trattamento per fibromi uterini.

Per quanto concerne le tecniche di imaging, non ne esiste alcuna che possa attendibilmente distinguere i miomi dai sarcomi. Tali formazioni appaiono simili: masse focali con possibili aree di necrosi. Tuttavia, si può affermare che l'ecografia pelvica seguita da risonanza magnetica sia l'approccio di imaging più razionale.

L'ecografia pelvica è tipicamente l'esame di primo livello nei casi di masse uterine. Alcune caratteristiche ecografiche, sebbene riscontrabili anche nei miomi, sono ritenute potenzialmente suggestive di sarcoma: parti ad ecogenicità mista o ipoecogene, necrosi centrale, vascolarizzazione irregolare al color doppler. È stata recentemente pubblicata una delle più ampie casistiche retrospettive sulla diagnosi ecografica di sarcoma: i sarcomi tipicamente apparivano come masse solide, isolate, di grandi dimensioni (diametro massimo mediano 91 (range 7-321) mm), ad ecogenicità disomogenea, talvolta contenenti aree cistiche (generalmente irregolari), prive di cono d'ombra e calcificazioni. Sebbene la maggior parte dei sarcomi risultassero moderatamente o ben vascolarizzati, 1/3 di essi mostravano vascolarizzazione minima o assente. Il 14% dei sarcomi erano stati descritti con caratteristiche ecografiche tipiche dei miomi benigni, e il 20% erroneamente classificati come tali dall'ecografista. Il sarcoma dello stroma endometriale è risultato l'istotipo più facilmente confondibile con formazioni benigne, mentre il sarcoma indifferenziato è risultato quello con la minor possibilità di essere erroneamente diagnosticato come benigno (25).

La risonanza magnetica (RM) può essere d'ausilio nelle donne in cui vi sia un sospetto di sarcoma, pur non essendo in grado di fornire una diagnosi definitiva.

La risonanza magnetica (RM) può essere d'ausilio nelle donne in cui vi sia un sospetto di sarcoma, pur non essendo in grado di fornire una diagnosi definitiva. Un segnale ad alta intensità non è un indicatore accurato di sarcoma uterino, mentre, come nel caso dell'ecografia, l'assenza di calcificazioni è un riscontro univoco nei casi di leiomiomasarcoma. Le calcificazioni, infatti, suggeriscono che la massa è andata incontro a necrosi, evento più tipico dei miomi in cui la crescita tissutale spesso non è accompagnata da un'adeguata crescita dell'albero vascolare. Alcuni dati suggeriscono che margini poco definiti possano indicare la presenza di un sarcoma. A seconda delle stime, la specificità della metodica si attesta dal 93 al 100%, il valore predittivo positivo dal 53 al 100% (26). Le immagini pesate in diffusione sembrano in grado di distinguere i leiomiomi tipici e quelli degenerati sia dai sarcomi che dai miomi ad alta cellularità (27). Infine, la presenza di emorragie intralésionali è considerata suggestiva di sarcoma. In ogni caso saranno necessari ulteriori studi per definire il potenziale della RM in questo campo. A causa della bassa prevalenza dei sarcomi, è inverosimile che qualsiasi test da solo possa acquisire un alto valore predittivo positivo. Tuttavia, osservare un mioma tipico alla RM (nero ed omogeneo nelle sequenze T2 pesate) presenta un alto valore predittivo negativo (28).

La tomografia assiale computerizzata (TAC) e la TAC ad emissione di positroni (PET-TAC) con fluorodesossiglucosio non sono in grado di distinguere i leiomiomi dai sarcomi uterini (29-30).

---

## I MITI DA SFATARE: RISCONTRI CHE NON PREDICONO LA PRESENZA DI SARCOMA UTERINO

**Miomi a rapida crescita in premenopausa:** Sebbene sia stato storicamente considerato un assioma nella distinzione tra masse benigne e maligne, l'evidenza scientifica documenta come la grande maggioranza di donne con rapida crescita del viscere uterino non abbia un sarcoma. I leiomiomi benigni possono crescere fino al 138% in 6 mesi, soprattutto nei casi in cui partano da dimensioni ridotte (< 5 cm) (31). D'altro canto, è teoricamente possibile che un leiomiosarcoma rimanga a lungo indolente: in precedenti casistiche, una storia di rapida crescita è stata riscontrata solo nel 2.6% delle donne con sarcoma uterino in età riproduttiva (32).

**Massa uterina unica e di grandi dimensioni:** Sia i sarcomi che i leiomiomi possono essere singoli e raggiungere qualsiasi dimensione. Sebbene i dati siano limitati, persino dimensioni uterine ragguardevoli (come oltre la 20<sup>o</sup> settimana di gestazione) non sono predittive di rischio di sarcoma (33).

**Biopsie della massa:** Raramente i fibromi e i sarcomi possono prolapsare attraverso il canale cervicale, giungere in vagina ed essere biopsiati (33). In tutti gli altri casi, la biopsia preoperatoria eco- o TAC- guidata delle formazioni miometriali non è raccomandata a causa dell'alta probabilità di inadeguato campionamento. Anche l'impiego di aghi sottili sotto guida laparoscopica per prelevare tessuto dalle masse uterine non è stato validato. Peraltro, tutte queste procedure richiedono estesi campionamenti in sedi diverse della formazione miometriale, andando ad aumentare il rischio di disseminazione intraperitoneale di eventuale tessuto neoplastico maligno.

**Anomalie dei test di laboratorio:** Non ci sono test di laboratorio in grado di distinguere i miomi dai sarcomi uterini. Sebbene alcuni studi abbiano attribuito un qualche valore al dosaggio della latticodeidrogenasi (LDH) isoenzima 3 e dell'antigene carcinoembrionario 125 (Ca125), il loro impiego nella pratica clinica routinaria non è adeguatamente supportato da dati di qualità (34).

**Rilievi intraoperatori:** Durante la miomectomia o l'isterectomia, alcune caratteristiche della massa uterina possono far sollevare il dubbio di malignità: perdita del tipico aspetto "serpiginoso", trama tissutale omogenea, colore giallastro, consistenza molle, assenza del piano di clivaggio. Tali attributi, tuttavia, sono riscontrabili anche in presenza di condizioni benigne: adenomiosi, miomi degenerati, pregresso trattamento medico con analoghi del GnRH. Pertanto, l'individuazione delle suddette caratteristiche macroscopiche non giustifica un'isterectomia non pianificata, indipendentemente dal grado di esperienza del chirurgo. L'esame istologico estemporaneo non è in grado di diagnosticare o escludere un sarcoma in via definitiva (35). Per ottenere una diagnosi accurata, i prelievi di tessuto devono essere effettuati su diverse aree della massa, mentre l'analisi delle sezioni al congelatore tipicamente si basa su un campione limitato, incrementando in maniera consistente la probabilità di falsi negativi. Comunque, per quanto limitato nella sua accuratezza diagnostica, l'esame istologico estemporaneo può essere indicato nei casi fortemente sospetti per sarcoma: solo laddove il referto sia univocamente dirimente per sarcoma, è lecito procedere ad isterectomia e stadiazione chirurgica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152: 96–102.
2. Duhan N and Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 2010; 152(2): 119–125.
3. Zhang Q, Ubago J, Li L, et al. Molecular analyses of 6 different types of uterine smooth muscle tumors: emphasis in atypical leiomyoma. *Cancer* 2014; 120: 3165–3177.
4. Bharambe BM, Deshpande KA, Surase SG, et al. Malignant transformation of leiomyoma of uterus to leiomyosarcoma with metastasis to ovary. *J Obstet Gynaecol India* 2014; 64: 68–69.
5. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol.* 2010; 116 : 131–139.
6. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR et al. Uterine sarcoma, version 1. 2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13:1321-31
7. Pritts EA, Vanness DJ, Berek JS et al. The prevalence of occult leiomyosarcoma at surgery for presumed uterine fibroids: a meta-analysis. *Gynecol Surg.* 2015; 12(3):165-177. Epub 2015 5 19.
8. Mahnert N, Morgan D, Campbell D et al. Unexpected gynecologic malignancy diagnosed after hysterectomy performed for benign indications. *Obstet Gynecol.* 2015 Feb; 125(2):397-405.
9. Dana Dvorská, Dušan Braný, Zuzana Danková, et al. Molecular and clinical attributes of uterine leiomyomas. *Tumor Biology* June 2017: 1–16
10. Valladares F, Frias I, Baez D, et al. Characterization of estrogen receptors alpha and beta in uterine leiomyoma cells. *Fertil Steril* 2006; 86(6): 1736–1743.
11. Shikora SA, Niloff JM, Bistran BR, et al. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition* 1991; 7(4): 251–255.
12. Spitz IM. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids.* 2003 Nov;68(10-13):981-93.
13. Predisposing factors for fibroids and outcome of laparoscopic myomectomy in infertility. *J Gynecol Endosc Surg.* 2009 Jan;1(1):47-56.
14. Ross RK, Pike MC and Vessey MP. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Brit Med J* 1986; 293: 359–362.
15. Moore KR, Cole SR, Dittmer DP, et al. Self-reported reproductive tract infections and ultrasound diagnosed uterine fibroids in African-American women. *J Womens Health* 2015; 24: 489–495.
16. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016 Nov;22(6):665-686.
17. Zaloudek C and Hendrickson MR. Mesenchymal tumors of the uterus. In: RJ Kurmann (ed.) *Blaustein's pathology of the female genital tract.* Berlin; New York: Springer, 2002, pp.453–527.
18. Wright JD, Tergas AI, Burke WM, et al. Uterine pathology in women undergoing minimally invasive hysterectomy using morcellation. *JAMA* 2014; 312:1253.
19. Hosh M, Antar S, Nazzal A, et al. Uterine Sarcoma: Analysis of 13,089 Cases Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:1098.
20. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002; 346:1832.
21. Santoro A, Angelico G, Arciuolo D, et al. Failure of ulipristal acetate treatment as an indication for uterine malignancy: Two case reports. *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(31):e11532.
22. Papadia A, Salom EM, Fulcheri E, Ragni N. Uterine sarcoma occurring in a premenopausal patient after uterine artery embolization: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007; 104:260.
23. Milman D, Zalel Y, Biran H, et al. Unsuspected uterine leiomyosarcoma discovered during treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue: a case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76:237.
24. Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, et al. Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncology* 2004; 67:33.

25. Ludovisi M, Moro F, Pasciuto T, et al. Imaging of gynecological disease: clinical and ultrasound characteristics of uterine sarcomas. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Mar 25.
26. Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, et al. Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and leiomyosarcomas of the uterus: MR findings. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:998.
27. Tamai K, Koyama T, Saga T, et al. The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol* 2008; 18:723.
28. Thomassin-Naggara I, Dechoux S, Bonneau C, et al. How to differentiate benign from malignant myometrial tumours using MR imaging. *Eur Radiol* 2013; 23:2306.
29. Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:1369.
30. Kitajima K, Murakami K, Kaji Y, Sugimura K. Spectrum of FDG PET/CT findings of uterine tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195:737.
31. Baird DD, Garrett TA, Laughlin SK, et al. Short-term change in growth of uterine leiomyoma: tumor growth spurts. *Fertil Steril* 2011; 95:242.
32. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994; 83:414.
33. West S, Ruiz R, Parker WH. Abdominal myomectomy in women with very large uterine size. *Fertil Steril* 2006; 85:36.
34. Brölmann H, Tanos V, Grimbizis G, et al. Options on fibroid morcellation: a literature review. *Gynecol Surg* 2015; 12:3.
35. Tulandi T, Ferenczy A. Biopsy of uterine leiomyomata and frozen sections before laparoscopic morcellation. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21:963.

# Miomi e salute riproduttiva

Pasqui Giorgia<sup>o</sup>,  
Bettiga Elisa<sup>o</sup>,  
Frusca Tiziana\*

\* Direttore Clinica  
Ostetrica e  
Ginecologica e  
Direttore della scuola  
di specializzazione in  
Ginecologia e  
Ostetricia  
dell'Università degli  
Studi di Parma.  
<sup>o</sup> Medici specializzandi  
Università di Parma

**I fibromi uterini** rappresentano i più comuni tumori benigni dell'utero nelle pazienti in età riproduttiva, con una prevalenza del 20-25%<sup>1</sup>.

L'incidenza dei fibromi è tipicamente due - tre volte maggiore nelle pazienti di etnia afro-americana rispetto all'etnia caucasica. Anche la storia naturale dei fibromi stessi è diversa a seconda dell'etnia, poiché le donne caucasiche normalmente presentano sintomatologia fra i 30 - 40 anni, mentre le donne di etnia afro-americana sviluppano sintomi più precocemente (da 4 - 6 anni prima, alcune potrebbero iniziare ad avere sintomi anche a 20 anni)<sup>2</sup>.

La prevalenza in gravidanza si attesta attorno al 2% (range 0,1-12,5%), con una differenza di etnia (18% pazienti afro-americane, 8% caucasiche e 10% nelle pazienti ispaniche)<sup>3</sup>. Comunemente si pensa che i fibromi in gravidanza crescano rapidamente sia per l'aumentata vascolarizzazione che per la stimolazione ormonale (aumento dei livelli di estrogeni e progesterone). Gli studi più recenti hanno invece riportato un aumento non lineare delle dimensioni dei fibromi, soprattutto nella prima metà della gravidanza. Questo è probabilmente dovuto al rapido ed esponenziale aumento della Beta-HCG nelle prime settimane di gravidanza<sup>4</sup>. L'aumento medio in gravidanza è del 12%, pochi sono i fibromi che aumentano di dimensioni > 25%<sup>5</sup>. La maggior parte delle donne portatrici di fibromi durante la gravidanza sono asintomatiche; se sintomatiche il dolore risulta essere il sintomo più frequente, fortemente correlato alle dimensioni del fibroma (soprattutto > 5 cm). Il dolore in gravidanza è tipicamente dovuto alla degenerazione e raramente alla torsione (fibromi peduncolati). La rapida crescita dei fibromi può infatti causare una riduzione della vascolarizzazione degli stessi che porta ad ischemia e necrosi (degenerazione rossa), con successivo rilascio di prostaglandine.

I più importanti fattori di rischio che determinano la morbilità dei fibromi in gravidanza includono il numero dei fibromi, la localizzazione, le dimensioni e la relazione con il sito di impianto placentare.

I fibromi sono stati classicamente associati anche ad eventi ostetrici avversi:

- **Poliabortività:** molti sono i meccanismi ipotizzati, tra cui l'interferenza del fibroma con l'impianto dell'embrione, che causa una ridotta vascolarizzazione e conseguente insufficienza placentare; la deformazione della cavità uterina e la degenerazione del mioma stesso con conseguente rilascio di prostaglandine.
- **Parto pretermine:** sembra esserci un minimo aumento di rischio; è stato ipotizzato che distorcendo la cavità uterina i miomi, man mano che la gravidanza avanza, portino ad una distensione delle fibre miometriali, che potrebbe determinare un'insorgenza di parto pretermine. Molti studi in letteratura non sono concordi con questa associazione, pertanto non vi è indicazione al monitoraggio della lunghezza della cervice uterina (cervicometria) durante la gravidanza.
- **Malposizioni** e malpresentazioni fetali: presumibilmente dovuto ad una distorsione della cavità uterina, soprattutto per i fibromi di grandi dimensioni, sottomucosi, a livello del segmento uterino inferiori o fibromi multipli<sup>6</sup>.
- **Distacco** di placenta: i fibromi sottomucosi retro placentari con un diametro > 7-8 cm sono quelli maggiormente associati a rischio di distacco placentare.

Anomalie di placentazione: la miomectomia può causare la formazione di una cicatrice che danneggia la rima endometriale, comportando di conseguenza placentazione anomala con invasione del miometrio, anche se in letteratura non sono riportati molti casi di accretismo placentare post-miomectomia<sup>7</sup>.

- **Emorragia** del post-partum (EPP): il rischio di EPP è due volte più alto rispetto alla popolazione generale poiché la ridotta contrattilità uterina e le contrazioni non coordinate possono comportare una inefficace contrattilità miometriale durante il terzo stadio del travaglio di parto.
- **Restrizione** di crescita fetale (IUGR): i fibromi sottomucosi - retro placentari possono interferire con la placentazione e comportare una restrizione di crescita fetale. Nei pazienti con questa localizzazione dovrebbe essere eseguito un accurato monitoraggio della crescita fetale.
- **Parto cesareo**: i fibromi possono comportare una riduzione nella forza delle contrazioni uterine ed interrompere la progressione dell'onda contrattile, portando quindi ad un travaglio distocico. L'aumentata incidenza di taglio cesareo è dovuta all'aumentato rischio di malpresentazione fetale, distocia, ostruzione dovuta a fibromi previ e distacco di placenta.

Date le possibili complicanze della chirurgia, anche in vista di future gravidanze, le linee guida Italiane sul trattamento dei fibromi danno ampio spazio all'utilizzo della terapia medica, distinguendo in particolare le pazienti sulla base di tre caratteristiche: la localizzazione dei miomi (classificazione FIGO), il desiderio di prole e l'età della paziente stessa<sup>8</sup>. Nello specifico in pazienti portatrici di fibromi uterini desiderose di prole è consigliata la terapia medica con Ulipristal Acetato. Le pazienti invece non immediatamente desiderose di prole portatrici di fibromi sono candidabili a terapia medica per posporre il più possibile il ricorso alla chirurgia, anche a causa dell'alto tasso di recidiva dei miomi nel lungo periodo. Allo stesso modo le pazienti infertili portatrici di miomi potrebbero beneficiare di un tentativo di terapia medica prima di ricorrere ad una chirurgia demolitiva<sup>8</sup>. L'impatto che i fibromi possono avere sulla salute riproduttiva è condizionato dalle loro dimensioni e dalla sede. In particolare è ormai accertato che i miomi sottomucosi o i voluminosi miomi intramurali che intaccano la cavità uterina possono determinare infertilità o poliabortività attraverso diversi meccanismi (distorsione meccanica della cavità ed alterata contrattilità miometriale che interferiscono con il trasporto dell'ovocita e dello spermatozoo, alterazioni della vascolarizzazione endometriale, infiammazione cronica endometriale con rilascio di sostanze vasoattive che interferiscono con l'impianto)<sup>9-10</sup>. Un loro trattamento (chirurgico o medico) porterebbe quindi ad un miglioramento degli outcomes riproduttivi in pazienti infertili o con poliabortività<sup>8</sup>. Al contrario i miomi sottosierosi non sono stati associati ad una riduzione della fertilità e ad un aumentato rischio di aborto spontaneo<sup>10</sup>. Meno definito è invece il ruolo dei miomi intramurali: diversi studi hanno suggerito un ruolo negativo sulla fertilità anche per i miomi intramurali che non distorcono la cavità<sup>11-12</sup>, ma diverse review hanno dimostrato che non vi è ancora accordo su questi risultati<sup>13-14</sup>.

Diversi studi clinici non controllati hanno documentato un miglioramento del pregnancy outcome dopo intervento di miomectomia, ma la mancanza di studi clinici randomizzati rappresenta un forte limite per determinare gli effetti della miomectomia sulla fertilità<sup>10,15</sup>.

Data l'elevata prevalenza della malattia ed il dubbio ruolo dei miomi sulla fertilità, l'indicazione ad una miomectomia in età fertile deve essere attentamente valutata, tenendo in considerazione i possibili rischi nelle future gravidanze e soprattutto il rischio di rottura d'utero. Dalle revisioni più recenti della letteratura tale rischio si assesta attorno allo 0,7-1.1%<sup>16</sup>.

Le pazienti infertili portatrici di miomi potrebbero beneficiare di un tentativo di terapia medica prima di ricorrere ad una chirurgia demolitiva

Pur essendo un evento raro, la rottura d'utero rappresenta un'emergenza ostetrica associata ad una significativa morbilità e mortalità sia materna che fetale: viene definita come una soluzione di continuo a tutto spessore della parete uterina che coinvolge anche la sierosa viscerale, da distinguersi dalla semplice deiscenza di sutura in sede di isterorrafia (diastasi dei monconi di una preesistente cicatrice uterina che tipicamente non coinvolge la sovrastante sierosa)<sup>17</sup>. Mentre la deiscenza della sutura risulta essere frequente e raramente comporta complicanze materne o fetali, venendo a volte diagnosticata in sede di cesareo elettivo in pazienti asintomatiche, la rottura d'utero è associata ad un elevato tasso di complicanze materne e fetali (sofferenza fetale, espulsione di parti fetali e/o della placenta nella cavità addominale, necessità di eseguire un taglio cesareo urgente, emorragia, isterectomia fino alla morte fetale e/o materna). La presentazione clinica può essere molto variabile: anomalie cardiotocografiche (comparsa di decelerazioni o di bradicardia fetale), risalita della parte presentata fetale durante il travaglio di parto, dolore addominale, ematuria, perdite ematiche dai genitali, scomparsa di contrazioni uterine efficaci se la paziente è in travaglio di parto o al contrario comparsa di attività contrattile irregolare e disorganizzata ed instabilità emodinamica fino allo shock<sup>18</sup>. Talvolta le manifestazioni cliniche sono molto più sfumate, e si limitano ad una sintomatologia riconducibile ad addome acuto, rappresentando una vera e propria sfida diagnostica per il ginecologo, poiché entrano in diagnosi differenziale con altre cause di dolore addominale e/o sanguinamento non di pertinenza ginecologica.

Tabella 1

**Sintomi della rottura d'utero, tratto da M. Guiliano et al, Signs, symptoms and complications of complete and partial uterine ruptures during pregnancy and delivery<sup>18</sup>**

	<b>Rottura d'utero (n25)</b>	<b>Rottura parziale (n27)</b>	<b>P</b>	<b>Utero sano (n6)</b>	<b>Utero con cicatrici (n46)</b>	<b>P</b>
Prima del travaglio	3 (14,3)	2 (14,3)	<0,001	0	5 (16,1)	NS
In travaglio	7 (80,9)	5 (35,7)		4	18 (58,1)	
Nel post partum	1 (4,8)	6 (42,8)		0	8 (25,8)	
Anomalie della FHR	18 (81,8)	4 (15,4)	<0,001	3 (75)	19 (43,2)	NS
Dolore addominale	8 (32)	5 (18,5)	NS	1 (16,7)	2 (26,1)	NS
Sanguinamento genitale	7 (28)	5 (18,5)	NS	1 (16,7)	11 (23,9)	NS
Risalita della parte presentata	6 (25)	2 (7,4)	NS	1 (16,7)	7 (15,6)	NS
Ematuria	1 (4)	1 (3,7)	NS	0	2	NS
Emorragia del terzo stadio	1 (4)	6 (22,2)	NS	0	7	NS
Asintomatica	4 (16)	13 (48,1)	<0,05	2 (33,3)	15 (32,6)	NS

La gestione ostetrica delle pazienti con pregressa miomectomia è estremamente variabile, anche per la mancanza di precise linee guida. Nella pratica clinica si spazia da situazioni cliniche in cui viene indicato routinariamente il taglio cesareo dopo miomectomia a situazioni in cui viene effettuato un counselling e viene consegnato un consenso informato al “trial of labor after myomectomy” come per il pregresso taglio cesareo, senza particolari considerazioni sul tipo di chirurgia eseguito nella miomectomia. Molti ostetrici in particolare raccomandano l’esecuzione di taglio cesareo elettivo in caso di pregressa miomectomia se l’intervento ha comportato apertura della cavità endometriale; tuttavia questa indicazione non è supportata da evidenze scientifiche<sup>20</sup>.

Non esiste infatti un metodo affidabile per individuare le pazienti il rischio di rottura d’utero dopo miomectomia. Inoltre la rottura d’utero non è esclusivamente correlata al travaglio di parto. Nel tentativo di stratificare il rischio di rottura d’utero sono stati analizzate in letteratura diverse variabili: la tecnica chirurgica utilizzata (laparoscopica VS laparotomica), il tipo di emostasi, la tecnica di sutura (singolo strato VS multistrato), il numero di miomi, la loro localizzazione. Nessuno di questi elementi si è rivelato statisticamente associato a rottura d’utero in travaglio di parto.

In una pubblicazione del 2016 Berghella et al hanno revisionato 23 studi, 11 dei quali riportavano dati dettagliati riguardo al TOLAM (parto di prova dopo miomectomia) ed i relativi outcomes ostetrici significativamente associato alla complicità<sup>16</sup>.

Tabella 2

**Percentuali di rottura d’utero durante TOLAM e prima di TOLAM in 11 studi che riportavano dati dettagliati su TOLAM (tratto da Gambacorti-Passerini Z et al. Trial of labor after myomectomy and uterine rupture: a systematic review)<sup>16</sup>**

Autore	Anno	Numero di Gravidanze	Parto ≥ 24 settimane	Rottura d’utero prima di TOLAM	TOLAM	Rottura d’utero in TOLAM
Dubuisson	2000	145	100	2/28	72/100	0/72
Seracchioli	2000	63	47	0/25	22/47	0/22
Dessolle	2001	44	34	0/4	30/34	0/30
Seracchioli	2006	158	106	0/65	41/106	0/41
Palomba	2007	62	54	0/19	35/54	0/35
Makino	2008	109	109	0/45	64/109	0/64
Kelly	2008	93	93	1/38	55/93	0/55
Kumakiri	2008	221	111	0/37	74/111	0/74
Lonnerfors	2011	18	10	0/4	6/10	0/6
Kim	2013	66	53	0/47	6/53	0/6
Bernardi	2014	55	39	2/18	21/39	2/21
Totale		1034	756	1.52% (5/330)	56.35%	0.47% (2/426)

Alcuni autori hanno ipotizzato che l’utilizzo eccessivo di elettrobisturi, la formazione di ematomi della parete dell’utero o infezioni post-operatorie e l’insufficiente accostamento delle pareti miometriali possano rappresentare un fattore di rischio per la rottura d’utero. In particolare l’uso di elettrobisturi e l’eccessiva cauterizzazione causa denaturazione delle proteine e formazione di coaguli che riducono l’angiogenesi e rallentano la guarigione tissutale rispetto alla chirurgia a lama fredda<sup>17</sup>. L’elettrochirurgia sembrerebbe infatti causare un rilascio incontrollato di fattori di crescita che causano un’aumentata deposizione di collagene che risulta poi in una cicatrice ipertrofica. L’esame istologico del tessuto vicino alla rottura d’utero in pazienti con pregressa miomectomia ha identificato elevate con-

centrazioni di collagene e minori concentrazioni di tessuto muscolare liscio, responsabili di una maggiore debolezza del tessuto <sup>19</sup>.

Allo stesso modo la formazione di ematomi o infezioni della ferita chirurgica e l'insufficiente accostamento dei margini miometriali può determinare necrosi tissutale, con formazione di abbondante tessuto cicatriziale meno resistente rispetto al tessuto miometriale circostante, esponendo quindi ad un maggior rischio di rottura prima o durante il travaglio di parto <sup>17</sup>.

A differenza della rottura d'utero dopo pregresso taglio cesareo che si verifica in travaglio di parto nello 0,4-0,7% dei casi <sup>17</sup>, nel caso della pregressa miomectomia questa complicanza ha un'incidenza maggiore prima dell'insorgenza del travaglio di parto (1.52% vs 0.47%), più frequentemente nel corso del terzo trimestre. Tale diversa incidenza potrebbe essere spiegata dalle differenze sul sito di isterotomia, poiché la maggior parte delle miomectomie vengono eseguite in regione corporale, mentre il taglio cesareo a livello del segmento uterino inferiore <sup>21</sup>. Questo aspetto pone ai medici importanti problemi di diagnosi differenziale nel caso di sintomatologie addominali acute o anche, spesso, subdole, insorgenti nel corso del terzo trimestre di gravidanza: un'accurata anamnesi dovrebbe essere particolarmente raccomandata, anche perché spesso le donne non sono consapevoli della possibilità che tale evento si verifichi al di fuori del travaglio di parto e tendono a non dare rilievo a sintomi clinici apparentemente banali.

Alla luce dei dati riportati in letteratura, benché nessun elemento sia statisticamente significativo, dovremmo considerare nel counselling della donna gravida dopo miomectomia l'estensione dell'incisione uterina, la sede, le dimensioni, il numero dei miomi asportati e l'eventuale indicazione data dal chirurgo che ha eseguito la miomectomia in rapporto a tali elementi, per poter orientare quindi il counselling rispetto al travaglio di parto ed informare la donna già all'inizio della gravidanza.

I dati relativi alla rottura d'utero durante la gravidanza o in travaglio di parto devono rappresentare quindi un elemento di importante riflessione sull'indicazione ad effettuare o meno una miomectomia ed il chirurgo che effettua l'intervento chirurgico dovrebbe farsi carico di un accurato follow-up post-operatorio, eventualmente anche ecografico, per verificare che la cicatrice uterina non sia complicata da ematomi o infezioni.

### IN CONCLUSIONE:

- i risultati degli studi suggeriscono come il travaglio di prova dopo miomectomia possa essere considerato altrettanto sicuro (o altrettanto rischioso) quanto il travaglio di prova dopo taglio cesareo (TOLAC), data l'incidenza di rottura d'utero durante TOLAM (0.47%) e l'incidenza di rottura d'utero durante TOLAC (0.5-1%) <sup>16</sup>. La possibilità o meno di effettuare il travaglio di prova dopo miomectomia (TOLAM) dovrebbe essere discussa con la paziente durante la gravidanza, avvalendosi della somministrazione di un consenso informato specifico e prendendo visione della documentazione relativa all'intervento chirurgico stesso.
- Non vi sono fattori predittivi efficaci nella identificazione delle pazienti a rischio per rottura d'utero fuori travaglio o in travaglio dopo miomectomia.
- Ad eccezione di alcune specifiche condizioni la terapia medica nelle donne in età fertile dovrebbe rappresentare il primo approccio clinico.

## BIBLIOGRAFIA

- Gambacorti-Passerini Z, Penati C, Carli A, Accordino F, Ferrari L, Berghella V & Locatelli A. Vaginal birth after prior myomectomy. *EJOGRB* 2018; 231: 198-203.
- Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:100.
- Milazzo GN, Catalano A, Badia V, Mallozzi M, Caserta D. Myoma and myomectomy: poor evidence concern in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res Vol* 43, N 12: 1789-1804. 2017.
- Zaima A, Ash A. Fibroids in pregnancy: characteristics complications and management. *Post Grad Med J* 2011; 87: 819-828.
- Cook H, Ezzali M, Segars JH, McCarthy D. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcome. *Minerva Gynecol* 2010; 62: 225-236.
- Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:357.
- Gyamfi Bannerman C, Gilbert S, Landon MB et al. Risk of uterine rupture and placenta accreta with prior surgery outside the lower segment. *Obstet Gynecol* 2010; 120: 1332-1337.
- Conoscenti G, Di Spiezio Sardo A, Exacoustos C, Maiorana A, Manganaro L, Meir Y, Parazzini F, Schettini S, Vignali M, Vizza E, Zullo F, Zupi E. Guidelines for diagnosis and treatment of fibromyomatosis. *It J Gynaecol Obstet* 2017, 29: n. 4.
- Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Jul;34:74-84
- Zepiridis LI, Grimbizis G, Tarlatzis B. Infertility and uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 34 (2016) 66-73.
- Pritts EA, William MD, Parker H, et al. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215e23
- Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010;25:418e29
- Metwally M, Farquhar CM, Li TC. Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed? *Reprod Biomed Online* 2011;23:2-14
- Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, Guo XC, Gao X, Birnbaum LS, Pinn VW, Dixon D. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Hum Reprod Update*. 2014 May-Jun;20(3):309-33.
- Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Nov 14;11
- Gambacorti-Passerini Z, Gimovsky AC, Locatelli A & Berghella V. Trial of labor after myomectomy and uterine rupture: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95:724-734.
- Tanos V, Toney ZA, Uterine scar rupture - Prediction, prevention, diagnosis, and management, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.01.009>.
- M. Guiliano, E. Closset, D. Therby, F. LeGoueff, P. Deruelle, D. Subtil. Signs, symptoms and complications of complete and partial uterine ruptures during pregnancy and delivery. *EJOG* 179 (2014) 130-134.
- Pollio F, Staibano S, Mascolo M, Salvatore G, Persico F, De Falco M, et al. Uterine dehiscence in term pregnant patients with one previous cesarean delivery: Growth factor immunoeexpression and collagen content in the scarred lower uterine segment. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2):527e34
- Landon MB, Courtney D, Lynch D. optimal timing and mode of delivery after cesarean with previous classical incision or myomectomy: a review of the data. *Semin Perinatol* 2011; 35:257-261.
- Claeys J, Hellendoorn I, Hamerlynck T, Bosteels J, Weyers S. The risk of uterine rupture after myomectomy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gynecol Surg* (2014) 11:197-206.

# Il trattamento non chirurgico dei fibromi uterini

Sara Clemenza<sup>1</sup>,  
Dante Campana<sup>1</sup>  
e Felice Petraglia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Ostetricia e Ginecologia, Università di Firenze, Firenze, Italia

## INTRODUZIONE

Il management terapeutico delle donne con fibromi uterini deve essere individualizzato in base all'età, alla sintomatologia, alla localizzazione e alla dimensione dei fibromi ed al desiderio riproduttivo. Obiettivi del trattamento sono il miglioramento dei sintomi, la riduzione delle dimensioni dei fibromi e il mantenimento o miglioramento della fertilità<sup>1</sup>. In passato l'isterectomia era il gold standard per il trattamento di fibromi uterini sintomatici nelle pazienti che non desiderano gravidanze future e che preferiscono un trattamento definitivo, mentre più recentemente la miomectomia ha rappresentato il trattamento di prima linea per i fibromi uterini in età riproduttiva, soprattutto in caso di infertilità. Oggi grazie al progresso farmacologico, il trattamento medico è diventato la prima opzione da valutare, anche in considerazione delle frequenti recidive, le complicanze chirurgiche, la possibile rottura d'utero e la placentazione anomala in caso di gravidanze successive.<sup>2</sup> Inoltre, l'evoluzione di approcci mininvasivi ha portato alla sempre più ampia diffusione di queste procedure come alternativa alla chirurgia per il trattamento dei fibromi sintomatici.

## TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il trattamento medico dei fibromi uterini ha il vantaggio di ridurre i segni e i sintomi ad essi associati migliorando la qualità di vita delle pazienti ed evitando i rischi associati alla chirurgia. Il management farmacologico può essere proposto sia alle donne in età riproduttiva che alle donne in perimenopausa. Esso rappresenta la prima scelta per le pazienti che desiderano preservare l'utero e per coloro che hanno comorbidità che controindicano alla chirurgia. Il trattamento farmacologico può inoltre essere utile prima di un intervento chirurgico, sia per ridurre le dimensioni del fibroma e favorire un approccio chirurgico mininvasivo, sia per ridurre il sanguinamento uterino<sup>1</sup>.

La comprensione sempre più approfondita dei meccanismi patogenetici coinvolti nella genesi e la crescita dei fibromi<sup>3</sup>, sebbene ancora in gran parte sconosciuti, ha permesso lo sviluppo di un'ampia gamma di trattamenti medici, ormonali e non ormonali<sup>1,4</sup> (Figura 1).

### 1.1 TRATTAMENTI ORMONALI

Il razionale alla base del management medico ormonale deriva dal riscontro di un'aumentata espressione dei recettori degli estrogeni e del progesterone nei fibromi rispetto al miometrio normale. Diversi studi hanno dimostrato che gli estrogeni e il progesterone favoriscono la crescita dei fibromi: inibendo l'effetto stimolatorio degli steroidi ovarici, è possibile ridurre la loro crescita e alleviare i sintomi<sup>1</sup>.

#### a. Agonisti del GnRH

Gli agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) sono analoghi sintetici del neuroormone ipotalamico GnRH. Dopo un iniziale effetto di stimolazione ipofisaria dell'FSH e LH, il loro uso continuativo porta alla down-regulation dei recettori del GnRH causando la riduzione della produzione dell'FSH e LH e quindi degli ormoni steroidei ovarici, inducendo uno stato di menopausa iatrogena<sup>1</sup>.

Gli agonisti del GnRH (*leuprorelina*, *buserelina*, *goserelina*, *triptorelina*) sono approvati dall'FDA e dall'EMA in caso di fibromi non operabili o come terapia preoperatoria per ridurre le dimensioni dei fibromi e consentire un approccio mininvasivo e per ridurre

il sanguinamento migliorando i livelli di emoglobina<sup>5</sup>.

I benefici degli agonisti del GnRH sono comunque temporanei, con evidenza di recidiva alla sospensione del trattamento. Inoltre, a causa dei numerosi effetti avversi legati allo stato di pseudomenopausa conseguente al loro utilizzo (vampate di calore, riduzione del tono dell'umore, secchezza vaginale, effetti negativi sul metabolismo osseo), la durata del trattamento dovrebbe essere limitata ad un massimo di 6 mesi. In caso di utilizzo superiore ai 6 mesi, dovrebbe essere considerata una terapia aggiuntiva con steroidi a basso dosaggio<sup>1,2,6</sup>.

#### **b. Modulatori selettivi dei recettori del progesterone**

I modulatori selettivi dei recettori del progesterone (SPRMs) sono molecole che hanno effetti tessuto-specifici sui recettori del progesterone potendo agire come agonisti o antagonisti. L'*Ulipristal acetato* (UPA) è un SPRM che, bloccando l'azione del progesterone, inibisce la proliferazione cellulare, stimola l'apoptosi e riduce la neoangiogenesi delle lesioni miomatose. Esso induce quindi una riduzione del volume dei fibromi e del sanguinamento uterino, migliorando la qualità di vita delle donne con fibromi sintomatici. L'UPA è stato approvato in Europa e Canada per il trattamento preoperatorio e per il trattamento cronico intermittente dei fibromi sintomatici nelle donne in età riproduttiva (5 mg al giorno). Il trattamento preoperatorio con l'UPA dovrebbe essere limitato ad un solo ciclo di 3 mesi; il trattamento cronico intermittente è stato studiato per un periodo fino a due anni (4 cicli) nelle pazienti con sanguinamento mestruale abbondante e costituisce una valida alternativa medica all'intervento chirurgico, riducendo la necessità di ricorrere alla chirurgia.<sup>7-8</sup>

Gli effetti avversi sono scarsi e includono per lo più cefalea e tensione mammaria. Rispetto al leuprolide acetato, i segni e sintomi associati all'ipoestrogenismo sono minimi, garantendo una maggiore soddisfazione e compliance delle pazienti. Per queste ragioni l'UPA dovrebbe essere la prima scelta per il trattamento delle donne con fibromi sintomatici. Il suo utilizzo è stato associato a cambiamenti istologici endometriali definiti PAECs (progesterone receptor modulator-associated endometrial changes) presenti in circa il 30% delle donne trattate. Queste alterazioni consistono in una dilatazione cistica ghiandolare, sono reversibili e non sono state associate al rischio di iperplasia endometriale o di degenerazione maligna<sup>9</sup>. Dopo aver riportato alcuni casi di tossicità epatica severa, l'EMA ha confermato il rapporto benefici-rischi positivo per il farmaco, indicando di eseguire il monitoraggio degli esami di funzionalità epatica prima, durante e dopo il trattamento, escludendo l'esistenza di patologie a carico del fegato prima di iniziare la terapia.

*Mifepristone*, *Asoprisnil* e *Telepristone* sono altri tre SPRMs che necessitano di ulteriori studi per valutare la loro efficacia e sicurezza<sup>1</sup>.

### **TRATTAMENTI IN FASE DI STUDIO**

#### **c. Antagonisti del GnRH**

A differenza degli agonisti del GnRH, questi farmaci sono somministrati per via orale e agiscono immediatamente sul blocco dei recettori del GnRH e quindi sulla soppressione della secrezione dell'FSH e LH. Il rapido calo dei livelli di estradiolo permette una rapida riduzione del sanguinamento e delle dimensioni dei fibromi. Le evidenze sul loro utilizzo nella pratica clinica sono limitate e sono necessari ulteriori studi per confrontare la loro efficacia rispetto ai farmaci ad oggi disponibili<sup>1-5</sup>.

**d. Inibitori dell'aromatasi**

Gli inibitori dell'aromatasi bloccano la conversione ovarica e periferica degli estrogeni, riducendo i livelli di estradiolo già dopo un giorno di trattamento. Rispetto agli agonisti del GnRH hanno minori effetti collaterali e una maggiore rapidità di azione. Alcuni studi hanno riportato una riduzione delle dimensioni dei fibromi e dei sintomi associati, ma non esistono dati che supportino il loro utilizzo nella pratica clinica<sup>10</sup>.

**e. Modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERMs)**

I modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERMs) sono ligandi dei recettori degli estrogeni che possono comportarsi come agonisti o antagonisti in maniera organo-specifica. Questi farmaci sono comunemente usati per il trattamento del carcinoma della mammella. Studi in corso stanno valutando l'efficacia di alcuni SERMs (tamoxifene e il raloxifene) nel trattamento dei leiomiomi<sup>11</sup>.

**TRATTAMENTI OFF LABEL****f. Contraccettivi orali combinati**

I contraccettivi orali combinati (COCs) sono spesso prescritti in caso di sanguinamento uterino anomalo. Nel breve termine possono migliorare il sanguinamento nelle pazienti con fibromi grazie all'effetto soppressivo sulla proliferazione endometriale, ma non ne riducono le dimensioni; pertanto non sono raccomandati nel trattamento dei fibromi uterini<sup>1,2</sup>.

**g. LNG-IUD**

Numerosi studi hanno dimostrato che i dispositivi intrauterini medicati con Levonorgestrel (LNG-IUD) riducano il sanguinamento uterino e il rischio di anemia in pazienti con fibromatosi. Tuttavia il loro utilizzo non sembra comportare una riduzione delle dimensioni dei fibromi. La LNG-IUD è associata a pochi effetti collaterali e ad una buona compliance da parte delle pazienti. A causa del rischio di espulsione, è controindicata in caso di fibromi che causano un'importante distorsione uterina<sup>1</sup>.

**1.2 TRATTAMENTI NON ORMONALI****a. Farmaci antinfiammatori non steroidei**

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inibiscono la ciclossigenasi, riducendo a livello endometriale la sintesi di prostaglandine, che giocano un ruolo cardine nel promuovere la neoangiogenesi e il sanguinamento uterino anomalo. Sebbene i FANS riducano il sanguinamento uterino e il dolore, non sono stati riportati effetti sulla riduzione del volume dei fibromi<sup>1</sup>.

**b. Acido tranexamico**

L'acido tranexamico è un derivato sintetico della lisina che previene la degradazione della fibrina legandosi reversibilmente al plasminogeno. Il suo utilizzo è stato approvato dalla FDA per il trattamento del sanguinamento uterino anomalo in donne con o senza fibromi. Oltre al suo effetto procoagulante, l'acido tranexamico induce la necrosi ischemica dei fibromi con la successiva riduzione del loro volume. È raccomandato un dosaggio giornaliero di 1-1,5 g. Gli effetti avversi più comuni sono rappresentati da sintomi gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea. Può inoltre associarsi a dismenorrea attribuibile alla necrosi del fibroma<sup>1,12</sup>.

### c. Terapia marziale

Per le donne anemiche, l'integrazione con ferro, acido folico e vitamine è un'opzione terapeutica importante ed efficace per correggere l'anemia<sup>1</sup>.

## 1.3 TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

### a. Embolizzazione delle arterie uterine

L'embolizzazione delle arterie uterine consiste nell'inserimento da parte del radiologo interventista di un catetere nell'arteria uterina, attraverso l'accesso transcutaneo dell'arteria femorale, e nel successivo rilascio di un agente embolizzante, in genere particelle di polivinile. Lo scopo è quello di provocare l'occlusione o la marcata riduzione del flusso sanguigno ai fibromi causandone la necrosi ischemica.

La procedura si è dimostrata efficace nel trattamento dei fibromi sintomatici e vantaggiosa in termini di sanguinamento, tempi di ospedalizzazione e ripresa alle normali attività rispetto all'isterectomia. Nonostante l'efficacia a breve termine, il rischio di ricorrere ad ulteriori interventi è di circa il 15-20%<sup>13</sup>.

Le complicanze post-procedura si verificano nell'1-2% dei casi e sono rappresentate per lo più da infezioni, sanguinamenti o ematomi a livello del punto di ingresso nell'arteria femorale, dall'incompleta occlusione dell'arteria femorale e dall'embolizzazione accidentale di altri organi. Controindicazioni assolute alla procedura sono disordini vascolari severi che limitino l'accesso, allergia al mezzo di contrasto, danno renale severo, la gravidanza, infezioni attive e il sospetto di patologie maligne a carico dell'utero o degli annessi. In caso di fibromi peduncolati, l'embolizzazione può causare la torsione del fibroma con la sua successiva separazione dall'utero o complicanze settiche. Anche il desiderio di una gravidanza futura rappresenta una controindicazione relativa, a causa dei pochi dati in letteratura sui rischi di una potenziale gravidanza successiva. Pertanto, l'embolizzazione delle arterie uterine è indicata come alternativa alla chirurgia in caso di donne con fibromi sintomatici che desiderino preservare l'utero senza la volontà di gravidanze future<sup>4,14</sup>.

### b. Ablazione con ultrasuoni focalizzati guidati dalla risonanza magnetica

L'ablazione con ultrasuoni focalizzati guidati dalla risonanza magnetica (MRgFUS) è una tecnica non invasiva che prevede l'utilizzo di ultrasuoni ad alta intensità diretti verso un volume focale del mioma; ciò determina la necrosi coagulativa del tessuto target con minimo danno del tessuto sano circostante. La risonanza magnetica permette di guidare la procedura, analizzando il numero, le dimensioni e la localizzazione dei fibromi<sup>14</sup>. Criteri di esclusione per la procedura sono: comorbidità severa, controindicazioni alla RM come la claustrofobia o la presenza di impianti metallici, cicatrici addominali, fibromi di grandi dimensioni, peduncolati o calcificati. Un'importante limitazione alla procedura è il limitato numero di casi che rientrano nei criteri di inclusione. Nonostante i dati emergenti riportino gravidanze giunte a termine con successo e senza complicanze dopo la MRgFUS, ulteriori studi sono necessari per valutarne la sicurezza e ad oggi il desiderio di gravidanza rappresenta un limite alla procedura<sup>15</sup>.

### c. Miolisi

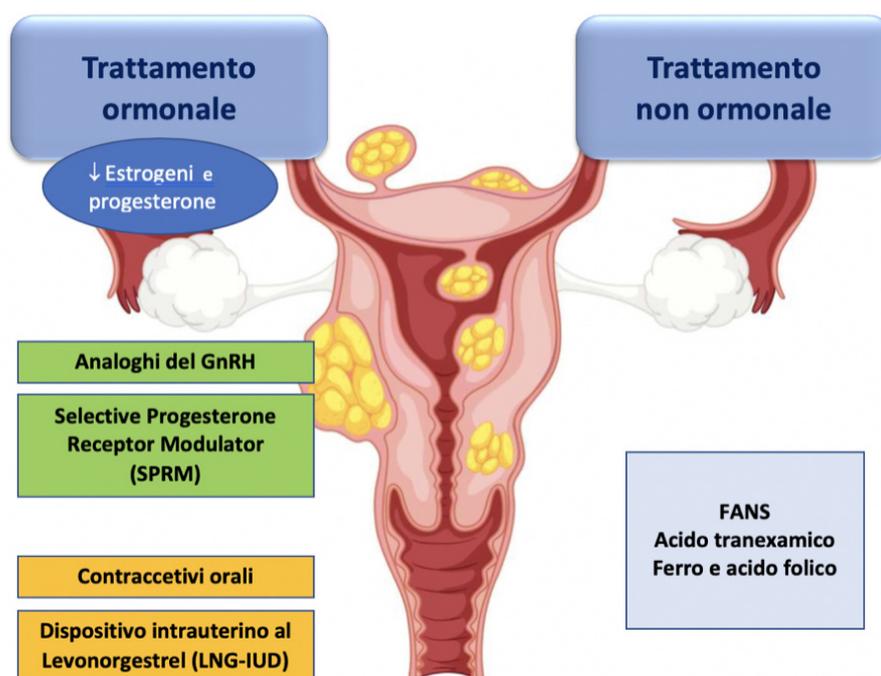
La miolisi consiste nella coagulazione termica o crioablazione per via laparoscopica del tessuto bersaglio, allo scopo di interferire con l'apporto vascolare locale e determinare la necrosi del mioma. La miolisi laparoscopica può essere eseguita utilizzando diverse fonti

di energia quali l'elettrochirurgia bipolare, il laser, la radiofrequenza e le criosonde. È possibile effettuare la miolisi a radiofrequenza anche sotto guida ecografica, tramite l'inserimento all'interno del mioma di uno o più aghi connessi ad un generatore di corrente che emette onde a frequenze variabili. Criteri di esclusione sono la presenza di patologie ginecologiche concomitanti (endometriosi, adenomiosi, malattia infiammatoria pelvica), il sospetto di malignità e il desiderio di gravidanza<sup>14</sup>.

## CONCLUSIONI

Il management dei fibromi ha trovato diverse opzioni alternative non invasive proponibili a donne che desiderino preservare l'utero ed evitare l'intervento<sup>16</sup>. Gli analoghi del GnRH e l'UPA sono le uniche strategie terapeutiche farmacologiche approvate con indicazione specifica per fibromi. Mentre gli analoghi del GnRH sono indicati solo nell'utilizzo pre-operatorio, l'UPA è indicato anche per l'uso intermittente prolungato, consentendo al ginecologo di migliorare la qualità della vita della paziente eliminando i sintomi ed eventualmente la necessità di intervenire chirurgicamente. L'UAE è la tecnica non invasiva e non farmacologica più utilizzata ma come le altre tecniche non chirurgiche (MRgFUS, miolisi) non è raccomandata alle pazienti con desiderio di concepimento. Numerosi studi sono in corso per cercare ulteriori approcci e strategie terapeutiche alternative come anche tecniche chirurgiche sempre più conservative e rispettose dell'integrità dell'utero, con pochi effetti collaterali e sicure per quelle donne che desiderino una gravidanza futura.

Figura 1. Farmaci utilizzati ad oggi per il trattamento dei fibromi uterini



### Bibliografia

1. Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Jul; 34:85-103. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.016. Epub 2015 Nov 25.
2. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2008 Aug;112(2 Pt 1):387-400.
3. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Jan; 46:3-11.
4. Islam MS, Protic O, Giannubilo SR, Toti P, Tranquilli AL, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):921-34.
5. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 15;11:CD000547.
6. Moroni RM, Martins WP, Ferriani RA, Vieira CS, Nasti CO, Candido Dos Reis FJ, Brito LG. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 20;(3):CD010854.
7. Esmya: New measures to minimise risk of rare but serious liver injury <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/esmya> (Accessed on August 08, 2018).
8. FDA delays approval of Esmya, issuing CRL <https://www.thepharmaletter.com/article/fda-delays-approval-of-esmya-issuing-crl> (Accessed on November 29, 2018).
9. Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 26;4:CD010770.
10. Song H, Lu D, Navaratnam K, et al. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10. CD009505.
11. Deng L, Wu T, Chen XY, et al. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD005287.
12. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116(4):865e75.
13. Stokes LS, Wallace MJ, Godwin RB, et al. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas. *J Vasc Interv Radiol* 2010 Aug;21(8):1153e63.
14. Zupi E, Centini G, Sabbioni L, Lazzeri L, Argay IM, Petraglia F. Nonsurgical Alternatives for Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Jul; 34:122-31.
15. Froling V, Kroncke TJ, Schreiter NF, et al. Technical eligibility for treatment of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014 Apr;37(2):445e50.
16. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016 Nov;22(6):665-686.

# Nuove implicazioni nell'uso di Ulipristal acetato per il trattamento dei fibromi uterini

Dall'*Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics*  
(June 2019 - Vol. 31 - N. 2 - Quarterly)

**LE LINEE GUIDE  
PER LA DIAGNOSI  
E IL TRATTAMENTO  
DELLE  
FIBROMIOMATOSI**



**Attilio Di Spiezo Sardo<sup>1</sup>,  
Antonio Maiorana<sup>2</sup>,  
Maria L. Pisaturo<sup>3</sup>,  
Morena Rocca<sup>4</sup>,  
Carlo Saccardi<sup>5</sup>,  
Stefano Uccella<sup>6</sup>,  
Michele Vignali<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Sanità Pubblica, Università Federico II di Napoli, Italy

<sup>2</sup> Unità Operativa Complessa di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Civico, Palermo, Italy

<sup>3</sup> UOC di Ostetricia e Ginecologia, AOR San Carlo di Potenza, Italy

<sup>4</sup> UO Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Giovanni Paolo II, Lamezia Terme, Italy

<sup>5</sup> Unità di Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento di Salute della donna e del bambino, Università di Padova, Italy

<sup>6</sup> Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale degli Infermi, Biella, Italy

<sup>7</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Ospedale Macedonio Melloni, Italy

L'UPA, commercializzato in Italia col nome di Esmya, è a oggi l'unico trattamento farmacologico con indicazione alla terapia a lungo termine dei fibromi uterini sintomatici prefigurandosi come potenziale alternativa alla chirurgia. A seguito della segnalazione di rari casi di grave danno epatico insorti in pazienti che hanno assunto Esmya, il 30 novembre 2017 è stata avviata una procedura di rivalutazione della sicurezza del farmaco da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Il 26 luglio 2018 la procedura si è conclusa con la pubblicazione della decisione finale dell'EMA che conferma l'utilizzazione del farmaco nel trattamento dei fibromi uterini sintomatici, trae alcune conclusioni e pone nuove indicazioni all'utilizzazione del farmaco. In quest'articolo gli Autori commentano tali indicazioni e soprattutto tentano di interpretare clinicamente il criterio di "non eleggibilità al trattamento chirurgico" posto dall'EMA nei casi di donne con fibroma uterino sintomatico. Ulipristal acetato (UPA) è stato autorizzato nell'Unione europea nel 2012 per il trattamento dei fibromi uterini sintomatici da moderati a gravi nelle donne adulte in età riproduttiva (che non hanno raggiunto la menopausa). Commercializzato in Italia con il nome di Esmya, l'UPA è attualmente l'unico trattamento farmacologico con indicazione per il trattamento a lungo termine dei fibromi uterini sintomatici in alternativa alla chirurgia. A oggi, più di 765.000 pazienti (dati IQVIA, febbraio 2018) sono stati trattati con Esmya. In seguito alla segnalazione di rari casi di gravi danni al fegato nei pazienti che assumevano Esmya, il 30 novembre 2017, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha avviato una revisione della sicurezza di Esmya. Nel febbraio 2018, il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ha adottato misure temporanee, precauzionali e restrittive, sospendendo nuove prescrizioni del medicinale e raccomandando un monitoraggio regolare delle funzioni epatiche nei pazienti che erano ancora in trattamento con Esmya. Dopo aver valutato tutti i dati preclinici e clinici disponibili per il medicinale e aver consultato un comitato di esperti epatologi, il PRAC ha completato la sua revisione nel maggio 2018 e il 10 giugno dello stesso anno, la commissione scientifica dell'EMA (il CHMP) ha emesso il suo parere sulla base delle raccomandazioni del PRAC. Infine, il 26 luglio 2018, la procedura si è conclusa con la pubblicazione della decisione finale dell'EMA, che ha sostenuto quella espressa in precedenza dal CHMP (1)

Le principali conclusioni formulate dalle suddette autorità europee sono le seguenti (1):

- Sulla base dei dati disponibili esaminati, non è stato possibile confermare né escludere un nesso causale tra l'uso di Esmya e i casi di gravi danni al fegato segnalati; Esmya può aver contribuito allo sviluppo di alcuni rari casi di gravi danni al fegato.
- La valutazione del rischio/beneficio per l'Esmya rimane favorevole e, pertanto, nuove prescrizioni possono essere ancora una volta emesse, tenendo conto che (2):
  - l'uso di Esmya è controindicato nei pazienti con malattia epatica concomitante
  - Nei pazienti con indicazione di trattamento con Esmya, la funzione epatica deve essere monitorata regolarmente prima, durante e dopo la fine dell'uso del prodotto medicinale, secondo le istruzioni del suo nuovo SmPC (Sommario delle caratteristiche

del prodotto).

- Le indicazioni per Esmya sono state aggiornate come segue (2)
  - Ulipristal acetato è indicato per un ciclo di trattamento nel preoperatorio per il trattamento dei fibromi uterini sintomatici da moderati a gravi nelle donne adulte in età riproduttiva.
- Ulipristal acetato è indicato per il trattamento intermittente dei fibromi uterini sintomatici da moderati a gravi nelle donne adulte in età riproduttiva che non sono eleggibili all'intervento chirurgico.

Entrambe le indicazioni sono state modificate dopo l'autorizzazione iniziale del medicinale nel 2012 e tali modifiche meritano ulteriori indagini. La prima indicazione (cioè il trattamento pre-operatorio) non pone particolari problemi al ginecologo per quanto riguarda l'interpretazione, e semplicemente afferma che i ginecologi possono prescrivere un unico ciclo di trattamento al fine di correggere l'anemia o ridurre la dimensione di un fibromioma al fine di facilitare la successiva chirurgia. Al contrario, quest'ultima indicazione per Esmya (trattamento intermittente) ha generato notevoli perplessità e una serie di richieste di chiarimenti da parte dei ginecologi italiani, in particolare per quanto riguarda il concetto di «non eleggibilità» alla chirurgia. Va sottolineato che, in generale, la scelta dell'approccio terapeutico per i fibromiomi uterini, sia chirurgici sia medici, deve sempre tener conto di una vasta gamma di fattori strettamente correlati sia al paziente sia alla condizione medica o trattamento proposto (3,4); il costo-efficacia di ogni terapia è anche un aspetto di notevole importanza (Tabella 1).

Tabella 1

Principali fattori da considerare nella scelta del trattamento medico		
FATTORI LEGATI ALLA CONDIZIONE	FATTORI LEGATI AL PAZIENTE	FATTORI LEGATI ALLE PROCEDURE PROPOSTE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume e sede dei fibromi uterini</li> <li>• Severità dei sintomi</li> <li>• Fattori anatomici (es. isteroscopia nella paziente vergine)</li> <li>• Precedenti ripetuti interventi chirurgici</li> <li>• Rischio di recidiva</li> <li>• Comorbilità della miomectomia nelle donne in età fertile (difetto miometriale, aumento del rischio di C/S...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Età</li> <li>• Fattori di rischio individuali (obesità, diabete, ipertensione, anemia, ecc.)</li> <li>• Desiderio di mantenere la fertilità al fine di pianificare una gravidanza nel breve o lungo termine</li> <li>• Desiderio di mantenere l'utero nelle donne in premenopausa</li> <li>• Desiderio di evitare la chirurgia (la paziente non vuole un intervento chirurgico)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasività</li> <li>• Costi</li> <li>• Rischi chirurgici/medici</li> <li>• Rischi anestesiológicos</li> </ul>

Il termine «eleggibile», che viene raramente utilizzato in italiano, deriva da una traduzione forse eccessivamente letterale del termine inglese «idoneo», che appare nel documento originale dell'EMA (1).

Se analizziamo il significato di «idoneo» in inglese, il dizionario di Oxford dà la definizione «avere il diritto di fare o ottenere qualcosa; soddisfare le condizioni appropriate» (5). Se traduciamo questo concetto in chirurgia, l'eleggibilità di un paziente rappresenta una condizione d'idoneità alla procedura chirurgica, a seguito della valutazione dei fattori associati al paziente, alla condizione medica e alla procedura proposta.

È qui che entra necessariamente in gioco il ruolo del medico, poiché è il medico che analizza, sulla base della sua esperienza e conoscenza, il miglior equilibrio tra rischi e benefici, tra l'approccio medico e quello chirurgico, facendo ogni sforzo in quest'analisi per considerare non solo i costi/benefici o i vantaggi/svantaggi nel breve termine, ma anche e soprattutto, nel medio e lungo termine, soprattutto quando si considerano i tassi di morbosità e mortalità per ogni procedura chirurgica, e in misura minore il trattamento medico. È importante sottolineare che i criteri di eleggibilità per la terapia medica o chirurgica non possono essere assoluti e che variano in relazione a una serie di fattori diversi, per cui un paziente con un fibroma uterino submucosale potrebbe essere idoneo per la terapia medica per l'anemia e successivamente essere eleggibile per una miomectomia resectoscopica per l'infertilità. Ciò dimostra che qualunque sia l'approccio terapeutico medico o chirurgico scelto, è improbabile che possa essere limitato ai confini cupi di un singolo aggettivo, piuttosto deve essere applicato al singolo caso clinico in uno scenario ampio e, soprattutto, prospettico.

La scelta della terapia più idonea nasce quindi dal confronto tra medico e paziente; il potere decisionale del medico deve tener conto di fattori specifici della malattia e del paziente, al fine di stabilire il miglior equilibrio rischio/beneficio per il soggetto (6). In altre parole, un paziente può essere «non eleggibile» o «non idoneo» al trattamento chirurgico se il medico ritiene che i rischi della chirurgia superino i suoi potenziali benefici o i benefici della terapia medica o anche quando, molto semplicemente, la donna rifiuta il trattamento chirurgico perché non sente che «soddisfa» le sue esigenze, preferendo invece altre opzioni.

1) EMA, Available from: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/esmya>.

2) Esmya Summary of Product Characteristics 2018.

3) Miller CE. Unmet therapeutics needs for uterine myomas. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2009; 16 (1):11-21.

4) Malone LJ. Myomectomy: recurrence after removal of solitary and multiple myomas. *Obstet. Gynecol.* 1969;34:200-209.

5) Oxford Dictionary

6) Fernandez H. Ulipristal acetate and SPRM: A new entity for the therapeutic strategy for symptomatic myomas. *Gynecologie Obstetrique Fertilité & Senologie* 46 (2018) 671-672

# Il fibroma uterino e i diritti delle donne

**Teresa Petrangolini**  
Direttore Patient  
Advocacy Lab Altems,  
Università Cattolica del  
Sacro Cuore - Roma

**“Maledetto fibroma”.** Questo è il titolo di un libro scritto da Eleonora Manfrini<sup>1</sup>. Si tratta della trascrizione di esperienze scritte in un blog da lei promosso e riportate nel libro. “Donne e ragazze che sognano una vita senza dolori, gonfiori ed emorragie. Una gravidanza, un ciclo mestruale gestibile e contenuto, un utero sano, una vita normale. Giovani e mature fanciulle con desideri, esperienze, maturità differenti, ma unite da un unico imprescindibile obiettivo: sconfiggere il Maledetto Fibroma. Alcune ci sono riuscite, altre ancora combattono la loro battaglia. Ma tutte, proprio tutte, sono decise a non rinunciare al loro utero”.

Quella di Eleonora non è l'unica testimonianza di una vita difficile. Il web è ricco di esperienze simili, da [www.sabryland.com](http://www.sabryland.com) che ha lanciato lo slogan “Salva il tuo utero” a Violetta su [www.forumsalute.it](http://www.forumsalute.it) che racconta la sua storia di sofferenze. Anche [www.alfemminile.it](http://www.alfemminile.it) contiene numerosi racconti e richieste di consigli di donne con questo tipo di disturbo, assieme a storie di successo.

D'altra parte se i fibromi uterini colpiscono 1 donna su 4 in età fertile, per un totale di 3 milioni di persone, non si tratta di un fenomeno isolato o di una patologia rara. Certo se ne parla poco perché fortunatamente solo molto raramente possono sfociare in un tumore e non ne va della vita delle persone. Non sono nemmeno considerati una patologia cronica, perché, anche se c'è chi ci convive tutta la vita, riguardano generalmente un periodo limitato della propria esistenza. Generalmente dai 30 ai 55 anni. Eppure sono una fonte di fastidi e paure. I racconti non hanno valore statistico, nel senso che non sappiamo quante sono le donne che lamentano tali situazioni e se sono una maggioranza o una minoranza. Sicuramente però sono campanelli d'allarme, una sorta di eventi sentinella di una condizione che non dovrebbe verificarsi e che ci dice qualcosa su come migliorare.

Analizzando le storie, emergono alcune caratteristiche comuni che possono suggerire ai clinici, alle strutture sanitarie, al mondo dell'informazione e alle istituzioni correttivi che permettano almeno di alleviare i disagi delle donne e delle loro famiglie. Proviamo ad elencarle.

## I TEMPI DI REAZIONE LENTI E DIAGNOSI RITARDATA

Se nel 30% dei casi i fibromi sono asintomatici, quindi difficilmente prevedibili, è noto che le loro manifestazioni più diffuse sono il flusso mestruale esagerato e i dolori all'addome. Ci può essere anche sofferenza durante i rapporti sessuali ed altri sintomi. Secondo la dot.ssa Rossella Nappi del Policlinico San Matteo di Pavia<sup>2</sup>. “I sintomi creano notevole stress, in particolare il sanguinamento fuori dai giorni del ciclo. La mestruazione abbondante, invece, è considerata “normale”, anche se appare improvvisamente. È proprio questa idea che non porta le donne a parlarne con il ginecologo: una ricerca condotta in alcuni paesi europei ha rivelato che le italiane sono quelle che temporeggiano di più prima di prendere una decisione, circa 5 anni. In Francia, invece, aspettano in media 2 anni”. Nel frattempo in molti casi le donne vivono una situazione di disagio, soprattutto nella sfera sessuale, e rischiano di mettere a repentaglio la propria fertilità.

Probabilmente uno dei modi migliori per ovviare al problema è aumentare l'informazione sul fenomeno non solo al livello scientifico ma, potremmo dire, al livello popolare, in modo

<sup>1</sup> <https://www.macrolibrarsi.it/speciali/un-blog-per-rinascere-estratto-da-maledetto-fibroma.php>

<sup>2</sup> [https://d.repubblica.it/benessere/2015/01/02/news/fibromi\\_uterini\\_salute\\_donne-2462294/](https://d.repubblica.it/benessere/2015/01/02/news/fibromi_uterini_salute_donne-2462294/)

tale da far capire alle donne che è una patologia molto diffusa, che non devono spaventarsi ma nemmeno devono sottovalutare nascondendola, che è necessario andare periodicamente a fare controlli, che è assolutamente possibile curarlo e guarire, soprattutto se preso per tempo. Si potrebbe parlare in questo caso di promuovere Informazione, educazione, empowerment, inteso proprio come capacità della persona di affrontare la malattia in modo attivo.

---

### **PATOLOGIA DI LUNGA DURATA**

Tutte le storie analizzate parlano di vicende di anni dal momento dei primi sintomi alle soluzioni, spesso ma non sempre risolutive, soprattutto per la qualità della vita.

Donne che hanno impiegato anni di visite, esami, trattamenti farmacologici, interventi e che ne raccontano l'evoluzione. La preoccupazione più diffusa tra le più giovani è la perdita della fertilità o le difficoltà a portare avanti una gravidanza. Lo stesso Piano nazionale della Fertilità<sup>3</sup> del Ministero della Salute parla del rischio fibroma e della necessità di farvi fronte per non creare problema alla donna che vuole procreare. Di qui la ricerca di strade alternative all'isterectomia, che fortunatamente oggi sono possibili ed efficaci. A questo *modus operandi* si accompagna il cambio frequente del ginecologo per trovare quello giusto, a volte segnalando la disumanità dei comportamenti, a volte manifestando dubbi sulla preparazione professionale. Non ci sono elementi per valutare la correttezza di quest'ultima affermazione, ma se è stata espressa ci saranno incertezze e contraddizioni che l'hanno causata. D'altra parte anche la ricerca di Marco Chiumente, Mauro De Rosa, Andrea Messori e Enrico Maria Proli<sup>4</sup> documenta diffusamente l'eterogeneità dei comportamenti terapeutici da parte dei clinici, anche da una zona all'altra dell'Italia. Tale comportamento, così differenziato, può essere motivato in positivo da uno spirito di ricerca delle soluzioni migliori, ma allo stesso pone la questione della coerenza con linee guida e protocolli clinici e quindi dell'appropriatezza degli approcci. Comunque, al di là di tali aspetti, sarebbe necessario garantire alle donne un tempo più breve di soluzione del problema e meno giri, raramente viaggi, della speranza. Probabilmente sarebbe necessario garantire anche in questo caso una informazione più appropriata che consenta di conoscere da subito le possibili alternative terapeutiche e gli effetti a seconda della situazione della paziente.

---

### **“SALVA IL TUO UTERO”**

Questo è il titolo di uno dei blog segnalati. Si sta facendo sempre più strada l'idea, sia tra i clinici che tra i pazienti, che la preservazione dell'utero sia una cosa importante, soprattutto quando i fibromi compaiono nelle giovani donne e tenendo conto dell'innalzamento dell'età della prima gravidanza, come si è già accennato sopra. Non è mio compito entrare nel merito di quando un trattamento di isterectomia è indispensabile. Sembra però che bisogna fare ancora parecchia strada per arrivare, come già detto, ad una diagnosi precoce, che limiti i danni, e alla diffusione di tecniche conservative e alternative che le donne invocano. Sempre nella ricerca citata di Chiumente, che ha analizzato i casi di 5000 donne per una serie di anni, si parla per il Nord Italia di interventi demolitivi nel 70% dei casi,

---

<sup>3</sup> [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2367\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2367_allegato.pdf)

<sup>4</sup> Fare nota con l'articolo

con costi economici e di sofferenza per la donna ben superiori a trattamenti più avanzati. Ad esempio, non sempre si può fare una embolizzazione, ma siamo sicuri che questa tecnica sia diffusa e praticata quanto dovrebbe? Sicuramente, accanto ai cambiamenti della pratica clinica, farmacologica o chirurgica, ci sono cambiamenti culturali di cui tenere conto. Se fino a 30 anni fa poteva essere normale proporre ad una donna di eliminare l'utero, oggi, per le ragioni esposte sopra e per un maggiore "attaccamento al proprio corpo" da parte delle donne, si tratta di una pratica difficile da vivere positivamente. Ti sei tolta i dolori, il gonfiore, le difficoltà ad urinare ed altro, ma comunque non hai salvato il tuo utero!

### EFFETTI COLLATERALI E PRESA IN CARICO DELLA PERSONA

Abbiamo appena accennato ai disturbi causati dal fibroma, ma è meglio approfondire perché essi non sono di poco conto, dai più diffusi ai meno frequenti. Flussi esagerati con difficoltà a "non farli vedere", dolori mestruali forti con difficoltà a fare il proprio lavoro, rapporti sessuali dolorosi, anemia e stanchezza, incontinenza o difficoltà nella minzione, gonfiore dell'addome, aumento di peso, stipsi, assieme ad ansia e depressione. C'è chi racconta di essere stata scambiata per una donna incinta, chi ha avuto l'occlusione dell'uretra, con necessità di recarsi al Pronto Soccorso, chi si è dovuta assentare dal lavoro ripetutamente per eccesso di dolori, chi si chiude in casa in quei giorni per paura di perdere sangue di fronte agli estranei, chi racconta delle quantità di ferro che ha dovuto assumere per contrastare l'anemia. Tra gli effetti collaterali ci sono anche i costi. Non tutto viene coperto dal servizio sanitario, soprattutto per gli esami diagnostici. L'ospedale è gratuito, così come i farmaci specifici, ma non lo sono i farmaci in più per i vari disturbi, né il giro delle visite dai medici, non sempre del servizio pubblico.

Probabilmente quello che viene chiamato un approccio olistico sarebbe molto utile in questi casi perché permetterebbe di vedere tutte le componenti che ruotano attorno ad un fibroma e consentirebbe di trattare la persona e non la malattia. La persona è fatta di tutti questi disagi che ruotano attorno alla sua malattia principale, il fibroma, e li vive tutti come tali, senza la presa in carico del complesso dei suoi "malanni", da quelli fisici a quelli sociali e psicologici, da parte del servizio sanitario. Solo nel caso delle malattie croniche e, forse, dei tumori si rintraccia un approccio che mette al centro il paziente e fa ruotare attorno a lui o lei il sistema di cure. Questo è chiaramente scritto nel Piano Nazionale delle Cronicità<sup>5</sup> ed è ormai il must che con il quale si stanno rivedendo le regole per la costruzione dei percorsi terapeutici e dei loro budget. Avere i fibromi non significa essere un malato cronico, come si è detto sopra, ma sicuramente per le implicazioni descritte è una patologia complessa e come tale dovrebbe essere trattata.

**A conclusione** di questa breve riflessione può essere utile richiamare un documento, che negli anni è diventato un punto di riferimento importante per i cittadini malati, vale a dire la **Carta Europea dei diritti del malato**<sup>6</sup>, proclamata nel 2002 e fatta propria dalle diverse istituzioni europee ed italiane nel corso degli anni.

Tra i 14 diritti indicati nella carta ce ne sono alcuni che si ricollegano alle richieste che le

5 [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2584\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf)

6 [https://www.cittadinanzattiva.it/files/corporate/europa/carta/carta\\_europea\\_diritti\\_malato.pdf](https://www.cittadinanzattiva.it/files/corporate/europa/carta/carta_europea_diritti_malato.pdf)

donne esprimono quando si trovano a fare i conti con un fibroma. E sono:

**Il diritto a misure preventive**, che significa in questo caso evitare danni, non perdere tempo e anni di vita

**Il diritto all'accesso**, con la possibilità di avere i migliori trattamenti possibili, a prescindere da zone di appartenenza, cultura, nazionalità e reddito

**Il diritto all'informazione**, per avere in modo attendibile la possibilità di essere consapevoli ed evitare errori

**Il diritto alla libera scelta**, che recita: ogni individuo ha il diritto di scegliere liberamente tra differenti procedure ed erogatori di trattamenti sanitari sulla base di informazioni adeguate.

**Il diritto al rispetto del tempo dei pazienti**, che nel nostro caso significa evitare di perdere tempo e subire lungaggini e incertezze nei trattamenti.

*Il diritto agli standard di qualità*, vale a dire ogni individuo ha il diritto di accedere a servizi sanitari di alta qualità, sulla base della definizione e del rispetto di standard ben precisi.

**Il diritto all'innovazione**, diritto sacrosanto, collegato al precedente, per chi si deve curare un fibroma, infatti ogni individuo ha il diritto di accedere a procedure innovative, incluse quelle diagnostiche, in linea con gli standard internazionali e indipendentemente da considerazioni economiche o finanziarie.

**Il diritto a evitare le sofferenze e il dolore non necessari**, che nel caso dei fibromi sono un fenomeno molto segnalato dalle donne con il rischio di una gestione casuale, invece di entrare in un piano specifico di controllo del dolore pelvico.

**Il diritto a un trattamento personalizzato** perché i programmi diagnostici e terapeutici siano il più possibile adatti alle sue esigenze personali.

Un pacchetto di diritti che potrebbe diventare un'ottima guida per migliorare la condizione delle donne affette da fibroma uterino e renderle protagoniste della loro guarigione.

# Analisi di evidenza economica sui trattamenti del fibroma uterino

Marino Nonis  
Presidente CIDICS

## INTRODUZIONE / EXECUTIVE SUMMARY

Scopo del presente documento (anche a seguito della riunione del 8 luglio 2019 del Board appositamente costituito) è di fornire un parere ai fini di una valutazione di impatto della terapia farmacologica per il trattamento del Leiomioma Uterino. Le considerazioni qui descritte prendono spunto essenzialmente dall'analisi dei ricoveri ospedalieri riconducibili ai DRG 358, 359 & 369 della MDC 13 (con Diagnosi Principale, DP, medesima), registrati nella base di dati del Ministero della Salute (Archivio SDO), relativa all'anno 2016, con alcune proposte di azione conseguenti.

Come è noto, a livello di SDO, i codici utilizzabili in DP per la condizione di *Leiomioma Uterino*, sono tutti riconducibili alla **categoria 218, descritta come segue nel manuale ICD-9-CM:**

**218 Leiomioma uterino** (incl: fibroide, uterino sanguinante, ibromioma uterino, mioma uterino)

**218.0 Leiomioma sottomucoso dell'utero**

**218.1 Leiomioma intramurale dell'utero/Leiomioma interstiziale dell'utero**

**218.2 Leiomioma sottosieroso dell'utero/Leiomioma subperitoneale dell'utero**

**218.9 Leiomioma dell'utero, non specificato**

A fronte di queste diagnosi, il trattamento nel *setting assistenziale di Ricovero Ordinario per acuti*, consiste solitamente in un intervento chirurgico di resezione a livello dell'utero, che porta, come di seguito verrà meglio illustrato ad uno dei due DRG chirurgici, afferente alla MDC 13, così definiti:

**DRG 358: interventi chirurgici su utero e annessi non per neoplasia maligna, con CC**, ovvero

**DRG 359: interventi chirurgici su utero e annessi non per neoplasia maligna, senza CC;**

qualora invece, non vengano effettuate procedure chirurgiche, l'episodio di ricovero risulterà classificato come:

**DRG 369: disturbi mestruali e altri disturbi dell'apparato riproduttivo femminile.**

Si anticipa che quest'ultimo DRG è tra quelli definiti "ad alto rischio di inappropriatazza" nella lista di cui all'allegato 6 del DPCM 2017, sui nuovi LEA.

Ciò premesso, la relazione è articolata come segue:

**LA PRIMA PARTE, SDO E DRG PER IL TRATTAMENTO DEL LEIOMIOMA UTERINO** offre alcuni spunti per la descrizione del sistema di remunerazione dei ricoveri, sia in regime di degenza ordinaria che a ciclo diurno (introdotto in Italia dal 1995), attraverso la compilazione della SDO, scheda di dimissione ospedaliera ed il sistema dei *Diagnosis Related Groups (DRG)* di derivazione statunitense. Attualmente (dal primo gennaio 2009), vige la traduzione italiana del sistema CMS nella sua versione 24 (in uso per il sistema Medicare in USA nel 2007). Oltre ad un'introduzione generale al complesso sistema di classificazione, si delineano gli aspetti particolari della MDC 13 e gli specifici codici di diagnosi (categoria 218) e di procedura che portano ai DRG target e cioè i già citati 358, 359 (chirurgici) e 369 (medico).

**LA SECONDA PARTE, DRG 358 & 359 (+ DRG 369) E SELEZIONE DEI CASI CON DP=218 NEL RAPPORTO SDO 2016**, attraverso la presentazione di alcune tabelle, mostra la rilevanza della casistica afferente a questi DRG, nonché quelli con DP=218 nell'archivio SDO nazionale del Ministero della Salute, relativo all'anno solare 2016. Si è preferito utilizzare questa base di dati (e non quella del 2017 o quella appena pubblicata relativa al 2018) per diversi motivi:

il 2016 è la base di dati SDO attualmente maggiormente consolidata e a quell'anno fanno riferimento gli ultimi studi presi in esame;

il 2016 rappresenta l'ultimo anno in cui si è utilizzato il vecchio tracciato SDO, prima dell'introduzione, con il DM 261/16 del nuovo tracciato, che ha comportato diversi problemi di "allineamento" dei dati che confluiscono annualmente dalle regioni al Ministero;

i trend a grandi numeri, sono abbastanza stabili e non si registrano di solito significative variazioni, soprattutto se non vengono introdotte nuove tecnologie (p.e. DM, dispositivi medici impiantabili) o nuove metodiche, magari non registrate nella versione in uso dell'ICD-9-CM.

In ogni caso, come significativamente riporta il titolo della relazione del dr. G. Jorizzo (si veda *XXXIV Convegno di medicina della riproduzione – "Caleidoscopio donna, tra fisiologia e patologia"*, Relazione su *"L'epidemia di isterectomie in Italia: Appropriatazza e Linee di guida"*, Abano Terme 28 febbraio 2019), si assiste ad una vera e propria *"Epidemia di Isterectomie in Italia"* e l'uso appropriato di terapie farmacologiche, quali quelle con *Ulipristal Acetato*, previsto da Linee Guida basate sull'evidenza e condivise, potrebbe rappresentare una valida alternativa all'intervento chirurgico (soprattutto in donne in età fertile).

**LA TERZA PARTE: CORRETTA DEFINIZIONE (& REMUNERAZIONE) DEL SETTING ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTE DA LEIOMIOMA UTERINO CON ULIPRISTAL ACETATO**, costituisce un primo abbozzo di una proposta operativa, che parte dalle seguenti considerazioni:

inadeguatezza della SDO e dell'ICD-9-CM (procedure), per la corretta descrizione e tracciamento della terapia con *Ulipristal Acetato*;

possibile confusione con altri ricoveri afferenti al *DRG 369* (che come detto è uno dei DRG ad alto rischio di inappropriatezza);

possibilità di includere quanto meno la valutazione per l'accesso al trattamento con *Ulipristal Acetato* nel novero dei trattamenti ospedalieri e delle prestazioni LEA riconosciute, attraverso la costruzione di un apposito "pacchetto di prestazioni ambulatoriali" che comprenda gli accertamenti necessari (escludendo il costo del farmaco, che rimane di ambito territoriale).

---

## **PARTE PRIMA: SDO E DRG PER IL TRATTAMENTO DEL LEIOMIOMA UTERINO**

### **1.1 SDO E DRG IN ITALIA CON L'INTRODUZIONE DELLA VERSIONE CMS-DRG 24 (DAL 1.1.2009)**

Come noto, in Italia per la classificazione e remunerazione dei ricoveri, sia in regime di degenza ordinaria che a ciclo diurno, si utilizza il sistema dei *Diagnosis Related Groups (DRG)* di derivazione statunitense. Attualmente (dal primo gennaio 2009) è in uso la traduzione italiana del sistema CMS nella sua versione 24 (in uso per il sistema Medicare nell'anno fiscale 2007). Il DRG non è altro che una sintesi della SDO (scheda di dimissione ospedaliera), in cui attraverso la combinazione di codici di diagnosi (distinti tra Diagnosi Principale, e Diagnosi Secondarie) e codici di procedura, nel caso di DRG "chirurgici", tutti codificati con la versione italiana della "*Classificazione delle Malattie, dei traumi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Versione italiana della ICD-9-CM, International Classification of Diseases - 9th revision - Clinical Modification 2007*", pubblicato in Italia dal Ministero della Salute - IPZS nel 2008.

Il sistema di classificazione dei ricoveri per DRG nasce (ed è stato un vincolo di sistema, attentamente considerato dal gruppo di Fetter della Yale University) dalle statistiche ospedaliere routinariamente raccolte e derivate dalla cartella clinica, attraverso la *Uniform Hospital Discharge Data Set (UHDDS)*, equivalente alla nostra Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO). Questa classificazione sistematizza, attraverso diversi processi di traduzione e sintesi, l'attività clinica, riducendone le dimensioni, sino ad arrivare ad una rappresentazione "appiattita" certo, ma funzionale agli scopi che ci si erano proposti: dal ricovero ospedaliero alla cartella clinica, dalla cartella clinica alla SDO, dalla SDO al DRG. Il numero finale che connota quest'ultimo non è (ne potrebbe essere) la fotografia dell'episodio di ricovero, quasi che milioni di vissuti potessero essere ridotti a un numero compreso tra 1 e 576 (ma con 538 gruppi validi nella versione CMS 24)

Il "passaggio" più delicato di questo percorso è la corretta codifica di ciò che viene riportato in cartella clinica e riassunto nella scheda di dimissione, che determinerà attraverso un software - il DRG Grouper - il DRG. Ricordo che la codifica della SDO attualmente in Italia avviene secondo il sistema ICD-9-CM versione USA 2007 (tradotto in Italia dal Ministero della Salute e pubblicato dall'IPZS nel 2008, vedi sopra). Le informazioni necessarie per l'attribuzione del DRG costituiscono un set molto più ridotto rispetto al minimum data set della SDO, con soli 7 items che sono, in dettaglio:

- sesso
- età in anni compiuti, deducibile dalla data di nascita
- modalità di dimissione
- codice valido ICD-9-CM di Diagnosi Principale alla dimissione (DP)
- fino a 5 codici validi ICD-9-CM di altre diagnosi (Diagnosi Secondarie, DS)
- codice valido ICD-9-CM di intervento chirurgico/procedura principale (IC) o parto
- fino a 5 codici validi ICD-9-CM di altri interventi e/o procedure.

Il bisogno informativo per l'attribuzione al DRG è, dunque, inferiore a quello richiesto per la compilazione della SDO nel suo complesso e costituisce, probabilmente, una delle ragioni più rilevanti della diffusione di questo sistema di classificazione dei ricoveri negli USA e nel nostro continente.

Il *DRG-Grouper* o, più semplicemente, *grouper*, è il software di proprietà della 3M, che assegna i casi ai singoli DRG, utilizzando i dati anzidetti presenti sulla SDO. Oltre all'algoritmo per la determinazione dei DRG, questo programma fornisce anche informazioni statistiche sulla durata di degenza, sul valore soglia o *trim point* del DRG (ovvero del valore al di sopra o al di sotto del quale i casi sono ritenuti "anomali per durata della degenza") e sul numero degli *outlier* (cioè di quegli episodi di ricovero considerati "anomali per durata della degenza", ove quest'ultima si discosti, in maniera statisticamente significativa, dalla media dell'insieme degli altri pazienti attribuiti allo stesso DRG). Infine, in alcune versioni, vi sono compresi algoritmi per il calcolo dei costi e delle relative tariffe per DRG.

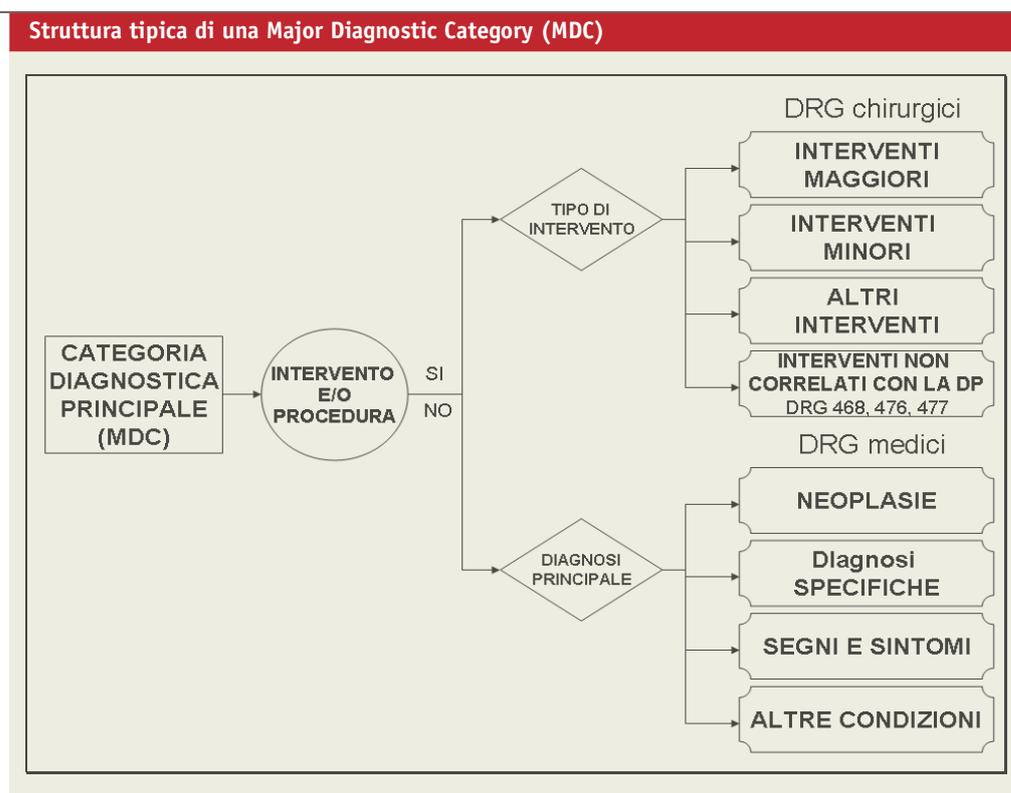
I requisiti del *grouper* sono un solo record per dimissione che deve contenere informazioni relative a:

- diagnosi principale
- diagnosi secondarie, se presenti
- interventi e procedure, se presenti
- età
- sesso
- stato alla dimissione.

#### **Le Major Diagnostic Category (MDC)**

La diagnosi principale (DP) di dimissione determina l'attribuzione ad una ed una sola categoria diagnostica principale o MDC (*Major Diagnostic Category*). La maggior parte delle MDC raggruppano le malattie ed i disturbi relativi ad un unico organo o apparato, seguendo la suddivisione in settori dell'ICD-9-CM riflettendo, in qualche modo, anche l'organizzazione dell'attività clinica in ospedale secondo la suddivisione delle diverse unità operative specialistiche. Alcune MDC, tuttavia, sono organizzate su base etiologica (ad esempio MDC 18, *malattie infettive e parassitarie*), mentre altre ancora interessano particolari categorie di pazienti (ad esempio MDC 15, *neonati nati sani e condizioni morbose del periodo perinatale*). Le MDC sono complessivamente 25 e mutualmente esclusive, in quanto, come detto, ogni codice di diagnosi della ICD-9-CM ha una relazione *univoca* con la propria MDC; per converso, ogni DRG appartiene ad una sola MDC e contiene solo casi la cui DP è di quella MDC.

Figura 1



Il codice ICD-9-CM di diagnosi principale (DP) determina l'ambito della MDC e a questo punto l'algoritmo di assegnazione, verificherà se esistono codici di intervento chirurgico e/o di procedura (figura 1, parte superiore): in caso positivo, sarà il tipo di intervento a determinare l'attribuzione al DRG chirurgico finale, secondo una ripartizione generale che prevede:

- *interventi maggiori*
- *interventi minori*
- *altri interventi*
- *intervento non correlato con la DP (ovvero i DRG atipici 468, 476 e 477).*

I **DRG chirurgici** si distinguono, quindi, da quelli medici per la presenza di codici che attestano l'effettuazione di un intervento chirurgico o di procedura diagnostico e/o terapeutica particolare: in altri termini, l'assegnazione al DRG chirurgico finale avviene proprio in base al codice di procedura riportato sulla SDO.

Quando sulla SDO non sia presente, invece, un codice di intervento/procedura in grado di assegnare l'episodio di ricovero alla partizione chirurgica della MDC, si passerà alla parte inferiore della figura 1 e quindi ai **DRG medici**, determinati *in primis* dal codice di DP.

### **DRG omologhi ovvero “con CC” o “senza CC” (Complicazioni e/o Comorbidità, CC)**

Un gruppo consistente di DRG, sia nella precedente versione 19.0 sia nell'attuale 24.0, sono detti “omologhi” e sono caratterizzati dalla dizione “con CC” o “senza CC” (dove l'acronimo “CC” sta ad indicare “Complicazioni e/o Comorbidità”). Si tratta di casi in cui è presente una diagnosi diversa dalla principale (DS), che appartiene a quell'insieme di codici per condizioni cliniche, insorte rispettivamente durante il ricovero (Complicazioni) o in precedenza (Comorbidità) che, in modo statisticamente significativo, prolungano la durata della degenza di almeno un giorno, nel 75% dei casi. Ad esempio, in alcuni casi, una condizione di insufficienza renale può complicare il decorso di un ricovero, ovvero essere pre-esistente e quindi concomitante alla patologia principale trattata durante il decorso ospedaliero. Informaticamente, la descrizione di queste situazioni, piuttosto frequenti nell'ambito dell'assistenza ospedaliera per acuti, è stata affrontata predisponendo uno specifico elenco che raccoglie circa 4.000 codici di diagnosi dell'ICD-9-CM che, a seconda della DP, possono complicare i DRG omologhi complicabili.

## **1.2 LA COMPILAZIONE DELLE SDO PER PERVENIRE AI DRG 358, 359 & 369**

Partendo dai volumi editi dall'IPZS-Libreria dello Stato, di cui il sottoscritto è autore (insieme al collega Enrico Rosati), e cioè:

- **Guida ai DRG, edizione 2009. Manuale pratico per il corretto utilizzo della versione 24.0 del sistema CMS-DRG e della corrispondente ICD-9-CM (USA, FY 2007), ISBN 978-88-240-2886-8;** nonché
- **Guida alla classificazione degli interventi chirurgici, edizione 2013. Manuale pratico per la corretta codifica degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostico-terapeutiche secondo la ICD-9-CM 2007 (versione 24.0 del sistema CMS-DRG), ISBN 978-88-240-2992-6**

vengono illustrate le caratteristiche delle schede di dimissione ospedaliera (SDO), da cui consegue l'assegnazione dei casi di specie ai DRG chirurgici 358 e 359 (nel caso di effettuazione di intervento), ovvero al DRG medico 369.

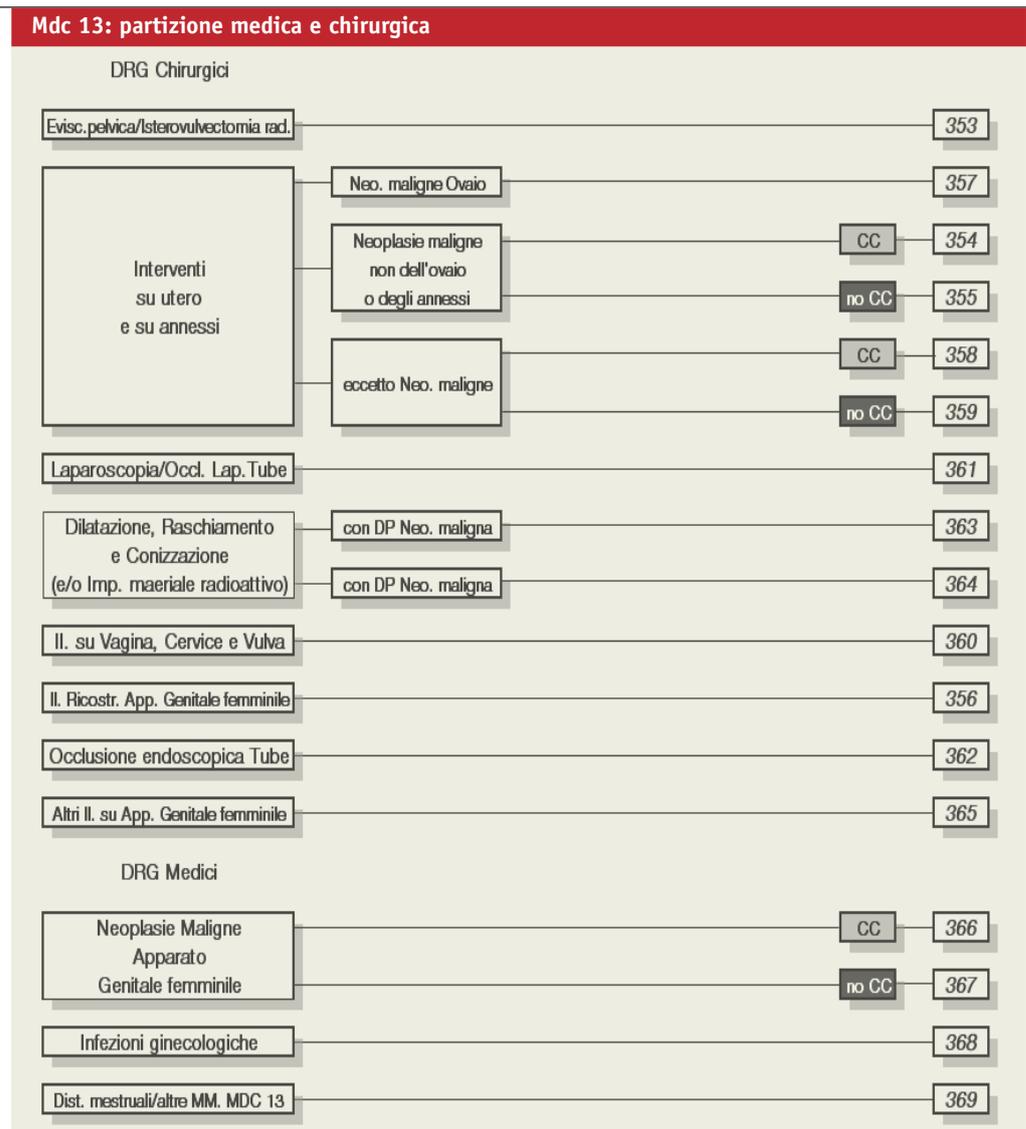
Alla MDC 13, malattie e disturbi dell'apparato riproduttivo femminile, sono assegnate le SDO con DP di malattie e disturbi ginecologici (escluse le patologie e casi di ricovero ostetrici, assegnati alla MDC 14).

Si tratta complessivamente di 17 DRG:

- 13 DRG chirurgici (numero 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364 e 365)
- 4 DRG medici (numero 366, 367, 368 e 369)

Di seguito, lo schema di PARTIZIONE MEDICA E CHIRURGICA della MDC 13.

Schema 1



La coppia di DRG omologhi DRG 358, *interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne, con CC* e DRG 359, *interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne, senza CC* si ottengono in presenza di una qualsiasi DP della MDC, ad esclusione di quelle relative alle neoplasie maligne dell'ovaio e/o degli annessi, associata ad almeno uno degli interventi, analogamente ai DRG 354-355 e 357, riassunti in tabella.

In presenza di diagnosi DP 218: *leiomioma/fibroma uterino* e di uno degli interventi di seguito indicati in tabella, i casi vengono dunque assegnati al DRG 358 (con CC), ovvero al 359 (senza CC).

Tabella 2

**CODICI DI INTERVENTO SULL'UTERO E SUGLI ANNESSI INCLUSI  
NEGLI ALGORITMI DEI DRG 354, 355, 357, 358 E 359**

65._	interventi sull'ovaio
66.0_	salpingotomia e salpingotomia
66.1_	procedure diagnostiche sulle tube
66.4	salpingectomia totale monolaterale
66.5_	salpingectomia totale bilaterale
66.61	asportazione o demolizione di lesione delle tube
66.62	salpingectomia con rimozione di gravidanza tubarica
66.69	altra salpingectomia parziale
66.7_	riparazione delle tube
66.92	demolizione od occlusione monolaterale della tuba
66.93	impianto o sostituzione di protesi della tuba
66.94	rimozione di protesi della tuba
66.96	dilatazione delle tube
66.97	innesto delle fimbrie nella parete uterina
66.99	altri interventi sulle tube
68.0	Isterotomia
68.13	biopsia a cielo aperto dell'utero
68.14	biopsia a cielo aperto dei legamenti uterini
68.19	altre procedure diagnostiche sull'utero e strutture di sostegno
68.23	ablazione endometriale
68.29	altra esportazione o demolizione di lesione dell'utero
68.31	isterectomia cervicale laparoscopica (codice di nuova introduzione, ndr)
68.39	altra e non specificata isterectomia sopracervicale addominale subtotale (codice di nuova introduzione, ndr)
68.41	isterectomia addominale totale laparoscopica (codice di nuova introduzione, ndr)
68.49	altra e non specificata isterectomia addominale totale (codice di nuova introduzione, ndr)
68.51	isterectomia vaginale assistita laparoscopicamente (LAVH)
68.59	altra e non specificata isterectomia vaginale (codice revisionato, ndr)
68.9	altra e non specificata isterectomia
69.19	altra asportazione o demolizione dell'utero e delle strutture di sostegno
69.3	denervazione uterina paracervicale
69.4_	riparazione dell'utero

I DRG medici della MDC 13 sono 4, e precisamente la coppia di DRG omologhi DRG 366, neoplasie maligne dell'apparato riproduttivo femminile, con CC e DRG 367, neoplasie maligne dell'apparato riproduttivo femminile, senza CC che raccoglie i casi oncologici della MDC, comprese le forme di carcinoma in situ e quelle a comportamento incerto; nonché il DRG 368, infezioni dell'apparato riproduttivo femminile determinato da 69 codici di diagnosi di cui 48 appartenenti alle categorie (001-139) del Capitolo I, malattie infettive e parassitarie dell'ICD-9-CM; ed, infine, il DRG 369, disturbi mestruali e altri disturbi dell'apparato riproduttivo femminile, che comprende una miscellanea costituita da oltre 200 codici di diagnosi che vanno dai disturbi mestruali (compresa la dismenorrea psicogena) e della menopausa, alle neoplasie benigne, all'endometriosi, al prolasso uterino o alla malposizione dell'utero, all'infertilità, alle malformazioni congenite e traumatismi dell'utero, etc. .

**In presenza di diagnosi DP 218: leiomioma/fibroma uterino senza indicazione di interventi e/o procedure diagnostico-terapeutiche riconosciute dal sistema (come l'eventuale somministrazione di farmaci), il caso viene assegnato al DRG 369, disturbi mestruali e altri disturbi dell'apparato riproduttivo femminile.**

**Tenuto presente che quest'ultimo DRG 369 è inserito nell'allegato 6 con i DRG ad alto rischio di inappropriatazza e soprattutto che la SDO non consente attualmente di differenziare tra DRG 369 con e senza trattamento farmacologico, occorre ripensare il setting assistenziale e la definizione della prestazione ospedaliera. Il tema sarà meglio definito nella TERZA parte di questo documento, mentre di seguito (SECONDA PARTE), si presentano alcuni dati relativi ai DRG 358, 359 & 369 (e selezione dei casi con DP=218), nell'archivio SDO ministeriale relativo all'anno 2016.**

## PARTE SECONDA DRG 358 & 359 (+ DRG 369) NEL RAPPORTO SDO 2016

Attraverso la presentazione di alcune tabelle, si evidenzia la rilevanza della casistica afferente a questi DRG, nell'archivio SDO nazionale del Ministero della Salute, relativo all'anno solare 2016. Si è preferito utilizzare questa base di dati (e non quella del 2017 o quella di auspicabile prossima pubblicazione del 2018) per i motivi accennati in introduzione; si ribadisce peraltro che i trend, sono abbastanza stabili e non si registrano di solito significative variazioni.

**Per ogni tipologia di tabella è presente la versione A con i 3 (o 2 DRG), mentre la versione B, rappresenta la selezione dei soli casi con DP=218.**

TABELLA 2.1A

### DRG 358, 359 & 369, ITALIA 2016. DISTRIBUZIONE PER REGIONE

	358		359		TOTALE DRG	DRG-CH	%		DRGC		369	
	REG_RIC		REG_RIC		REG_RIC		REG_RIC		REG_RIC		REG_RIC	
	ord	dh	ord	dh	ord	dh	ord	dh	ord	dh	ord	dh
10	PIEMONTE	372	13	6.146	3.975	6.518	3.988	92	89	590	487	
20	VALLE D'AOSTA	5	0	172	453	177	453	69	89	81	54	
30	LOMBARDIA	765	19	18.616	21.708	19.381	21.727	91	98	1.892	517	
41	P.A. BOLZANO	81	2	867	256	948	258	93	78	72	72	
42	P.A. TRENTO	41	4	663	1.322	704	1.326	91	97	72	38	
50	VENETO	403	10	9.028	7.004	9.431	7.014	92	95	872	390	
60	FRIULI V.G.	98	0	2.141	1.410	2.239	1.410	90	85	261	254	
70	LIGURIA	89	3	1.717	1.838	1.806	1.841	82	78	401	512	
80	EMILIA R	498	17	7.696	9.668	8.194	9.685	89	93	1.052	743	
90	TOSCANA	375	23	5.028	5.085	5.403	5.108	89	88	659	675	
100	UMBRIA	84	5	1.648	1.199	1.732	1.204	84	88	326	172	
110	MARCHE	96	3	2.592	1.804	2.688	1.807	84	89	500	221	
120	LAZIO	437	25	10.186	9.514	10.623	9.539	74	90	3.704	1.048	
130	ABRUZZO	88	9	2.158	2.531	2.246	2.540	86	85	371	447	
140	MOLISE	46	7	384	369	430	376	83	92	87	32	
150	CAMPANIA	367	20	10.305	5.284	10.672	5.304	81	73	2.474	2.003	
160	PUGLIA	427	6	7.281	1.612	7.708	1.618	81	86	1.832	262	
170	BASILICATA	36	7	478	719	514	726	82	83	115	146	
180	CALABRIA	128	5	1.987	1.208	2.115	1.213	79	76	551	374	
190	SICILIA	585	32	6.990	6.855	7.575	6.887	88	93	1.012	522	
200	SARDEGNA	120	15	2.526	2.768	2.646	2.783	78	74	732	962	
	TOTALI	5.141	225	98.609	86.582	103.750	86.807	85	90	17.656	9.931	

Nell'insieme dei DRG 358, 359 & 369, la **tabella 2.1A** mostra l'assoluta rilevanza della casistica. Si tratta di 218.144 casi complessivi (RO+DH), di cui 121.406 (55,7%) di RO. Tra gli oltre 121mila casi di RO, la quota dei due DRG chirurgici costituisce oltre l'85% con 103.750 casi. Per quanto riguarda i ricoveri a ciclo diurno, 96.738, i casi chirurgici coprono quasi il 90% dei casi con 86.738 episodi di ricovero; si noti poi che in caso di DH (medico), è difficile distinguere tra accessi e ricoveri costituiti da cicli di accessi).

TABELLA 2.1B

## DRG 358, 359 &amp; 369 CON DP=218, ITALIA 2016. DISTRIBUZIONE PER REGIONE

		358		359		TOTAL E DRG	DRG- CH	% DRGC		% DRGC		369	
		REG_RIC		REG_RIC		REG_RIC		REG_RIC		REG_RIC		REG_RIC	
		ord	dh	ord	dh	ord	dh	ord	dh	ord	dh	ord	dh
10	PIEMONTE	164	1	165	1.942	419	2.361	2.106	420	97	95	75	23
20	VALLE D'AOSTA	2	0	2	56	3	59	58	3	89	75	7	1
30	LOMBARDIA	272	1	273	5.845	1.147	6.992	6.117	1.148	98	98	135	24
41	P.A. BOLZANO	27	0	27	255	58	313	282	58	98	97	6	2
42	P.A. TRENTO	9	0	9	208	78	286	217	78	96	100	8	
50	VENETO	152	1	153	2.770	759	3.529	2.922	760	98	96	46	29
60	FRIULI V.G.	40	0	40	576	179	755	616	179	96	95	25	9
70	LIGURIA	41	1	42	479	126	605	520	127	92	81	45	30
80	EMILIA R	216	1	217	2.287	756	3.043	2.503	757	97	94	79	46
90	TOSCANA	154	3	157	1.568	693	2.261	1.722	696	97	96	51	27
100	UMBRIA	42	3	45	675	123	798	717	126	94	93	42	10
110	MARCHE	33	0	33	757	157	914	790	157	96	92	36	13
120	LAZIO	175	4	179	3.477	955	4.432	3.652	959	95	97	183	27
130	ABRUZZO	40	1	41	850	247	1.097	890	248	96	87	38	38
140	MOLISE	17	0	17	129	45	174	146	45	95	98	7	1
150	CAMPANIA	147	0	147	3.638	505	4.143	3.785	505	96	86	175	83
160	PUGLIA	208	2	210	2.774	164	2.938	2.982	166	94	86	181	26
170	BASILICATA	8	2	10	152	45	197	160	47	95	89	8	6
180	CALABRIA	68	2	70	804	80	884	872	82	94	68	54	38
190	SICILIA	248	6	254	2.843	610	3.453	3.091	616	97	95	93	32
200	SARDEGNA	40	2	42	870	183	1.053	910	185	94	83	58	38
	TOTALI	2.103	30	2.133	32.955	7.332	40.287	35.058	7.362	96	94	1.352	503

La **tabella 2.1B** presenta l'estrazione di casi con DP=218. Quale premessa generale, va detto che la modalità di selezione (attraverso il solo uso dell'item: DP), probabilmente sottostima l'entità dei ricoveri *Leiomioma* correlati. Infatti, codici della categoria 218 potrebbero essere presenti in Diagnosi Secondaria (DS) o, addirittura, si potrebbe presumere che se sia stato posto il sintomo o la manifestazione come DP (p.e. sanguinamento), potrebbe non essere stata segnalata la diagnosi di *Leiomioma* (infatti il DRG sarebbe comunque lo stesso, 369).

In ogni caso, atteso che dovremmo considerare questa stima quale limite minimo della prevalenza di casi con diagnosi di *Leiomioma* tra i tre DRG, registriamo complessivamente 44.275 casi, pari ad oltre il 20% del totale. Si noti però che la proporzione varia significativamente nei 3 DRG e nei diversi setting assistenziali.

Infatti, dei 44.725 casi complessivi, RO+DH, i casi riferibili alla modalità RO sono 36.410

(oltre l'82% del totale, mentre erano il 55,7% in tabella 2.1A). Tra i 36.410 casi in RO, la quota dei due DRG chirurgici costituisce oltre il 96%, con 35.058 casi (erano l'89,7% in tabella 2.1A).

Infine, l'ultima riga della tabella 2.1B evidenzia le differenze percentuali per alcuni campi con la corrispondente tabella 2.1A. Rispetto alla percentuale generale dei casi estratti (intorno al 20%), significativo mi sembra il caso dei RO, in cui le percentuali "differenziali" sono di oltre il 40% per il DRG 358 (ovvero casi con CC), del 33,4% per il DRG 359 e solo del 7,7% per il DRG medico 369.

**Alla luce delle sommarie considerazioni suesposte, risulta con una certa evidenza che la casistica estratta, relativa alla DP=218 rappresenti la porzione principale dei casi a maggior impegno o intensità di cure (quantomeno a livello dei due DRG chirurgici, 358 & 359, considerati).**

TABELLA 2.2A

DRG 358, 359 & 369, ITALIA 2016. DISTRIBUZIONE PER CLASSE DI ETÀ										
DRG 24	classe_eta									Totale
	0-18	19-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	>55	
358	117	214	241	381	518	904	1.216	666	1.109	5.366
	2,18%	3,99%	4,49%	7,10%	9,65%	16,85%	22,66%	12,41%	20,67%	100,00%
359	1.310	3.243	7.111	15.750	25.247	32.585	30.404	22.844	46.697	185.191
	0,71%	1,75%	3,84%	8,50%	13,63%	17,60%	16,42%	12,34%	25,22%	100,00%
369	2.493	2.153	2.285	2.917	3.472	3.979	3.326	2.310	4.652	27.587
	9,04%	7,80%	8,28%	10,57%	12,59%	14,42%	12,06%	8,37%	16,86%	100,00%
Totale	3.920	5.610	9.637	19.048	29.237	37.468	34.946	25.820	52.458	218.144
	1,80%	2,57%	4,42%	8,73%	13,40%	17,18%	16,02%	11,84%	24,05%	100

TABELLA 2.2B

DP=218 NEI DRG 358, 359 & 369, ITALIA 2016. DISTRIBUZIONE PER CLASSE DI ETÀ										
DRG 24	classe_eta									Totale
	0-18	19-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	>55	
358	0	4	33	131	236	518	722	362	127	2.133
	0,00%	0,19%	1,55%	6,14%	11,06%	24,29%	33,85%	16,97%	5,95%	100,00%
359	10	179	1.003	2.848	5.252	9.603	11.571	6.472	3.349	40.287
	0,02%	0,44%	2,49%	7,07%	13,04%	23,84%	28,72%	16,06%	8,31%	100,00%
369	3	19	57	135	230	446	489	295	181	1.855
	9,04%	7,80%	8,28%	10,57%	12,59%	14,42%	12,06%	8,37%	16,86%	100,00%
Totale	13	202	1.093	3.114	5.718	10.567	12.782	7.129	3.657	44.275
	0,03%	0,46%	2,47%	7,03%	12,91%	23,87%	28,87%	16,10%	8,26%	100,00%

Le **tabelle 2.2A e 2.2B** presentano la distribuzione dei tre DRG per classi di età. È importante per la valutazione dell'impatto delle miomectomie in età fertile. Si noti soprattutto l'ultima riga della tabella 2.2B che presenta le differenze riscontrate in termini percentuali, ove, a partire dalla classe di età 35-39 (sostanziale parità) si riscontra una differenza significativamente positiva nelle tre classi di età successive, mentre la classe di età > 55, presenta una differenza significativamente negativa.

**Quale commento generale, si rileva che** la differenza diviene significativa alla fine dell'età fertile e si negativizza sostanzialmente oltre i 55 anni.

TABELLA 2.3A

## DRG 358 &amp; 359, ITALIA 2016. FREQUENZA CODICI ICD-9-CM DI INTERVENTO

CODICE & DESCRIZIONE INTERVENTO PRINCIPALE	Frequenza ASSOLUTA	Perc. %	Perc. % cumulativa
6829-Altra asportazione o demolizione di lesione dell'utero	66.795	30,62	30,62%
6591-Aspirazione dell'ovaio	19.522	8,95	39,57%
6812-Isteroscopia	18.140	8,32	47,88%
6859-Altra e non specificata isterectomia vaginale	12.094	5,54	53,43%
6849-Altra e non specificata isterectomia addominale totale	11.660	5,35	58,77%
5421-Laparoscopia	7.580	3,47	62,25%
6525-Altra asportazione laparoscopica locale o distruzione dell'ovaio	6.387	2,93	65,18%
6841-Isterectomia addominale totale laparoscopica	6.279	2,88	68,05%
6563-Rimozione laparoscopica di entrambe le ovaie e delle tube nello stesso intervento	4.836	2,22	70,27%
6561-Altra rimozione di entrambe le ovaie e delle tube nello stesso intervento	4.098	1,88	72,15%
8879-Altra diagnostica a ultrasuoni	4.010	1,84	73,99%
6823-Ablazione dell'endometrio	3.801	1,74	75,73%
9929-Iniezione o infusione di altre sostanze terapeutiche o profilattiche	2.721	1,25	76,98%
6541-Salpingo-ovariectomia laparoscopica monolaterale	2.692	1,23	78,21%
6839-Altra e non specificata isterectomia sopracervicale addominale subtotale	2.538	1,16	79,38%
6599-Altri interventi sull'ovaio (Asportazione di cisti ovarica con ricostruzione della gonade) (Asportazione di cisti infralegamentarie) (Asportazione di cisti del paraovario)	2.449	1,12	80,50%
6651-Rimozione di entrambe le tube nello stesso intervento	2.352	1,08	81,58%
6919-Altra asportazione o demolizione dell'utero e delle strutture di sostegno	1.893	0,87	82,44%
6992-Inseminazione artificiale	1.850	0,85	83,29%
6529-Altra asportazione o demolizione locale dell'ovaio	1.698	0,78	84,07%
6549-Altra salpingo-ovariectomia monolaterale	1.281	0,59	84,66%
6831-Isterectomia sopracervicale laparoscopica	1.189	0,55	85,20%
6511-Biopsia aspirativa dell'ovaio	1.090	0,5	85,70%
6523-Marsupializzazione laparoscopica di cisti ovarica	991	0,45	86,16%
9059-Esame microscopico di campione di sangue - altri esami microscopici	907	0,42	86,57%
6851-Isterectomia vaginale assistita laparoscopicamente (LAVH)	862	0,4	86,97%
6819-Altre procedure diagnostiche sull'utero e strutture di sostegno	839	0,38	87,35%

La **tabella 2.3A** presenta la distribuzione dell'ITEM **INTERVENTO PRINCIPALE** nei tre DRG riguardo alle prime 27 tipologie in ordine di frequenza. Si noti che alcuni dei codici evidenziati (p.e. 8879 o 9929), non sono di per sé codici di rilevanza chirurgica. In ogni caso si può stimare che le miomectomie, per via vaginale o laparoscopica costituiscono il pattern più rilevante della casistica.

TABELLA 2.3B

## DRG 358 &amp; 359, ITALIA 2016. FREQUENZA CODICI ICD-9-CM DI INTERVENTO

CODICE & DESCRIZIONE INTERVENTO PRINCIPALE	Frequenza ASSOLUTA	Perc. %	Perc. % cumulativa
6829-Altra asportazione o demolizione di lesione dell'utero	18.555	43,74%	43,74%
6849-Altra e non specificata isterectomia addominale totale	7.944	18,73%	62,47%
6841-Isterectomia addominale totale laparoscopica	3.598	8,48%	70,95%
6839-Altra e non specificata isterectomia sopracervicale addominale subtotale	1.830	4,31%	75,26%
6812-Isteroscopia	1.686	3,97%	79,24%
5421-Laparoscopia	1.624	3,83%	83,07%
6561-Altra rimozione di entrambe le ovaie e delle tube nello stesso intervento	1.186	2,80%	85,86%
6651-Rimozione di entrambe le tube nello stesso intervento	890	2,10%	87,96%
6831-Isterectomia sopracervicale laparoscopica	649	1,53%	89,49%
6859-Altra e non specificata isterectomia vaginale	575	1,36%	90,85%
5419-Altra laparotomia	491	1,16%	92,00%
6919-Altra asportazione o demolizione dell'utero e delle strutture di sostegno	471	1,11%	93,11%
6563-Rimozione laparoscopica di entrambe le ovaie e delle tube nello stesso intervento	306	0,72%	93,84%
6851-Isterectomia vaginale assistita laparoscopicamente (LAVH)	257	0,61%	94,44%
689-Altra e non specificata isterectomia	246	0,58%	95,02%

L'estrazione effettuata in **tabella 2.3B** (limitata ai soli 2 DRG chirurgici) conferma la distribuzione dell'ITEM *INTERVENTO PRINCIPALE*: interventi di isterectomia parziale/asportazione di tessuto uterino o totale danno ragione di oltre il 75% dei casi (prime quattro righe).

TABELLA 2.4A

## DRG 358, 359 &amp; 369, ITALIA 2016. FREQUENZA PER IRC: PRIME 60 STRUTTURE

	ISTITUTI	FREQUENZA	PERCENTUALE	FREQUENZA CUMULATA	PERCENTUALE CUMULATA
1	120905 - POLICLINICO A. GEMELLI E C.I.C.	2.895	1,33	2.895	1,33
2	030943 - IST. CLIN. HUMANITAS - ROZZANO	2.881	1,32	5.776	2,65
3	030925 - FONDAZ.IRCCS CA' GRANDA - OSPEDALE MAGGI	2.503	1,15	8.279	3,8
4	080908 - AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOL	2.454	1,12	10.733	4,92
5	030935 - IRCCS S. RAFFAELE - MILANO	2.330	1,07	13.063	5,99
6	080903 - AZIENDA OSPEDALIERA DI REGGIO EMILIA	2.242	1,03	15.305	7,02
7	030107 - ISTITUTI CLINICI ZUCCHI SPA-MONZA	1.876	0,86	17.181	7,88
8	010909 - AO CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA D	1.789	0,82	18.970	8,7
9	030901 - OSPEDALE DI CIRCOLO E FONDAZIONE MACCHI	1.725	0,79	20.695	9,49
10	030148 - POLICLINICO SAN PIETRO - PONTE S. PIETR	1.695	0,78	22.390	10,26
11	200904 - AZIENDA OSPEDALIERA G.BROTZU	1.691	0,78	24.081	11,04
12	120115 - CASA DI CURA SANTA FAMIGLIA	1.620	0,74	25.701	11,78
13	090903 - AZ. OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA CAREGGI	1.498	0,69	27.199	12,47
14	120173 - EUROPEAN HOSPITAL	1.378	0,63	28.577	13,1
15	080021 - PRESIDIO OSPEDALIERO PROVINCIALE DI REGG	1.306	0,6	29.883	13,7
16	080206 - CASA DI CURA CITTA' DI PARMA	1.278	0,59	31.161	14,28
17	190921 - A.O. per l'Emergenza Cannizzaro	1.249	0,57	32.410	14,86
18	150909 - A.O.U. 'FEDERICO II' DI NAPOLI	1.225	0,56	33.635	15,42
19	150149 - CASA DI CURA VILLA DEI PLATANI	1.210	0,55	34.845	15,97
20	050901 - AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	1.180	0,54	36.025	16,51
21	110003 - PRESIDIO OSPEDALIERO UNICO AV3	1.166	0,53	37.191	17,05
22	080053 - PRESIDIO OSPEDALIERO UNICO - AZIENDA DI	1.161	0,53	38.352	17,58
23	050017 - OSPEDALE CLASSIFICATO SACRO CUORE - DON CALABRIA	1.138	0,52	39.490	18,1
24	030905 - OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII - BG	1.134	0,52	40.624	18,62
25	090901 - AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA	1.103	0,51	41.727	19,13
26	030147 - POLICLINICO SAN MARCO - OSIO SOTTO	1.094	0,5	42.821	19,63
27	050213 - STRUTTURE OSPEDALIERE ULSS 13 - MIRANO	1.091	0,5	43.912	20,13
28	050912 - AZ.OSP.UNIVERSITARIA INTEGRATA VERONA	1.070	0,49	44.982	20,62
29	070901 - IRCCS AOU S.MARTINO - IST	1.069	0,49	46.051	21,11
30	030907 - OSPEDALE C. POMA - MANTOVA	1.060	0,49	47.111	21,6
31	080904 - AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI MOD	1.035	0,47	48.146	22,07
32	120073 - OSPEDALE SAN CARLO DI NANCY	976	0,45	49.122	22,52
33	130032 - P.O. 'G. BERNABEO' ORTONA	972	0,45	50.094	22,96
34	010908 - OSPEDALE MAURIZIANO UMBERTO I - TORINO	953	0,44	51.047	23,4
35	050209 - OSPEDALE DI TREVISO	949	0,44	51.996	23,84
36	110905 - A.O.U.OSPEDALI RIUNITI - ANCONA	927	0,42	52.923	24,26
37	160905 - OSPEDALE CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	923	0,42	53.846	24,68
38	090632 - OSPEDALE FIORENTINO	918	0,42	54.764	25,1

Segue

TABELLA 2.4A

DRG 358, 359 & 369, ITALIA 2016. FREQUENZA PER IRC: PRIME 60 STRUTTURE					
39	050123 - CASA DI CURA ABANO TERME- POLISPEC E TER	914	0,42	55.678	25,52
40	120159 - CASA DI CURA NUOVA VILLA CLAUDIA	911	0,42	56.589	25,94
41	030924 - POLICLINICO S. MATTEO - PAVIA	904	0,41	57.493	26,36
42	160147 - C.B.H. PRESIDIO MATER DEI	894	0,41	58.387	26,77
43	050212 - OSPEDALE DELL'ULSS VENEZIANA	893	0,41	59.280	27,17
44	190923 - A.O.U. POLICLINICO - VITTORIO EMANUELE	874	0,4	60.154	27,58
45	110002 - PRESIDIO OSPEDALIERO UNICO AV2	852	0,39	61.006	27,97
46	050304 - OSPEDALE ALTO VICENTINO	848	0,39	61.854	28,35
47	130001 - OSPEDALE SAN SALVATORE	848	0,39	62.702	28,74
48	160907 - AO UNIV. CONS. POLICLINICO BARI	845	0,39	63.547	29,13
49	030913 - OSPEDALE CA' GRANDA-NIGUARDA - MILANO	828	0,38	64.375	29,51
50	030916 - OSPEDALE L. SACCO - MILANO	828	0,38	65.203	29,89
51	030097 - ISTITUTO CLINICO CITTA' STUDI - MILANO	823	0,38	66.026	30,27
52	042001 - OSPEDALE DI TRENTO	820	0,38	66.846	30,64
53	160910 - AO UNIV. 'OO RR FOGGIA'	814	0,37	67.660	31,02
54	030057 - OSPEDALE M. MELLONI - MILANO	813	0,37	68.473	31,39
55	120072 - OSPEDALE FATEBENEFRATELLI	801	0,37	69.274	31,76
56	180106 - IGRECO OSPEDALI RIUNITI SRL	789	0,36	70.063	32,12
57	080031 - PRESIDIO OSPEDALIERO PROVINCIALE NUOVO S	782	0,36	70.845	32,48
58	160078 - ENTE ECCL.OSP.GEN.REG.'MIULLI'	781	0,36	71.626	32,83
59	120915 - POLICL. UNIV. CAMPUS BIO MEDICO	780	0,36	72.406	33,19
60	010905 - AZIENDA OSPED. NOVARA E GALLIATE	778	0,36	73.184	33,55

TABELLA 2.4B

## DRG 358, 359 &amp; 369 (CON DP=218), ITALIA 2016. FREQUENZA PER IRC: PRIME 60 STRUTTURE

ISTITUTI	FREQUENZA	PERCENTUALE	FREQUENZA CUMULATA	PERCENTUALE CUMULATA
1 01090906 - OSP. OSTETR. GINECOLOG. SANT'ANNA	538	1,22	538	1,22
2 12090501 - POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI	515	1,16	1.053	2,38
3 08090800 - AZIENDA OSPEDALIERA - UNIVERSITARIA DI BOLOGNA	504	1,14	1.557	3,52
4 16014700 - C.B.H. PRESIDIO MATER DEI	446	1,01	2.003	4,52
5 15014900 - CASA DI CURA VILLA DEI PLATANI	394	0,89	2.397	5,41
6 08020600 - CASA DI CURA CITTA' DI PARMA	380	0,86	2.777	6,27
7 03090102 - OSPEDALE F. DEL PONTE - VARESE	376	0,85	3.153	7,12
8 03092500 - FONDAZ.IRCCS CA' GRANDA - OSPEDALE MAGGIORE	368	0,83	3.521	7,95
9 03093500 - IRCCS S. RAFFAELE - MILANO	354	0,80	3.875	8,75
10 09090300 - AZ. OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA CAREGGI	324	0,73	4.199	9,48
11 16090701 - CONSORZIALE POLICLINICO BARI	318	0,72	4.517	10,20
12 05001700 - OSPEDALE CLASSIFICATO SACRO CUORE - DON CALABRIA	297	0,67	4.814	10,87
13 15014500 - CASA DI CURA S.RITA	288	0,65	5.102	11,52
14 09090100 - AZIENDA OSPEDALIERA - UNIVERSITARIA PISANA	287	0,65	5.389	12,17
15 12011500 - CASA DI CURA SANTA FAMIGLIA	277	0,63	5.666	12,80
16 12015900 - CASA DI CURA NUOVA VILLA CLAUDIA	272	0,61	5.938	13,41
17 05090100 - AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	271	0,61	6.209	14,02
18 19092204 - NUOVO OSPEDALE GARIBALDI - NESIMA	270	0,61	6.479	14,63
19 03091300 - OSPEDALE CA' GRANDA-NIGUARDA - MILANO	259	0,58	6.738	15,22
20 19053300 - CASA DI CURA CANDELA SPA	249	0,56	6.987	15,78
21 12007200 - OSPEDALE FATEBENEFRAPELLI	231	0,52	7.218	16,30
22 19092100 - A.O. per l'Emergenza Cannizzaro	224	0,51	7.442	16,81
23 03090600 - PRESIDIO OSPEDALIERO SPEDALI CIVILI BRESCIA	222	0,50	7.664	17,31
24 08090302 - AZIENDA OSPEDALIERA DI REGGIO EMILIA-I	216	0,49	7.880	17,80
25 15090900 - A.O.U. 'FEDERICO II' DI NAPOLI	216	0,49	8.096	18,29
26 03029500 - FONDAZIONE POLIAMBULANZA - BRESCIA	215	0,49	8.311	18,77
27 12007300 - OSPEDALE SAN CARLO DI NANCY	213	0,48	8.524	19,25
28 11090503 - PRESIDIO OSPEDALIERO G.SALESI	212	0,48	8.736	19,73
29 16008700 - CASA DI CURA SANTA MARIA	210	0,47	8.946	20,21
30 13000100 - OSPEDALE SAN SALVATORE	205	0,46	9.151	20,67
31 16007800 - ENTE ECCLESIASTICO OSPEDALE GENERALE REGIONALE 'MIULLI'	205	0,46	9.356	21,13
32 03036700 - OSPEDALE S. GIUSEPPE - MILANO	203	0,46	9.559	21,59
33 12091500 - POLICL. UNIV. CAMPUS BIO MEDICO	202	0,46	9.761	22,05
34 03094300 - IST. CLIN. HUMANITAS - ROZZANO	197	0,44	9.958	22,49
35 16090500 - OSPEDALE CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	192	0,43	10.150	22,92
36 05012300 - CASA DI CURA ABANO TERME	189	0,43	10.339	23,35
37 13002200 - CASA DI CURA PIERANGELI	186	0,42	10.525	23,77

Segue

TABELLA 2.4B

DRG 358, 359 & 369 (CON DP=218), ITALIA 2016. FREQUENZA PER IRC: PRIME 60 STRUTTURE					
38	03092400 - POLICLINICO S. MATTEO - PAVIA	185	0,42	10.710	24,19
39	10090200 - AZIENDA OSPEDALIERA 'S. MARIA' - TERNI	182	0,41	10.892	24,60
40	05021204 - OSPEDALE DELL'ANGELO	179	0,40	11.071	25,01
41	03003000 - OSPEDALE VALDUCE	176	0,40	11.247	25,40
42	05002200 - CASA DI CURA PRIVATA PEDERZOLI	176	0,40	11.423	25,80
43	01061800 - CASA DI CURA E RIPOSO S. LUCA S.P.A.	173	0,39	11.596	26,19
44	03000400 - OSPEDALE DI CIRCOLO - BUSTO ARSIZIO	172	0,39	11.768	26,58
45	18010600 - IGRECO OSPEDALI RIUNITI SRL	168	0,38	11.936	26,96
46	08090400 - AZIENDA OSPEDALIERA-UNIVERSITARIA DI MODENA	167	0,38	12.103	27,34
47	07090100 - IRCCS AOU SAN MARTINO - IST	166	0,37	12.269	27,71
48	10080901 - OSPEDALE SAN GIOVANNI BATTISTA FOLIGNO	162	0,37	12.431	28,08
49	05030400 - OSPEDALE ALTO VICENTINO	160	0,36	12.591	28,44
50	19019900 - OSP. BUCCHERI LA FERLA FATEBENEFRATELLI	160	0,36	12.751	28,80
51	16008000 - OSPEDALE GENERALE PROV.CARD. G. PANICO	160	0,36	12.911	29,16
52	09064202 - OSPEDALE S. GIUSEPPE	159	0,36	13.070	29,52
53	12017100 - CASA DI CURA CITTA' DI ROMA	158	0,36	13.228	29,88
54	03090300 - OSPEDALE DI CIRCOLO A. MANZONI - LECCO	157	0,35	13.385	30,23
55	16017101 - STAB. OSP. V. FAZZI	156	0,35	13.541	30,58
56	15003200 - OSP. SACRO CUORE DI GESU' FATEBENEFRATELLI	154	0,35	13.695	30,93
57	16091000 - AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA 'OO RR di FOGGIA'	154	0,35	13.849	31,28
58	15009500 - CLINICA MEDITERRANEA S.p.A.	153	0,35	14.002	31,63
59	19092303 - PRESIDIO OSPEDALIERO S. BAMBINO	149	0,34	14.151	31,96
60	20090602 - Policlinico Monserato	148	0,33	14.299	32,30

Queste ultime 2 tabelle, 2.4A & 2.4B, mostrano i centri ospedalieri maggiormente rilevanti, rispettivamente per i 3 DRG considerati *in toto* (2.4A) e per estrazione della DP=218 (2.4B).

La declinazione sembra utile anche in considerazione della valutazione dei requisiti organizzativi (vedi, p.e., il PNE) quali la casistica ed il numero dei casi trattati, da tener presenti per la qualificazione dei centri.

### PARTE TERZA CORRETTA DEFINIZIONE (& REMUNERAZIONE) DEL SETTING ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTE DA LEIOMIOMA UTERINO.

Per quanto riguarda la remunerazione dei ricoveri di cui ai DRG 358, 359 & 369, come è noto la situazione varia da regione a regione. La tariffazione massima nazionale per questi DRG viene riportata nella tabella di seguito con i valori ex DM 18.10.2012.

TABELLA

## TARIFFAZIONE MASSIMA EX DM 18.10.2012

DRG	MDC	Tipo	Descrizione DRG (24ª rev.)	Ricoveri Ordinari durata di degenza > 1 giorno e entro soglia	Ricoveri Ordinari durata di degenza 0 - 1 giorno, Trasferiti o Deceduti	Ricoveri Ordinari con durata di degenza 0-1 giorno. Ricoveri Diurni	Giornate Oltre Valore Soglia
				(per episodio di ricovero)	(per giornata)	(per eps. di ric. DRG chir.co; per giornata / accesso: DRG medico)	(per giornata)
358	13	C	INTERVENTI SU UTERO E ANNESSI (ECCETTO NEOPLASIE MALIGNI), CON CC	4.317	1.293	1.436	223
359	13	C	INTERVENTI SU UTERO E ANNESSI (ECCETTO NEOPLASIE MALIGNI), SENZA CC	3.027	1.183	1.436	241
369	13	M	DISTURBI MESTRUALI E ALTRI DISTURBI DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE	1.722	350	235	91

È importante considerare che l'uso esclusivo dell'ULIPRISTAL ACETATO (*trattandosi di farmaco in classe A/PHT, dispensato unicamente in regime extra-ospedaliero o territoriale*) o di altri trattamenti farmacologici con lo stesso fine, non è contemplato nell'analisi dei dati SDO di cui al paragrafo precedente.

Al più (*senza tracciabilità sulla SDO*), **si potrebbe pervenire al solo DRG medico 369**, il che comporta:

**rientrare nei DRG ad alto rischio di inappropriata di cui all'allegato 6 del DPCM LEA 2017;**

**non poter comunque tracciare, attraverso il flusso SDO e le codifiche ICD-9-CM, le pazienti che hanno usufruito di un qualsiasi trattamento farmacologico rendendole "indistinguibili" rispetto agli altri episodi di ricovero del DRG 369, com'è noto definito "inappropriato".**

In questo caso specifico a me sembra che l'unica soluzione tecnicamente percorribile sia la seguente:

**Includere il trattamento farmacologico del fibroma uterino (incluso, evidentemente quello con *Ulipristal Acetato*) nel novero delle prestazioni ospedaliere LEA riconosciute, quale "VALUTAZIONE PER ACCESSO AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL FIBROMA UTERINO", che non comporta alcuna differenza nelle attuali modalità di erogazione (che rimarrebbero di tipo extra-ospedaliero o territoriale, A/PHT), ma che implicherebbero un riconoscimento e validazione dell'accesso alla terapia in sede ospedaliera e LEA riconosciuta.**

Infatti, da un primo esame dell'allegato 4 (branca "Ginecologia & Ostetricia") del DPCM LEA 2017, non viene identificata tale prestazione. Si tratterebbe perciò di costruire un percorso da intraprendere a diversi livelli (commissione LEA nazionale e PNLG/ISS nonché singole regioni) per il riconoscimento della prestazione ospedaliera di **"VALUTAZIONE PER ACCESSO AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL FIBROMA UTERINO"**, che preveda le condizioni e la remunerazione adeguata per gli accertamenti del caso, propedeutici alla somministrazione del farmaco che rimarrebbe vincolata alle attuali condizioni.

Nel caso della Regione Lazio (ma percorsi simili sono presenti in altre regioni), si tratterebbe che un'Azienda Ospedaliera (pubblica od universitaria preferibilmente), predisponga un documento che dovrebbe/potrebbe essere così composto/suddiviso:

- 1. Oggetto:** Prestazione di "VALUTAZIONE PER ACCESSO AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL FIBROMA UTERINO". Richiesta integrazione APA/PAC
- 2. Descrizione** della prestazione (o meglio dell'insieme delle prestazioni ritenute adeguate e necessarie);
- 3. Ipotesi** di volume di casi trattati laziali nel Lazio e numero di utenti laziali trattati extra regione;
- 4. Descrizione** dell'attuale percorso per l'erogazione della prestazione (intervento) e vantaggi dell'introduzione della nuova prestazione;
- 5. Definizione** del nuovo percorso, con particolare riferimento ai VANTAGGI e alle OPPORTUNITA' e relativa PROPOSTA OPERATIVA;
- 6. Proposta** di progetto pilota, ad es. in strutture pubbliche, monitoraggio dei volumi e degli esiti, processo di autorizzazione e accreditamento per l'erogazione della nuova prestazione;
- 7. Definizione** del sistema di remunerazione per la prestazione, con il mantenimento dell'attuale sistema di erogazione (A/PHT);
- 8. Istituzione** di un apposito gruppo di lavoro.

# Il trattamento dei Fibromi Uterini in Italia, un'analisi Real World Evidence

## “Give women (another) chance”

Intervista  
a **Nello Martini**,  
Presidente Fondazione  
Ricerca e Salute (ReS)



**Con il suo gruppo avete condotto un'analisi Real World Evidence sul trattamento del Fibroma Uterino nel nostro Paese. Quali sono i risultati principali dello studio e quali raccomandazioni ne possono scaturire?**

I fibromi uterini rappresentano i tumori benigni più frequenti dell'apparato genitale femminile, osservabili durante il periodo fertile. I dati epidemiologici sulla prevalenza e l'incidenza, limitati e molto variabili in base alla metodologia applicata, documentano che i fibromi uterini sono presenti da un terzo a metà delle donne ultraquarantenni. Le stime di prevalenza aumentano con l'età sino a raggiungere un picco durante il periodo pre-menopausale. In una buona parte dei casi i fibromi sono clinicamente silenti e la loro scoperta è occasionale. Nel 20-50% dei casi, invece, sono caratterizzati da sintomi, come sanguinamenti uterini anomali, incontinenza, dolore ed infertilità, che rendono necessaria una decisione clinica, che si traduce come approccio standard in un intervento chirurgico. In Italia, circa il 66% degli interventi è costituito da isterectomie, nonostante esse siano associate alla perdita di fertilità e ai rischi legati all'intervento stesso.

L'analisi condotta da Fondazione ReS, che ha come fonte i flussi sanitari del SSN di alcune Regioni, non individua la popolazione con fibroma uterino nel suo complesso, dal momento che questa neoplasia è spesso asintomatica. Per tale motivo lo studio fornisce l'incidenza e la descrizione della pratica clinica relativa alle pazienti con tumore sintomatico e trattato nell'ambito del SSN

L'analisi RW documenta che l'approccio terapeutico al fibroma uterino, fino ad oggi, è stato principalmente di tipo chirurgico, favorito anche dalla mancanza di linee terapeutiche condivise, che ha probabilmente contribuito ad orientare il ginecologo verso procedure chirurgiche piuttosto che verso i trattamenti farmacologici, più rispettosi dell'integrità della donna.

Tuttavia, l'esigenza di migliorare la qualità della vita delle pazienti e preservare la fertilità ha portato negli anni più recenti ad una diminuzione degli interventi di rimozione del fibroma uterino, con predilezione per la chirurgia più conservativa (la miomectomia) e ad un parallelo aumento dell'utilizzo di Ulipristal acetato, come illustrato dall'analisi trasversale condotta sulla popolazione ReS.

L'immissione in commercio di questo farmaco, modulatore selettivo del recettore del progesterone, (avvenuta a luglio 2013, con rimborsabilità luglio 2014) ha rappresentato infatti una promettente alternativa alla terapia standard adottata fino ad ora, vista l'efficacia nel controllare rapidamente la menorragia e nel diminuire il volume del fibroma, come dimostrato dagli studi clinici. Nella coorte studiata si è, infatti, osservato che, sul totale di 3.613 donne sottoposte nel 2016 a rimozione chirurgica di fibroma uterino (prevalenza: 112 x 100.000 donne adulte), quelle arrivate a chirurgia senza un tentativo di terapia farmacologica (UPA o analoghi del GnRH) nei 12 mesi precedenti



Inquadra il QR CODE  
per la video-intervista

rappresentano l'88% (3.180 donne) Invece, nei casi in cui la strategia farmacologica sia stata intrapresa per prima, l'analisi documenta una relazione positiva tra ricorso ad UPA e diminuzione di accessi per rimozione chirurgica: le donne che nel 2015 hanno iniziato il trattamento con UPA, nei 12 mesi successivi sono andate incontro ad intervento chirurgico di rimozione del fibroma uterino in una percentuale esigua, pari solo al 18,4%

L'analisi e i risultati del nostro studio suggeriscono quindi una correlazione tra la riduzione degli interventi chirurgici per fibroma uterino e questo innovativo trattamento farmacologico, anche se sono necessarie ulteriori evidenze per stabilire e quantificare un rapporto di causa-effetto. In conclusione è auspicabile che le società scientifiche e in particolare la Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), predispongano linee guida e PDTA del fibroma uterino per un corretto trattamento basato sulle evidenze scientifiche, riducendo il burden chirurgico, e preservando la fertilità della donna attraverso un appropriato trattamento farmacologico.

### **I risultati e gli approfondimenti dell'analisi sembrano correlarsi con l'ormai annoso problema di suddivisione della spesa a "silos"**

L'esempio dei costi assistenziali integrati delle pazienti con fibroma uterino è solo uno dei tanti casi che Fondazione ReS ha analizzato in questi ultimi anni, a supporto della urgente necessità di adottare una visione di percorso assistenziale anziché di quella a silos.

Questa metodologia, che prevede la descrizione dei costi assistenziali che il SSN sostiene annualmente per una determinata popolazione portatrice di patologia, deriva dalla somma delle singole variabili prese in esame: farmaceutica, ospedalizzazioni e prestazioni specialistiche e diagnostiche ambulatoriali. Nel caso delle donne con fibroma uterino, l'analisi dei costi assistenziali integrati è stata condotta nell'anno di follow-up per due coorti: quella delle donne nuove utilizzatrici di ulipristal acetato ricoverate per intervento di rimozione del fibroma uterino e quella delle nuove utilizzatrici di ulipristal acetato che non sono state sottoposte a trattamento chirurgico, separatamente. In media una paziente nuova al trattamento con ulipristal acetato genera un costo per il SSN pari a € 4.238, se sottoposta a trattamento chirurgico (isterectomia/miomectomia), e di € 1.432, se nel corso dell'anno non subisce ricoveri per intervento. Questa analisi ci suggerisce che il trattamento con ulipristal, nel caso in cui fa risparmiare l'intervento chirurgico, è una strategia economicamente conveniente per il SSN, oltre che per la donna. Questo dato, ricavato sul breve periodo, richiede di essere rianalizzato su un arco di tempo più ampio, in modo tale da documentare nella realtà clinica a quanti cicli di ulipristal in media una donna è sottoposta nell'arco della sua vita fertile e quale frazione di donne evita quindi definitivamente l'intervento chirurgico di rimozione del fibroma.

L'analisi dei costi assistenziali integrati è la sola strategia che offre al SSN la base epidemiologica per popolare analisi di budget impact RWE, anziché basate su ipotesi teoriche.

**Dunque a suo giudizio è quanto mai necessario traggardare questa malattia (come tante altre) in un'ottica di vera e propria governance di patologia (dunque con un approccio organizzativo più complesso) che tenga conto di più fattori, economici ma anche di qualità di vita.**

I vantaggi che derivano da una vera e propria governance di patologia, attraverso la costruzione di un PDTA basato sulle migliori evidenze disponibili (e aggiornate nell'ambito di LG nazionali), sono molteplici. Troppe donne, a giudicare dai dati del nostro studio, arrivano infatti oggi all'intervento chirurgico senza essere state preventivamente trattate con ulipristal acetato, e quindi, in definitiva, private oggi di una chance. Lasciare la decisione sulla disponibilità del farmaco ad una scelta di "prontuario farmaceutico", in una logica a silos, significa avere una prospettiva farmacocentrica che non risponde ai veri obiettivi di "livelli essenziali di assistenza", che devono essere il criterio guida delle scelte per un sistema sanitario universalistico che deve fare i conti con una sostenibilità sempre più difficile, ma non impossibile da mantenere.

# Fibromi uterini, perché conviene la terapia farmacologica

Prof. **Giorgio Lorenzo Colombo**  
Dipartimento di Scienze  
del Farmaco, Università  
degli Studi di Pavia

**Riduce la sintomatologia e le dimensioni dei fibromi, consentendo sempre più spesso di evitare la chirurgia. La terapia con ulipristal acetato migliora la qualità di vita delle pazienti e conferma un rapporto costo-efficacia favorevole**

Il percorso di cura dei fibromi uterini non passa per forza dalla chirurgia. Per tre milioni di donne italiane colpite da questi tumori benigni della parete dell'utero esiste un'alternativa farmacologica, l'ulipristal acetato, che si conferma sicura e efficace nel ridurre la sintomatologia e le dimensioni dei fibromi, evitando o posticipando l'intervento chirurgico e preservando la fertilità. E i vantaggi non si limitano alle pazienti: come confermano gli studi di costo-efficacia, il trattamento medico si rivela l'opzione terapeutica più vantaggiosa anche dal punto di vista farmacoeconomico, con un risparmio per il Sistema sanitario nazionale stimato intorno ai 45 milioni di euro l'anno<sup>1</sup>.

## FIBROMI UTERINI

I fibromi uterini sono masse benigne che si sviluppano dalle cellule della muscolatura liscia e del tessuto connettivo della parete dell'utero sotto l'influsso di stimoli genetici e/o ormonali. Le stime dicono che dal 20 al 80% delle donne li manifestano nel corso della vita, e sono la forma di tumore benigno più comune in età fertile. In Italia, per esempio, affliggono 3 milioni di donne. Non tutti i fibromi sono sintomatici, tant'è che spesso vengono identificati solo durante le visite ginecologiche di controllo. In una certa percentuale di pazienti, invece, possono arrivare a compromettere la qualità di vita, provocando sanguinamenti anomali intermestruali e flusso abbondante, dolori pelvici acuti e cronici e, soprattutto se voluminosi, disturbi della minzione e della defecazione (la massa preme sulla vescica e sull'intestino). Non solo, possono anche causare disturbi sessuali e influire negativamente sulla capacità di concepire e portare a termine una gravidanza. Possono colpire, insomma, tutte le sfere della vita di una donna.

## LE TERAPIE

Il trattamento delle donne con fibroma uterino va personalizzato in base ai sintomi, alla dimensione e posizione del fibroma, ma anche a seconda dell'età della paziente e del suo desiderio di avere figli. L'isterectomia, cioè l'intervento chirurgico che rimuove l'utero, è la prassi definitiva, ma è un'opzione invasiva, che decreta la fine della fertilità della donna. La miomectomia, invece, è l'intervento che consente di eliminare solo i fibromi preservando l'utero; tuttavia, rimane la possibilità che compaiano di nuovo altri fibromi nel corso del tempo. Inoltre, le suture della parete uterina causate dall'intervento chirurgico si associano a un maggior rischio di complicanze ostetriche in caso di gravidanze future, come alterazioni dell'impianto della placenta, aborti spontanei, parti pretermine.

Se la chirurgia in passato è stata la terapia d'elezione per il trattamento dei fibromi sintomatici, da qualche anno esistono opzioni meno invasive. Farmaci come i modulatori selettivi del recettore del progesterone sono in grado di controllare e ridurre sia la sintomatologia sia le dimensioni dei fibromi, migliorando in modo significativo la qualità di vita delle pazienti, evitando o posticipando l'intervento chirurgico e dunque lasciando eventualmente la possibilità alle donne in età fertile di provare ad avere un bambino.

---

### ULIPRISTAL ACETATO

Tra i modulatori selettivi del recettore del progesterone c'è ulipristal acetato, una molecola che interferisce con i meccanismi di crescita dei fibromi uterini bloccando lo stimolo ormonale. Viene usato – primo e unico del suo genere - per il trattamento prolungato dei fibromi uterini sintomatici di grado moderato e grave in donne adulte in età riproduttiva. Gli studi hanno confermato l'efficacia e la sicurezza del farmaco, che già nella prima settimana di terapia riesce a controllare il sanguinamento in più dell'80% dei casi e di conseguenza a migliorare lo stato di anemia delle pazienti. A questo si aggiunge la riduzione del volume del fibroma, fino a raggiungere i due terzi della dimensione iniziale al termine del quarto ciclo di trattamento. Ciò si traduce in un sostanziale miglioramento della qualità di vita delle pazienti che così hanno modo di posticipare l'intervento chirurgico (potendo oltretutto scegliere una modalità meno invasiva) o di evitarlo, mentre le donne in età fertile possono permettersi di mettere in programma una gravidanza.

Per le donne che utilizzano la terapia medica a base di ulipristal acetato la posologia prevede una compressa al giorno per ogni ciclo della durata di tre mesi ciascuno. Un nuovo ciclo di tre mesi si può iniziare, il prima possibile, durante il secondo ciclo mestruale successivo al completamento del precedente trattamento. Dal punto di vista pratico, è necessario tenere sotto controllo gli enzimi di "salute del fegato", per evitare che il farmaco venga somministrato in caso di patologia epatica: gli esami si eseguono prima di iniziare il trattamento, e questi test saranno ripetuti ogni mese per i primi due cicli di trattamento.

Quindi questi controlli saranno eseguiti all'inizio di ogni nuovo ciclo di trattamento e 2-4 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

I vantaggi della terapia medica non riguardano solo le pazienti ma anche il Servizio sanitario nazionale ci guadagna. Confrontando infatti il trattamento a base di ulipristal acetato (5mg/die per 3 mesi seguiti da 2 mesi di sospensione) con l'intervento chirurgico per le pazienti in età fertile, le analisi di valutazione del rapporto costo-efficacia hanno concluso che l'impiego del farmaco è la strategia dominante sia dal punto di vista dell'efficacia sia da quello economico, fino a 8 cicli di trattamento. Dopo 4 cicli – il farmaco è attualmente rimborsato dal SSN, secondo piano terapeutico, fino a 4 cicli di cura della durata di 3 mesi ciascuno – il trattamento medico, grazie al controllo prolungato dei sintomi, consente un risparmio di circa 75 milioni di euro, associato a un aumento della qualità di vita delle pazienti<sup>1</sup>.

---

1 G. L. Colombo et Al. Analisi di costo-utilità di Esmya® nel trattamento con terapia intermittente del fibroma uterino con sintomi da moderati a gravi. Clinico Economics, 2019.

## Modelli e processi di presa in carico: il ruolo dei decisori

Luciano Bresciani,  
già Assessore alla Sanità,  
Regione Lombardia

**Il Sistema Sanitario è dinamico**, su base multifattoriale e con determinanti significativi che derivano anche dalle conquiste avanzate della ricerca scientifica e tecnologica. Anche queste, rappresentando nuove capacità e nuovi strumenti per la cura del cittadino, vengono finanziate dalla fiscalità generale in ossequio, fra gli altri e in primis, dell'art. 32 della Costituzione<sup>1,2</sup> che tutela la salute. Tuttavia, com'è noto, il sistema economico italiano, se da un lato finanzia un Sistema sanitario universalistico fra i più avanzati in Europa, dall'altro soffre di una sorta di staticità, "cristallizzata" nel tempo, che difficilmente riesce a tenere il passo con la velocità degli avanzamenti scientifici. Una discrepanza che rende difficile adeguare "real time" il finanziamento per le cure innovative, che a loro volta rappresentano il progresso sanitario, creando un sostanziale ostacolo al superamento di inappropriately e al miglioramento della qualità della prevenzione e delle cure.

Per quanto riguarda i protocolli operativi del trattamento del fibroma uterino, tale processo, ha seguito sostanzialmente questa logica fino al 2010, rimanendo sino ad allora "cristallizzato", appunto, per mancanza di conquiste scientifiche innovative ed efficaci. Infatti, fino a quando l'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) non ha autorizzato la commercializzazione di Ulipristal Acetato 5 - ESMYA® nel 2012<sup>3,4</sup> per il trattamento preoperatorio del fibroma uterino, la cura di tale patologia benigna ha trovato dominante l'indicazione chirurgica mediante isterectomia, talora adiuvata, nella fase acuta se sintomatica, da terapia medica temporanea consistente prevalentemente nell'uso di GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) o analoghi.

In Italia la commercializzazione dell'Ulipristal acetato 5 mg è stata autorizzata nel 2013, dopo aver ottenuto l'autorizzazione da parte del Comitato Tecnico Scientifico dell'Agenzia Italiana del Farmaco, cominciando ad essere effettivamente disponibile dal 8 settembre 2014.

Si è in quel periodo, dunque, verificata una significativa evoluzione della terapia del fibroma uterino, non più vincolata esclusivamente al trattamento farmacologico quale principale ausilio della terapia pre-chirurgica, prima praticata nel 70% dei casi, mettendo così a disposizione del clinico un ventaglio di opzioni flessibili, secondo indicatori di eleggibilità differenti.

In questo ambito, la terapia farmacologica – rispetto a quella chirurgica - presenta indubbi vantaggi per tutti i poli del Sistema Sanitario Italiano: il paziente quale soggetto di cure, il clinico curante ed il decisore (finanziatore) pubblico. La risposta scientifica prodotta è indicata dalle raccomandazioni pubblicate su Giornale Italiano di Oste-

1 La Costituzione. Parte I-Diritti e doveri dei cittadini-Titolo II-Rapporti etico-sociali-Articolo 32. La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

2 Il diritto in esame è l'unico ad essere qualificato come «inviolabile» dalla Costituzione. Esso si sostanzia nel diritto all'integrità fisica e psichica, sia nel senso di poter avere trattamenti medici di prevenzione e cura sia nel senso di poter godere di un ambiente di vita e lavoro salubre. (Brocardi.it).

3 Facendo seguito all'autorizzazione del 15 Maggio 2009 di Ulipristal Acetato 30mg - "ellaOne ®" cosiddetto "farmaco del giorno dopo", inseguita negli Stati Uniti d'America da Food and Drug Administration (FDA) che è giunta all'autorizzazione della commercializzazione dell'analogo "Ella" il 14 agosto 2010.

4 Attualmente il farmaco è autorizzato in 39 paesi (27 dell'Unione Europea ed inoltre in Norvegia, Islanda, Liechtenstein, Serbia, Croazia, Bosnia, Djibouti, Gabon, Israele, Singapore Sud Corea ed Inghilterra).

tricia e Ginecologia del Dicembre 2017 <sup>7M</sup> “Linee Guida per la Diagnosi ed il Trattamento della Fibromatosi Uterina” e dal Piano Nazionale della Fertilità del Ministero della Salute del 27 maggio 2015 <sup>6M</sup> in cui vengono chiaramente espressi i bisogni dei cittadini e la modalità di risposta del sistema sanitario all’adempimento degli stessi.

La risposta dell’Autorità Sanitaria Nazionale della Salute, già si è detto, è stata la rimborsabilità del farmaco nell’ambito del SSN, secondo un piano terapeutico rimborsato fino a 4 cicli di cura intermittenti.

Uno studio retrospettivo pubblicato <sup>2M</sup> nell’Agosto del 2017 sui dati forniti dalla rete di 5 database amministrativi regionali (per un totale di 5.605 donne con fibroma uterino), evidenzia un consumo ampiamente eterogeneo delle risorse in 3 zone di Italia Nord, Centro e Sud: nel nord il 73,6 % delle pazienti fu sottoposto a chirurgia mentre nel Sud lo fu solo il 16,7 %, ma con un utilizzo riscontrato nel 49% dei pazienti di un numero maggiore di 10 confezioni di analoghi del GnRH, altamente inappropriato e contrario alle raccomandazioni degli standard internazionali, somministrandolo “off label” fino alla menopausa, senza considerare gli effetti avversi che non possono essere completamente governati da terapie complementari.

Tra le considerazioni che è possibile fare su tale fenomenologia si percepisce una certa refrattarietà al cambiamento verso la terapia conservativa, evidenziando l’ampia eterogeneità decisionale e discrezionalità dei medici curanti. Questo, indubbiamente, dipende dall’insufficienza di protocolli operativi di Consensus degli Stakeholder che derivano dalle linee guida e che devono tradursi in maniera più estesa in procedure esecutive condivise dalle Società Scientifiche, ma anche da una scarsa attenzione del decisore pubblico nei confronti di una patologia la cui governance, oggi, ha gli strumenti per essere profondamente modificata.

Per quanto sopra indicato, si rende necessaria una rivisitazione degli interventi di gestione terapeutica del fibroma uterino, a cominciare dai diversi livelli delle competenze Stato – Regioni, per dare corpo alla fondamentale mission del rispetto delle tutele di prevenzione e cura per il cittadino – paziente, dell’accesso diffuso all’erogazione o somministrazione di terapie innovative in un quadro di sostenibilità dei sistemi sanitari, nazionale e regionali. È pressoché impossibile in questa sede delineare processi di governance ben definiti – soprattutto a causa della differenziazione dei modelli organizzativi regionali di presa in carico, ma è comunque possibile definire gli ambiti di intervento che i diversi livelli di governo della salute potrebbero, senza indugio, porre a sistema.

In primo luogo sarebbe senz'altro auspicabile un approccio maggiormente olistico alla prevenzione e cura di questa patologia che sia riconosciuto in un piano nazionale e, nelle more, da altrettanti piani regionali che definiscano – anche alla luce del piano della fertilità e della tutela del nascituro – percorsi strutturati e non improvvisati di governance del fibroma uterino.

Tali percorsi, siano essi assimilabili concettualmente ai PAC piuttosto che a veri e propri PDTA, dovrebbero intervenire su tutti e tre i poli coinvolti del processo: cittadini, curanti, sistemi sanitari regionali.

In Italia, inoltre, a causa della mancanza di un Registro nazionale di questa patologia, è stata valutata l'epidemiologia della stessa dai dati sul consumo di farmaci o dall'applicazione di procedure chirurgiche. Sono stati quindi per lo più esclusi dall'esame i dati di pratica privata, finanziata "out of pocket", ma anche quelli riguardanti le pazienti asintomatiche, comportando necessariamente sottostime epidemiologiche.

Sarebbe pertanto necessaria ed urgente la definizione di tali Registri del fibroma uterino, principalmente a livello regionale ma anche sovra regionali, laddove i decisori riuscissero ad accordarsi con indicatori, processi di rilevamento, strumenti di validazione, valutazione e monitoraggio comuni.

Il Registro è da considerarsi strumento necessario (anche se non sufficiente) comune ai tre poli sopra citati.

Sul fronte del cittadino diventa pertanto auspicabile e necessario:

- Definire e sviluppare interventi nazionali e locali per promuovere piani d'informazione e sensibilizzazione sulla fertilità e sulla sua protezione, evitando comportamenti che possono metterla a rischio;
- Promuovere interventi di prevenzione e diagnosi precoce al fine di curare le malattie dell'apparato riproduttivo e intervenire, ove possibile, per ripristinare la fertilità naturale;
- Attivare percorsi di educazione sulla gestione della patologia, non solo indirizzati alla consapevolezza delle possibilità terapeutiche disponibili, ma afferenti anche al portato sociale determinato dalla patologia stessa.

Per quanto riguarda il secondo polo, quello dei medici curanti, è necessario in prima istanza intervenire sulla resistenza al cambiamento a favore della terapia conservativa; l'ampia eterogeneità e la discrezionalità evidenziata, come già detto, dipende dall'insufficienza di protocolli operativi di consensus degli stakeholders e dall'assenza di percorsi diagnostici terapeutici ben definiti. Un'azione efficace in tal senso potrebbe essere quella di promuovere percorsi di formazione rivolti in primis ai medici di medicina generale ed ai ginecologi, ma anche ad altri specialisti poiché il portato della patologia e le terapie innovative disponibili evidenziano la necessità di una presa in carico delle pazienti realmente multi disciplinare.

Questi percorsi formativi dovranno essere promossi in coerenza con i risultati dei percorsi diagnostici terapeutici regionali definiti in consensus tra governo (regionale) e stakeholders, in attuazione applicativa delle Linee Guida per la Diagnosi ed il Trattamento della Fibrosi, nonché definiti unitamente ad indicatori e processi di valutazione e monitoraggio periodico di qualità, affinché ne sia garantita la piena attuazione ed efficacia.

Per raggiungere gli obiettivi di finanziamento si rinvia alle formulazioni fornite in questa Monografia dal Prof. Marino Nonis. In ogni caso, stante che la terapia farmacologica ha contribuito a trasformare una buona parte delle patologie acute in croniche, con trattamenti che, sia pure intermittenti, sono tuttavia di lunga durata, il cd. Terzo polo (quello dei decisori pubblici) potrà trovare una certa utilità nel considerare il finanziamento di tali protocolli operativi nell'ambito della più ampia area delle cronicità, ovvero nell'ambito dei modelli di presa in carico sul territorio. Certamente, ed in ogni caso, sarebbe auspicabile che tali modelli segnassero un passo innovativo attraverso l'incontro sinergico dell'assistenza sanitaria con quella sociale. E se è vero che il processo di definizione in consensus di percorsi diagnostico terapeutici regionali richiede un lasso di tempo almeno di medio termine, aiuterebbe molto in termini di velocità di realizzazione, l'ipotizzare sperimentazioni multidisciplinari territoriali della patologia, con successiva evidenza specifica dei fattori di minore inappropriata ed individuazione di KPI per la misurazione degli esiti di salute ed economici per il SSN.





# 26

## FIBROMA UTERINO

---

### EVIDENZE E OPPORTUNITÀ PER UNA NUOVA GOVERNANCE