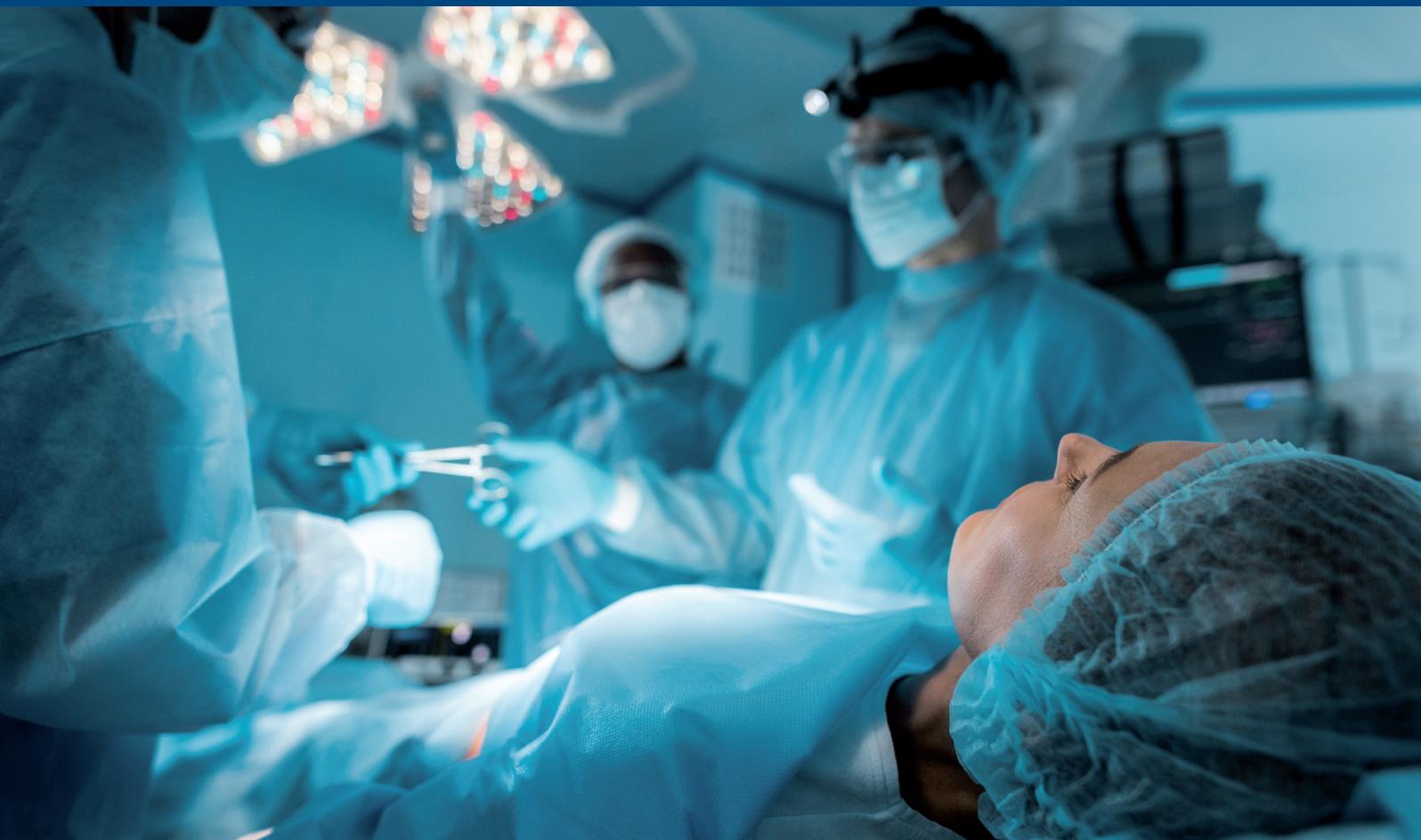


Report Osservatorio GIMBE 3/2022

Le isterectomie nel trattamento dei fibromi uterini



Dicembre 2022

Report Osservatorio GIMBE 3/2022

Le isterectomie nel trattamento dei fibromi uterini

Questo report è stato elaborato dalla Fondazione GIMBE
senza alcun supporto istituzionale o commerciale.

L'indipendenza è la nostra forza, il tuo sostegno è prezioso.
Aiutaci a realizzare nuovi report per difendere i tuoi diritti!

www.sostienigimbe.it

AUTORI

Nino Cartabellotta, Elena Cottafava, Renata Gili, Roberto Luceri, Marco Mosti

CITAZIONE

Report Osservatorio GIMBE n. 3/2022. Le isterectomie nel trattamento dei fibromi uterini. Fondazione GIMBE: Bologna, dicembre 2022. Disponibile a: <https://www.gimbe.org/isterectomie>. Ultimo accesso: giorno mese anno.

FONTI DI FINANZIAMENTO

La Fondazione GIMBE ha ricevuto un grant da Gedeon Richter Italia destinato al programma GIMBE4Young.

DISCLOSURE

La Fondazione GIMBE è una organizzazione no-profit che svolge attività di formazione e ricerca sugli argomenti trattati nel report.

DISCLAIMER

La Fondazione GIMBE declina ogni responsabilità per danni nei confronti di terzi derivanti da un utilizzo autonomo e/o improprio dei dati e delle informazioni contenuti nel presente report.

DISCLAIMER

Si ringraziano per la revisione del testo e i preziosi suggerimenti il dott. Edgardo Somigliana dell'Università degli Studi di Milano e il dott. Antonio Simone Laganà dell'Università degli Studi di Palermo.

© Fondazione GIMBE, dicembre 2022.

Questo è un documento open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale

INDICE

1. Introduzione.....	3
1.1. <i>Burden</i> economico dei fibromi uterini.....	5
1.2. Gestione clinica.....	5
1.3. Trattamenti disponibili	9
1.3.1. Terapia medica	9
1.3.2. Radiologia interventistica.....	14
1.3.3. Trattamento chirurgico.....	14
2. Metodi.....	16
3. Risultati.....	17
3.1. Anno 2019.....	17
3.2. Anno 2020.....	18
3.3. Confronto 2019-2020.....	20
4. Conclusioni.....	21

1. Introduzione

I fibromi uterini (o leiomiomi uterini o miomi) costituiscono il più comune tumore solido benigno nelle donne. Possono essere singoli o multipli e le loro dimensioni variano da pochi millimetri a oltre 30 centimetri. La prevalenza è molto variabile nei diversi studi epidemiologici ed è spesso sottostimata sia a causa dell'elevata frequenza delle forme asintomatiche sia per l'*under-reporting* dei sintomi da parte di molte donne^{1,2,3,4}. Le stime, pertanto, variano nei diversi Paesi (4,5%-68,6%) in relazione al disegno di studio, dei metodi diagnostici e delle diverse etnie rappresentate nella popolazione⁵. In generale, tuttavia, si calcola che dopo i 50 anni di età circa il 70% delle donne bianche e l'80% delle donne nere abbiano avuto almeno un fibroma⁶.

Si tratta di neoformazioni di consistenza solida, talora lignea, per lo più sferiche, costituite da cellule muscolari lisce e fibroblasti e localizzate nel miometrio. La loro proliferazione e il loro mantenimento hanno un controllo ormonale da parte di progesterone ed estrogeni: la maggior parte dei trattamenti medici agisce, infatti, inibendo la produzione o l'azione degli steroidi sessuali⁷. I fibromi originano dall'espansione clonale di una singola cellula muscolare liscia nel miometrio^{8,9} ma, nonostante l'elevata prevalenza, si conoscono ancora poco la patogenesi e gli specifici fattori e i meccanismi molecolari che entrano in gioco nella regolazione del loro sviluppo, della loro crescita e della loro regressione¹⁰. Si riconoscono, tuttavia, diversi fattori di rischio:

- **Razza:** l'incidenza è maggiore nelle donne di etnia nera e asiatica rispetto alle donne caucasiche, e i fibromi multipli sono più frequenti¹¹;
- **Fattori genetici:** il rischio è maggiore nelle donne con una parente di primo grado affetta da fibromi uterini¹²;
- **Età:** in età riproduttiva l'incidenza aumenta parallelamente all'età¹³;
- **Menarca precoce:** l'incidenza aumenta se il ciclo mestruale compare prima degli 11 anni¹⁴;
- **Gravidanza:** i fibromi sono più comuni nelle donne nullipare¹⁵;

¹ Bulun SE. Uterine fibroids. N Engl J Med. 2013;369(14):1344-55.

² Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. N Engl J Med. 2015;372(17):1646-55

³ Marsh EE, Bulun SE. Steroid hormones and leiomyomas. Obstet Gynecol Clin North Am. 2006;33(1):59-67.

⁴ Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER, Brocks M, Dune T, Cohen LS. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. Fertil Steril. 2013;99(7):1951-7.

⁵ Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. BJOG. 2017;124(10):1501-1512.

⁶ Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(1):100-7.

⁷ Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS 5th, Dyson MT, Navarro A, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. Hum Reprod Update. 2015;21(1):1-12.

⁸ Bulun SE. Uterine fibroids. N Engl J Med. 2013;369(14):1344-55.

⁹ Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. N Engl J Med. 2015;372(17):1646-55.

¹⁰ Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, Guo XC, Gao X, Birnbaum LS, et al. 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;20(3):309-33.

¹¹ Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(1):100-7.

¹² Ligon AH, Morton CC. Genetics of uterine leiomyomata. Genes Chromosomes Cancer. 2000;28(3):235-45.

¹³ D'Aloisio AA, Baird DD, DeRoo LA, Sandler DP. Association of intrauterine and early-life exposures with diagnosis of uterine leiomyomata by 35 years of age in the Sister Study. Environ Health Perspect. 2010;118(3):375-81. Erratum in: Environ Health Perspect. 2010;118(3):380.

¹⁴ Ligon AH, Morton CC. Genetics of uterine leiomyomata. Genes Chromosomes Cancer. 2000;28(3):235-45.

¹⁵ Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293(6543):359-62. Erratum in: Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293(6553):1027.

- **Contracezione ormonale:** i contraccettivi ormonali orali potrebbero ridurre il rischio di fibromi¹⁶, ma questo ruolo protettivo è ancora dibattuto;
- **Obesità:**¹⁷ l'incidenza aumenta nelle donne obese.

L'impatto di altri fattori ambientali (es. dieta ricca di carni rosse, sedentarietà, assuefazione al fumo, assunzione di alcol, di caffeina e stress) rimane, invece, ancora poco chiaro¹⁸.

Una caratteristica peculiare dei fibromi uterini è la loro eterogeneità biologica definita da differenti pattern di crescita, anche nella stessa donna¹⁹. La localizzazione più comune dei fibromi è l'utero e la loro posizione può influenzare i sintomi e di conseguenza l'impatto sulla qualità della vita. Ad esempio, i fibromi sottomucosi (che quindi si affacciano sulla cavità interna dell'organo) possono causare importanti sanguinamenti mestruali e problemi di fertilità²⁰. In generale, per il fatto che rispondono agli ormoni sessuali, sono molto rari prima del menarca e regrediscono dopo la menopausa. Uno studio retrospettivo che ha coinvolto 122 donne in premenopausa, alle quali sono state eseguite almeno due ecografie transvaginali nel corso di due anni, ha concluso che i fibromi tendono ad aumentare di circa il 35% del loro volume ogni anno, e che quelli di piccole dimensioni (<2 cm) e intramurali tendono a crescere più velocemente²¹.

I fibromi sono per lo più asintomatici. Qualora si presentino i sintomi, questi sono generalmente piuttosto tipici, possono influenzare negativamente la qualità di vita²² e di solito richiedono un trattamento. I sintomi che possono essere associati ai fibromi uterini sono i seguenti²³:

- Abbondante sanguinamento mestruale
- Dolore pelvico
- Dismenorrea secondaria
- Distensione addominale
- Disturbi urinari (frequenza/urgenza minzionale, incontinenza urinaria, idronefrosi)
- Problemi intestinali aspecifici
- Ridotta fertilità
- Stanchezza dovuta all'eventuale anemia conseguente al sanguinamento

Secondo una revisione sistematica della letteratura i disordini mestruali e il dolore pelvico sono i sintomi più comuni. L'incidenza dei sintomi varia, tuttavia, a seconda della popolazione studiata²⁴.

¹⁶ Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2004;159(2):113-23.

¹⁷ Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Spiegelman D, Wise LA, Missmer SA. Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma. *Epidemiology.* 2007;18(6):758-63.

¹⁸ Shen Y, Xu Q, Xu J, Ren ML, Cai YL. Environmental exposure and risk of uterine leiomyoma: an epidemiologic survey. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(23):3249-56.

¹⁹ Laughlin-Tommaso SK, Stewart EA. Moving Toward Individualized Medicine for Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):961-971.

²⁰ Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, Hickey M. Fibroids: diagnosis and management. *BMJ.* 2015;351:h4887.

²¹ Mavrelou D, Ben-Nagi J, Holland T, Hoo W, Naftalin J, Jurkovic D. The natural history of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(2):238-42.

²² Evans P, Brunsell S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2007;75(10):1503-8.

²³ Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, Hickey M. Fibroids: diagnosis and management. *BMJ.* 2015;351:h4887.

²⁴ Drayer SM, Catherino WH. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(2):117-22.

1.1. *Burden economico dei fibromi uterini*

L'alta prevalenza dei fibromi e l'elevato tasso di ricorso alla chirurgia per questa indicazione hanno un pesante impatto sui costi dei servizi sanitari in tutto il mondo. Diversi studi hanno stimato i costi annuali diretti e indiretti correlati ai fibromi uterini: la stima annuale ammonta a 34,4 miliardi di dollari negli Stati Uniti; i costi annuali relativi alle ospedalizzazioni raggiungono i 348 milioni di dollari in Germania, i 120 milioni di dollari in Francia e gli 86 milioni di dollari in Inghilterra^{25,26}.

In Italia, uno studio ha stimato che la prevalenza dei fibromi uterini è al 23,6% delle donne in età riproduttiva, una percentuale maggiore rispetto agli altri Paesi europei inclusi nell'analisi (11,7% in Francia, 12,2% nel Regno Unito, 14,2% in Germania e 18,8% in Spagna). Inoltre, lo studio conferma che la tipologia di trattamento più comunemente utilizzata rimane la chirurgia (con o senza una terapia medica somministrata nei mesi precedenti) e che l'isterectomia è il tipo di intervento maggiormente praticato²⁷. Un'analisi relativa al trattamento delle donne affette da fibromi uterini ha dimostrato che i costi complessivi derivanti dalla gestione chirurgica di tale problematica raggiungono circa 186 milioni di euro all'anno, con un costo totale per paziente di circa 2.220 euro all'anno²⁸. Un'altra indagine retrospettiva, condotta su un campione di oltre 5.665 pazienti, ha stimato un costo medio di 3.249 euro per paziente, considerando una durata media di follow-up di 7 anni²⁹.

Quest'ultimo studio, inoltre, evidenzia nette differenze regionali in termini di gestione clinica dei fibromi uterini. Ad esempio, nelle Regioni del Nord Italia la maggior parte delle pazienti vengono sottoposte a intervento chirurgico (73,6%), a differenza delle Regioni meridionali nelle quali viene sottoposto a chirurgia solo il 16,7% delle donne affette da questa patologia. Nella maggior parte dei casi (70,1%) l'intervento chirurgico è un'isterectomia. Inoltre, secondo questa indagine, soltanto l'11,5% delle donne assume un trattamento farmacologico pre-chirurgia.

1.2. *Gestione clinica*

I fibromi, in generale, richiedono un trattamento quando sono sintomatici³⁰. La scelta del trattamento dei fibromi uterini, tuttavia, non è guidato esclusivamente dal miglioramento della sintomatologia ma anche dal desiderio della donna di eventuali future gravidanze e di mantenere l'utero, dalle probabilità di raggiungere gli obiettivi prefissati, dall'età e dallo stato di salute complessivo della paziente, dalla localizzazione e dalle dimensioni dei fibromi stessi. In generale gli obiettivi del trattamento sono il miglioramento dei sintomi, la riduzione delle dimensioni dell'utero e il mantenimento o miglioramento della fertilità³¹. Le opzioni terapeutiche possono essere di tre tipologie: mediche, chirurgiche o di radiologia interventistica (figura 1) e possono essere volte al miglioramento della sintomatologia

²⁵ Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):211.e1-9.

²⁶ Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelkar SS, Winkel C. The direct and indirect costs of uterine fibroid tumors: a systematic review of the literature between 2000 and 2013. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(2):141-60.

²⁷ Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, Subramanian D. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(1):96-102.

²⁸ 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.

²⁹ Chiumente M, De Rosa M, Messori A, Proli EM. Burden of uterine fibroids in Italy: epidemiology, treatment outcomes, and consumption of health care resources in more than 5,000 women. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017;9:525-535.

³⁰ Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J, Arneja J, Birch C, et al. Clinical Practice Gynaecology Committee, Society for Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003;25(5):396-418; quiz 419-22.

³¹ Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:85-103.

oppure al trattamento definitivo del fibroma³². In anni recenti, molte società scientifiche di ginecologia e ostetricia a livello internazionale hanno raccomandato un approccio graduale che inizia con misure farmacologiche, non invasive, e può arrivare fino alla chirurgia. In particolare, grazie al progresso farmacologico il trattamento medico sarebbe, oggi, la prima opzione da valutare. Ciò anche tenendo conto delle frequenti recidive, delle possibili complicanze dell'intervento chirurgico e della possibile rottura di utero e placentazione anomala in caso di successive gravidanze³³. D'altro canto, le recenti ripetute segnalazioni di eventi avversi con l'impiego di ulipristal acetato (UPA), capostipite dei *Selective Progesterone Receptor Modulators* (SPRM) e la cui efficacia è stata ripetutamente sostenuta da robuste evidenze scientifiche, ha creato una situazione di stallo e indecisione³⁴. Di fatto, l'isterectomia rimane il trattamento più utilizzato nelle donne affette da fibromi sintomatici. Si stima, infatti, che circa un 1/3 di tutte le isterectomie eseguite nel mondo vengano effettuate per il trattamento di un fibroma uterino^{35,36,37}.

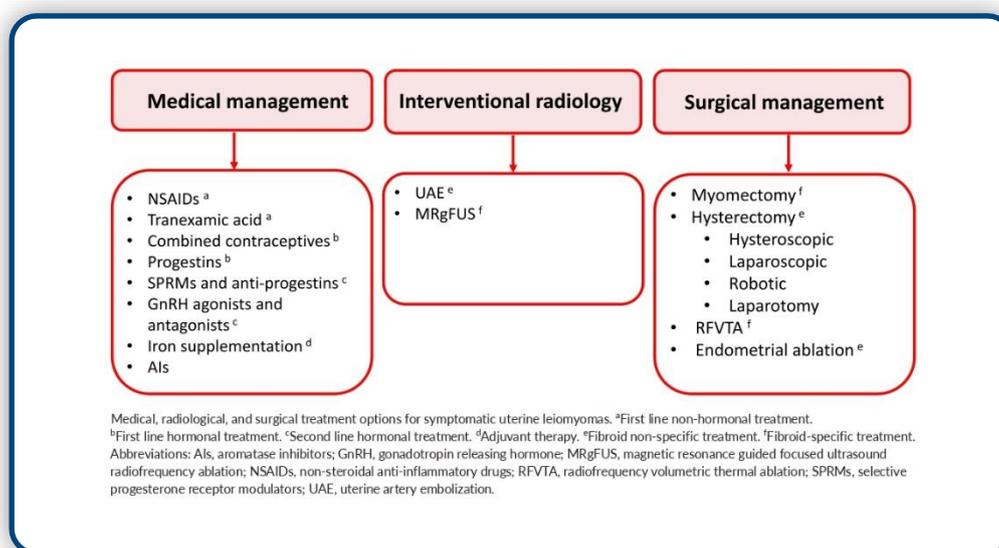


Figura 1.1. Opzioni terapeutiche per il trattamento dei fibromi uterini³⁶

Per quanto riguarda le linee guida sul trattamento della fibromiomasiosi, in Italia quelle redatte dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) e dalla Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI)³⁸ circolano ancora sotto forma di bozza e ad oggi non sono state inserite all'interno del Sistema Nazionale Linee Guida del Ministero della Salute. Il documento disponibile, tuttavia, ribadisce che i fibromi uterini devono essere trattati soltanto in caso di sintomatologia e che la scelta del trattamento deve essere condotta sulla base di fattori diversi: età della paziente, posizione e numero di fibromi, patologie concomitanti, eventuali precedenti fallimenti terapeutici e desiderio di future gravidanze.

³² Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(1):3-9.

³³ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):387-400.

³⁴ Donnez J, Dolmans MM. Fibroids and medical therapy: bridging the gap from selective progesterone receptor modulators to gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril.* 2020;114(4):739-741.

³⁵ Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(1):3-9.

³⁶ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):387-400.

³⁷ Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):665-686.

³⁸ Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) e dalla Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI). Linee guida sulla diagnosi e trattamento fibromiomasiosi. Disponibile a: www.sigo.it/wp-content/uploads/2017/09/Linee-Guida-Fibromiomasiosi-finale.pdf. Ultimo accesso: 21 dicembre 2022.

La *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) ha pubblicato, nel mese di giugno 2021, il documento “*Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas*”³⁹. Al suo interno viene ripreso il metodo di classificazione dei fibromi uterini proposto dalla *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO)⁴⁰, sintetizzato nella figura 2, fondamentale per la classificazione della localizzazione dei miomi in relazione alle superfici sierosa e endometriale e utile ai fini della scelta del metodo di trattamento.

Nelle linee guida americane vengono presi in considerazione i seguenti approcci:

- **Attesa:** per le pazienti asintomatiche, per quelle che non hanno sintomi debilitanti o che non desiderano sottoporsi all'intervento. L'attesa potrebbe essere anche particolarmente indicata per le donne che stanno riscontrando sintomi perimenopausali. Dopo la menopausa, infatti, i leiomiomi non hanno più i livelli di estrogeni e progesterone necessari a mantenere il loro sviluppo e la loro crescita, pertanto possono andare incontro a un miglioramento spontaneo.
- **Terapia medica:** esistono farmaci che agiscono unicamente sulla riduzione del sanguinamento e altri che riducono sia i sintomi che le dimensioni dei fibromi. Alcuni, inoltre, sono indicati per un utilizzo a lungo termine mentre altri costituiscono soltanto un “ponte” verso l'intervento chirurgico. In generale, le evidenze scientifiche comparative sono insufficienti e pertanto non è possibile raccomandare una terapia medica di prima linea, ma la scelta deve essere guidata dai sintomi della donna e dagli obiettivi del trattamento. Inoltre, come già accennato, il profilo di sicurezza del farmaco maggiormente studiato e impiegato negli ultimi 10 anni, l'ulipristal acetato (UPA), è oggetto di estrema attenzione da parte delle agenzie regolatorie nazionali e internazionali. Nuovi prodotti farmacologicamente diversi (antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine - GnRH) stanno emergendo ultimamente⁴¹.
- **Procedure di radiologia interventistica:** l'embolizzazione dell'arteria uterina è raccomandata per il trattamento dei fibromi in pazienti che desiderino preservare l'utero, dopo un approfondito *counselling* relativo alla limitata evidenza disponibile circa gli *outcome* riproduttivi.
- **Approccio chirurgico:** può essere conseguito tramite un intervento di miomectomia oppure di isterectomia. Gli obiettivi del trattamento devono essere definiti con la singola paziente, considerando anche il desiderio di mantenere l'utero e di future gravidanze. In generale, si raccomanda di perseguire la strada meno invasiva possibile. L'approccio laparoscopico, molto diffuso fino a pochi anni fa, è tuttavia ora *sub iudice* dopo la segnalazione di alcuni rari casi di diffusione neoplastica intraperitoneale dovuto all'impiego del morcellatore (strumento laparoscopico con cui si ottiene uno spezzettamento della lesione al fine di consentirne l'asportazione senza allargare le brecche chirurgiche) e all'incapacità, in sede di intervento, di distinguere fibroma e sarcoma⁴².

Di seguito si riporta la sintesi delle raccomandazioni americane:

- Livello A (raccomandazioni basate su evidenze scientifiche consistenti di livello buono):
 - Gli agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) sono raccomandati come trattamento a breve termine del sanguinamento uterino anomalo e dell'allargamento

³⁹ American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Gynecology. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):e100-e115.

⁴⁰ Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408.

⁴¹ Donnez J, Dolmans MM. Fibroids and medical therapy: bridging the gap from selective progesterone receptor modulators to gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril.* 2020;114(4):739-741.

⁴² Vercellini P, Cribiù FM, Bosari S, Scarfone G, Bolis G, Aimi G, Fedele L. Prevalence of unexpected leiomyosarcoma at myomectomy: a descriptive study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):292-294.

uterino conseguente alla presenza del leiomioma e come “ponte” verso altre opzioni di trattamento;

- L’embolizzazione dell’arteria uterina è raccomandata come procedura interventistica per il trattamento dei fibromi uterini nelle pazienti che desiderano preservare l’utero e che sono state informate rispetto alla limitata evidenza disponibile circa gli *outcome* riproduttivi;
- Quando viene presa in considerazione l’isterectomia per il trattamento chirurgico dei fibromi uterini è raccomandato, ove possibile, l’approccio meno invasivo e, quando fattibile, l’approccio vaginale è da preferirsi rispetto agli altri approcci mini-invasivi.
- Livello B (raccomandazioni basate su evidenze scientifiche inconsistenti o limitate):
 - Un farmaco antagonista del GnRH con una terapia ormonale sintomatica di supporto può essere considerato per il trattamento del sanguinamento uterino anomalo per un periodo fino a 2 anni;
 - Un dispositivo intra-uterino medicato con levonorgestrel può essere considerato per il trattamento del sanguinamento uterino anomalo;
 - L’acido tranexamico può essere considerato per il trattamento del sanguinamento uterino anomalo;
 - La miomectomia è raccomandata come opzione chirurgica per il trattamento dei fibromi sintomatici nelle pazienti che desiderino preservare l’utero o future gravidanze e che siano informate rispetto ai rischi di recidiva;
 - Quando la miomectomia è selezionata quale approccio chirurgico per il trattamento dei fibromi uterini sintomatici, dovrebbe essere considerato – se fattibile e appropriato – un approccio mini-invasivo;
 - L’isterectomia è raccomandata come opzione chirurgica definitiva per il trattamento del sanguinamento uterino anomalo e dei sintomi dati dalla massa occupante spazio causata dalla presenza dei fibromi uterini nelle pazienti che non desiderano future gravidanze e non desiderano preservare l’utero, dopo essere state adeguatamente informate rispetto ai possibili rischi a lungo termine sulla salute.
- Livello C (raccomandazioni basate su consenso e opinioni di esperti):
 - Un approccio basato sull’attesa può essere preso in considerazione per le pazienti asintomatiche e per quelle che non desiderano interventi;
 - Per le pazienti che presentano abbondante sanguinamento mestruale in assenza di fibromi uterini, i contraccettivi ormonali combinati e le pillole di solo progesterone vengono presi in considerazione come trattamento iniziale per ridurre il flusso mestruale. Per estrapolazione, è ragionevole che tali farmaci vengano considerati anche nel trattamento dell’abbondante sanguinamento mestruale nelle donne affette da leiomiomi uterini, nonostante ci siano evidenze limitate a supporto della loro efficacia.

Nel paragrafo successivo vengono approfonditi tutti gli approcci (medici, chirurgici e di radiologia interventistica) disponibili per il trattamento dei fibromi uterini.

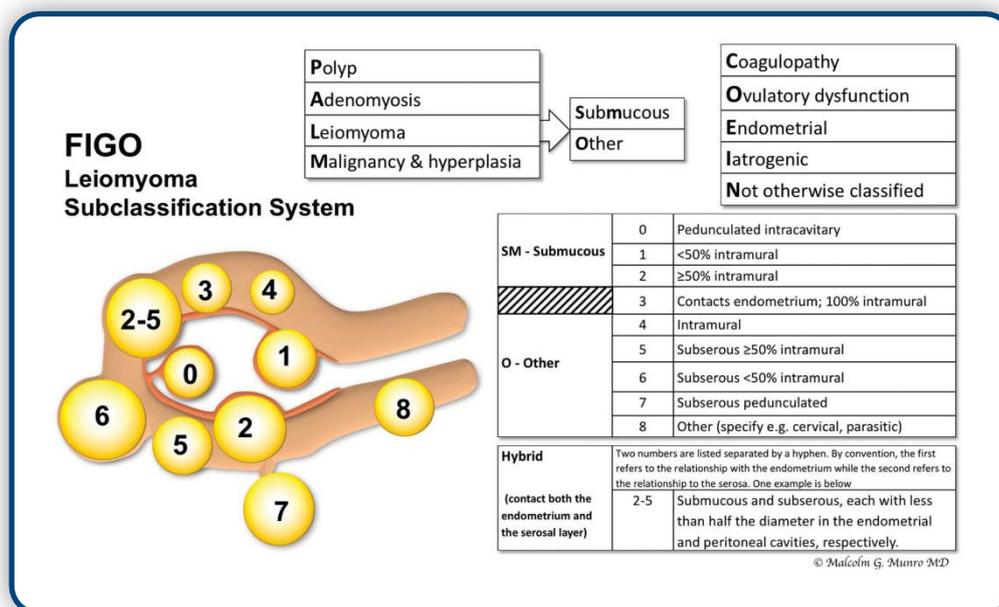


Figura 1.2. Classificazione dei fibromi uterini secondo la *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*³⁹

1.3. Trattamenti disponibili

1.3.1. Terapia medica

L'obiettivo primario della terapia medica è quello di ridurre i sanguinamenti uterini anomali causati dai fibromi e, in generale, i sintomi ad essi associati. Tale opzione rappresenta la prima scelta per le pazienti che desiderano preservare l'utero e per coloro che hanno controindicazioni alla chirurgia. Inoltre, il trattamento farmacologico può essere preso in considerazione anche prima di un intervento chirurgico al fine di correggere l'anemia e ridurre sia il sanguinamento uterino che le dimensioni del fibroma, con conseguente possibilità di optare per un approccio chirurgico mini-invasivo⁴³. I trattamenti disponibili sono diversi: antifibrinolitici, antinfiammatori non steroidei (FANS), contraccettivi ormonali combinati, farmaci a base di progestinici, modulatori selettivi del recettore del progesterone (SPRM), inibitori dell'aromatasi e agonisti o antagonisti del GnRH. Oltre al controllo dei sanguinamenti, alcuni di questi farmaci (SPRM, inibitori dell'aromatasi e agonisti o antagonisti del GnRH) possono ridurre il volume del fibroma⁴⁴. Infine, anche altri farmaci sono stati utilizzati per il trattamento dei fibromi, e in particolare: androgeni, antagonisti del recettore degli estrogeni e modulatori selettivi del recettore degli estrogeni. Queste classi di medicinali, tuttavia, offrono vantaggi limitati sul miglioramento dei sanguinamenti uterini anomali rispetto alle categorie di molecole sopra citate, per le quali sono disponibili maggiori evidenze, e il loro uso è limitato a causa dei potenziali effetti avversi.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Questi farmaci – esclusivamente sintomatici – costituiscono la prima linea nella gestione dei sanguinamenti uterini anomali e della dismenorrea causati dai fibromi⁴⁵. Le molecole maggiormente utilizzate sono l'ibuprofene o il naprossene assunte 1-

⁴³ Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:85-103.

⁴⁴ Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):665-686.

⁴⁵ Sohn GS, Cho S, Kim YM, Cho CH, Kim MR, Lee SR; Working Group of Society of Uterine Leiomyoma. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(2):192-201.

2 giorni prima dell'inizio delle mestruazioni e continuate per tutta la durata del ciclo mestruale. Il meccanismo d'azione risiede nell'inibizione dell'enzima ciclo-ossigenasi con conseguente minore produzione di prostaglandine (le quali ricoprono un importante ruolo nella promozione della neo-angiogenesi e del sanguinamento uterino anomalo) e, se confrontati con placebo, miglioramento della dismenorrea e della menorragia. Tuttavia, la loro efficacia nel ridurre il sanguinamento mestruale è inferiore rispetto all'acido tranexamico, ai contraccettivi ormonali combinati o ai dispositivi intrauterini a base di levonorgestrel. Inoltre non hanno alcun effetto sulla riduzione delle dimensioni dei fibromi⁴⁶.

Acido tranexamico. Si tratta di un agente antifibrinolitico ed è uno dei trattamenti per i sanguinamenti uterini anomali più antico e maggiormente disponibile in tutto il mondo. Il suo meccanismo d'azione si basa sull'inibizione della degradazione del fibrinogeno, favorendo un meccanismo pro-coagulante che conduce a una riduzione del flusso mestruale con conseguente miglioramento della sintomatologia. Inducendo, inoltre, la necrosi ischemica dei fibromi ha un ruolo, anche se limitato, nella riduzione delle loro dimensioni⁴⁷.

Contraccettivi ormonali combinati. Anche in questo caso si tratta di farmaci esclusivamente sintomatici, possono essere assunti sotto forma di pillola, dispositivi intra-vaginali o cerotti transdermici, in maniera continua o ciclica, e sono comunemente utilizzati per il trattamento dei sanguinamenti uterini anomali, compresi quelli causati dalla presenza di un fibroma⁴⁸. Tali farmaci si basano principalmente sul mantenimento dell'endometrio sottile, riducendo così la quantità di endometrio che viene espulsa durante un ciclo mestruale. Nonostante la loro efficacia sia inferiore rispetto ai dispositivi intrauterini basati sul rilascio di progestinici, rispetto al placebo si registra un miglioramento della qualità di vita e della concentrazione di emoglobina⁴⁹. Non sono, però, in grado di ridurre le dimensioni dei fibromi uterini e, pertanto, non sono raccomandati nel trattamento degli stessi^{50,51}.

Progestinici. I più comunemente utilizzati sono i progestinici orali (es. noretisterone acetato, medrossiprogesterone acetato o megestrol acetato) e i dispositivi intra-uterini rilascianti progesterone, come per esempio quelli medicati con levonorgestrel. Tali farmaci non sembrano essere efficaci nel ridurre le dimensioni dei fibromi, tuttavia riducono il sanguinamento mestruale grazie alla repressione della crescita endometriale stimolata dagli estrogeni. Una revisione sistematica della letteratura dimostra che i dispositivi intra-uterini a base di levonorgestrel, oltre ad avere un assorbimento sistemico minimo e quindi effetti collaterali contenuti, determinano un miglioramento della menorragia e dell'anemia fino al 50-60% delle pazienti che presentano sanguinamenti uterini anomali, comprese le donne affette da fibromi. In queste ultime, tuttavia, diversi studi riportano un maggiore tasso di espulsione del dispositivo, in particolare quando la dimensione dei fibromi supera i 3 cm e comporta una distorsione uterina⁵².

⁴⁶ Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD000400.

⁴⁷ Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, Richter HE, Eder SE, Attia GR, Patrick DL, Rubin A, Shangold GA. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;116(4):865-875.

⁴⁸ Laughlin-Tommaso SK, Stewart EA. Moving Toward Individualized Medicine for Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):961-971.

⁴⁹ Moroni RM, Martins WP, Dias SV, Vieira CS, Ferriani RA, Nastri CO, et al. Combined oral contraceptive for treatment of women with uterine fibroids and abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(3):145-52.

⁵⁰ Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:85-103.

⁵¹ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):387-400.

⁵² Jiang W, Shen Q, Chen M, Wang Y, Zhou Q, Zhu X, Zhu X. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review. *Steroids.* 2014;86:69-78.

Modulatori selettivi del recettore del progesterone (SPRM). Questa classe di farmaci agisce a livello dei recettori periferici del progesterone inducendo l'apoptosi, inibendo la proliferazione cellulare dei fibromi e riducendo la neo-angiogenesi, con l'obiettivo di ridurre le dimensioni dei fibromi e il sanguinamento uterino. L'unico farmaco attualmente autorizzato in Europa è l'ulipristal acetato (UPA), il quale non è però disponibile in tutti i Paesi in parte a causa di preoccupazioni relative ai rari ma severi casi di tossicità epatica⁵³. Altre molecole appartenenti alla classe SPRM (es. mifepristone, asoprisnil, vilaprisan e telapristone acetato) sono in studio (fase 2) con risultati preliminari promettenti^{54,55}. L'UPA è stato associato ad una riduzione delle dimensioni dei fibromi del 25-50% e ad un controllo del sanguinamento uterino superiore al 90%^{56,57}. È indicato sia per il trattamento preoperatorio dei fibromi (con un ciclo a breve termine di 3 mesi) che per un utilizzo a lungo termine (eseguendo dei cicli intermittenti di trattamento fino ad un massimo di quattro cicli). Quest'ultimo, in ragione dei rari ma gravi rischi di tossicità epatica, è stato limitato dalla *European Medicines Agency* (EMA) alle sole donne in premenopausa che non possono sottoporsi a intervento chirurgico o a embolizzazione dei fibromi uterini o nelle quali la procedura chirurgica non ha funzionato⁵⁸. Il farmaco, nel suo utilizzo a lungo termine, è in grado di determinare un rapido controllo del sanguinamento uterino e la riduzione del volume dei fibromi uterini, rappresentando una valida alternativa medica all'intervento chirurgico^{59,60,61,62}. Oltre al rischio di tossicità epatica, la preoccupazione principale rispetto a questo farmaco è stata rispetto alla potenziale induzione della crescita endometriale su base estrogenica, con conseguente sviluppo di un'iperplasia endometriale o di un carcinoma, che però non è mai stata confermata nei trial clinici⁶³. Il profilo di sicurezza a lungo termine del farmaco, tuttavia, è ancora in studio⁶⁴.

Agonisti o antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH). Gli agonisti del GnRH, dopo un'iniziale stimolazione del rilascio di gonadotropine FSH e LH (effetto chiamato "*flare effect*"), causano una sotto-regolazione dei recettori del GnRH che riduce la produzione di gonadotropine con conseguente minor produzione di steroidi sessuali. Inducendo, quindi, una menopausa iatrogena reversibile, tali farmaci possono inibire l'ulteriore crescita dei fibromi. Nella maggior parte delle donne (>98%) causano amenorrea e sono associati ad una riduzione dal 35% al 65% della dimensione dei fibromi entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. Ciò permette, in molti casi, di aumentare i livelli preoperatori di emoglobina e procedere successivamente con un approccio chirurgico mini-invasivo. Fra gli agonisti del GnRH le molecole utilizzate sono la leuprorelina acetato, la buserelina, la goserelina

⁵³ Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(5):409-20.

⁵⁴ Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD010770.

⁵⁵ Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665-686.

⁵⁶ Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665-686.

⁵⁷ Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(5):409-20.

⁵⁸ European Medicines Agency. Ulipristal acetato nella cura dei fibromi uterini: l'EMA raccomanda di limitarne l'uso. 11 gennaio 2021. Disponibile a: www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-ulipristal-acetate-uterine-fibroids_it.pdf. Ultimo accesso: 21 dicembre 2022.

⁵⁹ Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(5):409-20.

⁶⁰ Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012;366(5):421-32.

⁶¹ Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, et al; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1565-73.

⁶² Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2015;103(2):519-27.

⁶³ Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD010770.

⁶⁴ Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(5):409-20.

e la triptorelina. Sono indicati per il trattamento di fibromi uterini non operabili o come terapia preoperatoria in donne in età riproduttiva al fine di ridurre le dimensioni e la vascolarizzazione dei fibromi, consentendo un approccio chirurgico mini-invasivo e migliorando i livelli di emoglobina⁶⁵. Tra gli affetti avversi più comuni di tali farmaci, che inducono una menopausa farmacologica, vi sono sintomi tipici di questa fase della vita della donna quali vampate di calore, sbalzi di umore, secchezza vaginale, riduzione della libido, disturbi del sonno e, in caso di utilizzo a lungo termine (>6 mesi), perdita di densità ossea, che richiedono una terapia aggiuntiva ormonale per il loro controllo. Per via degli effetti collaterali, il loro uso dovrebbe essere temporaneo e comunque non superiore ai 6 mesi. I benefici sono in ogni caso limitati nel tempo in quanto vi sono evidenze di recidiva alla sospensione del trattamento^{66,67}. Gli antagonisti del GnRH (es. cetrorelix e ganirelix acetato), invece, sono approvati in Europa e in Italia, solo per i protocolli di stimolazione ovarica nell'ambito delle tecniche di fecondazione medicalmente assistita, ma non per la terapia sintomatica dei fibromi uterini. Per questa indicazione, il loro utilizzo solleva alcune perplessità e necessita di ulteriori evidenze. Infatti, nonostante la loro risposta clinica immediata, sono più costosi degli agonisti del GnRH e richiedono una somministrazione iniettiva giornaliera⁶⁸. Recentemente, stanno emergendo ulteriori evidenze su nuovi antagonisti del recettore del GnRH attivi per via orale, come elagolix, relugolix e linzagolix, in particolare in associazione con la terapia estroprogestinica (*add-back*). Il razionale di questa associazione di principi attivi, si basa sul concetto di "soglia estrogenica" per un ottimale bilancio rischio/beneficio nel trattamento medico dei fibromi uterini sintomatici. Grazie alla combinazione ottimale di un GnRH antagonista e *add back therapy* si mantiene una concentrazione di estrogeni sufficiente per limitare gli effetti e i sintomi da ipoestrogenismo che si avrebbero con il solo antagonista (assenza di vampate di calore, riduzione della massa ossea) ed inoltre tale concentrazione risulta nella "soglia", ossia ottimale, rispetto alle concentrazioni di estradiolo, che possano invece provocare un'attività di stimolo del fibroma stesso e quindi la conseguente sintomatologia. Lo scopo è quindi quello di controllare la patologia senza esporre la paziente agli effetti avversi della carenza ormonale. Nonostante studi recenti abbiano dimostrato l'efficacia di questi farmaci, la loro costo-efficacia per una prescrizione su larga scala necessita di ulteriori valutazioni^{69,70,71,72}. L'EMA nel luglio 2021 ha approvato un'associazione fissa di un antagonista del GnRH (relugolix) + estradiolo + noretisterone acetato in un'unica compressa per via orale, e a luglio 2022 un altro antagonista del GnRH (linzagolix). Il relugolix in terapia combinata si è dimostrato efficace nel ridurre i sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini, come mestruazioni abbondanti ed effetti collaterali gestibili, in due studi che hanno coinvolto donne in pre-menopausa di età compresa tra 18 e 50 anni con abbondanti sanguinamenti mestruali. In entrambi gli studi, circa 500 donne hanno ricevuto relugolix in terapia combinata o placebo per 24 settimane. Nel primo studio, il 73% (94 su 128) delle donne che utilizzavano relugolix in terapia combinata ha riportato una riduzione del flusso mestruale

⁶⁵ Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota 51. Disponibile a: www.aifa.gov.it/nota-51. Ultimo accesso: 21 dicembre 2022.

⁶⁶ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):387-400.

⁶⁷ Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000547.

⁶⁸ Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000547.

⁶⁹ Archer DF, Stewart EA, Jain RI, Feldman RA, Lukes AS, North JD, Soliman AM, Gao J, Ng JW, Chwalisz K. Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study. *Fertil Steril.* 2017;108(1):152-160.e4.

⁷⁰ Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, Archer DF, Barnhart KT, Bradley LD, Carr BR, Feinberg EC, Hurtado SM, Kim J, Liu R, Mabey RG Jr, Owens CD, Poindexter A, Puscheck EE, Rodriguez-Ginorio H, Simon JA, Soliman AM, Stewart EA, Watts NB, Muneyyirci-Delale O. Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids. *N Engl J Med.* 2020;382(4):328-340.

⁷¹ Donnez J, Taylor HS, Stewart EA, Bradley L, Marsh E, Archer D, Al-Hendy A, Petraglia F, Watts N, Gotteland JP, Bestel E, Terrill P, Loumaye E, Humberstone A, Garner E. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2022;400:896-907.

⁷² Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, Venturella R, Villarreal C, Critchley HOD, Li Y, McKain L, Arjona Ferreira JC, Langenberg AGM, Wagman RB, Stewart EA. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *N Engl J Med.* 2021;38:630-642

con quantità inferiore a 80 ml e almeno il 50% mestruazione di quantità inferiore rispetto a prima del trattamento, rispetto al 19% (24 su 128) delle donne che hanno assunto il placebo. Nel secondo studio, il 71% (89 su 126) ha ottenuto una riduzione della quantità delle mestruazioni durante l'utilizzo di relugolix in terapia combinata, rispetto al 15% (19 su 129) delle donne trattate con il placebo. La combinazione assicura anche una contraccezione efficace dopo il primo mese di assunzione. Alla data di pubblicazione del presente report, il farmaco in Italia è in classe Cnn, in attesa del parere di rimborsabilità da parte dell'AIFA. Linzagolix 100 mg o 200 mg è stato recentemente approvato dall'EMA ed è indicato per il trattamento dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini nelle donne adulte in età riproduttiva. Si raccomanda di associare una concomitante terapia ormonale aggiuntiva (1 mg di estradiolo + 0,5 mg di noretisterone acetato una volta al giorno) a 100 mg o, se necessario, a 200 mg una volta al giorno. Per le donne in cui l'*add-back therapy* non è raccomandata o che preferiscono evitare la terapia ormonale è possibile somministrare 100 mg una volta al giorno o 200 mg una volta al giorno, ma solo per un uso a breve termine (<6 mesi) a causa del rischio di diminuzione della densità minerale ossea con l'uso prolungato. Sono stati condotti due studi analoghi di fase 3 per confermare l'efficacia e la sicurezza di linzagolix a dosi di soppressione completa (200 mg) e parziale (100 mg) con o senza terapia ormonale aggiuntiva rispetto al placebo per il trattamento dei fibromi uterini sintomatici⁷. Linzagolix (100 mg o 200 mg) con o senza terapia aggiuntiva ha ridotto significativamente il sanguinamento mestruale intenso, e gli eventi avversi più comuni fino a 24 settimane sono state vampate di calore. Il farmaco non è ancora commercializzato in Italia.

Supplemento di ferro. Dal momento che i fibromi sono spesso associati a sanguinamenti mestruali abbondanti e prolungati nel tempo possono causare una anemia sideropenica per la quale è giustificata una terapia suppletiva a base di ferro⁷³.

Inibitori dell'aromatasi. Il letrozolo e l'anastrozolo sono due promettenti molecole per il trattamento dei fibromi uterini in donne in premenopausa ma, attualmente, le evidenze scientifiche a supporto di questo trattamento sono ancora limitate. Il loro meccanismo d'azione si basa sull'inibizione del processo di aromatizzazione degli androgeni in estrogeni a livello ovarico e periferico, con conseguente abbassamento del livello di estrogeni, riduzione dello spessore endometriale e del sanguinamento mestruale. Una revisione *Cochrane* della letteratura scientifica ha dimostrato un'efficacia di questi farmaci nella riduzione delle dimensioni dei fibromi (di circa 40%-50%) e nel miglioramento della dismenorrea, della menorragia e della durata del ciclo mestruale. Questa classe farmacologica risulta generalmente meglio tollerata rispetto agli agonisti GnRH, con una minore frequenza di effetti avversi a breve termine causati da un basso livello di estrogeni. Tuttavia, allo stato attuale, le evidenze scientifiche non sono sufficienti per supportarne l'uso ampio e a lungo termine⁷⁴.

In sintesi, dunque, le opzioni terapeutiche mediche sono attualmente limitate e gli unici farmaci potenzialmente utilizzabili e che hanno un ruolo sulla riduzione delle dimensioni dei fibromi sono:

- Agonisti del GnRH, in utilizzo preoperatorio;
- UPA per un uso intermittente prolungato, ma solo in donne non operabili e in premenopausa per via delle limitazioni imposte dalla *European Medicines Agency* (EMA).

⁷³ Laughlin-Tommaso SK, Stewart EA. Moving Toward Individualized Medicine for Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2018 Oct;132(4):961-971.

⁷⁴ Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD009505.

1.3.2. Radiologia interventistica

L'embolizzazione arteriosa uterina e l'ablazione con ultrasuoni focalizzati guidati dalla risonanza magnetica sono due procedure mini-invasive efficaci per il trattamento dei fibromi in donne che non vogliono sottoporsi a chirurgia o che non sono elegibili per l'intervento. Si tratta di procedure ambulatoriali o che richiedono degenze brevi, con il vantaggio di un pronto ricovero e minori complicanze rispetto all'intervento chirurgico vero e proprio. L'embolizzazione arteriosa uterina, in particolare, riduce le dimensioni dei fibromi a 3 mesi del 42% circa del volume, diminuisce la durata del ciclo mestruale e migliora la sintomatologia. Inoltre, rispetto alla miomectomia o all'isterectomia, permette un più veloce ritorno alle attività quotidiane della donna⁷⁵. Agendo, però, sull'intero utero, potrebbe compromettere in modo permanente la funzione uterina e ovarica e, inoltre, è associata con un più elevato tasso di complicanze minori. Non ultimo, le recidive di fibroma entro 5 anni sono più frequenti rispetto alla miomectomia, comportando spesso la necessità di ulteriori interventi^{76,77}. In generale, l'embolizzazione arteriosa è indicata come alternativa alla chirurgia in caso di donne con fibromi sintomatici che desiderino preservare l'utero ma che non desiderano future gravidanze. L'ablazione con ultrasuoni focalizzati guidati dalla risonanza magnetica, invece, è una tecnica poco utilizzata per via dell'elevato numero di controindicazioni, per il maggior numero di eventi avversi e il più alto tasso di recidive rispetto alla chirurgia e all'embolizzazione arteriosa^{78,79}. Le evidenze scientifiche sono peraltro ancor più limitate.

1.3.3. Trattamento chirurgico

Le procedure chirurgiche maggiormente utilizzate sono la miomectomia e, soprattutto, l'isterectomia.

- **Miomectomia:** permette di rimuovere selettivamente il fibroma lasciando l'utero intatto. Generalmente viene proposta alle pazienti che desiderano future gravidanze, ma può essere effettuata anche su donne che hanno portato a termine le loro gravidanze e che, comunque, desiderano preservare l'utero. Questa procedura chirurgica determina una riduzione del volume uterino e il miglioramento dei sintomi fino all'80% dei casi, tuttavia è associata a un rischio di recidiva di circa 27% dopo la rimozione di un singolo fibroma e di oltre il 50% in caso di fibromi multipli⁸⁰. I criteri di eleggibilità per questa tipologia di intervento dipendono dal tipo, dal numero e dal volume dei fibromi⁸¹. L'approccio chirurgico dipende dalla sede, dal numero e dalla dimensione dei fibromi. Le lesioni intracavitari (sottomucose) possono essere rimosse mediante isteroscopia. Anche se in alcuni casi l'intervento può essere tecnicamente difficile (se la lesione è di maggiori dimensioni o se è solo parzialmente intracavitaria – tipo 2 secondo la classificazione FIGO) e può necessitare di un secondo tempo a distanza di alcune settimane per essere completato, è da ritenersi di prima scelta per i minori rischi chirurgici e per la rapida ripresa post-operatoria. Per tutte le altre localizzazioni la scelta dell'approccio (laparotomico vs laparoscopico) deve tenere conto

⁷⁵ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):387-400.

⁷⁶ de Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E, van der Kooij SM, Volkers NA, Hehenkamp WJ. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):745.e1-745.e12.

⁷⁷ Lee BB, Yu SP. Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids: a Review. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2016;5(4):318-324.

⁷⁸ Lee BB, Yu SP. Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids: a Review. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2016;5(4):318-324.

⁷⁹ Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;109(4):698-707.e1.

⁸⁰ Kotani Y, Tobiume T, Fujishima R, Shigeta M, Takaya H, Nakai H, Suzuki A, Tsuji I, Mandai M, Matsumura N. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(2):298-302.

⁸¹ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):387-400.

dell'*expertise* locale, del numero e della dimensione delle lesioni e, come sottolineato in precedenza, del rischio di mis-diagnosi di sarcoma⁸². In generale, questo rischio appare estremamente remoto in donne di età <40 anni, fibromi multipli, dimensioni ridotte delle lesioni e pattern di crescita non rapido⁸³.

- **Isterectomia:** pur non essendo un intervento adeguato alle donne che desiderano future gravidanze o che semplicemente desiderano preservare il proprio utero, questo rimane l'unico trattamento chirurgico realmente definitivo per i fibromi sintomatici. Dopo l'isterectomia la maggior parte delle donne riporta un significativo miglioramento della qualità di vita e della sintomatologia. Può essere effettuata con diversi approcci: vaginale, laparoscopico, robotico o laparotomico. I primi due sono associati a tempi di degenza inferiori, ad una guarigione più veloce e ad una maggiore soddisfazione delle pazienti⁸⁴.

⁸² Vercellini P, Cribiù FM, Bosari S, Scarfone G, Bolis G, Aimi G, Fedele L. Prevalence of unexpected leiomyosarcoma at myomectomy: a descriptive study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):292-294.

⁸³ Ludovisi M, Moro F, Pasciuto T, Di Noi S, Giunchi S, Savelli L, et al. Imaging in gynecological disease (15): clinical and ultrasound characteristics of uterine sarcoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(5):676-687.

⁸⁴ Pitter MC, Simmonds C, Seshadri-Kreaden U, Hubert HB. The impact of different surgical modalities for hysterectomy on satisfaction and patient reported outcomes. *Interact J Med Res.* 2014;3(3):e11.

2. Metodi

La fonte primaria dei dati è rappresentata dal Programma Nazionale Esiti (PNE) dell’Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AgeNaS). Le analisi sono state condotte sia sui dati disponibili nella versione PNE 2020 (relativi all’anno 2019) che in quella 2021 (relativi all’anno 2020). Il dato della popolazione residente è, per il 2019, quello ISTAT aggiornato al 1° gennaio 2019 e, per il 2020, quello ISTAT aggiornato al 1° gennaio 2020. È stata considerata la popolazione femminile di età >18 anni.

L’indicatore PNE preso in considerazione è quello delle “ospedalizzazioni programmate per isterectomia”, che comprende i ricoveri programmati ordinari e *day hospital* caratterizzati dai seguenti codici ICD-9-CM in procedura principale o secondaria (relativi agli interventi di isterectomia): 68.3x, 68.4x, 68.5x, 68.6x, 68.7x, 68.9. Il dato esclude tutte le diagnosi oncologiche e i traumatismi (in particolare, le seguenti diagnosi principali: 179, 180.x, 181, 182.x, 183.x, 184.x, 869.x, 233.1, 233.2, 233.3, 236.0, 236.1, 236.2, 236.3, 867.4, 867.5, 867.6, 867.7, 867.8, 867.9, 868.00, 868.03, 868.04, 868.09, 868.10, 868.13, 868.14, 868.19, 879.6, 879.7, 879.8, 879.9, 906.0, 908.1, 908.2, 939.1, 947.4, 233.30, 233.31, 233.32, 233.39).

La stima del numero di isterectomie specifiche per fibroma uterino è stata effettuata a partire dai dati del report SDO 2016⁸⁵. In particolare, rispetto alla totalità delle ospedalizzazioni programmate per isterectomia avvenute per patologie benigne, si sono applicate, ai fini dell’analisi oggetto del presente report, le seguenti proporzioni:

- 45% isterectomie per fibromi uterini;
- 45% isterectomie per prolasso;
- 10% altro.

È stato calcolato, quindi, il tasso di incidenza delle ospedalizzazioni per intervento di isterectomia per fibroma uterino per 100.000 persone di sesso femminile di età >18 anni, evidenziando le differenze regionali e i discostamenti dalla media nazionale da parte di ogni Regione.

⁸⁵ I quaderni di Quotidiano Sanità. Fibroma uterino. Evidenze e opportunità per una nuova *governance*. Marino Nonis. Analisi di evidenza economica sui trattamenti del fibroma uterino. Disponibile a: http://95.110.234.53/qs_dnl/quaderno_26_04.pdf. Ultimo accesso: 21 dicembre 2022.

3. Risultati

3.1. Anno 2019

Nel 2019 in Italia ci sono state n. 40.450 ospedalizzazioni programmate per isterectomia. Si stima che, di queste, n. 18.203 siano avvenute per fibroma uterino. Considerando la popolazione femminile di età >18 anni, si stima un'incidenza di ospedalizzazione programmata per fibroma uterino pari a 69,9 per 100.000 donne di età >18 anni, con notevoli differenze regionali: da 44,1 della Basilicata a 91,5 della Provincia Autonoma di Bolzano. Sono 6 le Regioni che si collocano al di sopra della media nazionale, in particolare:

- Provincia Autonoma di Bolzano: 91,5 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni;
- Veneto: 90,3 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni;
- Piemonte: 83,7 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni;
- Lombardia: 83,6 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni;
- Friuli Venezia-Giulia: 80,4 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età maggiore di 18 anni;
- Umbria: 71,5 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni.

Analizzando i numeri assoluti, inoltre, tre di queste Regioni (Lombardia, Veneto e Piemonte) effettuano più di un terzo (39,1%) di tutte le ospedalizzazioni per fibroma uterino effettuate in Italia.

Regione	N. Ospedalizzazioni per isterectomia	Ospedalizzazioni per fibroma (stime)		
		N.	Incidenza per 100.000 abitanti*	Percentuale sul totale
Piemonte	3.555	1.600	83,7	8,8%
Valle d'Aosta	64	29	52,8	0,2%
Lombardia	8.012	3.605	83,6	19,8%
Provincia Autonoma di Bolzano	446	201	91,5	1,1%
Provincia Autonoma di Trento	337	152	65,6	0,8%
Veneto	4.241	1.908	90,3	10,5%
Friuli-Venezia giulia	958	431	80,4	2,4%
Liguria	887	399	57,1	2,2%
Emilia-Romagna	2.682	1.207	61,9	6,6%
Toscana	2.084	938	57,0	5,2%
Umbria	617	278	71,5	1,5%
Marche	971	437	65,4	2,4%
Lazio	3.343	1.504	59,3	8,3%
Abruzzo	858	386	67,7	2,1%
Molise	156	70	52,5	0,4%
Campania	3.218	1.448	59,3	8,0%
Puglia	2.678	1.205	69,7	6,6%
Basilicata	239	108	44,1	0,6%
Calabria	968	436	52,9	2,4%
Sicilia	3.139	1.413	66,7	7,8%
Sardegna	997	449	62,5	2,5%
Italia	40.450	18.203	69,9	100,0%

*Popolazione ISTAT donne > 18 anni al 01/01/2019

Tabella 3.1. Ospedalizzazioni 2019 per isterectomie e per fibroma (stime)

3.2. Anno 2020

Nel 2020 in Italia ci sono state n. 28.974 ospedalizzazioni programmate per isterectomia (n. 11.476 in meno rispetto al 2019). Si stima che, di queste, n. 13.038 siano avvenute per fibroma uterino. Considerando la popolazione femminile di età >18 anni, si stima un'incidenza di ospedalizzazione programmata per fibroma uterino pari a 50,1 per 100.000 donne di età >18 anni, con notevoli differenze regionali: da 34,8 della Basilicata a 69 del Veneto. Sono 10 le Regioni che si collocano al di sopra della media nazionale, in particolare:

- Veneto: 69 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni;
- Provincia Autonoma di Bolzano: 68 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni;
- Friuli Venezia-Giulia: 59,1 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni;

- Molise: 58,7 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni;
- Abruzzo: 55,1 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni;
- Provincia Autonoma di Trento: 55 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni;
- Umbria: 53,9 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >anni;
- Puglia: 52 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni;
- Lazio: 51,6 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni;
- Marche: 50,6 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni.

Regione	N. Ospedalizzazioni per isterectomia	Ospedalizzazioni per fibroma (stime)		
		N.	Incidenza per 100.000 abitanti*	Percentuale sul totale
Piemonte	2.063	928	48,7	7,1%
Valle d'Aosta	52	23	43,0	0,2%
Lombardia	4.761	2.142	49,5	16,4%
Provincia Autonoma di Bolzano	333	150	68,0	1,1%
Provincia Autonoma di Trento	284	128	55,0	1,0%
Veneto	3.243	1.459	69,0	11,2%
Friuli-Venezia giulia	702	316	59,1	2,4%
Liguria	654	294	42,3	2,3%
Emilia-Romagna	1.977	890	45,5	6,8%
Toscana	1.695	763	46,4	5,9%
Umbria	464	209	53,9	1,6%
Marche	749	337	50,6	2,6%
Lazio	2.906	1.308	51,6	10,0%
Abruzzo	696	313	55,1	2,4%
Molise	173	78	58,7	0,6%
Campania	2.331	1.049	43,0	8,0%
Puglia	1.992	896	52,0	6,9%
Basilicata	187	84	34,8	0,6%
Calabria	741	333	40,7	2,6%
Sicilia	2.306	1.038	49,2	8,0%
Sardegna	665	299	41,9	2,3%
Italia	28.974	13.038	50,1	100,0%

*Popolazione ISTAT donne > 18 anni al 01/01/2020

Tabella 3.2. Ospedalizzazioni 2020 per isterectomie e per fibroma (stime)

3.3. Confronto 2019-2020

Nel 2020 l'incidenza stimata delle ospedalizzazioni programmate per fibroma si è ridotta rispetto al 2019: a livello nazionale si è registrato un delta di -19,8 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni. Tutte le Regioni, ad eccezione del Molise che segna una lieve crescita, presentano un decremento degli interventi effettuati, da -35 ospedalizzazioni per 100.000 donne di età >18 anni del Piemonte a +6,2 del Molise. Interessante notare che molte delle Regioni che nel 2020 si collocano sopra la media nazionale continuano ad avere valori in linea, se non inferiori a quelli del 2019, evidenziando il ruolo della pandemia COVID-19 che ha determinato un peggioramento delle performance nazionali, soprattutto rispetto alle ospedalizzazioni chirurgiche programmate. Inoltre, tra le Regioni che nel 2019 avevano tassi di incidenza nettamente al di sopra della media nazionale accompagnate da numeri elevati in termini assoluti, nel 2020 due (Lombardia e Piemonte) hanno registrato una netta riduzione degli interventi espletati, verosimilmente sempre a causa della pandemia COVID-19 che ha portato a un netto contenimento delle ospedalizzazioni programmate, in particolar modo quelle chirurgiche.

Regione	Incidenza stimata ospedalizzazioni per fibroma 2019	Incidenza stimata ospedalizzazioni per fibroma 2020	Delta 2020 vs 2019
Piemonte	83,7	48,7	-35,0
Valle d'Aosta	52,8	43,0	-9,8
Lombardia	83,6	49,5	-34,1
Provincia Autonoma di Bolzano	91,5	68,0	-23,5
Provincia Autonoma di Trento	65,6	55,0	-10,6
Veneto	90,3	69,0	-21,3
Friuli-Venezia giulia	80,4	59,1	-21,4
Liguria	57,1	42,3	-14,8
Emilia-Romagna	61,9	45,5	-16,3
Toscana	57,0	46,4	-10,6
Umbria	71,5	53,9	-17,6
Marche	65,4	50,6	-14,8
Lazio	59,3	51,6	-7,7
Abruzzo	67,7	55,1	-12,6
Molise	52,5	58,7	6,2
Campania	59,3	43,0	-16,3
Puglia	69,7	52,0	-17,7
Basilicata	44,1	34,8	-9,3
Calabria	52,9	40,7	-12,2
Sicilia	66,7	49,2	-17,5
Sardegna	62,5	41,9	-20,7
ITALIA	69,9	50,1	-19,8

Tabella 3.3. Stima ospedalizzazioni per fibroma 2019 vs 2020

4. Conclusioni

I risultati di questo report mettono in luce una situazione nazionale molto eterogenea. Non considerando gli interventi eseguiti durante l'anno 2020, che ovviamente risentono di riduzioni e ritardi dovuti alla pandemia da SARS-CoV-2, nel 2019 la quasi totalità delle Regioni del nord Italia (con le sole eccezioni di Liguria, Emilia-Romagna e Valle d'Aosta) hanno riportato tassi di ospedalizzazioni per fibroma uterino decisamente superiori alla media nazionale. Per converso le Regioni centro-meridionali, ad eccezione dell'Umbria, hanno registrato valori inferiori alla media. Durante il primo anno pandemico la situazione ha visto un netto ribaltamento, con le Regioni settentrionali che hanno ridotto sensibilmente il numero di interventi espletati, con conseguente abbassamento della media nazionale: le Regioni meridionali, quindi, con tassi di ospedalizzazione essenzialmente stabili rispetto all'anno precedente risultano nel 2020 sopra la performance media italiana.

Tali dati generano alcune considerazioni.

In primis, è verosimile un ruolo della mobilità interregionale, con un flusso da sud a nord, che senz'altro influenza il numero di ospedalizzazioni, significativamente più elevato nelle Regioni settentrionali. È noto, infatti, che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) garantisce l'assistenza ai cittadini iscritti presso le Aziende sanitarie locali della propria Regione di residenza ma il cittadino può, tuttavia, esercitare il diritto di essere assistito anche in strutture sanitarie di altre Regioni. Nel 2019, solo tre Regioni settentrionali (Lombardia, Veneto e Piemonte) hanno registrato più di un terzo (39,1%) di tutte le ospedalizzazioni per fibroma uterino nazionali, con tassi decisamente più elevati rispetto alla media, lasciando ipotizzare un forte ruolo di tale fenomeno nella determinazione dell'eterogeneità descritta.

Inoltre, valutando il considerevole calo degli interventi effettuati durante il 2020 da parte delle principali Regioni del nord Italia, si può ipotizzare un verosimile taglio di prestazioni parzialmente o completamente inappropriate durante i principali mesi di sovraccarico ospedaliero dovuto alla pandemia.

Queste considerazioni, in ogni caso, accendono i fari sulle attuali problematiche relative alla gestione dei fibromi uterini, di fatto caratterizzata da una forte eterogeneità a livello regionale. Tale problema nasce *in primis* dalla mancanza di una terapia farmacologica sicura ed efficace. Infatti, con le limitazioni poste dalla *European Medicines Agency* (EMA) in ragione dei rari ma gravi rischi di tossicità epatica associati all'utilizzo dell'Ulipristal acetato (UPA) – unico farmaco realmente efficace nel trattamento dei fibromi uterini – alle sole donne in premenopausa che non possono sottoporsi a intervento chirurgico o a embolizzazione dei fibromi uterini o nelle quali la procedura chirurgica non ha funzionato, la terapia farmacologica per questa patologia è drasticamente limitata e non sempre risolutiva. La recente pubblicazione di trial rilevanti su approcci innovativi, come l'uso degli antagonisti del GnRH per via orale associati a *add-back therapy*, potrebbe cambiare lo scenario nei prossimi anni, anche se occorre tenere conto della sostenibilità economica (costi elevati e terapie potenzialmente di lunga durata). Peraltro l'indisponibilità, al momento di pubblicazione del presente Report, di una linea guida nel Sistema Nazionale Linee Guida, determina comportamenti eterogenei all'interno delle singole Regioni e anche fra diversi centri della stessa Regione, sottolineando la necessità da un lato di promuovere la ricerca farmacologica di nuove molecole sicure, efficaci e sostenibili nel trattamento dei fibromi uterini e dall'altro di redigere delle linee guida univoche al fine di uniformare i comportamenti clinici su tutto il territorio, previa elaborazione di PDTA locali.



#salviamoSSN

Fondazione GIMBE
Diffondere le conoscenze
Migliorare la salute

Via Amendola, 2
40121 Bologna
Tel. 051 5883920
info@gimbe.org
www.gimbe.org