

I fibromi uterini sotto la lente

Intervista alla Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente della Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore della donna Onlus

I fibromi uterini: carta d'identità

Che cosa sono i fibromi?

I fibromi (o miomi o leiomiomi) sono i tumori benigni più frequenti nella donna. Sono dovuti alla proliferazione delle fibre muscolari lisce dell'utero (miometrio) e la loro incidenza varia tra il 20% e l'80% a seconda dell'età. Si manifestano soprattutto durante la vita fertile. Numero e volume aumentano con l'età, raggiungendo il massimo tra i 40 e i 50 anni. Tendono a regredire dopo la menopausa. **La fibromatosi uterina spesso non dà sintomi, ma quando diventa sintomatica può ripercuotersi sulla salute generale e sessuale.** L'anemia sideropenica (cioè da carenza di ferro) dovuta alle mestruazioni abbondanti) è uno dei sintomi più trascurati.

Quali sono i fattori di rischio nello sviluppo dei fibromi? Qual è il ruolo degli ormoni?

Sono stati identificati diversi fattori di rischio, come l'etnia (l'incidenza è più alta tra le donne di pelle nera), l'obesità, il non avere avuto gravidanze e una probabile base genetica: tendono cioè a manifestarsi più frequentemente nelle donne di una stessa famiglia, e a un'età più precoce da una generazione all'altra. Sicuramente però **gli ormoni sessuali giocano un ruolo cruciale.** È stato dimostrato che sia gli estrogeni che il progesterone ne inducono e ne regolano la formazione e la crescita; infatti le cellule dei fibromi hanno una più alta concentrazione di recettori per gli estrogeni e per il progesterone rispetto alle cellule normali del miometrio. E la conferma viene anche dal fatto che dopo la menopausa la loro dimensione tende a ridursi, se la donna non assume la terapia ormonale sostitutiva.

Quante possibilità ci sono che un fibroma si trasformi in un tumore maligno?

Dai dati ad oggi a disposizione, l'ipotesi più accreditata è che il **tumore maligno (sarcoma) sia espressione dello sviluppo *ex novo* di cellule maligne comparse indipendentemente.** È invece improbabile che si tratti di una evoluzione in senso aggressivo di un fibroma.

Quali sono i principali sintomi del fibroma?

In alcune donne i fibromi non danno sintomi. Ma in molti casi, in base a numero, dimensione e posizione possono provocare una grande varietà di sintomi. I principali sono quattro:

1. **cicli abbondanti fino all'emorragia**, con peggioramento del **dolore mestruale** (dismenorrea)
2. **compressione sugli organi vicini (vescica, retto)**
3. **sintomi sessuali** (dolore alla penetrazione profonda; caduta del desiderio sessuale in caso di anemia associata)

4. infertilità

Ma si tratta solo della punta dell'iceberg. Più in dettaglio, per i sanguinamenti uterini anomali la localizzazione del fibroma è più importante della dimensione: **anche piccoli miomi sottomucosi possono provocare flussi abbondanti e prolungati, con conseguente e progressiva perdita di ferro che risulta 5-6 volte più alta del normale. Altri sintomi sono dolore pelvico cronico o acuto, dolore lombare, disturbi urinari, disturbi intestinali**, aumento della circonferenza addominale, difficoltà al concepimento, aborti spontanei. La torsione dei fibromi peduncolati o, in generale, la rapida crescita e la rottura possono causare dolore pelvico acuto, nausea e vomito. Per la loro diffusione e varietà di sintomi, oltre ad avere un elevato impatto economico e sociale, **i fibromi uterini sono una delle principali cause di ricovero ospedaliero in Italia.**

Visto che la posizione è così importante nel causare disturbi, quali sono i sintomi caratteristici del fibroma sottomucoso?

Ci sono due tipi di fibroma sottomucoso: il fibroma che cresce proprio sotto la mucosa e, anche se è più piccolo di un centimetro, può dare **emorragie importanti**, e il peduncolato, che invece può causare **forti dolori mestruali**. Il flusso abbondante infatti induce l'utero ad aumentare le contrazioni della muscolatura liscia, e il fibroma peduncolato determina una spina irritativa che causa coliche uterine (dolore addominale acuto, nausea, febbre, malessere generale).

Quali problemi danno i fibromi intramurali?

I fibromi intramurali possono dare **sintomi emorragici**, quando affiorano alla sottomucosa. E, se crescono molto di volume, possono creare **problemi di infertilità**, e creare complicanze per la gravidanza e per il parto. Se i fibromi crescono nell'angolo di inserzione tra tuba e l'utero possono impedire il concepimento; l'infiammazione può, a sua volta, interferire con l'annidamento, mentre se il fibroma cresce sotto la mucosa può ostacolare la formazione della placenta. Inoltre, sempre se il fibroma è di grosse dimensioni, possono esserci **malposizionamenti del feto, parto prematuro ed emorragie post partum**.

Quali sono i sintomi dei fibromi sottosierosi?

I fibromi sottosierosi possono restare a lungo "silenti" e raggiungere anche grandi dimensioni (6-7 cm) senza che la donna se ne accorga, se non fa regolari visite ginecologiche almeno una volta all'anno. Almeno fino a quando non danno sintomi di compressione: in particolare, se crescono sulla parte anteriore dell'utero premono sulla vescica e la donna ha **senso di peso sul bacino, minzioni più frequenti, risvegli notturni per andare più volte in bagno**. Un segnale che, in giovane età, deve allertare immediatamente sulla possibilità di avere uno o più fibromi. Se invece la crescita è nella parte posteriore dell'utero, ci possono essere i sintomi tipici della **stitichezza o dolore alla penetrazione profonda** durante i rapporti sessuali. Se, ancora, il fibroma cresce a livello del collo dell'utero, soprattutto verso l'esterno, può dare sintomi di compressione anche all'uretere.

Il flusso mestruale abbondante è sempre conseguenza della presenza di un fibroma?

Il flusso mestruale abbondante può dipendere da cause costituzionali, disfunzionali o organiche. Nel primo caso, è principalmente associato a patologie della coagulazione e carenze piastriniche. La causa disfunzionale più frequente sono invece gli squilibri ormonali, ovvero quando la fase luteale è breve (produzione di progesterone inferiore ai 12 giorni) o inadeguata per ridotta produzione giornaliera da parte dell'ovaio. Infine, tra le cause organiche ritroviamo: fibromi sottomucosi, tumori del collo dell'utero o dell'endometrio, patologie della coagulazione, in particolare carenza piastrinica, malattie

ematologiche. La diagnosi medica è fondamentale per individuare la causa del ciclo abbondante, le comorbidità associate (ad es. l'anemia da carenza di ferro), e, di conseguenza, la terapia più appropriata.

Quando il flusso mestruale può essere definito abbondante/anormale?

Il flusso mestruale è abbondante quando è invalidante, con una perdita superiore agli 80 ml di sangue per ciclo. Tre cicli mestruali abbondanti equivalgono a una trasfusione di sangue.

La perdita è davvero eccessiva se:

- 1) si deve cambiare un **tampone regular ogni 2 ore o meno** oppure un **assorbente medio ogni 3 ore**;
- 2) si consumano **più di 20 tamponi regular o 25 assorbenti medi per ciclo**;
- 3) se il flusso dura **più di 7 giorni**;
- 4) se ci sono **coaguli**.

In generale, **il ciclo abbondante o emorragico ha come conseguenza principale l'anemia sideropenica**, che a sua volta causa una serie di sintomi: in primis, **astenia grave, rischio di depressione raddoppiato, perdita di desiderio sessuale, difficoltà di concentrazione e attenzione, soglia del dolore più bassa e impatto negativo sulla fertilità**.

L'anemia da carenza di ferro è una condizione davvero invalidante per la donna?

Assolutamente sì, ed è molto prevalente in Italia (e nel mondo) e quasi del tutto trascurata. **Il 15-30% delle donne in età fertile ne soffre. E le emorragie da fibromatosi uterina ne sono una causa importante.** Il ferro è un oligoelemento che funge da importante cofattore di varie proteine necessarie per il metabolismo dell'ossigeno e dell'energia. Ma si trova anche nel sistema nervoso centrale, dove è fondamentale in processi enzimatici chiave per la sintesi di neurotrasmettitori come la dopamina - essenziale per i processi appetitivi (desiderio, sessuale e non, estroversione, competitività, spirito vincente) - e la serotonina, essenziale nella regolazione del tono dell'umore, ma anche nella vulnerabilità al dolore.

Da non trascurare anche **l'impatto pesante sulla fertilità: il 40% delle donne inizia la gravidanza con basse scorte di ferro**. E, dato che il suo fabbisogno aumenta di tre volte durante la gestazione, ciò porta velocemente all'anemia, condizione che raddoppia il rischio di parto prematuro e triplica per il bambino quello di basso peso alla nascita. Gli effetti anemizzanti del ciclo abbondante si potenziano inoltre se l'alimentazione è povera di ferro o se quest'ultimo viene assorbito poco in caso di intolleranze alimentari al glutine o al lattosio; se ci sono altre perdite, per esempio gengivali o emorroidarie; se è presente una sindrome del colon irritabile, con diarrea.

Per diagnosticare l'anemia è sufficiente l'esame dell'emocromo, ovvero il livello di emoglobina (Hb) che definisce il grado di anemia: anemia lieve: Hb < ai valori di normalità (12 g/dl nella donna), ma >10 g/dl; anemia moderata: Hb <10 g/dl, ma >8 g/dl; anemia grave: Hb <8 g/dl.

L'assunzione di ferro raccomandata nelle donne in età fertile è di **18mg** al giorno. Gli alimenti da preferire, ricchi di ferro nella forma facilmente assorbibile sono la carne, sia rossa che bianca, il pesce (tonno, merluzzo e salmone), le uova. Anche i legumi, gli spinaci, i peperoni sono ricchi di ferro, seppur in forma meno assorbibile. Infine, sono indicati frutta secca, agrumi, kiwi, uva, ricchi in vitamina C, fondamentale per l'assorbimento di ferro.

I fibromi uterini e l'impatto sulla femminilità

I fibromi uterini hanno ricadute sulla sfera emotiva della donna?

Se cicli abbondanti, compressione sugli organi vicini (vescica, retto), dolore mestruale e infertilità sono la punta dell'iceberg, molto pesante è **l'impatto "sommerso" dei fibromi uterini sulla vita personale, professionale e scolastica**, per gli evidenti disagi causati dal dover convivere con sintomi emorragici – **dalla scelta dell'abbigliamento, all'uso di assorbenti ingombranti, al timore di trovarsi in situazioni imbarazzanti con conseguente riduzione di viaggi, sport, uscite con gli amici e così via** – e per i **problemi di concentrazione, memoria, astenia, con una performance più bassa del potenziale**, condizionamenti pesanti in occasione di esami universitari, impegni lavorativi o, nei casi più gravi, perdita di giorni di lavoro e qualità di performance professionale con ripercussioni anche sulla carriera.

Qual è l'impatto nella quotidianità, sulla vita di coppia e la sessualità?

L'impatto sulla relazione di coppia è notevole, perché – oltre al freno ai rapporti costituito dalle perdite di sangue - l'anemia, con la conseguente astenia e facile affaticabilità, incide sul desiderio. La situazione è peggiorata se c'è dolore pelvico o alla penetrazione profonda, senso di peso addominale, bisogno di urinare spesso o senso di peso sulla vescica o di pressione rettale. Più in dettaglio, **i fibromi uterini possono compromettere la sessualità della donna e della coppia agendo su più dimensioni: sull'identità sessuale**, e l'impatto è tanto maggiore quanto più la donna è giovane. **Sulla femminilità e sul senso di maternità**, se i fibromi sono causa di infertilità. **Sulla qualità della relazione, se la donna è colpita da depressione**: e le donne anemiche hanno un rischio doppio di incorrervi. Inoltre, anche i cicli abbondanti e/o prolungati interferiscono con l'intimità sessuale, perché molte donne e coppie preferiscono non avere rapporti durante il ciclo.

Isterectomia: come la vive la donna?

L'isterectomia è un trattamento efficace per i fibromi sintomatici, ma non è la prima scelta in donne che non abbiano ancora avuto figli o per le quali l'utero abbia un forte valore simbolico per la femminilità e la percezione dell'identità. Se l'isterectomia si rende necessaria in donne senza figli, single o in relazioni conflittuali, l'identità sessuale può essere gravemente ferita.

La diagnosi

Come avviene la diagnosi di un fibroma? Perché è spesso tardiva?

La donna può vivere una sorta di "rassegnazione" nei confronti del ciclo mestruale abbondante o della sintomatologia dolorosa, soprattutto se madre o nonna hanno convissuto con gli stessi sintomi vivendoli come una sfortunata caratteristica fisiologica. Il fibroma uterino viene principalmente diagnosticato attraverso l'ecografia pelvica (transaddominale o transvaginale), mentre con la visita ginecologica si possono diagnosticare i fibromi di maggiori dimensioni. L'isteroscopia è utile per individuare i fibromi sottomucosi.

L'atteggiamento dei medici oscilla tra la minimizzazione del problema - soprattutto se la donna fa regolari visite ginecologiche e il fibroma è di piccole dimensioni ("Vediamo tra un anno come va") - **e l'urgenza drastica** ("Bisogna toglierli tutti e subito"). In altre parole, si passa da un under-treatment a un over-treatment, influenzato anche dall'età della donna, dal suo desiderio o meno di maternità, ma soprattutto dall'orientamento del medico, che ancora oggi è spesso favorevole alla chirurgia.

Perché, invece, diagnosi precoce e terapia appropriata sono fondamentali?

Innanzitutto per ripristinare la salute e il benessere della donna, e quindi migliorare la qualità della sua

vita inficiata pesantemente dai sintomi. Ma **la precocità della diagnosi permette anche di intervenire con un approccio farmacologico quando i fibromi sono di piccole dimensioni, a tutto vantaggio della efficacia del risultato e della salute procreativa**. Conservare l'utero in buone condizioni, inoltre, aiuta le più giovani a non angosciarsi sul rischio che la fibromatosi possa compromettere la possibilità di diventare madri. Considerazione importante in un paese come Italia dove c'è **l'età media alla prima gravidanza tra le più alte in Europa (31,3 anni) e la percentuale più alta al mondo di primi figli dopo i 40 anni (il 6%)**.

Quanto è importante ascoltare il proprio corpo?

È fondamentale. **Il ciclo mestruale di solito diventa emorragico progressivamente**: così, se la durata passa dai soliti 4 giorni a 6 o più, se aumenta il bisogno di cambiarsi l'assorbente durante la giornata o se ci sono perdite di sangue intramestruali è bene parlarne col ginecologo. **Se ci sente stanche, asteniche, deboli, depresse è meglio non aspettare che “passi”**, ma parlarne col medico di famiglia e valutare esame del sangue, emocromo e ferritina, per controllare una possibile anemia.

Prima dei 50 anni, alzarsi di notte più volte per andare in bagno o avere improvvise perdite di urina non è fisiologico: potrebbe essere il sintomo di una compressione dovuta a un fibroma. Anche il **dolore alla penetrazione profonda durante i rapporti sessuali è un campanello d'allarme che va ascoltato**.

La terapia

Quali sono le opzioni di cura disponibili?

In caso di flussi abbondanti derivanti da cause costituzionali o disfunzionali, la terapia è di tipo farmacologico e comprende contraccettivi ormonali orali, dispositivo intrauterino al levonorgestrel, ecc. **In caso di flussi abbondanti per cause organiche, tra cui la presenza di un fibroma, esiste oggi una terapia medica specifica, unica al mondo**. Si tratta di **ulipristal acetato**, un modulatore selettivo del recettore del progesterone, che ha dimostrato in studi recenti di essere molto rapido ed efficace nel controllo del sanguinamento e nella riduzione del volume dei fibromi, con un alto profilo di sicurezza e tollerabilità.

Per quanto riguarda le terapie chirurgiche, possono essere conservative o demolitive: è del secondo tipo l'isterectomia, ossia l'asportazione dell'utero che risolve radicalmente il problema, ma compromette la fertilità e la percezione dell'identità. Tra quelle conservative, c'è la miomectomia, con la quale il chirurgo asporta il fibroma conservando l'utero e la fertilità, ma con il rischio di recidiva del fibroma e di insorgenza di nuovi fibromi; l'embolizzazione dell'arteria uterina (che ne determina l'occlusione, riducendo l'afflusso di sangue al fibroma che si riduce di volume), efficace in pazienti selezionate; e la tecnica con ultrasuoni ad alta intensità radioguidata (HIFU), che non è invasiva, è ambulatoriale, ha minori rischi ed effetti collaterali rispetto alle tecniche chirurgiche, minore impatto sulla sessualità e sull'immagine corporea.

Da cosa dipende la scelta dell'approccio terapeutico?

Il trattamento delle donne con fibromi uterini va personalizzato in base a sintomi, dimensione e posizione dei fibromi, età e desiderio della paziente di preservare la fertilità o l'utero. In medicina, la regola generale, valida anche nel caso del fibroma, è quella di **partire sempre dalla terapia medica come prima scelta di trattamento**, e di far ricorso alla terapia chirurgica/ultrasuoni solo come seconda linea, con eventuale trattamento farmacologico pre-chirurgico per ridurre il volume dei fibromi e correggere l'anemia, e quindi rendere l'intervento meno invasivo e più sicuro per la donna.

Qual è il meccanismo d'azione di ulipristal acetato?

Ulipristal acetato interagisce con i recettori per il progesterone come “una chiave nella serratura”: in questo modo inibisce le proliferazioni cellulari della muscolatura liscia dell'utero, in maniera temporanea e reversibile. **Oltre a ridurre il sanguinamento endometriale, quindi, esercita un'azione diretta sui fibromi, diminuendone il volume – e quindi tutta la sintomatologia correlata alla dimensione del fibroma stesso – e inducendone l'apoptosi, cioè facendoli regredire, oltre che rallentandone la crescita.** Un meccanismo fisiologico che, a differenza della chirurgia, permette di tenere sotto controllo anche lo stato infiammatorio.

Quali sono i principali benefici e dopo quanto tempo sono visibili?

Lo studio PEARL IV ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo prolungato di ulipristal acetato 5mg. I risultati finali hanno inoltre confermato i dati già pubblicati dei precedenti studi di fase 3 (PEARL III e PEARL III extension3, PEARL IV-Parte I): **rapido controllo del sanguinamento in oltre il 90% delle donne (tempo medio cinque giorni); significativa riduzione del volume del fibroma e diminuzione del dolore e dei sintomi associati** (benefici che si mantengono anche dopo il termine della terapia); **miglioramento significativo della qualità di vita delle pazienti.**

Ci sono effetti collaterali?

Il farmaco è sicuro e ben tollerato nel lungo periodo, senza effetti collaterali né sulla coagulazione né sul profilo lipidico delle pazienti, senza rischi né sul fronte trombotico né oncologico. Solo una piccola percentuale di donne non ha un immediato controllo dei sintomi all'inizio della terapia.

Quali sono i vantaggi per la qualità di vita della donna?

I risultati degli studi nella pratica si traducono nella **possibilità di tenere a bada il fibroma a lungo termine e scongiurare – salvo particolari casi – l'intervento chirurgico. Avere una terapia medica specifica per il fibroma, in grado di ridurre in tempi rapidi e duraturi, e senza effetti collaterali, sia l'eccessivo sanguinamento, sia il volume dei fibromi (secondo gli studi, in media del 67% al termine del quarto ciclo di trattamento), offre notevoli benefici alla donna, in primis la scelta di evitare interventi chirurgici, preservare la fertilità e programmare una gravidanza.**

Vanno aggiunti i vantaggi sulla vita quotidiana e sociale in termini di riduzione di costi quantizzabili (assorbenti, perdite di giornate di lavoro, ricoveri, esami, visite, interventi chirurgici) e non, come riduzione di performance, crisi di identità, rinunce nel tempo libero, problemi nella relazione di coppia e nella famiglia, depressione e infelicità.

Il farmaco è rimborsato dal SSN?

Si: dal mese di ottobre 2016, Esmya (nome commerciale del farmaco) è disponibile per le pazienti italiane, rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale, con estensione dell'indicazione al trattamento prolungato. Il farmaco è inserito in Nota Aifa 51, ovvero con prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di Centri Ospedalieri o specialisti ginecologi accreditati con il SSN, secondo modalità adottate dalle Regioni. Quindi ogni Sistema Sanitario Regionale ha percorsi diversi per la paziente con fibromi sintomatici che chieda la rimborsabilità.

Si tratta di una terapia risolutiva nel lungo periodo? Potrà sostituire la chirurgia?

Il farmaco permette alla donna di avere un perfetto e persistente controllo sulla malattia, anche durante la sospensione della terapia. Le eventuali scelte successive, dovute ai rari casi di fallimento terapeutico farmacologico, sono necessariamente da personalizzare: con ulteriori opzioni

farmacologiche o eventuali interventi (chirurgici o meno invasivi, come l'HIFU) che però vanno valutati caso per caso, a seconda del numero e delle dimensioni di partenza dei fibromi, ma anche dei progetti di vita, come una maternità. In ogni caso, la riduzione della fibromatosi e la risoluzione dell'anemia permettono alle pazienti di affrontare tanto un intervento chirurgico quanto una gravidanza e il parto nelle migliori condizioni di salute e di benessere.