



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Regione Toscana



www.ars.toscana.it


La chirurgia ginecologica per patologia benigna in Toscana

LA CHIRURGIA GINECOLOGICA PER PATOLOGIA BENIGNA IN TOSCANA

Documenti
ARS Toscana

febbraio
2018

97



**LA CHIRURGIA GINECOLOGICA
PER PATOLOGIA BENIGNA
IN TOSCANA**

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Andrea Vannucci

Registrazione REA Camera di Commercio di Firenze N. 562138

Iscrizione Registro stampa periodica Cancelleria Tribunale di Firenze N. 5498
del 19/06/2006

ISSN stampa 1970-3244

ISSN on-line 1970-3252

LA CHIRURGIA GINECOLOGICA PER PATOLOGIA BENIGNA IN TOSCANA

Coordinamento

a cura di Fabrizio Gemmi

Coordinatore - Osservatorio per la Qualità e l'equità

Agenzia regionale di sanità della Toscana

Autori

Francesca Collini¹

Letizia Bachini¹

Mario Franchini¹

Maddalena Grazzini²

Silvia Forni¹

Fabrizio Gemmi¹

¹ Agenzia regionale di sanità della Toscana – Osservatorio per la Qualità e l'equità

² Università degli Studi di Firenze – Scuola di specializzazione in Igiene e medicina preventiva

Collaboratori

Gianluca Bracco – Ospedale San Luca, Lucca

Giuseppe Cariti – AOU Careggi, Firenze

Giovanni Paolo Cima – Ospedale Unico della Versilia, Viareggio

Pasquale Mario Florio – Ospedale San Jacopo, Pistoia

Stefano Luisi – AOU Senese, Siena

Tommaso Simoncini – AOU Pisana, Pisa

Giansenio Spinelli – Nuovo Ospedale Santo Stefano, Prato

Editing e impaginazione

a cura di Elena Marchini

PO Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica

Agenzia regionale di sanità della Toscana

INDICE

IL DOCUMENTO IN SINTESI	pag.	7
1. POLIPI ENDOMETRIALI		13
Introduzione		13
Tassi di ricovero e intervento per le donne residenti in Toscana		14
Volumi di attività degli ospedali toscani		18
Prestazioni ambulatoriali		21
Bibliografia		22
2. LEIOMIOMI UTERINI		27
Introduzione		27
Tassi di ricovero e intervento per le donne residenti in Toscana		29
Volumi di attività degli ospedali toscani		31
Trattamento farmacologico		36
Bibliografia		39
3. CISTI OVARICHE		43
Introduzione		43
Tassi di ricovero e intervento per le donne residenti in Toscana		44
Volumi di attività degli ospedali toscani		48
Bibliografia		56
4. ENDOMETRIOSI		59
Introduzione		59
Tassi di ricovero e intervento per le donne residenti in Toscana		60
Volumi di attività degli ospedali toscani		64
Bibliografia		70
5. DISPLASIA DELLA CERVICIA UTERINA		73
Introduzione		73
Tassi di ricovero e intervento per le donne residenti in Toscana		74
Volumi di attività degli ospedali toscani		77
Prestazioni ambulatoriali		81
Bibliografia		83

6. GRAVIDANZA ECTOPICA	pag. 87
Introduzione	87
Tassi di ricovero e intervento per le donne residenti in Toscana	88
Volumi di attività degli ospedali toscani	92
Bibliografia	99
7. PROLASSO DEGLI ORGANI PELVICI	103
Introduzione	103
Tassi di ricovero e intervento per le donne residenti in Toscana	104
Volumi di attività degli ospedali toscani	106
Bibliografia	112
APPENDICE - MATERIALI E METODI	113
Disegno dello studio	113
Fonte dei dati	113
Popolazione in studio e criteri di selezione dei casi	113
Classificazione degli interventi	115
Tassi di popolazione	118

IL DOCUMENTO IN SINTESI

Questa pubblicazione rappresenta il prodotto di un lavoro volto a esplorare le caratteristiche qualitative della chirurgia effettuata in Toscana per la patologia ginecologica benigna nel periodo 2009-2016. Si tratta di un settore specialistico che non era stato ancora oggetto d'interesse specifico da parte dell'Osservatorio per la Qualità e l'equità dell'Agenzia regionale di sanità.

Le patologie da sottoporre a osservazione e le loro caratteristiche di qualità sono state sistematicamente discusse con un gruppo di specialisti, per condividere le scelte attuate rispetto ai criteri da analizzare e al loro significato clinico ed epidemiologico.

La chirurgia con caratteristiche di minore invasività si sta progressivamente delineando come tecnica di scelta nella maggior parte delle condizioni in oggetto, parallelamente ai progressi delle metodiche di definizione preoperatoria che si rendono disponibili e con il contributo delle tecnologie diagnostiche.

Gli elementi fondamentali che rendono possibile la sempre minore necessità di ricorso a interventi estesi, specialmente nella patologia oncologica (che sarà oggetto di una successiva analisi), ma anche per la patologia benigna, di cui si tratta in questo documento, sono elencate di seguito^[1,2,3]:

- l'esperienza delle equipe chirurgiche - gli strumenti e l'organizzazione dei servizi sono elementi chiave per consentire a team di professionisti esperti di praticare procedure chirurgiche precise e secondo indicazioni certe, che provochino minore entità di risposte infiammatorie dell'organismo, aderenze e complicanze;
- la circolazione delle conoscenze;
- gli sviluppi della tecnologia - dispositivi endoscopici e di sutura avanzati, oltre a migliore accessibilità e sostenibilità della chirurgia robotica, comporteranno minori perdite ematiche e un ottimale controllo della coagulazione^[4].

Il *capitolo 1*, sui polipi endometriali, tratta di lesioni che rappresentano un motivo molto frequente di ricorso a procedure operatorie. L'intervento chirurgico è eseguito in più di 200 su 100.000 donne residenti in Toscana per anno.

Nella grande maggioranza dei casi, gli interventi sono eseguiti in regime di ricovero diurno, con asportazione della lesione poliposa sotto visione isteroscopica, tecnica che costituisce il gold standard in accordo con i dati di letteratura.

I leiomiomi uterini, trattati nel *capitolo 2*, costituiscono la più frequente patologia ginecologica. Una soluzione chirurgica è necessaria in circa 140 casi/100.000 per anno.

Tuttavia gli interventi mostrano un trend in diminuzione e contemporaneamente un incremento percentuale delle tecniche a minore invasività, anche se si nota un'ampia variabilità tra i vari ospedali nelle modalità operatorie prescelte.

Nel *capitolo 3* sono descritte le cisti ovariche, che comprendono sia quelle di natura organica che le funzionali.

Nonostante l'elevata incidenza della patologia, l'atteggiamento chirurgico è in diminuzione nel periodo osservato, con tasso standardizzato d'intervento inferiore a 20 casi su 100.000 negli ultimi due anni.

L'approccio laparoscopico risulta largamente prevalente. Nella maggioranza dei casi viene conservato l'ovaio colpito, sia con interventi laparotomici che in laparoscopia.

L'endometriosi, *capitolo 4*, è una patologia tipica dell'età fertile. I dati epidemiologici disponibili non sono esaustivi, perché la completa definizione della patologia, che di norma si basa su indagini con risonanza magnetica o ecografia transvaginale, richiede talvolta una conferma diagnostica mediante chirurgia laparotomica o laparoscopica.

Nelle sue forme più gravi, la patologia risulta molto invalidante. I tassi d'intervento rilevati sono simili a quelli osservati per le cisti ovariche, e mostrano un trend in diminuzione.

Il tasso d'intervento per displasia della cervice uterina, *capitolo 5*, evidenzia un trend in aumento fra le donne toscane, grazie allo sviluppo dei programmi di screening delle neoplasie cervicali. L'aumento è osservato sia per gli interventi in regime di ricovero che per la chirurgia ambulatoriale. Tuttavia si denota un'ampia variabilità nel ricorso all'intervento chirurgico, in base alle aree di residenza.

L'andamento temporale dei ricoveri e degli interventi chirurgici per gravidanza ectopica, argomento del *capitolo 6*, risulta numericamente stabile nel periodo esaminato.

Si rileva una notevole variabilità sia nell'adozione del trattamento farmacologico, che nella frequenza con cui questo conduce alla soluzione definitiva della patologia, evitando il ricorso all'intervento chirurgico.

L'ultima patologia trattata in questo primo lavoro riguarda il prolasso degli organi pelvici, *capitolo 7*, che mostra una più alta incidenza nelle donne di età maggiore di 65 anni.

Il tasso di ricovero è in diminuzione nel periodo in esame, inoltre il ricovero ospedaliero è riservato alle pazienti che hanno bisogno d'intervento. Anche se l'accesso chirurgico di gran lunga più praticato è quello per via vaginale, nel periodo in esame si osserva un aumento degli interventi in laparoscopia.

Bibliografia

1. Mettler L, Eckmann-Scholz C, Semm I, Alkatout I. Factors to consider in gynaecological surgery. *Women's Health*. 2014; 10(3):323-338
2. Nielsen JS. The evolution of minimally invasive gynaecologic surgery. *Minn. Med*. 2012; 95(3):43-45
3. Mettler L, Clevin L, Ternamian A, Puntambekar S, Alkatout I. The past, present and future of minimally invasive endoscopy in gynecology: a review and speculative outlook. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2013; 22(4):210-26
4. Cela V, Obino ME, Sergiampietri C, Simi G, Papini F, Pinelli S, Freschi L, Artini P. The role of robotics in the management of endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2017; 69(5):504-516



CAPITOLO 1

POLIPY ENDOMETRIALI

1. POLIPI ENDOMETRIALI

INTRODUZIONE

I polipi endometriali sono neoformazioni che originano dalla mucosa uterina e che aggettano all'interno della cavità uterina stessa. Possono essere distinti in pedunculati o sessili in relazione alla base di impianto (stretta e allungata nel primo caso, larga e appiattita nel secondo); possono essere singoli o multipli ed avere dimensioni molto variabili (da pochi millimetri a diversi centimetri)^[1].

Rappresentano una delle più comuni cause di perdite uterine anomale nella donna sia in età fertile che in menopausa, anche se possono essere del tutto asintomatici^[2].

Nonostante la frequente asintomaticità renda difficile valutare l'esatta incidenza della malattia, gli studi mostrano che aumenta linearmente con l'età nella fase premenopausale, raggiunge un picco alla quinta decade di età e diminuisce gradualmente dopo la menopausa^[3].

Per quanto riguarda la prevalenza, studi condotti su polipi clinicamente documentati (perché sintomatici o reperti occasionali di esami ecografici o isteroscopici) riportano valori che vanno dal 7,8% al 34,9% in base al tipo di popolazione in studio^[4-6].

I polipi endometriali sono nel 95% dei casi di natura benigna; la probabilità che si tratti di una lesione maligna è maggiore nelle donne in menopausa rispetto a quelle in età fertile; inoltre i polipi endometriali che presentano sanguinamento, hanno una maggior probabilità di essere maligni rispetto a quelli asintomatici^[7-10]. Nelle donne giovani la presenza di una formazione polipoide endouterina può essere causa d'infertilità^[11,12].

Il recente sviluppo di nuove tecnologie, come l'ecografia ad alta risoluzione con contrasto e l'isteroscopia, hanno potenziato le capacità diagnostiche portando ad un aumento del rilievo di polipi endometriali^[4].

Il trattamento di scelta è oggi la polipectomia sotto guida isteroscopica sia in donne in età fertile che in menopausa^[2,13,14].

Gli isteroscopi di diametro da 26 a 16 French permettono l'introduzione di strumenti meccanici (pinze, forbici, morcellatori) o elettrici (loop, probe); solo in carenza di una moderna tecnologia la polipectomia viene ancora eseguita alla cieca con un esame di cavità che comporta il rischio di una rimozione incompleta della lesione^[15-17].

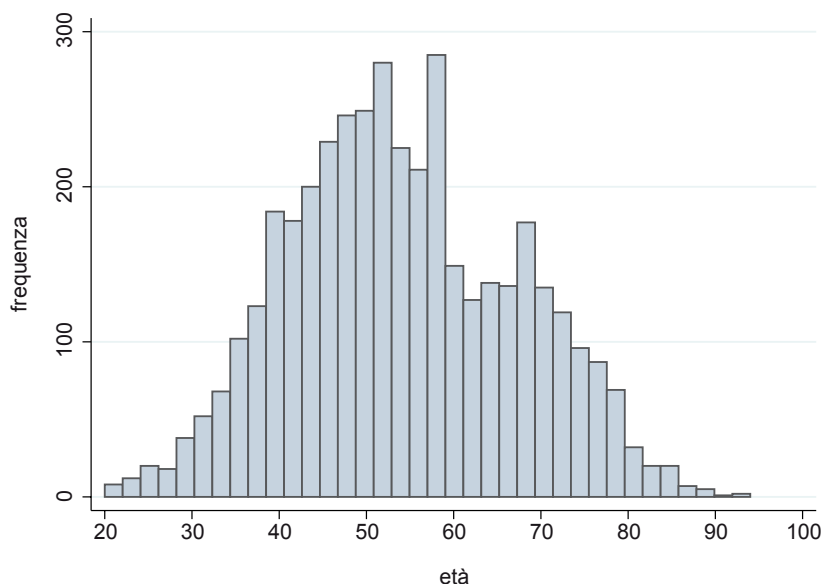
La disponibilità di strumenti tecnologicamente sempre più avanzati e la miniaturizzazione degli isteroscopi permettono di eseguire la polipectomia in setting assistenziali sempre meno complessi e di attivare percorsi diagnostico-terapeutici

ambulatoriali, garantendo la stessa sicurezza ed efficacia rispetto al regime di ricovero^[18-20].

La polipectomia isteroscopica in ambulatorio richiede strumentazioni ad alta tecnologia spesso monouso; i costi aggiuntivi legati all'utilizzo di tali strumenti sono compensati da un utilizzo più appropriato dei letti in reparti di degenza e delle sale operatorie che vengono così riservati ai casi più complessi^[21].

TASSI DI RICOVERO E INTERVENTO PER LE DONNE RESIDENTI IN TOSCANA

Figura 1.1
Distribuzione della popolazione femminile residente in Toscana con ricovero ospedaliero per polipo endometriale, anno 2016



Nel 2016, le donne residenti in Toscana hanno effettuato in totale 3.684 ricoveri ospedalieri con diagnosi principale di polipo endometriale. L'analisi della struttura per età ci informa che la numerosità aumenta progressivamente fino ai 50 anni di età, raggiunge i valori massimi nella decade compresa tra 50 e 60 anni e diminuisce poi negli anni successivi. Tale andamento è sostanzialmente in linea i dati d'incidenza della patologia riportati in letteratura scientifica.

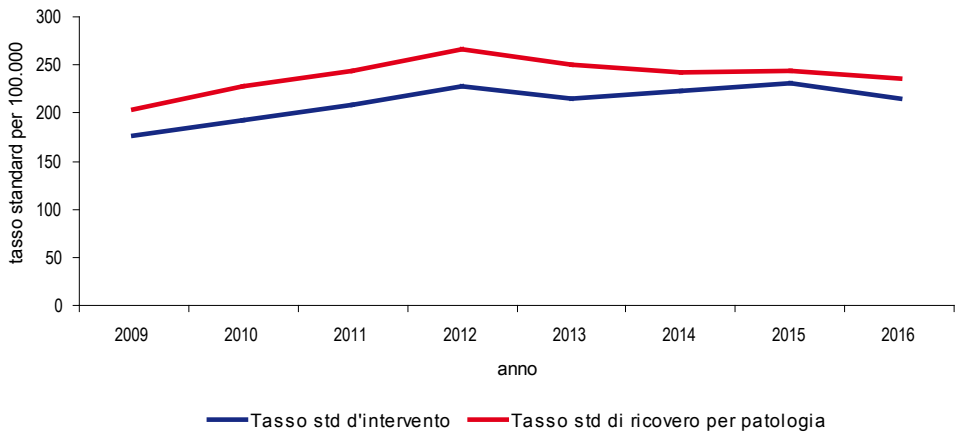
Tabella 1.1

Tassi di ricovero per patologia di polipo endometriale e di intervento per 100.000 donne residenti in Toscana, anni 2009-2016 - Standardizzazione per età

Anno	Tasso di ricovero per patologia	Tasso d'intervento
2009	203,7	175,7
2010	227,3	193,0
2011	243,3	209,1
2012	265,7	228,3
2013	249,4	215,4
2014	241,5	223,7
2015	243,2	230,9
2016	235,1	215,1

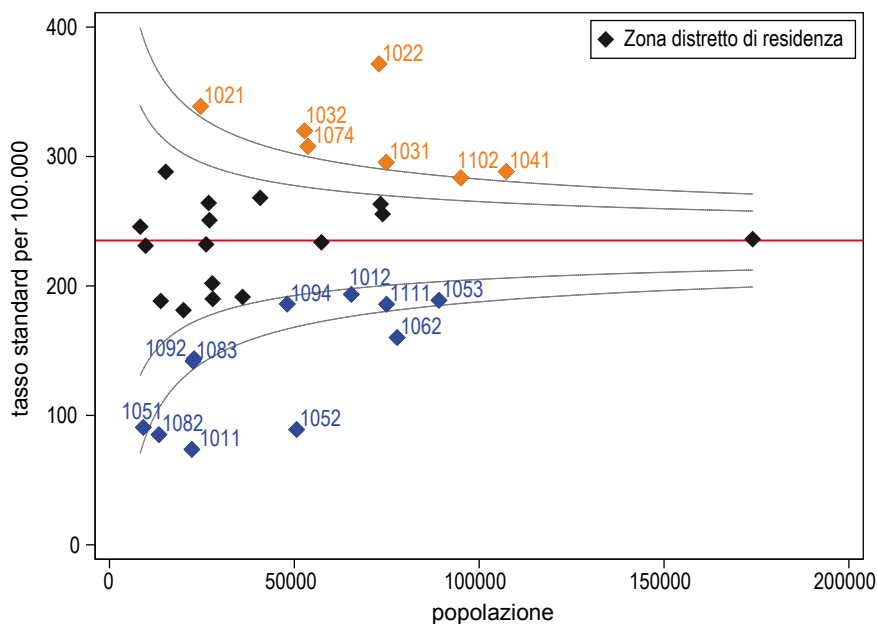
Figura 1.2

Andamento temporale del tasso di ricovero per patologia di polipo endometriale e di intervento per 100.000 donne residenti in Toscana, anni 2009-2016 - Standardizzazione per età



Il recente sviluppo di metodiche ecografiche ad alta risoluzione e l'approccio isteroscopico hanno incrementato la capacità diagnostica e terapeutica dei polipi endometriali, ciò rende ragione dell'aumento osservabile dal 2009 al 2016, seppur lieve, dei tassi di ricovero per patologia (da 203,7 a 235,2 per 100.000) e dei tassi di intervento (da 175,7 a 215,2 per 100.000) dei residenti in Toscana.

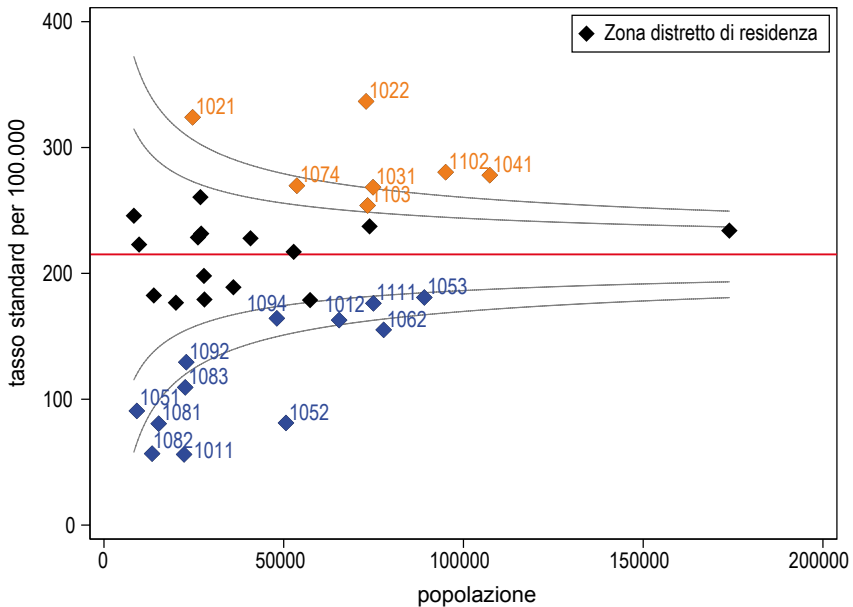
Figura 1.3
Funnel plot del tasso standardizzato di ricovero per patologia di polipo endometriale per 100.000 donne residenti in Toscana, anno 2016 - Suddivisione per zona distretto di residenza Standardizzazione per età



Emerge un'elevata variabilità tra le zone distretto di residenza. Le donne che risiedono nelle zone di Valle del Serchio, Piana di Lucca, Val di Nievole, Pistoiese, Pratese, Senese e Fiorentina Nord-ovest hanno un tasso di ricovero per patologia significativamente superiore rispetto alla media regionale¹. Mentre le donne residenti nelle zone di Val di Chiana aretina, Grossetana, Apuane, Empolese, Alta Val di Cecina, Colline dell'Albegna, Pisana, Val Tiberina, Lunigiana, Val d'Era e Livornese hanno un tasso di ricovero per patologia significativamente inferiore rispetto alla media regionale¹.

¹ Intervallo di confidenza al 95%.

Figura 1.4
Funnel plot del tasso standard di intervento per patologia di polipo endometriale per 100.000
donne residenti in Toscana, anno 2016 - Suddivisione per zona distretto di residenza - Stan-
dardizzazione per età



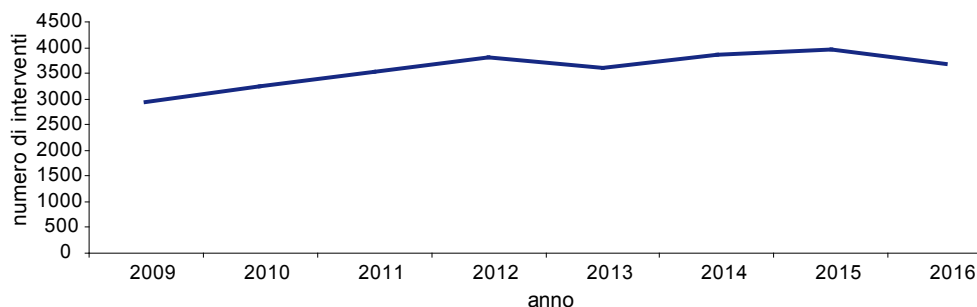
Uguualmente, i tassi di intervento sono molto diversi tra zone.

Le donne appartenenti alle zone distretto di Valle del Serchio, Piana di Lucca, Pistoiese, Pratese, Fiorentina Nord-ovest, Fiorentina Sud-est e Senese hanno un tasso di intervento significativamente superiore rispetto alla media regionale². Al contrario le donne residenti nelle zone di Alta Val di Cecina, Casentino, Val Tiberina, Lunigiana, Val di Chiana Aretina, Colline dell'Albegna, Val d'Era, Grossetana, Empolese, Apuane, Livornese e Pisana hanno un tasso di intervento significativamente inferiore rispetto alla media regionale².

² Intervallo di confidenza al 95%.

VOLUMI DI ATTIVITÀ DEGLI OSPEDALI TOSCANI

Figura 1.5
Andamento temporale degli interventi effettuati in donne con diagnosi di polipo endometriale in ospedali toscani, anni 2009-2016



Analogamente a quanto osservato per i tassi di popolazione, gli interventi chirurgici nelle strutture toscane sono aumentati del 25,8%, passando da 2.929 nel 2009 a 3.684 nel 2016. Il 98,7% degli interventi è stato effettuato in regime di day surgery (ricoveri di durata 0-1 giorno).

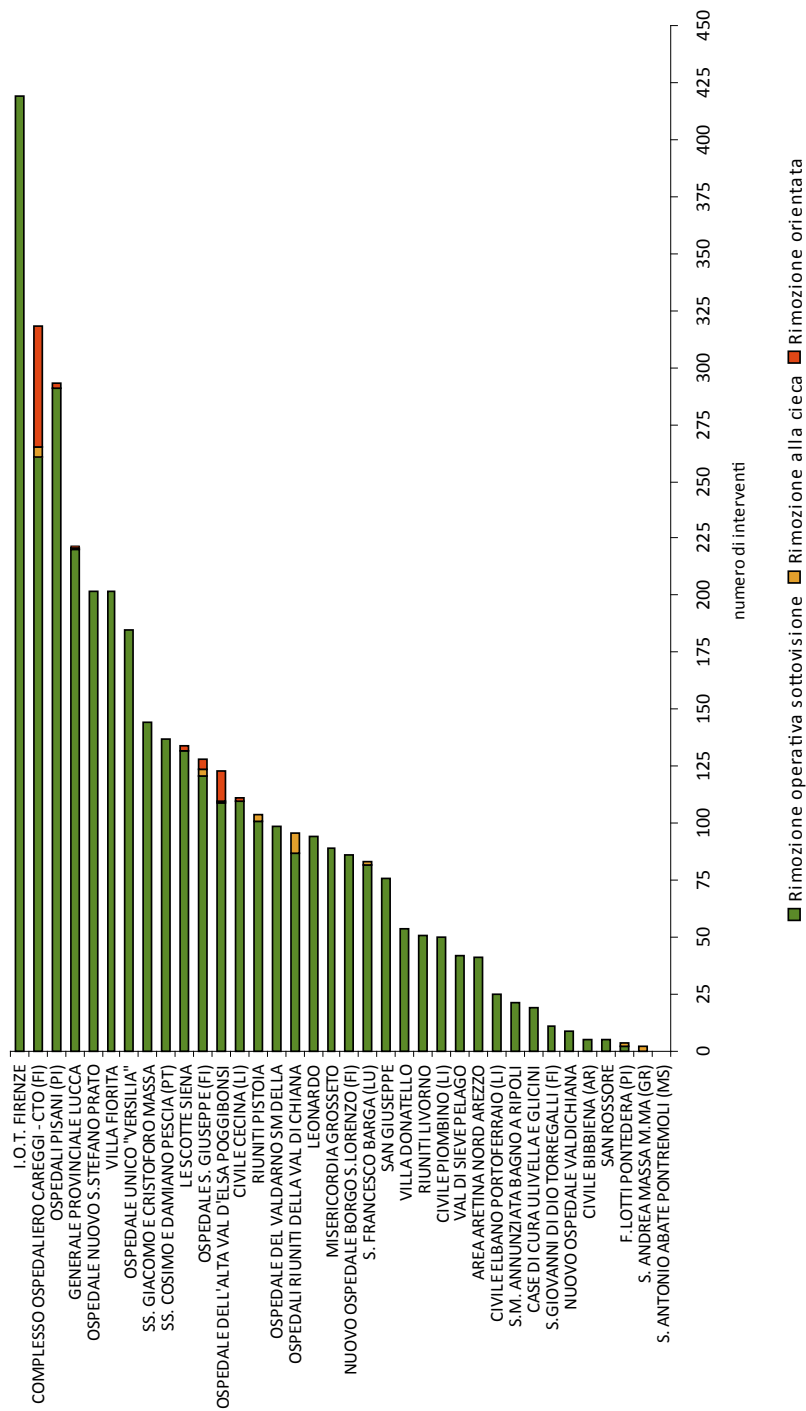
Tabella 1.2
Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di polipo endometriale in ospedali toscani anni 2009-2016. Suddivisione per modalità di rimozione

Anno	Rimozione operativa sottovisione	Rimozione alla cieca	Rimozione orientata	Totale
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
2009	2.603 (88,8)	134 (4,5)	192 (6,5)	2.929 (100)
2010	2.962 (90,8)	116 (3,5)	181 (5,5)	3.259 (100)
2011	3.267 (92,4)	92 (2,6)	176 (4,9)	3.535 (100)
2012	3.582 (94,3)	63 (1,6)	152 (4,0)	3.797 (100)
2013	3.469 (96,2)	28 (0,7)	107 (2,9)	3.604 (100)
2014	3.696 (95,7)	30 (0,7)	134 (3,4)	3.860 (100)
2015	3.806 (95,8)	23 (0,5)	142 (3,5)	3.971 (100)
2016	3.582 (97,2)	26 (0,7)	76 (2,0)	3.684 (100)
Totale	26.967 (94,16)	512 (1,79)	1.160 (4,05)	28.639 (100)

Per rimuovere il polipo sono stati considerati tre diversi approcci: la rimozione operativa sottovisione isteroscopica, la rimozione alla cieca (dilatazione e curettage) e la rimozione orientata (isteroscopia eseguita prima di una rimozione alla cieca). Il primo approccio, ad oggi considerato il *gold standard*, è progressivamente aumentato nel tempo (dall'88,8% al 97,2%) a discapito degli altri due e rappresenta il 94% di tutti gli interventi eseguiti in Toscana nel periodo 2009-2016.

Rispetto a questi tre tipi di approccio è riportato sotto il dettaglio per singolo presidio ospedaliero (figura 1.6).

Figura 1.6
Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di polipo endometriale in ospedali toscani anno 2016 - Suddivisione per singolo presidio ospedaliero e modalità di rimozione



PRESTAZIONI AMBULATORIALI

Tabella 1.3
Numero di asportazioni ambulatoriali effettuate in Toscana, anno 2016

Aziende	Numero prestazioni
AUSL CENTRO	377
AUSL NORD-OVEST	46
AUSL SUD-EST	172
AOU PISANA	222
AOU SENESE	39
AOU CAREGGI	0
TOTALE	856

La diffusione del trattamento dei polipi endometriali mediante isteroscopia sottovisione, metodica sicura e relativamente semplice, ha contribuito all'incremento del numero di asportazioni di polipi in regime ambulatoriale.

Tale incremento è confermato anche dai dati toscani poiché, dal 2009 al 2016, l'andamento del numero di asportazioni eseguite ambulatorialmente³ è aumentata del 36% passando da 546 prestazioni a 856. Le variazioni più significative si osservano per l'Azienda Unità sanitaria locale (AUSL) Centro (+59%) e l'Azienda ospedaliero-universitaria (AOU) Pisana (+51%). Un andamento più oscillatorio riguarda l'AOU Senese, ma complessivamente ha un trend in aumento (+49%).

È da tener presente che l'incremento di asportazioni ambulatoriali, rilevato da un flusso informativo regionale specifico, risulta sovrastimato per il miglioramento della qualità del dato utilizzato e per il fatto che le due procedure ricercate¹ non sono attribuibili univocamente alle donne che hanno una diagnosi principale di polipo.

³ Si intendono tutte le prestazioni, con codice 68.29.1 e 69.19.1, ricercate nel flusso informativo delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (SPA) – v. anche tabella A.1 dell'Appendice - Materiali e metodi.

Bibliografia

1. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Apr;40:89-104
2. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(8):992-1002
3. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg.* 2017 Jul;43:7-16
4. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, et al. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:102-108
5. Haimov-Kochman R, Deri-Hasid R, Hamani Y, et al. The natural course of endometrial polyps: Could they vanish when left untreated? *Fertil Steril.* 2009;92:828.e11-828.e12
6. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, et al. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21:180-183
7. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, et al. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1197
8. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:235.e1
9. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, et al. Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2014; 289 (4): 839-43
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstetrics and Gynecology.* 2013; 121(4), 891-896
11. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20:1632
12. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD009461
13. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, et al. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 Sep;18(5):569-81
14. Gebauer G, Hafner A, Siebzehnriibl E, et al. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184:59-63
15. Golan A, Sagiv R, Berar M, et al. Bipolar electrical energy in physiologic solution a revolution in operative hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001; 8:252-258

16. Emanuel MH, Wamsteker K. The Intra Uterine Morcellator: a new hysteroscopic operating technique to remove intrauterine polyps and myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005; 12:62–66
17. Garuti G, Centinaio G, Luerti M. Outpatient hysteroscopic polypectomy in postmenopausal women: a comparison between mechanical and electrosurgical resection. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008; 15:595–600
18. Litta P, Cosmi E, Saccardi C, et al. Outpatient operative polypectomy using 5mm-hysteroscope without anaesthesia and/or analgesia: advantages and limits. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 139:210-4
19. Guida M, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G, et al. Vaginoscopic versus traditional office hysteroscopy: a randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2006; 21:3253–7
20. Cooper NA, Clark TJ, Middleton L, et al. OPT Trial Collaborative Group. Outpatient versus inpatient uterine polyp treatment for abnormal uterine bleeding: randomised controlled non-inferiority study. *BMJ.* 2015; 350:h1398
21. Franchini M, Lippi G, Calzolari S, Giarrè G et al. Hysteroscopic endometrial polypectomy: clinical and economic data in decision-making process. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 in press



CAPITOLO 2

LEIOMIOMI UTERINI

2. LEIOMIOMI UTERINI

INTRODUZIONE

I leiomiomi dell'utero, più comunemente noti come fibromi o fibromiomi, sono tumori benigni che originano dalle cellule muscolari lisce del miometrio e rappresentano la patologia di più comune riscontro nella donna in età fertile^[1].

Nella maggioranza dei casi si tratta di lesioni piccole e asintomatiche. Laddove presenti i sintomi più comuni sono sanguinamenti anomali, dolore e senso di pesantezza addominale; tali sintomi sono correlati al numero di fibromi, alle dimensioni e alla localizzazione degli stessi^[2].

I miomi uterini possono essere causa di infertilità: donne con miomi sottomucosi o intramurali con componente intracavitaria hanno minori probabilità di avere una gravidanza e una maggiore probabilità di abortire, nonché un rischio aumentato di parto pretermine e di morte fetale; al contrario, lesioni sottosierose non influiscono sulla fertilità^[3-5].

L'incidenza e la prevalenza della malattia sono difficili da determinare con esattezza, in quanto non sono presenti studi longitudinali e i dati disponibili derivano da indagini condotte in donne sintomatiche o sottoposte ad isterectomia. In tali studi, condotti negli USA, la prevalenza dei fibromi risulta del 26% nelle donne di colore e del 7 % nelle donne bianche^[6].

Circa il 70% delle donne sviluppa miomatosi uterina nel corso della vita; il rischio aumenta durante l'età fertile, mentre dopo la menopausa i fibromi possono andare incontro a regressione spontanea^[7].

Vari fattori influiscono sulla scelta del trattamento di un fibroma: lesioni piccole e asintomatiche possono essere sottoposte semplicemente a follow-up, mentre la terapia medica può essere considerata in prima battuta in presenza di sintomi. La chirurgia trova applicazione in specifiche condizioni, come sanguinamenti non responsivi alla terapia medica, sospetto di lesione maligna, distorsione della cavità uterina o aborti ripetuti in donne fertili. La miomectomia (eseguibile per via isteroscopica, laparoscopica o laparotomica) dovrebbe essere l'intervento di scelta rispetto all'isterectomia nelle donne che desiderano una futura gravidanza e nelle quali le caratteristiche della lesione consentano tale approccio^[8-10].

La miomectomia per via isteroscopica è l'intervento conservativo di prima scelta per i miomi sottomucosi con un conseguente significativo incremento del tasso di gravidanza^[4,11].

Per quanto riguarda invece i fibromi intramurali, non vi sono dati sufficienti a supporto del fatto che la loro rimozione aumenti il tasso di gravidanza^[4,12].

I miomi uterini rappresentano la più comune indicazione all'isterectomia: uno studio statunitense condotto nel 2001 mostra che circa il 38,8% dei casi di fibroma sono stati trattati con asportazione uterina^[13]. L'isterectomia rappresenta l'intervento risolutivo della patologia e viene generalmente proposta in donne che non desiderano una gravidanza o che sono in peri-menopausa. La diffusione dell'embolizzazione arteriosa per fibromi sintomatici di grandi dimensioni, in donne che desiderano evitare la chirurgia maggiore o con elevato rischio operatorio, ha permesso di ridurre il ricorso all'isterectomia^[14].

Numerose sono le strategie farmacologiche che è possibile adottare nel trattamento dei fibromi uterini sintomatici. La terapia medica tradizionale ha utilizzato farmaci in grado di controllare i sintomi con azione specifica sull'endometrio, come estrogeni e progestinici, oppure sia sui fibromi che sull'endometrio, come gli analoghi del *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH - ormone di rilascio delle gonadotropine) o i modulatori selettivi dei recettori del progesterone^[15].

Gli analoghi del GnRH inducono uno stato di ipoestrogenismo relativo e quindi una menopausa temporanea con amenorrea, che determina un miglioramento dei livelli di emoglobina in quelle pazienti con anemia secondaria e una riduzione del volume dei fibromi superiore al 50% in dodici settimane di trattamento^[16]. L'utilizzo dei GnRH agonisti è utile per la preparazione preoperatoria della paziente grazie alla riduzione dell'anemia, del volume del mioma e della sua vascolarizzazione con conseguente riduzione della perdita ematica intraoperatoria favorendo indirettamente la possibilità di un approccio mininvasivo e conservativo^[17].

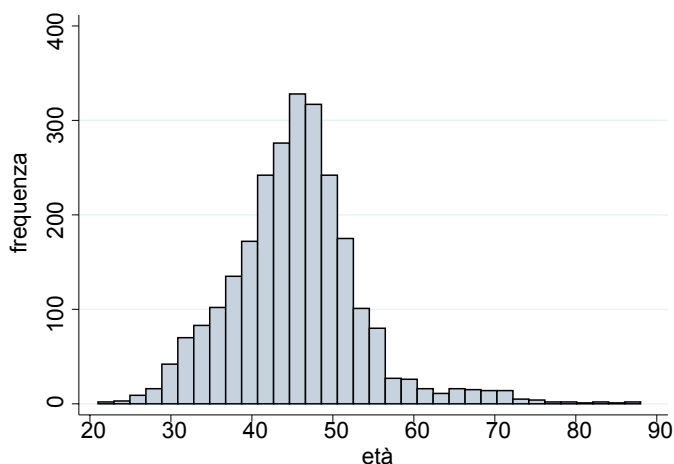
La durata della terapia con analoghi del GnRH è limitata a tre-sei mesi per gli effetti indesiderati legati dell'ipoestrogenismo da essi causato e alla sospensione la ripresa del volume perso dai miomi è molto rapida^[18].

Dal 2014 è utilizzabile in Europa l'Ulipristal Acetato (UPA), un *Selective Progesterone Receptor Modulator* (SPRM - modulatore selettivo dei recettori del progesterone), con un'azione mista agonista-antagonista ed effetto antiproliferativo sulle lesioni miomatose^[15,19].

Numerosi recenti studi identificano l'UPA come farmaco di prima scelta per il trattamento dei fibromi^[20,21]. L'UPA risulta efficace sia nel controllo il sanguinamento che si normalizza dopo 7 giorni con un'azione quindi più rapida rispetto al GnRHα (circa 30 giorni), sia nella riduzione delle dimensioni del fibroma prima di un eventuale trattamento chirurgico sia, dal 2016, come trattamento medico intermittente a lungo termine alternativo alla chirurgia^[22,23].

TASSI DI RICOVERO E INTERVENTO PER LE DONNE RESIDENTI IN TOSCANA

Figura 2.1
Distribuzione della popolazione femminile residente in Toscana con ricovero ospedaliero per leiomioma dell'utero, anno 2016



Nel 2016, le donne residenti in Toscana hanno effettuato in totale 2.428 ricoveri ospedalieri con diagnosi principale di leiomiomi uterini. L'analisi della struttura per età indica che la numerosità aumenta progressivamente da 20 a 45 anni, diminuisce in modo graduale dai 45 ai 55 anni, per poi calare bruscamente. Tale osservazione è in linea con i dati di letteratura internazionale secondo i quali i fibromi rappresentano la patologia di più comune riscontro nella donna in età fertile.

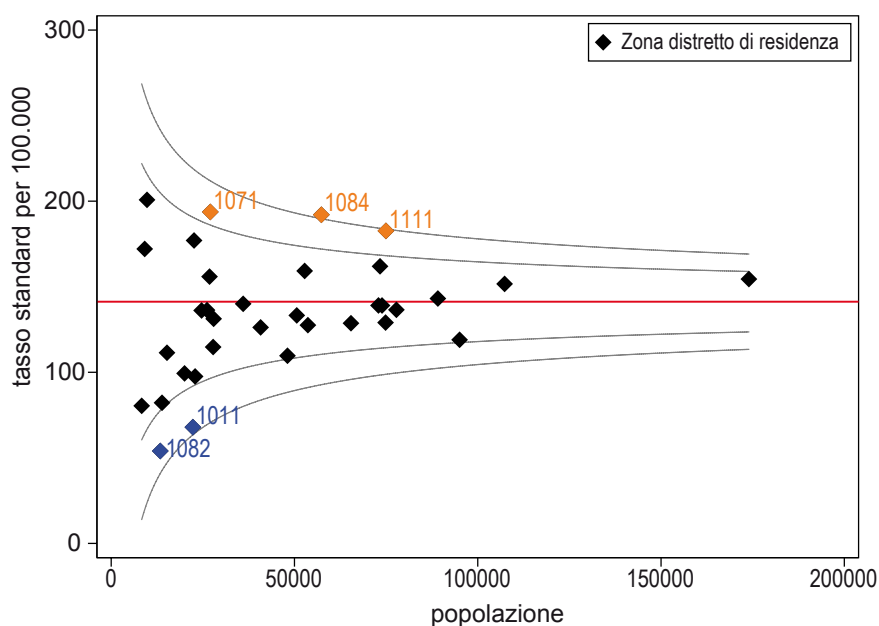
Tabella 2.1
Tassi di ricovero per patologia di leiomioma dell'utero e di intervento per 100.000 donne residenti in Toscana, anni 2009-2016 - Standardizzazione per età

Anno	Tasso di ricovero per patologia	Tasso d'intervento
2009	157,2	149,6
2010	177,7	170,0
2011	165,8	159,8
2012	162,7	159,5
2013	156,6	151,4
2014	147,7	146,8
2015	141,4	140,0
2016	141,5	138,8

Nell'intero periodo in studio, i tassi annui di ricovero per patologia e i tassi annui di intervento delle donne residenti in Toscana sono pressoché sovrapponibili dimostrando che in ospedale giungono quelle donne che necessitano di essere operate.

Dal 2013 al 2016, il trend dei tassi di ricovero e di intervento è in calo, passando rispettivamente da 157,2 a 141,2 e da 149,6 a 138,8 per 100.000 donne residenti.

Figura 2.2
Funnel plot del tasso standard di ricovero per patologia di leiomiomi dell'utero per 100.000 donne residenti in Toscana, anno 2016 - Suddivisione per zona distretto di residenza - Standardizzazione per età



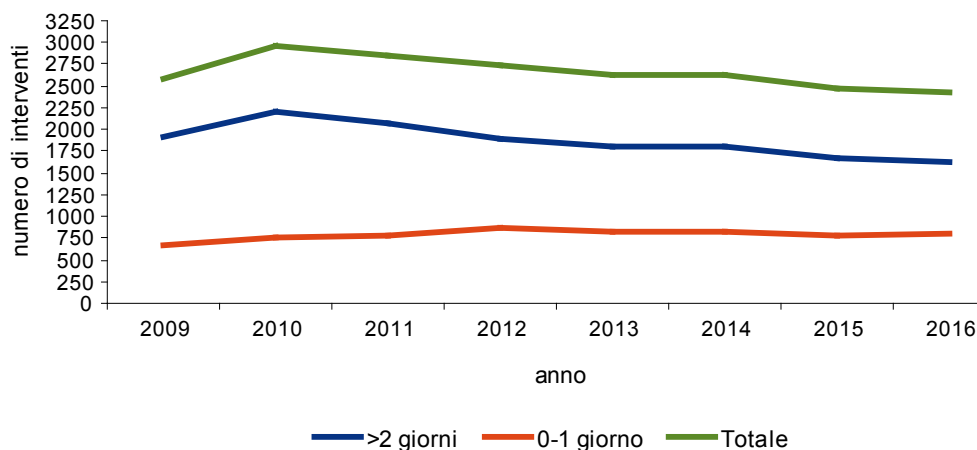
Emerge un'apprezzabile omogeneità tra le zone di residenza della popolazione femminile toscana. Fanno eccezione le donne che risiedono in zona Alta Val d'Elsa, Empolese ed Aretina che hanno un tasso di ricovero per patologia significativamente superiore rispetto alla media regionale¹. Al contrario, le donne residenti nelle zone di Val Tiberina e Lunigiana hanno un tasso di ricovero per patologia significativamente inferiore rispetto alla media regionale¹.

¹ Intervallo di confidenza al 95%.

VOLUMI DI ATTIVITÀ DEGLI OSPEDALI TOSCANI

Figura 2.3

Andamento temporale degli interventi effettuati in donne con diagnosi di leiomioma dell'utero in ospedali toscani, anni 2009-2016. Suddivisione per degenza: ≥ 2 giorni e 0-1 giorno



Il numero totale di ricoveri per fibroma nelle strutture ospedaliere toscane ha subito solo lievi oscillazioni con un trend in calo negli ultimi anni (-5,9%). La maggior parte dei ricoveri per fibroma è stata effettuata con degenze superiori o uguali a 2 giorni. Nel 2016, questi ricoveri sono 1.628 e rappresentano il 67% dei ricoveri totali.

Tabella 2.2

Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di leiomioma dell'utero in ospedali toscani anni 2009-2016 - Suddivisione per via d'accesso

Anno	Laparotomie N (%)	Laparoscopie N (%)	Isteroscopie N (%)	Vaginale N (%)	Totale N (%)
2009	1.525 (59,1)	483 (18,7)	550 (21,3)	21 (0,8)	2.579 (100)
2010	1.746 (58,9)	560 (18,9)	634 (21,4)	20 (0,6)	2.960 (100)
2011	1.687 (59,3)	493 (17,3)	648 (22,7)	17 (0,6)	2.845 (100)
2012	1.429 (51,9)	587 (21,3)	714 (25,9)	19 (0,6)	2.749 (100)
2013	1.361 (51,8)	591 (22,5)	665 (25,3)	9 (0,3)	2.626 (100)
2014	1.398 (53,3)	506 (19,3)	703 (26,8)	12 (0,4)	2.619 (100)
2015	1.316 (53,4)	427 (17,3)	702 (28,5)	17 (0,6)	2.462 (100)
2016	1.313 (54,0)	425 (17,5)	678 (27,9)	12 (0,4)	2.428 (100)
Totale	11.775 (55,4)	4.072 (19,1)	5.294 (24,9)	127 (0,6)	21.268 (100)

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico dei fibromi, più della metà degli interventi (55,4%) sono stati eseguiti per via laparotomica, il 24,9% per via isteroscopica, il 19,1% per via laparoscopica e solo una quota residuale per via vaginale. Il ricorso ai differenti approcci chirurgici nel periodo in studio è stato caratterizzato da un aumento degli interventi isteroscopici (dal 21,3% al 27,9%) e da una riduzione dei laparotomici (da 59,1% a 54%).

Nella figura 2.4 viene riportata la distribuzione per via di accesso a livello di singolo presidio ospedaliero.

Figura 2.4
Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di leiomioma dell'utero in ospedali toscani anno 2016 - Suddivisione per singolo presidio ospedaliero e via d'accesso

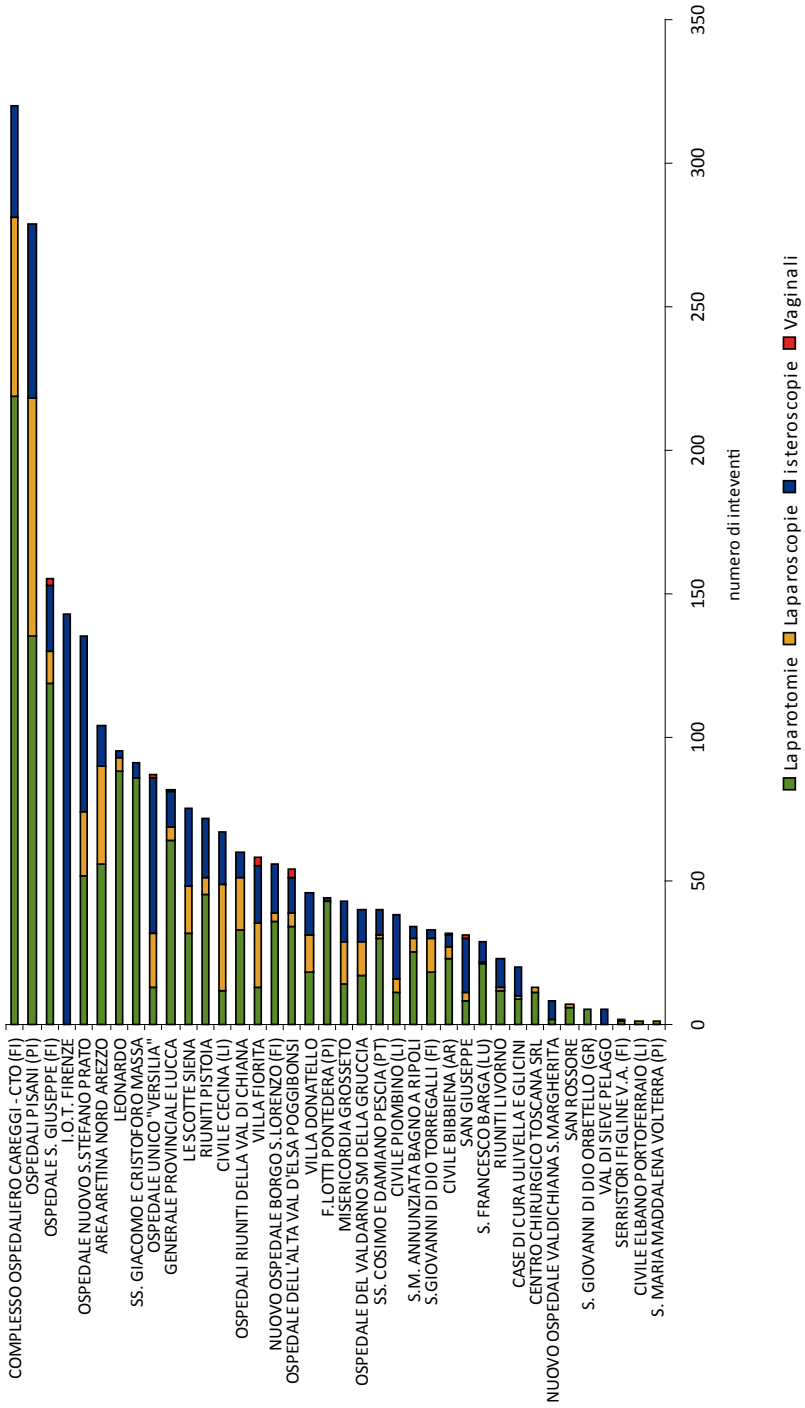
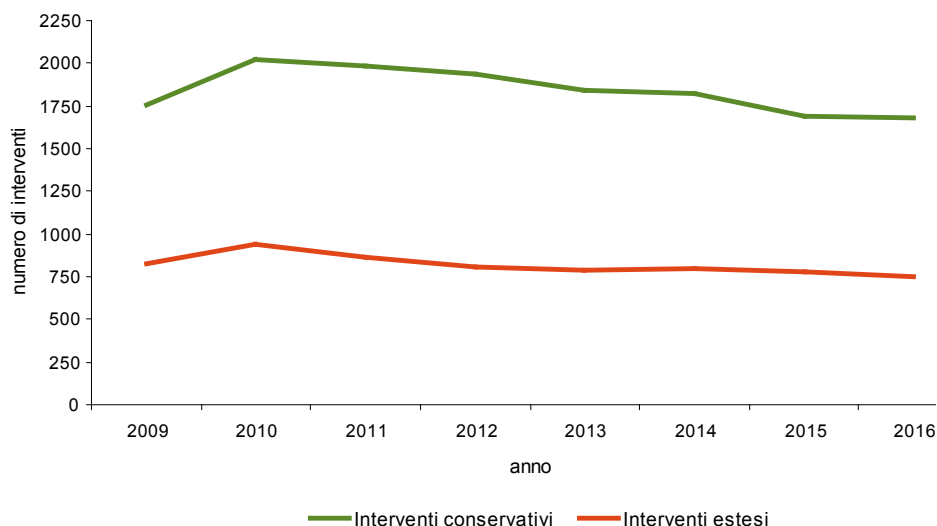


Figura 2.5

Andamento temporale degli interventi effettuati in donne con diagnosi di leiomioma dell'utero in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per tipo di intervento



Negli otto anni esaminati, gli interventi di tipo conservativo per fibroma sono stati 14.722 (69,2%), quelli di tipo esteso 6.546 (30,8%). Dal 2009 al 2016, gli interventi conservativi hanno subito una riduzione del 4,5%; quelli di tipo esteso dell'8,7%.

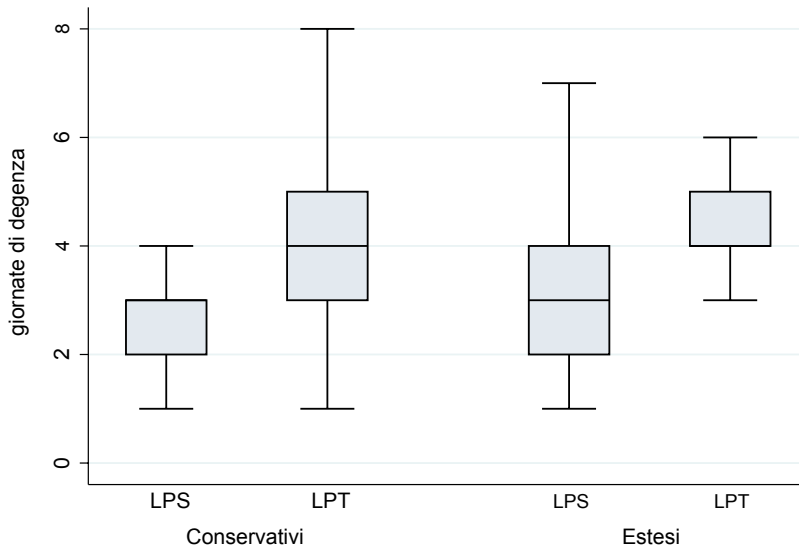
Tabella 2.3

Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di leiomioma dell'utero in ospedali toscani anni 2009-2016 - Suddivisione per via d'accesso laparoscopica e laparotomica e tipo di intervento

Anno	Laparotomie		Laparoscopie	
	Conservativi N (% per via)	Estesi N (% per via)	Conservativi N (% per via)	Estesi N (% per via)
2009	910 (59,6)	615 (40,4)	297 (61,4)	186 (38,6)
2010	1.005 (57,5)	741 (42,5)	386 (68,9)	174 (31,1)
2011	994 (58,9)	693 (41,1)	338 (68,6)	155 (31,4)
2012	846 (59,2)	583 (40,8)	386 (65,8)	201 (34,2)
2013	796 (58,4)	565 (41,6)	380 (64,4)	211 (35,6)
2014	823 (58,8)	575 (41,2)	296 (58,5)	210 (41,5)
2015	748 (56,8)	568 (43,2)	237 (55,5)	190 (44,5)
2016	750 (57,1)	563 (42,9)	250 (58,8)	175 (41,2)
Totale	6.872 (58,4)	4.903 (41,6)	2.570 (63,1)	1.502 (36,9)

Facendo un focus su laparoscopie e laparotomie si osserva che, in entrambi i casi, l'intervento maggiormente eseguito è di tipo conservativo (63,1% e 58,4% rispettivamente) anche se nel corso degli anni la numerosità si è ridotta: -15,8% per le laparoscopie e -8,4% per le laparotomie.

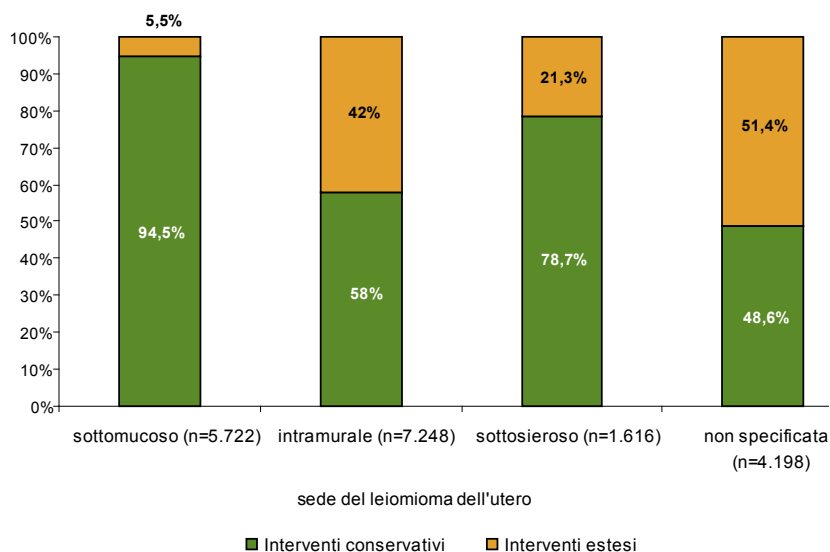
Figura 2.6
Boxplot delle giornate di degenza in ospedali toscani per via di accesso e tipo di intervento in donne con diagnosi di leiomioma dell'utero, anni 2009-2016



La degenza dei ricoveri ordinari risulta essere maggiore negli interventi eseguiti per via laparotomica, sia che si tratti di interventi di tipo conservativo che di interventi estesi, rispetto alla laparoscopica ($p=0.000$). Il valore mediano delle degenze è di 4 giorni per le laparotomie e di 3 giorni per le laparoscopie.

Al fine di valutare il tipo di intervento eseguito in base alla sede di malattia, i fibromi sono stati classificati rispetto alla localizzazione anatomica. Nella figura 2.7 sono riportate le sedi più frequenti, escludendo i casi con multipla localizzazione che rappresentano solo una minima parte. Dall'analisi emerge che vengono trattati in maniera conservativa quasi tutti i fibromi sottomucosi (94,5%), il 58% dei fibromi intramurali e il 78,7% dei fibromi sottosierosi. Per i 4.198 casi in cui non è stata codificata la sede, non emerge una tipologia di intervento prevalente.

Figura 2.7
Interventi conservativi ed estesi per sede del leiomioma dell'utero in ospedali toscani, anni 2009-2016



TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La terapia farmacologica nei mesi precedenti l'intervento chirurgico, con GnRH-analoghi o modulatori del progesterone, è in grado di ridurre le dimensioni di fibromi voluminosi e il sanguinamento ad essi connesso, facilitando così l'approccio chirurgico conservativo e mini-invasivo. Attraverso una lettura integrata tra flussi informativi regionali relativi alle schede di dimissione ospedaliera e alle prestazioni farmacologiche prescritte ed erogate direttamente dagli ospedali è stato possibile misurare quante donne hanno ricevuto l'indicazione di seguire una terapia farmacologica prima del trattamento chirurgico. È stato possibile effettuare tale valutazione solo dal 2011 in poi a causa della scarsa qualità dei flussi informativi relativi alle prestazioni farmacologiche rilevata negli anni precedenti. Le prestazioni farmacologiche ricercate sono quelle relative alla Nota 51 emessa nel 2006 dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA)² per l'uso appropriato dei farmaci e relativa modifica del 2016³.

2 <http://www.aifa.gov.it/content/nota-51>

3 S'intendono i principi attivi G03XB02 - L02AE03 - L02AE02 - L02AE05 ricercati nei flussi di Prestazioni farmaceutiche (SPF) e Farmaci erogati direttamente (FED) nei 12 mesi precedenti l'intervento - v. anche tabella A.1 dell'Appendice - Materiali e metodi.

Tabella 2.4

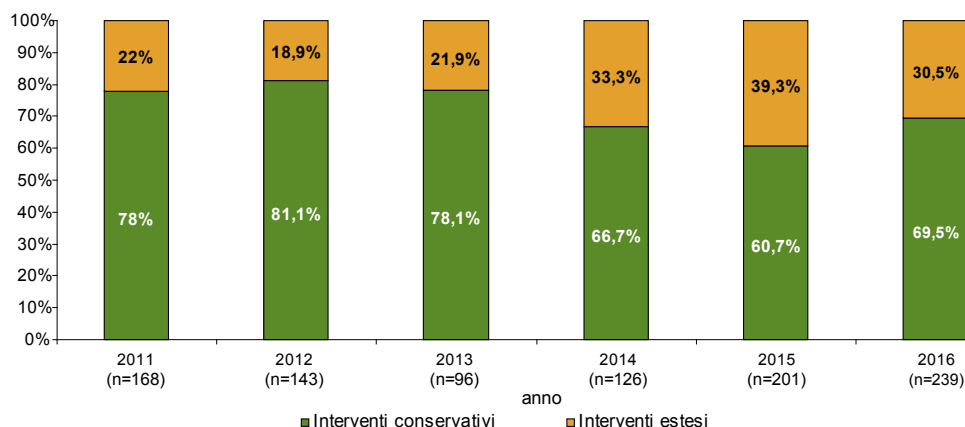
Donne con diagnosi di leiomioma dell'utero sottoposte a trattamento farmacologico nei 12 mesi precedenti l'intervento e sottoposte a solo trattamento chirurgico - Toscana, anni 2011-2016

Anno	Farmaco e intervento N (%)	Solo intervento N (%)
2011	168 (6,1)	2.621 (93,9)
2012	143 (5,3)	2.550 (94,7)
2013	96 (3,8)	2.470 (96,2)
2014	126 (5,0)	2.427 (95,0)
2015	201(8,4)	2.204 (91,6)
2016	239 (10,0)	2.146 (90,0)
Totale	973 (6,3)	14.418 (93,7)

Dal 2011 al 2016, il numero di donne toscane alle quali sono erogati i farmaci per il trattamento dei fibromi prima di essere operate sono 976 e rappresentano il 6,3% delle donne con diagnosi di leiomioma trattate chirurgicamente. Il trend in crescita, soprattutto negli ultimi due anni in analisi, conferma l'impiego sempre più frequente di questa pratica clinica da parte degli specialisti.

Figura 2.8

Donne con diagnosi di leiomioma dell'utero sottoposte a trattamento farmacologico nei 12 mesi precedenti l'intervento. Toscana, anni 2011-2016 - Suddivisione per tipo di intervento



Sebbene non sia stata evidenziata un'associazione statisticamente significativa tra somministrazione del farmaco e tipologia di intervento ($p = 0,11$), la percentuale di interventi conservativi eseguiti dopo trattamento farmacologico è maggiore rispetto al numero di quelli estesi (71,3% vs 28,7%).

Bibliografia

1. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A et al. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int J Fertil Steril*. 2016 Jan-Mar; 9(4): 424–435
2. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36:433
3. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB et al. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:357
4. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91:1215
5. Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS, et al. Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1056
6. 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 Jan;188(1):100-7
7. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA et al. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG* 2017;124:1501–1512
8. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril*. 2007 Aug;88(2):255-71. Epub 2007 Jul 20
9. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma - an update. *Int J Womens Health*. 2011;3:231-41
10. Duhan N. Advances in management of uterine myomas. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013 Jan 1;5:12-22
11. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37:157
12. Bendifallah S1, Brun JL, Fernandez H. Myomectomy for infertile women: the role of surgery. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2011 Dec;40(8):885-901
13. Merrill RM, Layman AB, Oderda G et al. Risk estimates of hysterectomy and selected conditions commonly treated with hysterectomy. *Ann Epidemiol*. 2008 Mar;18(3):253-60
14. De Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, et al. 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 Dec;215(6):745
15. Kalampokas T, Kamath M, Boutas I, et al. Ulipristal acetate for uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):91-6
16. 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
17. Zhang Y, Sun L, Guo Y, et al. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on women with uterine fibroids: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2014

Feb;69(2):100-8

18. Gurusamy KS, Vaughan J, Fraser IS, et al. Medical Therapies for Uterine Fibroids - A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS One*. 2016 Feb;26;11(2):e0149631
19. 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 Feb 2;366(5):409-20
20. 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 Feb 2;366(5):421-32
21. 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 Jun;101(6):1565-73
22. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2015 Feb;103(2):519-27.)
23. Donnez J, Donnez O, Matule D, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2016 Jan;105(1):165-173)



CAPITOLO 3

CISTI OVARICHE

3. CISTI OVARICHE

INTRODUZIONE

Le cisti ovariche sono formazioni con componente prevalentemente fluida, a parete propria, che originano dall'ovaio ma che non fanno parte della normale struttura ovarica. Le forme benigne sono distinguibili in cisti di tipo funzionale, legate alla funzionalità ciclica ovarica o disfunzioni ormonali, e cisti di tipo organico che derivano da alterazioni istologiche più o meno complesse^[1]. Talvolta le cisti ovariche possono essere correlate ad altre patologie concomitanti come ad esempio l'endometriosi. Dal punto di vista clinico possono essere silenti o sintomatiche; se presenti, i sintomi principali sono rappresentati da dolore e pressione all'addome inferiore. Se la cisti si rompe, sanguina o se si verifica una torsione, la sintomatologia tipica prevede un violento dolore addominale spesso associato a sintomi generali quali sudorazione, vomito o sensazione di svenimento^[2].

L'esatta incidenza delle cisti ovariche nella popolazione generale è difficile da valutare, così come la prevalenza a causa dei pochi dati disponibili e dell'assenza di programmi di screening per il cancro ovarico.

Si tratta di una patologia che colpisce donne di tutte le età; nell'età fertile l'incidenza di cisti sintomatiche è intorno al 7%; durante la gravidanza è compresa tra 0,2% e 5% (in base al periodo gestazionale) mentre nelle donne in post-menopausa varia dal 5% al 17% in base al tipo di studio^[3-8].

L'ampio utilizzo dell'ecografia nella pratica ginecologica e la diffusione di altre metodiche diagnostiche come la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica, hanno aumentato il numero di cisti rilevate incidentalmente: una massa annessiale è riscontrata durante tecniche di *imaging* con una prevalenza del 7,8% (6,6% con il solo esame ecografico)^[9].

Le cisti di tipo funzionale non sono generalmente trattate chirurgicamente se non in caso di complicanze; al contrario le cisti organiche sono spesso operate. Dati di letteratura mostrano che circa il 75% delle cisti operate sono organiche, mentre il 25% sono funzionali. Nonostante l'elevata capacità dell'ecografia di identificare un tumore ovarico (sensibilità 86-91%; specificità 68-83%)^[10], dall'1 al 4% delle cisti considerate benigne in fase diagnostica si rivelano lesioni maligne all'esame istologico^[11,12].

Nella scelta del *management* delle cisti ovariche è utile ricordare che l'incidenza di tumore ovarico è molto bassa nelle donne giovani (1,8 – 2,2 per 100.000 in donne tra i 20 e i 30 anni e 9,0 – 15,2 per 100.000 in donne tra i 40 e i 49 anni) rispetto a quella

delle donne in età più avanzata (36,2 – 41,5 per 100.000 per le donne tra i 60 e i 69 anni)^[13].

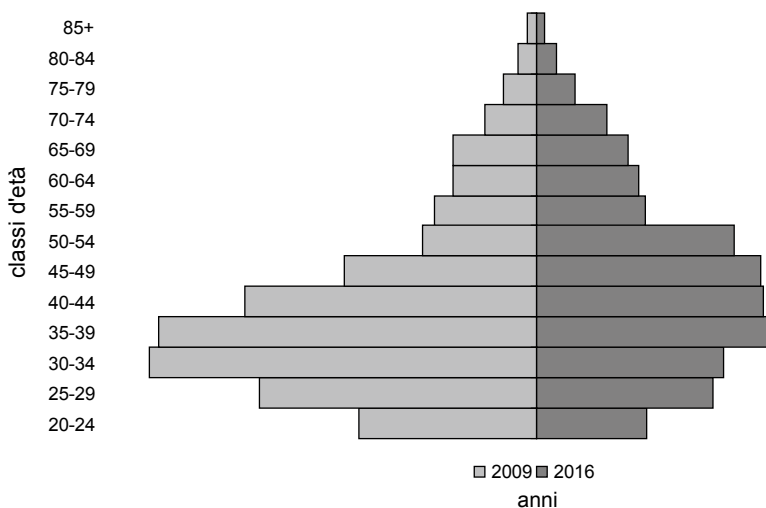
Nelle cisti per le quali le caratteristiche della paziente, gli esami di laboratorio e quelli strumentali non pongono sospetto di malignità, si può optare sia per la sola sorveglianza che per l'approccio chirurgico^[14].

La chirurgia ha come obiettivi principali: la completa rimozione della cisti, la riduzione del rischio di recidiva (per esempio in caso di endometriosi) e la prevenzione della disseminazione di eventuali cellule maligne. L'approccio per via laparoscopica è considerato il *gold standard*^[15] pur non dimenticando il rischio, seppur basso, di disseminazione (spillage) di cellule tumorali inaspettate da una formazione cistica che presentava caratteristiche di benignità all'*imaging*^[16].

La scelta chirurgica nella donna in età riproduttiva deve mirare alla conservazione del tessuto ovarico, e la cistectomia o l'enucleazione di una formazione solida sono da preferire all'ovariectomia. Trattamenti di tipo farmacologico preparatori all'intervento chirurgico non sono ad oggi raccomandati^[17].

TASSI DI RICOVERO E INTERVENTO PER LE DONNE RESIDENTI IN TOSCANA

Figura 3.1
Piramide per età della popolazione femminile residente in Toscana con ricovero ospedaliero per cisti ovarica, anni 2009 e 2016



Nel 2016, le donne residenti in Toscana hanno effettuato in totale 615 ricoveri ospedalieri con diagnosi principale di cisti ovarica. L'età delle donne si è modificata

nel tempo: nel 2009 le donne ricoverate per cisti erano mediamente più giovani (età media 41 anni) rispetto al 2016 (età media 45 anni). Inoltre, nel 2009 la patologia si concentrava prevalentemente in donne tra i 30 e i 40 anni, mentre nel 2016 si osserva una distribuzione per età più omogenea.

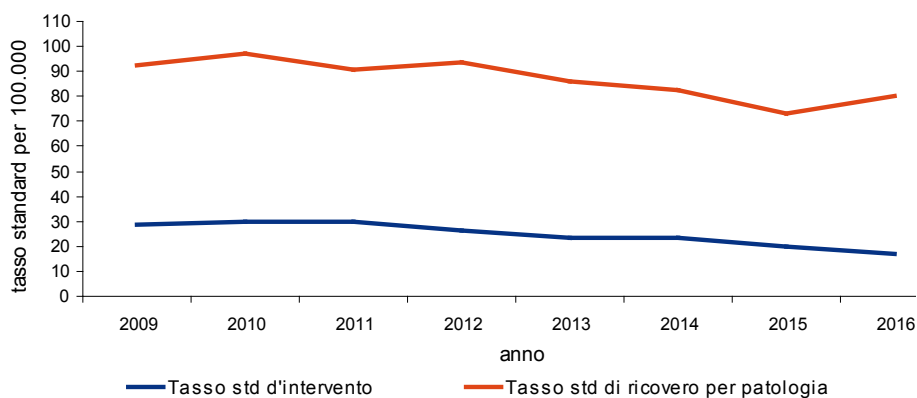
Tabella 3.1

Tassi di ricovero per patologia di cisti ovarica e di intervento per 100.000 donne residenti in Toscana, anni 2009-2016 - Standardizzazione per età

Anno	Tasso di ricovero per patologia	Tasso d'intervento
2009	92,6	28,4
2010	97,0	29,6
2011	90,6	30,0
2012	93,9	26,5
2013	86,2	23,6
2014	82,4	23,2
2015	73,3	19,6
2016	80,4	17,1

Figura 3.2

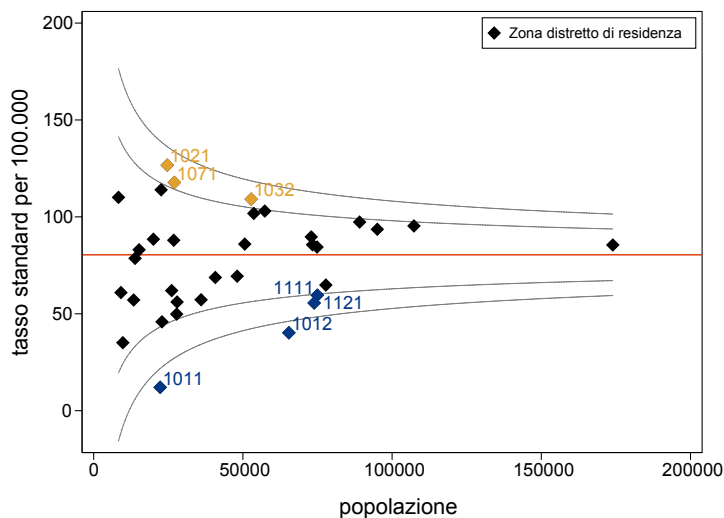
Andamento temporale del tasso di ricovero per patologia di cisti ovarica e di intervento per 100.000 donne residenti in Toscana, anni 2009-2016 - Standardizzazione per età



Negli ultimi cinque anni si evidenzia un trend in calo dei tassi di ricovero per patologia in Toscana (da 93,9 per 100.000 nel 2012 a 80,4 per 100.000 nel 2016).

Anche i tassi di intervento sono in progressivo decremento (da 30 per 100.000 nel 2011 a 17,1 per 100.000 nel 2016). Risulta un ampio scostamento tra il tasso di ricovero per patologia e il tasso di intervento, suggerendo che una rilevante quota di ricoveri per cisti ovarica non esita in un trattamento di tipo chirurgico.

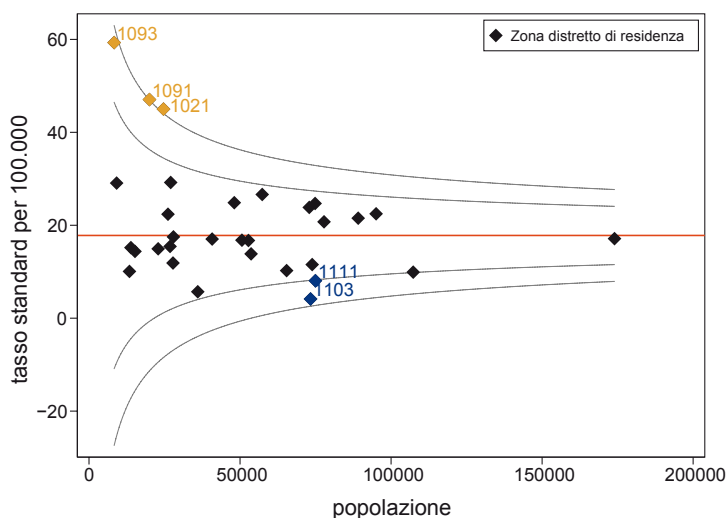
Figura 3.3
Funnel plot del tasso standard di ricovero per patologia di cisti ovarica per 100.000 donne residenti in Toscana, anno 2016 - Suddivisione per zona distretto di residenza - Standardizzazione per età



I tassi di ricovero risultano piuttosto omogenei tra zone-distretto. Solo le donne residenti nelle zone di Valle del Serchio, Alta Val d'Elsa e Val di Nievole hanno un tasso di ricovero per patologia significativamente superiore rispetto alla media regionale¹; mentre le donne residenti nelle zone di Lunigiana, Empolese, Apuane e Versilia hanno un tasso di ricovero per patologia significativamente inferiore rispetto alla media regionale¹.

¹ Intervallo di confidenza al 95%.

Figura 3.4
Funnel plot del tasso standard di intervento per patologia di cisti ovarica per 100.000 donne residenti in Toscana, anno 2016 - Suddivisione per zona distretto di residenza - Standardizzazione per età



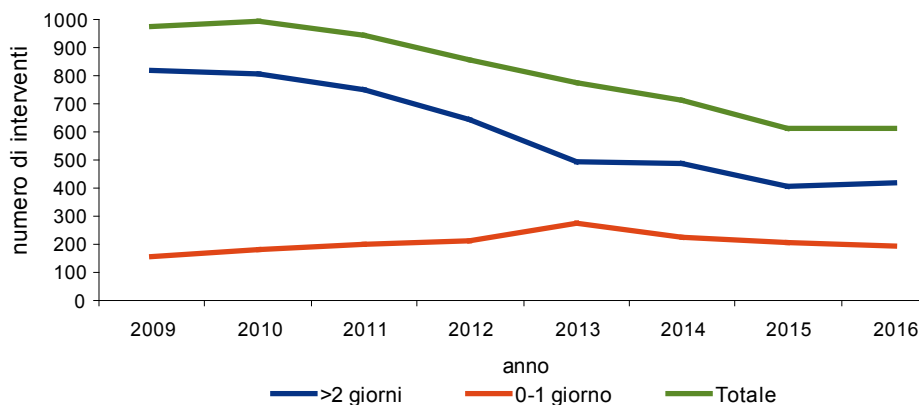
Ancor maggiore omogeneità risulta dai tassi di intervento per zona distretto. Le donne appartenenti alle zone Colline Metallifere, Amiata grossetana e Valle del Serchio mostrano un tasso di intervento significativamente superiore rispetto alla media regionale². Quelle residenti nelle zone Fiorentina Sud-est ed Empolese mostrano un tasso di intervento significativamente inferiore rispetto alla media regionale².

² Intervallo di confidenza al 95%.

VOLUMI DI ATTIVITÀ DEGLI OSPEDALI TOSCANI

Figura 3.5

Andamento temporale degli interventi effettuati in donne con diagnosi di cisti ovarica in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per degenza: ≥ 2 giorni e 0-1 giorno



Il numero totale di interventi per cisti ovariche nelle strutture ospedaliere toscane è in calo negli ultimi anni (-36,8%). La maggior parte dei ricoveri hanno una degenza superiore o uguale a 2 giorni (nel 2016 $n= 419$ pari al 68,1%), sebbene quelli in *day-surgery* (ricoveri di durata 0-1 giorno) siano in aumento: da 157 nel 2009 (16,1%) a 196 nel 2016 (31,9%).

Nella figura 3.6 è riportato il dettaglio dell'ultimo anno in studio per presidio ospedaliero.

Figura 3.6

Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di cisti ovarica in ospedali toscani anno 2016 - Suddivisione per singolo presidio ospedaliero e tipo di ricovero (degenza ≥ 2 giorni e 0-1 giorno)

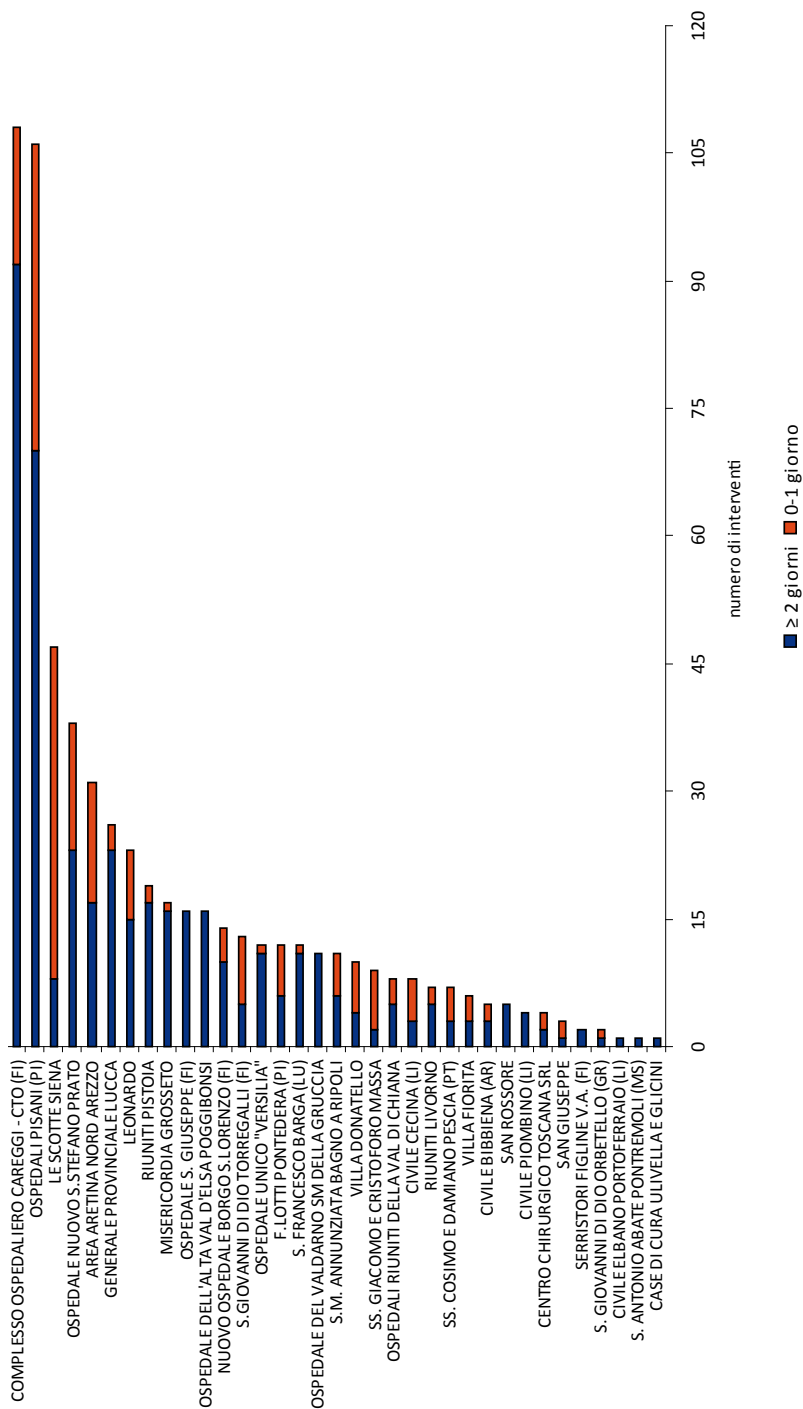


Tabella 3.2

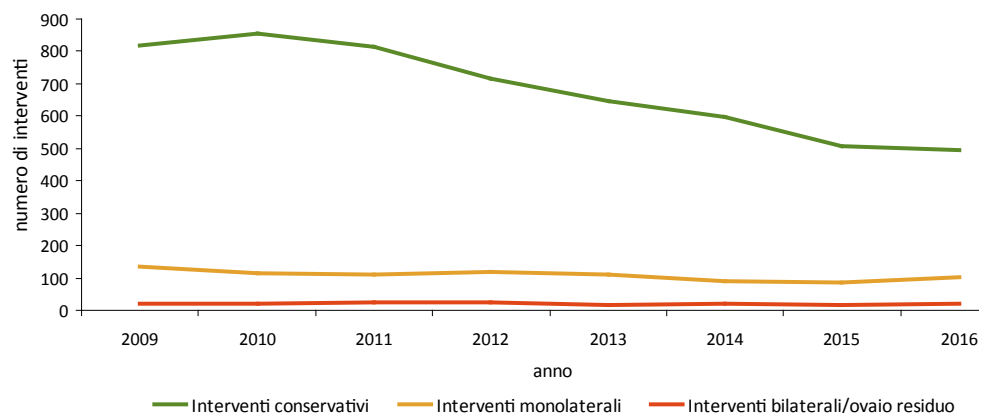
Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di cisti ovarica in ospedali toscani anni 2009-2016 - Suddivisione per via d'accesso

Anno	Laparotomie	Laparoscopie	Totale
	N (%)	N (%)	N (%)
2009	182 (18,8)	788 (81,2)	970 (100)
2010	132 (13,3)	859 (86,7)	991 (100)
2011	129 (13,7)	811 (86,3)	940 (100)
2012	100 (11,7)	755 (88,3)	855 (100)
2013	88 (11,4)	683 (88,6)	771 (100)
2014	66 (9,3)	643 (90,7)	709 (100)
2015	54 (8,9)	556 (91,1)	610 (100)
2016	66 (10,8)	547 (89,2)	613 (100)
Totale	817 (12,7)	5.642 (87,3)	6.459 (100)

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, la maggior parte degli interventi (87,3%) sono stati eseguiti per via laparoscopica, il 12,7% per via laparotomica. Il ricorso alla laparotomia si è ridotto, passando dal 18,8% nel 2009 al 10,8% nel 2016, a fronte di un maggior ricorso alla via laparoscopica (da 81,2% a 89,2%).

Figura 3.7

Andamento temporale degli interventi effettuati in donne con diagnosi di cisti ovarica in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per tipo di intervento



Nel complesso gli interventi di tipo conservativo per cisti ovariche sono l'84,1% (n=5.449). I restanti interventi sono di tipo esteso e si suddividono a loro volta in due sottogruppi: monolaterali (n=863; 13,3%) e bilaterali e ovaio residuo (n=165; 2,6%).

Dal 2009 al 2016 il trend di interventi monolaterali e bilaterali è rimasto pressoché invariato, mentre gli interventi conservativi hanno subito un calo del 39,5% dal 2009 al 2016.

Nella figura 3.9 è riportata la distribuzione per tipo di intervento a livello di singolo presidio ospedaliero.

Figura 3.8
Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di cisti ovarica in ospedali toscani anno 2016 - Suddivisione per singolo presidio ospedaliero e tipo di intervento

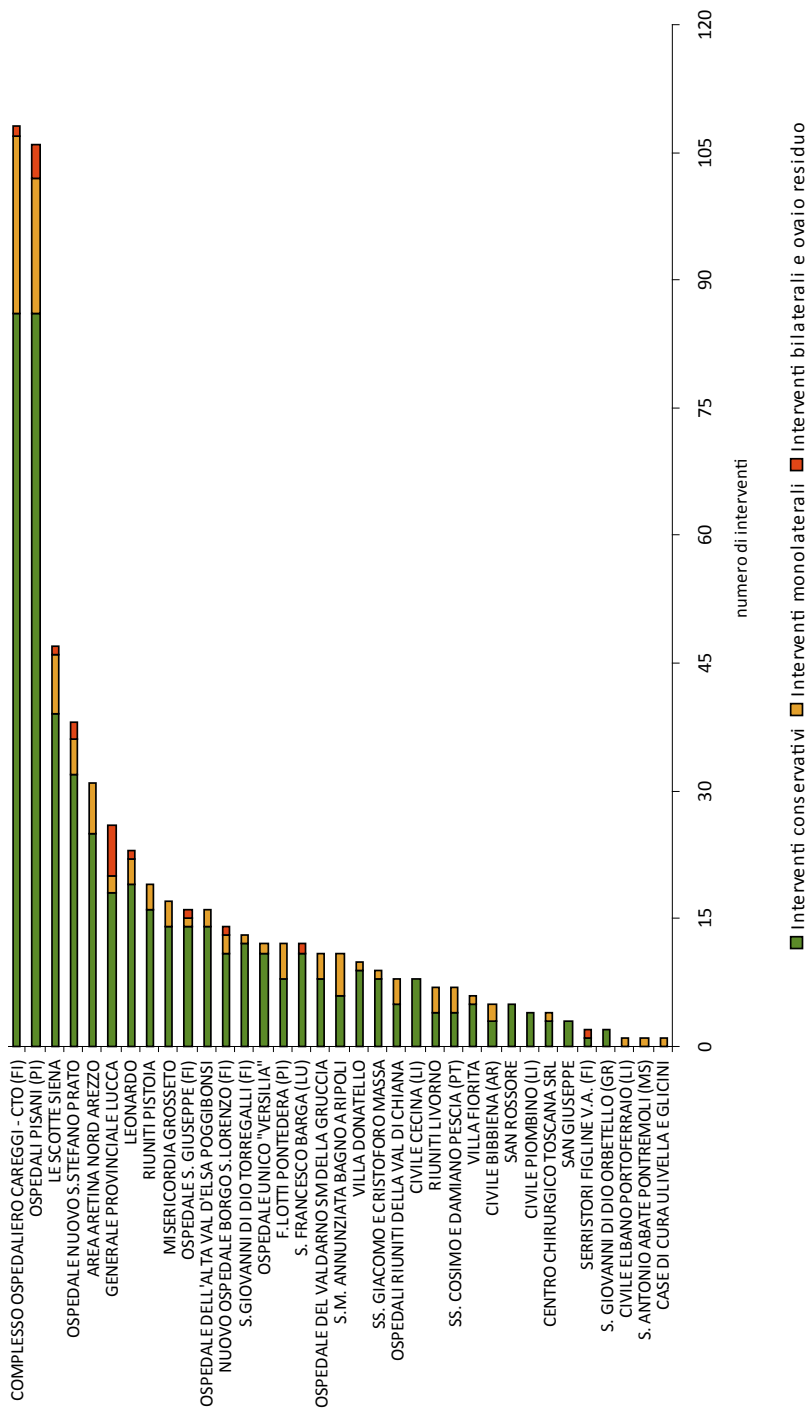


Tabella 3.3

Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di cisti ovarica in ospedali toscani anni 2009-2016 - Suddivisione per via d'accesso laparoscopica e laparotomica e tipo di intervento

Anno	Laparotomie			Laparoscopie		
	Conservativi	Monolaterali	Bilaterali e ovaio residuo	Conservativi	Monolaterali	Bilaterali/ ovaio residuo
	N (% per via)	N (% per via)	N (% per via)	N (% per via)	N (% per via)	N (% per via)
2009	134 (73,6)	38 (20,8)	10 (5,4)	681 (86,4)	96 (12,1)	11 (1,4)
2010	95 (71,9)	27 (20,4)	10 (7,5)	761 (88,5)	86 (10,0)	12 (1,4)
2011	86 (66,6)	31 (24,0)	12 (9,3)	722 (89,0)	78 (9,6)	11 (1,3)
2012	53 (53,0)	36 (36,0)	11 (11,0)	660 (87,4)	83 (10,9)	12 (1,5)
2013	63 (71,5)	20 (22,7)	5 (5,6)	581 (85,0)	91 (13,3)	11 (1,6)
2014	46 (69,7)	18 (27,2)	2 (3,0)	552 (85,8)	71 (11,0)	20 (3,1)
2015	38 (70,3)	11 (20,3)	5 (9,2)	470 (84,5)	73 (13,1)	13 (2,3)
2016	46 (69,7)	15 (22,7)	5 (7,5)	447 (81,7)	86 (15,7)	14 (2,5)
Totale	561 (68,7)	196 (23,9)	60 (7,3)	4.874 (86,4)	664 (11,8)	104 (1,8)

Analizzando gli interventi rispetto alla via di accesso chirurgico, si osserva che il 68,7% delle laparotomie sono state di tipo conservativo. Anche per la via laparoscopica i conservativi rappresentano una percentuale molto elevata, l'86,4%.

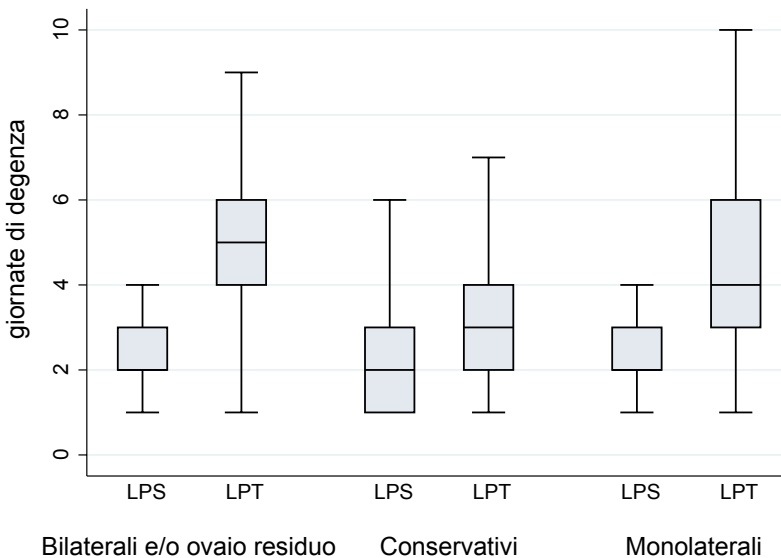
Tabella 3.4

Età media e mediana delle donne con diagnosi di cisti ovarica per tipo di intervento, anni 2009 e 2016

Tipo intervento	2009		2016	
	età media	età mediana	età media	età mediana
Interventi conservativi	33,5	34	33,9	35
Interventi monolaterali	36,4	39	37,3	39
Interventi bilaterali/ovaio residuo	38,8	41	42,4	44

L'età media e mediana delle donne sottoposte ad intervento conservativo per cisti ovarica è inferiore a quella delle donne trattate con intervento esteso e in particolar modo quando si tratta di asportazioni bilaterali/ovaio residuo che portano all'infertilità. Il confronto temporale, 2009 vs 2016, su quest'ultimo sottogruppo mostra che si tende a praticare interventi bilaterali/ovaio residuo a donne con età mediana sempre più avanzata (da 41 a 44 anni; $p=0,000$).

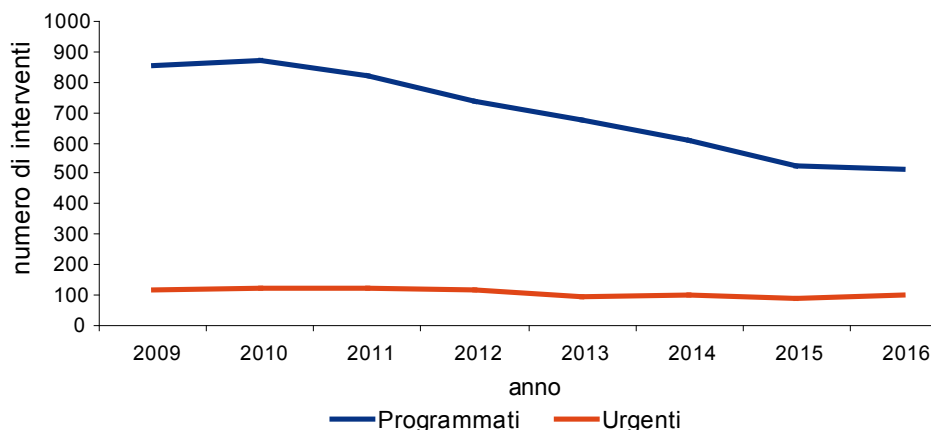
Figura 3.9
Boxplot delle giornate di degenza in ospedali toscani per via di accesso e tipo di intervento in donne con diagnosi di cisti ovarica, anni 2009-2016



La degenza media dei ricoveri ordinari trattati tramite intervento conservativo è di circa 2,5 giorni se eseguito per via laparoscopica, di 3,5 giorni per via laparotomica. Per gli interventi monolaterali e interventi bilaterali e ovaio residuo c'è un'elevata variabilità a seconda che l'intervento sia stato eseguito per via laparoscopica o laparotomica: la degenza media degli interventi monolaterali laparoscopici è di quasi 3 giorni contro le 5 giornate degli interventi eseguiti per via laparotomica; allo stesso modo per i bilaterali e/o ovaio residuo per i quali si osservano degenze medie di quasi 3 giorni per gli interventi laparoscopici e 5,5 per i laparotomici.

Figura 3.10

Andamento temporale degli interventi effettuati in donne con diagnosi di cisti ovarica in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per interventi programmati ed urgenti



Gli interventi programmati sono diminuiti nel tempo del 39,7% passando da 853 nel 2009 a 514 nel 2016. Una diminuzione molto più contenuta si nota anche per i ricoveri urgenti: 15,8% (da 120 nel 2009 a 101 nel 2016).

Tabella 3.5

Interventi effettuati in donne con diagnosi di cisti ovarica in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per via d'accesso e reparto di dimissione

Reparto di dimissione	LPS		LPT	
	N	%	N	%
Ostetricia e ginecologia	5278	93,5	684	87,8
Chirurgia generale	347	6,1	91	11,7

Il 92,5% delle donne sottoposte ad intervento per cisti ovarica viene operata in reparti di ginecologia.

Da questa prima analisi riportata in tabella 3.5 sembra che le donne operate in reparti di chirurgia generale abbiano una probabilità più elevata di essere sottoposte ad un intervento per via laparotomica rispetto a quelle operate in ostetricia e ginecologia (rispettivamente 1 donna su 4 e 1 donna su 6; $p=0,000$).

Bibliografia

1. Raïga J, Djafer R, Benoit B, et al. Management of ovarian cysts. *J Chir (Paris)*. 2006 Sep-Oct;143(5):278-84
2. Bottomley C, Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Oct;23(5):711-24
3. Borgfeldt C and Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25–40 years old. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 May;13(5):345-50
4. Mimoun C, Fritel X, Fauconnier A, et al. Epidemiology of presumed benign ovarian tumors. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013 Dec;42(8):722-9
5. Dørum A, Blom GP, Ekerhovd E, et al. Prevalence and histologic diagnosis of adnexal cysts in postmenopausal women: an autopsy study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192: 48–54
6. Greenlee RT, Kessel B, Williams CR et al. Prevalence, incidence, and natural history of simple ovarian cysts among women >55 years old in a large cancer screening trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202: 373.e1–9
7. Zalud I, Busse R, Kurjak BF. Asymptomatic simple ovarian cyst in postmenopausal women: syndrome of ‘visible ovary’. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;7:182–6
8. Healy DL, Bell R, Robertson DM, Jobling T, Oehler MK, Edwards A, et al. Ovarian status in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:1109–14
9. Van Nagell JR Jr, Miller RW. Evaluation and Management of Ultrasonographically Detected Ovarian Tumors in Asymptomatic Women. *Obstet Gynecol* 2016; 127:848
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007; 110:201
11. Demont F, Fourquet F, Rogers M, et al. Epidemiology of apparently benign ovarian cysts *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2001 Nov;30(1 Suppl):S8-11
12. Rauh-Hain JA, Melamed A, Buskwofe A, et al. Adnexal mass in the postmenopausal patient. *Clin Obstet Gynecol* 2015; 58:53
13. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:424
14. Farghaly SA. Current diagnosis and management of ovarian cysts. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(6):609-12
15. Borghese B, Marzouk P, Santulli P, et al. Surgical treatments of presumed benign ovarian tumors *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013 Dec;42(8):786-93
16. Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:367. Hulka JF, Parker WH, Surrey MW, Phillips JM. Management of ovarian masses. AAGL 1990 survey. *J Reprod Med* 1992; 37:599
17. Bourdel N, Canis M. Treatment strategies in presumed benign ovarian tumors *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013 Dec;42(8):802-15



CAPITOLO 4

ENDOMETRIOSI

4. ENDOMETRIOSI

INTRODUZIONE

L'endometriosi è una patologia caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale al di fuori della sede uterina (ovaie, legamenti utero-sacrali, cavo del Douglas, peritoneo, salpingi, intestino, vescica e, più raramente, polmone e diaframma)^[1]. Con il termine adenomiosi si fa invece riferimento ad una forma particolare in cui il tessuto endometriale si localizza all'interno del miometrio^[2].

Il tessuto patologico risponde agli stimoli ormonali estrogenici e progestinici analogamente a quanto avviene all'endometrio fisiologico^[3]; il sanguinamento è di conseguenza una delle tipiche manifestazioni della malattia e può condurre a infiammazione, dolore addominale, aderenze, dismenorrea, dispareunia e infertilità^[4].

Dal momento che i livelli estrogenici diminuiscono intorno ai 50 anni, l'endometriosi è tipicamente una patologia dell'età fertile; sono segnalati casi di malattia in età più avanzata correlati alla persistenza di uno stimolo ormonale iatrogeno o endogeno^[1]. I dati epidemiologici riguardanti l'endometriosi sono scarsi dal momento che la patologia può essere clinicamente sospettata ma realmente confermata mediante laparoscopia o laparotomia e che la risonanza magnetica trova significatività soltanto in lesioni superiori ad 1 cm. Inoltre la malattia può essere spesso asintomatica o andare incontro a regressione spontanea ancor prima che venga rilevata^[5,6].

Nonostante la scarsità di dati disponibili, l'incidenza annua di endometriosi ed adenomiosi è stimata tra lo 0,1% e lo 0,2%^[4,5,7], mentre la prevalenza è compresa tra l'1,8% e il 3,3% in base al tipo di studio considerato^[6,8,9].

Un recente studio italiano, condotto in donne con età compresa tra i 15 e i 50 anni, riporta un'incidenza di endometriosi ed adenomiosi pari allo 0,14% ed una prevalenza stimata del 2%; l'adenomiosi rappresenta il 28% di tutti i casi diagnosticati^[10].

Dati di letteratura dimostrano che dal 25% al 50% delle donne con problemi di fertilità soffre di endometriosi e che il 30-50% delle donne affette da endometriosi sono sterili^[11].

L'endometriosi ha un impatto negativo sulla qualità della vita delle donne non solo clinica ma anche lavorativa e relazionale^[12]; dal 2017, con la pubblicazione dei nuovi Livelli essenziali di assistenza, le forme più gravi di endometriosi sono state inserite nell'elenco delle patologie croniche ed invalidanti^[13].

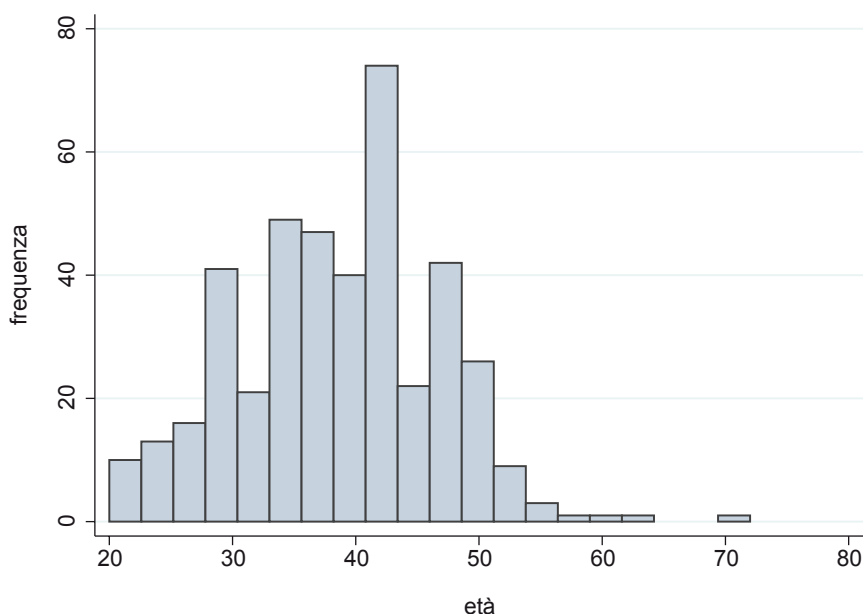
I trattamenti farmacologici e chirurgici per l'endometriosi sono rivolti a lenire i sintomi della malattia ed incrementare la fertilità; l'approccio terapeutico dovrebbe

quindi essere sempre individualizzato, tenendo conto dell'età della paziente, del suo desiderio di fertilità, della severità dei sintomi, dell'estensione della malattia e delle sedi interessate^[14].

Le evidenze scientifiche a supporto delle scelte terapeutiche sono scarse; recenti *Cochrane Reviews* hanno evidenziato che il trattamento laparoscopico con escissione delle lesioni si associa ad una riduzione del dolore e a un aumento del tasso di gravidanza e del tasso di nascite; sono comunque necessari ulteriori studi che prendano specificamente in considerazione le forme severe di endometriosi e che comparino l'intervento laparoscopico con la terapia medica^[15,16].

TASSI DI RICOVERO E INTERVENTO PER LE DONNE RESIDENTI IN TOSCANA

Figura 4.1
Distribuzione della popolazione femminile residente in Toscana con ricovero ospedaliero per endometriosi, anno 2016



Nel 2016, le donne residenti in Toscana hanno effettuato in totale 291 ricoveri ospedalieri con diagnosi principale di endometriosi. L'analisi della struttura per età indica che i casi si distribuiscono prevalentemente entro i 50 anni di età, quando i livelli estrogenici sono elevati. Ciò nonostante sono presenti sporadici casi in età più

avanzata verosimilmente legati alla persistenza di uno stimolo ormonale iatrogeno o endogeno.

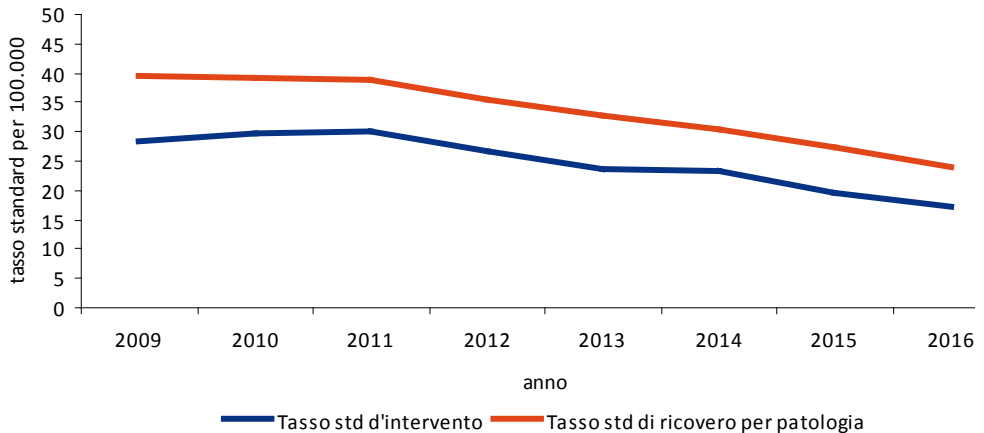
Tabella 4.1

Tassi di ricovero per patologia di endometriosi e di intervento per 100.000 donne residenti in Toscana, anni 2009-2016 - Standardizzazione per età

Anno	Tasso di ricovero per patologia	Tasso d'intervento
2009	39,5	28,5
2010	39,2	29,7
2011	38,9	30,0
2012	35,5	26,5
2013	32,8	23,6
2014	30,4	23,2
2015	27,3	19,6
2016	23,8	17,1

Figura 4.2

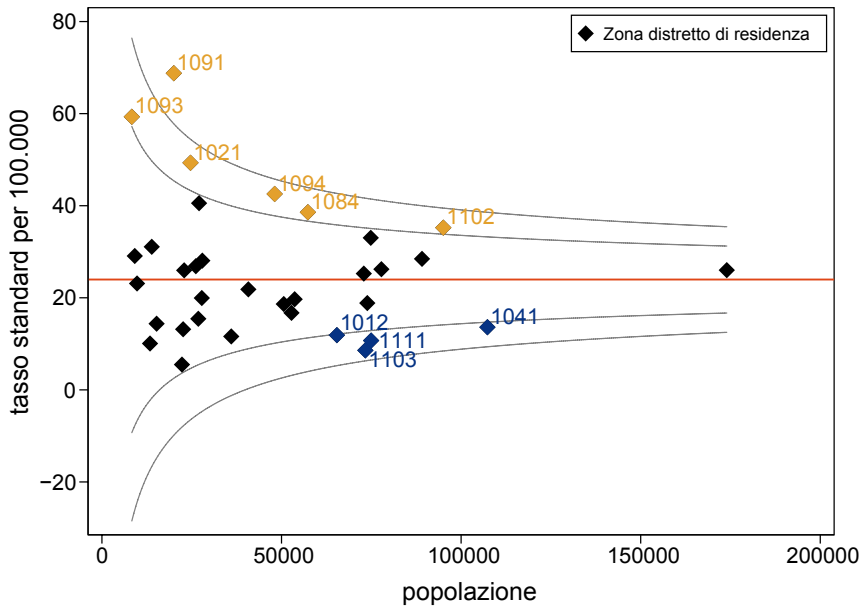
Andamento temporale del tasso di ricovero per patologia di endometriosi e di intervento per 100.000 donne residenti in Toscana, anni 2009-2016 - Standardizzazione per età



Dal 2009 al 2016 si evidenzia un trend in calo dei tassi di ricovero per patologia in Toscana (da 39,5 a 23,8 per 100.000). Parallelamente anche i tassi di intervento sono andati incontro ad un progressivo decremento (da 28,5 a 17,1 per 100.000).

Figura 4.3

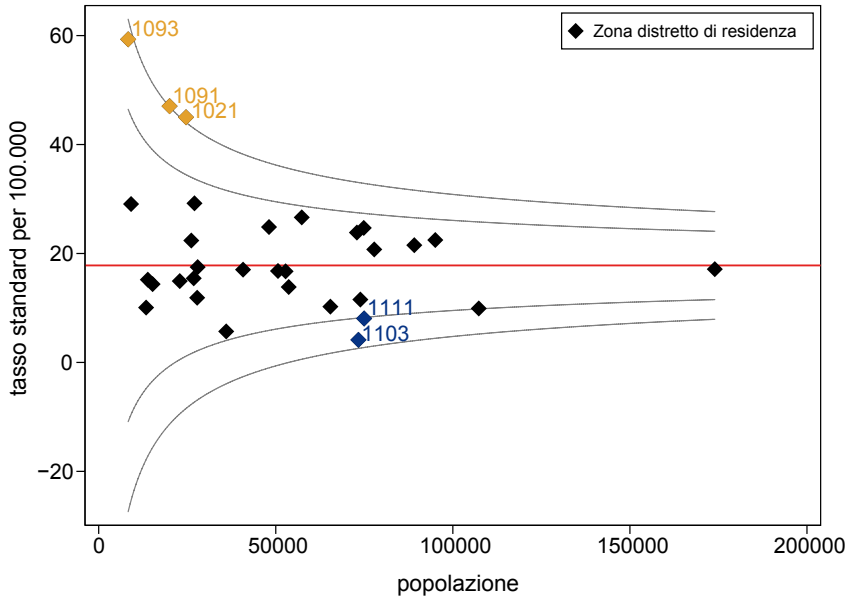
Funnel plot del tasso standard di ricovero per patologia di endometriosi per 100.000 donne residenti in Toscana, anno 2016 - Suddivisione per zona distretto di residenza. Standardizzazione per età



Emerge una moderata variabilità tra le zone distretto di residenza. Le donne che risiedono nelle zone di Amiata Grossetana, Colline Metallifere, Valle del Serchio, Grossetana, Aretina e Fiorentina Nord-ovest mostrano un tasso di ricovero per patologia significativamente superiore rispetto alla media regionale¹. Al contrario le donne residenti nelle zone Apuane, Empolese, Fiorentina Sud-est e Pratese mostrano un tasso di ricovero per patologia significativamente inferiore rispetto alla media regionale¹.

¹ Intervallo di confidenza al 95%.

Figura 4.4
Funnel plot del tasso standard di intervento per patologia di endometriosi per 100.000 donne residenti in Toscana, anno 2016 - Suddivisione per zona distretto di residenza - Standardizzazione per età



Se invece si osservano i tassi di intervento, la variabilità tra zone è molto contenuta. Solo le donne residenti nelle zone distretto Amiata Grossetana, Colline Metallifere e Valle del Serchio hanno tassi di intervento significativamente superiori rispetto alla media regionale².

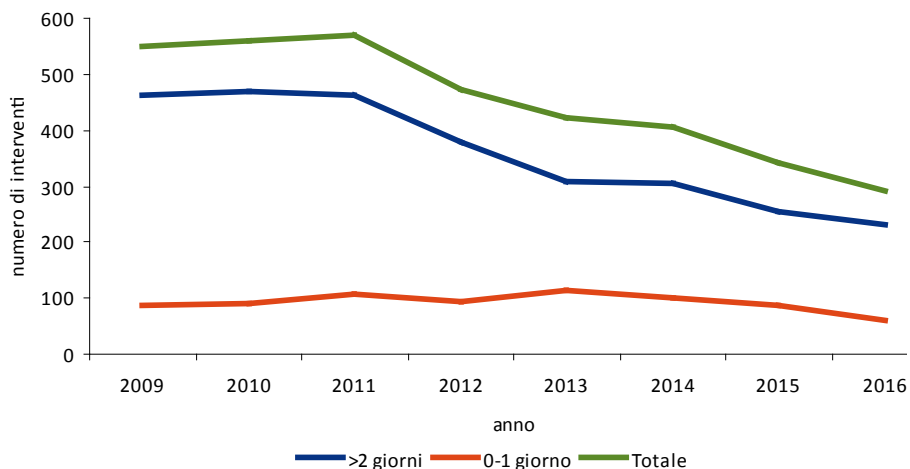
Al contrario, le donne residenti nelle zone Fiorentina Sud-est ed Empolese hanno tassi di intervento significativamente inferiori rispetto alla media regionale².

² Intervallo di confidenza al 95%.

VOLUMI DI ATTIVITÀ DEGLI OSPEDALI TOSCANI

Figura 4.5

Andamento temporale degli interventi effettuati in donne con diagnosi di endometriosi in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per degenza: ≥ 2 giorni e 0-1 giorno



Analogamente a quanto osservato per i tassi di popolazione, il numero totale di interventi per endometriosi nelle strutture ospedaliere toscane è quasi dimezzato (-47%) dal 2009 al 2016 passando da 549 a 291 casi. I ricoveri in regime ordinario rappresentano, nell'ultimo anno in studio, il 79,5% della distribuzione totale.

Tabella 4.2

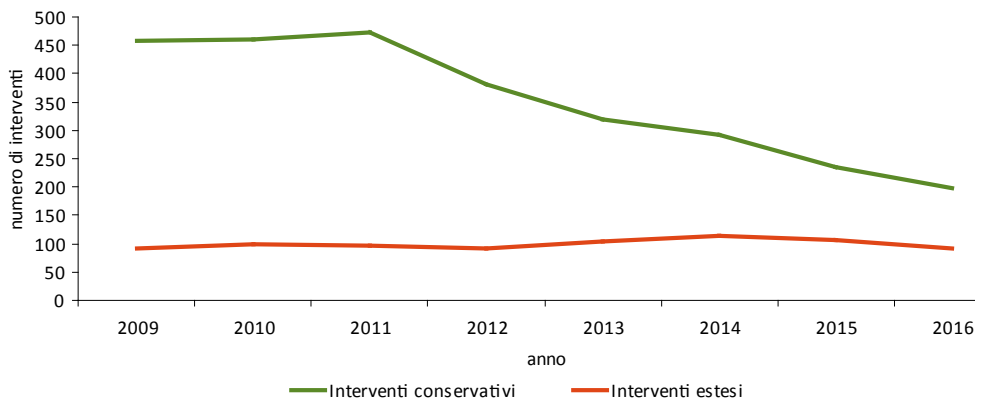
Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di endometriosi in ospedali toscani anni 2009-2016 - Suddivisione per via d'accesso

Anno	Laparotomie	Laparoscopie	Isteroscopie	Vaginali	Totale
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
2009	112 (20,4)	433 (78,9)	4 (0,7)	0 (0)	549 (100)
2010	90 (16,0)	470 (83,8)	1 (0,2)	0 (0)	561 (100)
2011	72 (12,6)	495 (86,9)	3 (0,5)	0 (0)	570 (100)
2012	48 (10,1)	425 (89,7)	1 (0,2)	0 (0)	474 (100)
2013	48 (11,5)	373 (88,8)	0 (0)	2 (0,5)	423 (100)
2014	48 (11,8)	356 (87,5)	1 (0,2)	2 (0,5)	407 (100)
2015	40 (11,7)	303 (88,3)	0 (0)	0 (0)	343 (100)
2016	42 (14,4)	246 (84,6)	2 (0,7)	1 (0,3)	291 (100)
Totale	500 (13,8)	3.101 (85,7)	12 (0,3)	5 (0,2)	3.618 (100)

L'85,7% degli interventi chirurgici sono stati eseguiti per via laparoscopica e il 13,8% per via laparotomica. Soltanto pochi casi, vale a dire le adenomiosi, sono stati eseguiti per via isteroscopica. La via vaginale, codificata solo in 5 casi in otto anni, è stata in realtà utilizzata per trattare patologie concomitanti l'endometriosi.

È importante sottolineare che il ricorso alla laparotomia si è ridotto dal 20,4% nel 2009 al 14,4% nel 2016 a fronte di un maggior utilizzo della via laparoscopica (da 78,9% a 84,6%).

Figura 4.6
Andamento temporale degli interventi effettuati in donne con diagnosi di endometriosi in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per tipo di intervento



Nel 2009 gli interventi conservativi effettuati sono 497, mentre quelli estesi 92; nel 2016 i conservativi sono 199 e quelli estesi sempre 92. Dunque, la diminuzione degli interventi nel suo complesso riguarda essenzialmente quelli conservativi (-56,5%), mentre gli interventi di tipo esteso non hanno subito cambiamenti significativi nel tempo.

L'età media delle donne sottoposte ad intervento conservativo è di circa 35 anni, contro i 44 anni delle donne operate con tecnica estesa. Questo dato e la significativa diminuzione nel tempo degli interventi conservativi porta ad avvalorare l'ipotesi che la terapia medica sia sempre più utilizzata da parte dei professionisti per lenire i sintomi della malattia ed incrementare la fertilità.

Nella figura 4.8 viene riportata la distribuzione a livello di singolo presidio ospedaliero per tipo di intervento. Gli interventi estesi sono stati suddivisi in ulteriori due categorie: interventi monolaterali e interventi bilaterali/ovaio residuo.

Figura 4.7
Piramide per età della popolazione femminile residente in Toscana con ricovero ospedaliero per endometriosi, anni 2009-2016

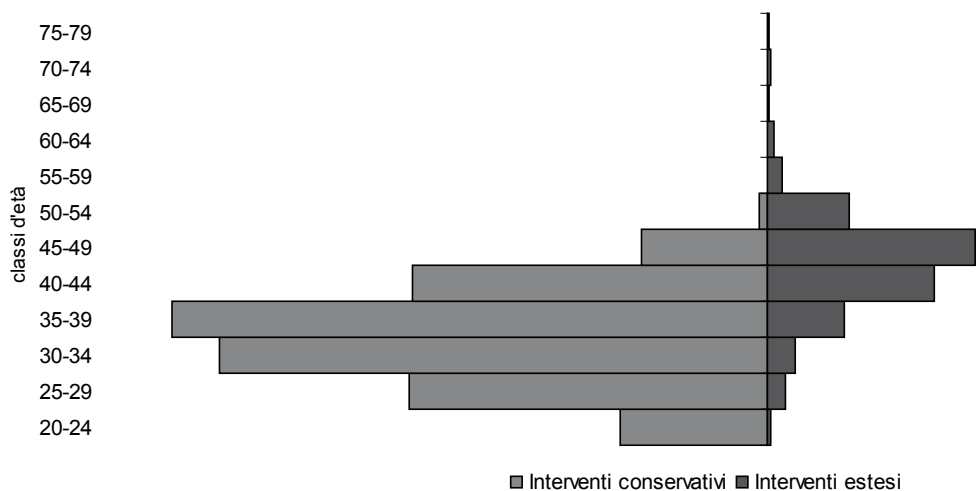


Figura 4.8
Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di endometriosi, Toscana anno 2016 - Suddivisione per singolo presidio ospedaliero e tipo di intervento

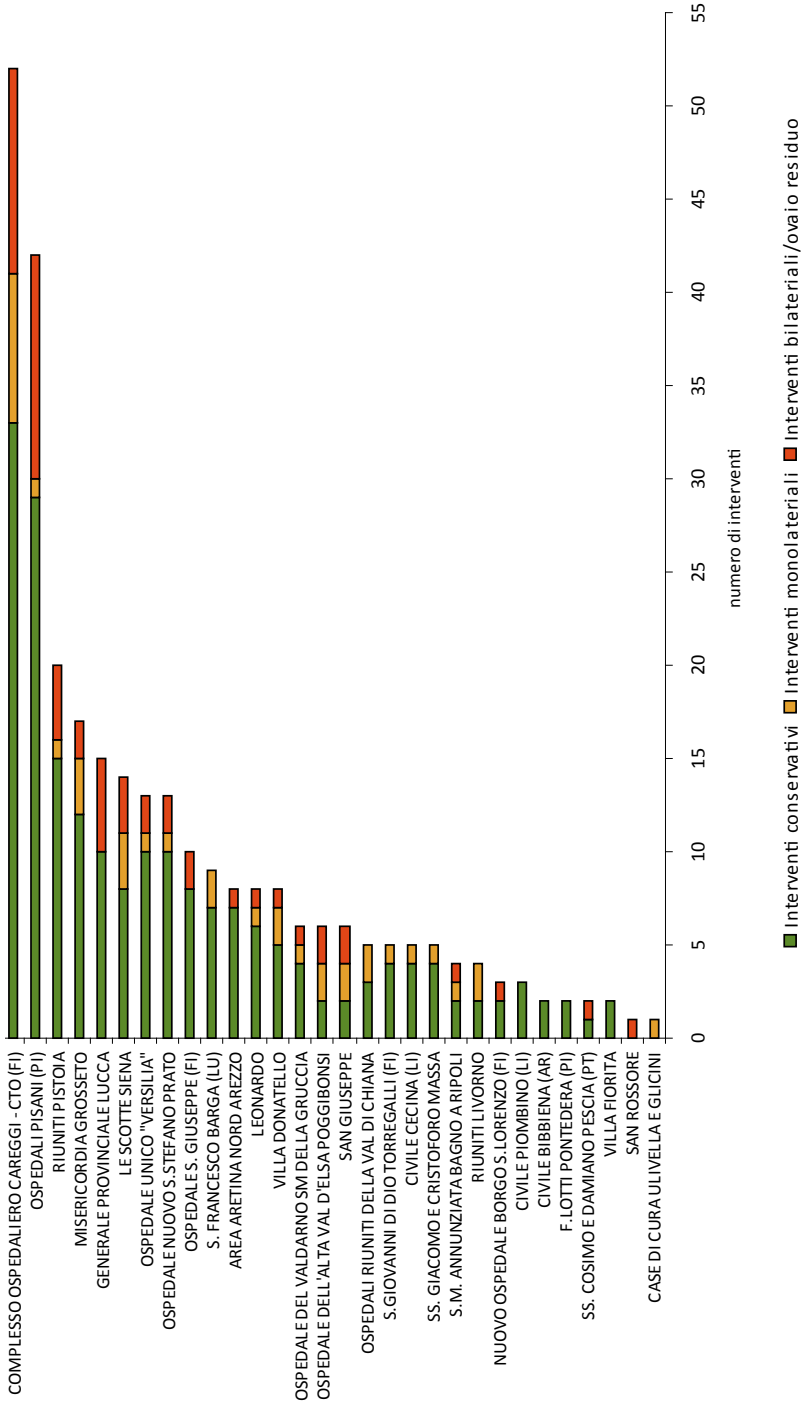
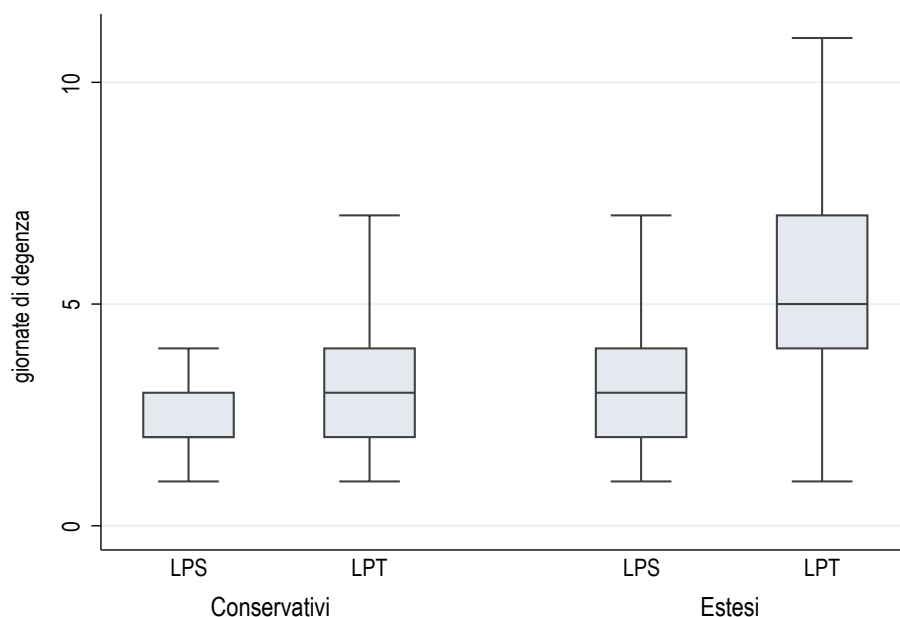


Figura 4.9
Boxplot delle giornate di degenza in ospedali toscani per via di accesso e tipo di intervento in donne con diagnosi di endometriosi, anni 2009-2016



Le giornate di degenza dei ricoveri ordinari variano a seconda del tipo di intervento e della via d'accesso. Per gli interventi conservativi si osservano in media 2,5 giornate di degenza se eseguiti per via laparoscopica e di quasi 3 giorni per via laparotomica. Per gli interventi estesi invece si riscontrano durate di degenza maggiori: circa 3 giornate se la via d'accesso è quella laparoscopica e superiore a 6 per la via laparotomica.

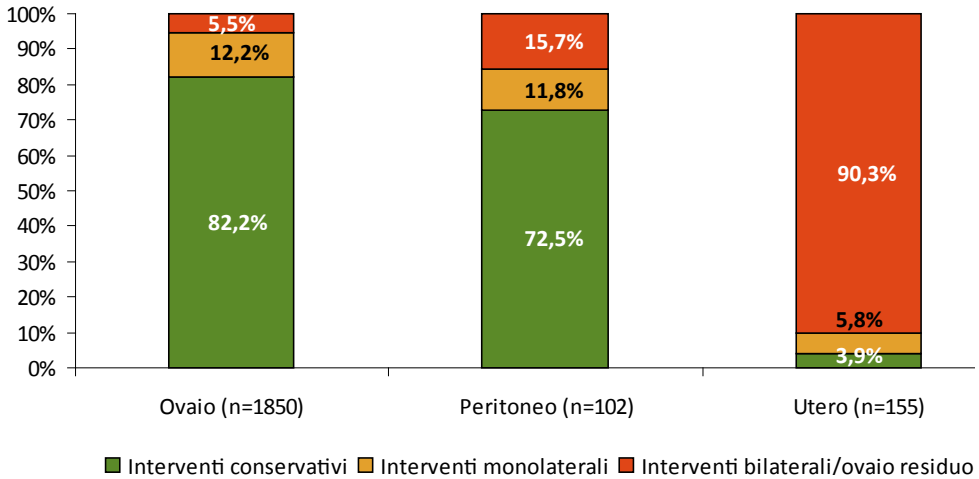
Al fine di valutare il tipo di intervento eseguito in base alla sede di malattia, le endometriosi sono state distinte a seconda della localizzazione anatomica. Le sedi analizzate (ovaio, peritoneo e utero)³ coprono il 96,3% della casistica totale.

Sia l'endometriosi ovarica che quella peritoneale vengono sottoposte ad interventi prevalentemente di tipo conservativo (rispettivamente 82,2% e 72,5%). Al contrario la localizzazione uterina (adenomiosi) viene trattata nel 90,3% dei casi con isterectomia.

³ Sono esclusi i casi con multipla localizzazione per via della scarsa numerosità.

Figura 4.10

Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di endometriosi in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per tipo di intervento e sede

**Tabella 4.3**

Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di endometriosi in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per via d'accesso laparoscopica e laparotomica e tipo di intervento

Anno	Laparotomie		Laparoscopia	
	Conservativi N (% per via)	Estesi N (% per via)	Conservativi N (% per via)	Estesi N (% per via)
2009	82 (73,2)	30 (26,8)	372 (85,9)	61 (14,1)
2010	61 (67,8)	29 (32,2)	399 (84,9)	71 (15,1)
2011	40 (55,6)	32 (44,4)	431 (87,1)	64 (12,9)
2012	20 (41,7)	28 (58,3)	361 (84,9)	64 (15,1)
2013	22 (45,8)	26 (54,2)	297 (79,6)	76 (20,4)
2014	19 (39,6)	29 (60,4)	273 (76,7)	83 (23,3)
2015	13 (32,5)	27 (67,5)	223 (73,6)	80 (26,4)
2016	11 (26,2)	31 (73,8)	185 (75,2)	61 (24,8)
Totale	268 (53,6)	232 (46,4)	2.541 (81,9)	560 (18,1)

Intersecando le due classificazioni, via d'accesso e tipo di intervento, si osserva che l'81% degli interventi laparoscopici è di tipo conservativo; mentre la via laparotomica viene utilizzata in proporzioni più simili tra conservativi (53,6%) ed estesi (46,4%).

Bibliografia

1. Acién P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013; 2013:242149
2. Drăghici IM, Drăghici L, Cojocaru M, et al. The immunoprofile of interstitial Cajal cells within adenomyosis/endometriosis lesions. *Rom J Morphol Embryol.* 2015; 56:133–8
3. Parente Barbosa C, Bentes De Souza AM, Bianco B, et al. The effect of hormones on endometriosis development. *Minerva Ginecol.* 2011; 63:375–86
4. Leibson CL, Good AE, Hass SL, Ransom J, et al. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. *Fertil Steril.* 2004;82:314–21
5. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, et al. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol.* 2010; 172:237–43
6. Ferrero S, Arena E, Morando A, et al. Prevalence of newly diagnosed endometriosis in women attending the general practitioner. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 110:203–7
7. Houston DE, Noller KL, Melton LJ et al. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970–1979. *Am J Epidemiol.* 1987; 125:959–69
8. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ.* 1993; 306:182–4
9. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997; 76:559–62
10. Morassutto C, Monasta L, Ricci G, et al. Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. *PLoS One.* 2016 Apr 21;11(4):e0154227
11. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM): Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;86, Suppl. 4:S156-160
12. Hummelshoj L, Prentice A, Groothuis P. Update on endometriosis *Women's Health.* 2006;2(1):536
13. Supplemento ordinario n. 15 alla GAZZETTA UFFICIALE Serie generale - n. 65, 18-3-2017
14. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014 Mar;29(3):400-12
15. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 10;(3):CD009590
16. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 3;(4):CD011031



CAPITOLO 5

DISPLASIA DELLA CERVICIA UTERINA

5. DISPLASIA DELLA CERVICE UTERINA

INTRODUZIONE

Con il termine displasie della cervice uterina si fa riferimento a lesioni precancerose caratterizzate da una crescita cellulare anomala tipicamente associata a infezioni da *Human Papillomavirus* (HPV). Una delle più utilizzate suddivisioni delle displasie cervicali è rappresentata dalla *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN - lesione intraepiteliale cervicale), una classificazione istopatologica che distingue tre diversi gradi: CIN 1, 2, 3 corrispondenti rispettivamente alla displasia lieve, moderata e grave/ carcinoma *in situ*^[1].

I programmi di *screening* del cancro della cervice uterina, insieme alla correzione di fattori di rischio, hanno drasticamente ridotto l'incidenza dei carcinomi invasivi ed aumentato quella delle lesioni precancerose^[2].

Per quanto riguarda il *management* delle displasie cervicali, le lesioni con diagnosi istologica di CIN 1 possono essere gestite semplicemente con *follow-up*, data la frequente regressione spontanea, evitando trattamenti chirurgici inutili, seppur minimamente invasivi^[3,4]. Tale decisione si basa su studi che suggeriscono un tasso di regressione della lesione del 60-70% e una progressione verso il carcinoma invasivo inferiore all'1%^[5-10].

Dato che il presente lavoro ha l'obiettivo di valutare la gestione di patologie per le quali vengono eseguiti trattamenti di tipo chirurgico in regime di ricovero, sono oggetto di analisi soltanto le displasie moderate e gravi (CIN 2 e CIN 3).

Si stima che l'incidenza annua di tali lesioni sia dell'1-2%^[11,12] ed arrivi fino al 10% in donne HIV-positive^[13,14]. Per quanto riguarda l'età, una recente *review* sistematica ha mostrato che, nonostante le donne possano sviluppare una displasia cervicale in qualunque fase della vita, la prevalenza di lesioni moderate o gravi in Europa ha un picco intorno ai 30-40 anni di età^[15].

Il trattamento delle displasie cervicali si pone l'obiettivo di abbattere la mortalità da cervico-carcinoma, trattando chirurgicamente lesioni potenzialmente evolutive o eventualmente già microinvasive^[4, 16].

I trattamenti chirurgici conservativi sulla cervice uterina possono essere distinti in due tipi principali: trattamenti ablativi nei quali il tessuto patologico viene distrutto senza che sia possibile eseguire un esame istologico della lesione, e trattamenti escissionali (come la conizzazione) nei quali invece il tessuto viene asportato per essere successivamente sottoposto ad indagine istologica; questi ultimi rappresentano la metodica raccomandata dalle principali linee guida internazionali^[17].

L'escissione di una porzione a forma di cono dell'endocervice e della zona di trasformazione può essere eseguita: tramite *Loop Electrosurgical Excision Procedure* (LEEP - procedura di escissione con anse elettrochirurgiche), con il laser, o chirurgicamente con lama fredda^[18].

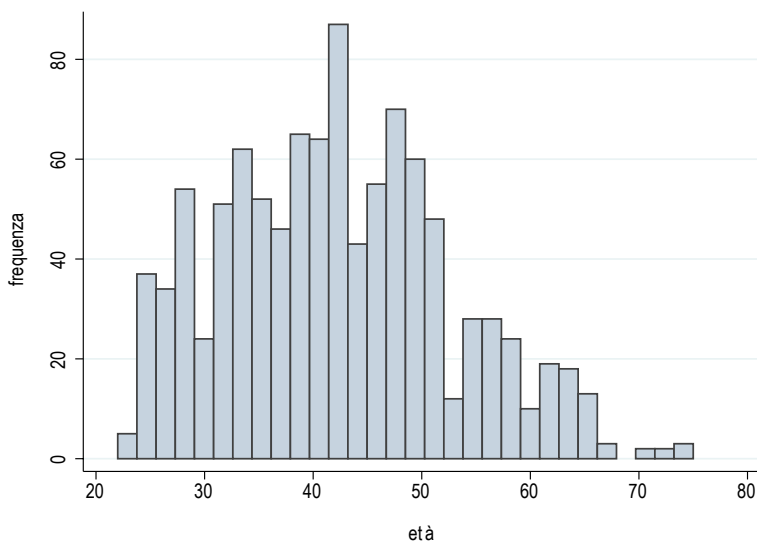
Una revisione sistematica riguardo all'efficacia delle tre tecniche chirurgiche ha dimostrato risultati clinici sostanzialmente simili con un'incidenza più elevata di emorragie post-chirurgiche con lama fredda (5-15%) rispetto a laser e LEEP (2-10%); inoltre, gli effetti termici sul tessuto risultano maggiori con il laser rispetto al LEEP (OR 2,8; IC 95% 1,6-5,1), mentre sono assenti con la lama fredda^[19]. La scelta tra le tre tecniche è in funzione dell'esperienza dell'operatore; in ogni caso quella a lama fredda non dovrebbe superare il 20% anche in considerazione del fatto che si associa ad un rischio fino a 3 volte maggiore di parti pre-termine e mortalità perinatale^[20-22].

L'isterectomia non è indicata come trattamento di prima scelta e può essere presa in considerazione soltanto in casi di recidiva/persistenza di CIN di alto grado, ove non siano eseguibili ulteriori escissioni locali, o lo stato anatomico non consenta alcun approccio escissionale.

Sulla base delle indicazioni del Ministero della salute, tale intervento per il trattamento delle lesioni CIN 2 e CIN 3 non dovrebbe superare il 2% casi^[23,24].

TASSI DI RICOVERO E INTERVENTO PER LE DONNE RESIDENTI IN TOSCANA

Figura 5.1
Distribuzione della popolazione femminile residente in Toscana con ricovero ospedaliero per displasia della cervice uterina, anno 2016



Nel 2016, le donne residenti in Toscana hanno effettuato in totale 995 ricoveri ospedalieri con diagnosi principale di displasia della cervice uterina (displasie moderate e i carcinomi *in situ*, ovvero livelli CIN 2 e 3). L'analisi della struttura per età indica che la fascia 35-45 rappresenta il 34,5% della distribuzione con età media e mediana pari a 41,2 anni e 40 anni rispettivamente.

Tabella 5.1

Tassi di ricovero per patologia di displasia della cervice uterina e di intervento per 100.000 donne residenti in Toscana, anni 2009-2016 - Standardizzazione per età

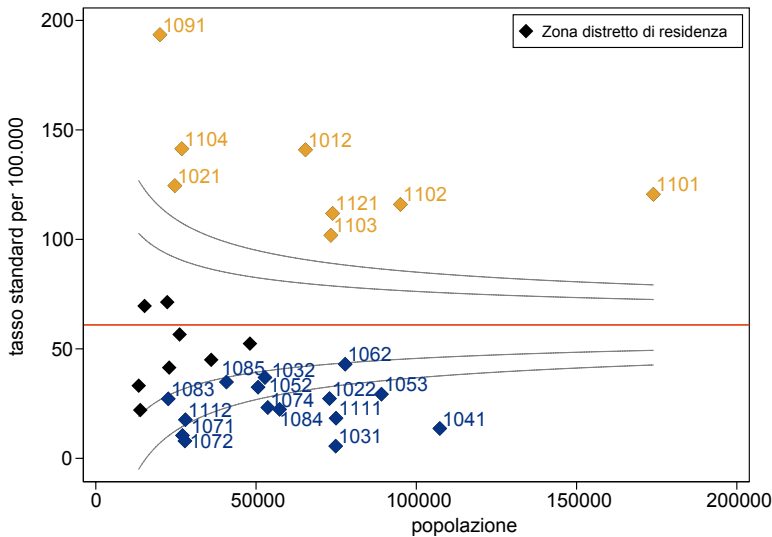
Anno	Tasso di ricovero per patologia	Tasso d'intervento
2009	41,2	40,4
2010	47,3	46,9
2011	47,7	47,4
2012	49,1	49,2
2013	55,5	55,0
2014	57,8	57,7
2015	66,8	65,3
2016	59,2	59,0

Grazie all'implementazione dei programmi di screening¹ per la prevenzione delle neoplasie cervicali, si osserva un progressivo incremento del tasso di ricovero per displasie cervicali (da 41,2 del 2009 a 59,2 del 2016 per 100.000 residenti) ed un conseguente aumento dei tassi di intervento (da 40,4 del 2009 a 58,9 del 2016 per 100.000 residenti) dei residenti in Toscana.

¹ Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica - ISPO. I programmi di screening della Regione Toscana: relazione annuale - Presentazione dati 2014, dicembre 2015: http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Documenti/monografie/16_RAPPORTO.pdf

Figura 5.2

Funnel plot del tasso standard di ricovero per patologia di displasia della cervice uterina per 100.000 donne residenti in Toscana, anno 2016 - Suddivisione per zona distretto di residenza - Standardizzazione per età



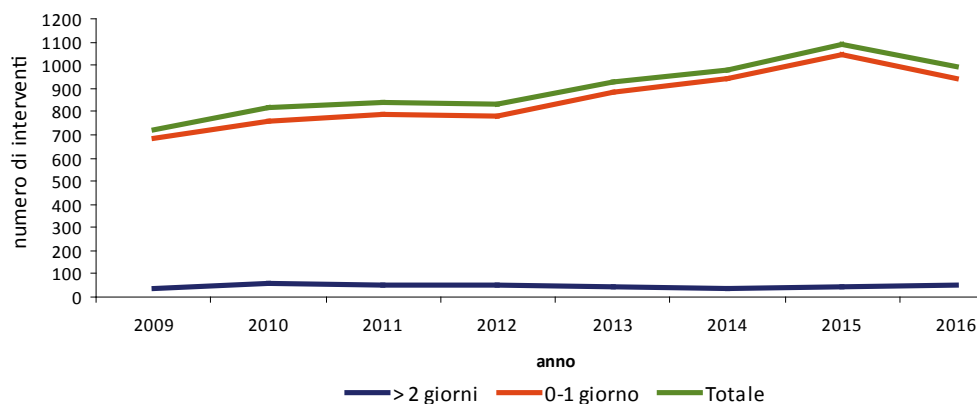
Emerge un'elevata variabilità tra le zone distretto di residenza. Le donne che risiedono nelle zone di Colline Metallifere, Mugello, Valle del Serchio, Apuane, Versilia, Fiorentina, Fiorentina Nord-ovest e Fiorentina Sud-est hanno un tasso di ricovero per patologia significativamente superiore rispetto alla media regionale². Al contrario, le donne residenti nelle zone di Val di Chiana aretina, Valdarno, Val di Nievole, Livornese, Val d'Era, Valdarno inferiore, Alta Val d'Elsa, Val di Chiana senese, Senese, Aretina, Piana di Lucca, Empolese, Pistoiese, Pisana e Pratese hanno un tasso di ricovero per patologia significativamente inferiore rispetto alla media regionale².

² Intervallo di confidenza al 95%.

VOLUMI DI ATTIVITÀ DEGLI OSPEDALI TOSCANI

Figura 5.3

Andamento temporale degli interventi effettuati in donne con diagnosi o displasia della cervice uterina in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per degenza: ≥ 2 giorni e 0-1 giorno



Analogamente a quanto osservato per i tassi di ricovero per patologia e per i tassi di intervento, il numero di displasie della cervice sottoposti intervento nelle strutture toscane ha subito un progressivo aumento nel periodo dal 2009 al 2015 con una flessione nel 2016. Il numero totale di interventi per displasia cervicale nelle strutture ospedaliere toscane passa da 721 nel 2009 a 995 nel 2016. Il 94,7% degli interventi vengono effettuati come *day surgery* ($n=942$ nel 2016), ovvero con degenza 0-1 giorno.

Tabella 5.2

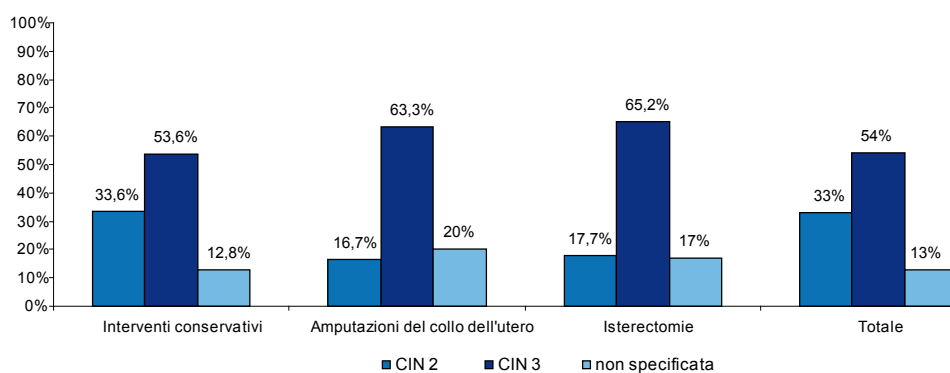
Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di displasia della cervice uterina in ospedali toscani anni 2009-2016 - Suddivisione per tipo di intervento

Anno	Interventi conservativi N (%)	Amputazioni del collo dell'utero N (%)	Isterectomie N (%)	Totale N (%)
2009	698 (96,8)	6 (0,8)	17 (2,4)	721 (100)
2010	771 (94,4)	8 (1,0)	38 (4,6)	817 (100)
2011	798 (95,1)	2 (0,2)	39 (4,7)	839 (100)
2012	786 (94,4)	5 (0,6)	42 (5,0)	833 (100)
2013	883 (95,6)	2 (0,2)	39 (4,2)	924 (100)
2014	941 (96,1)	1 (0,1)	37 (3,8)	979 (100)
2015	1.049 (96,0)	3 (0,3)	41 (3,7)	1.093 (100)
2016	940 (94,5)	3 (0,3)	52 (5,2)	995 (100)
Totale	6.866 (95,4)	30 (0,4)	305 (4,2)	7.201 (100)

Gli interventi conservativi rappresentano il 95,4% di tutti i trattamenti chirurgici per displasie cervicali e la loro proporzione è rimasta sostanzialmente stabile nel tempo. L'isterectomia non rappresenta il trattamento di scelta e viene generalmente eseguita in casi particolari.

La proporzione di isterectomie è passata dal 2,4% nel 2009 al 5,2% nel 2016. Le amputazioni del collo dell'utero sono interventi molto rari, circa 3 l'anno in tutta Toscana.

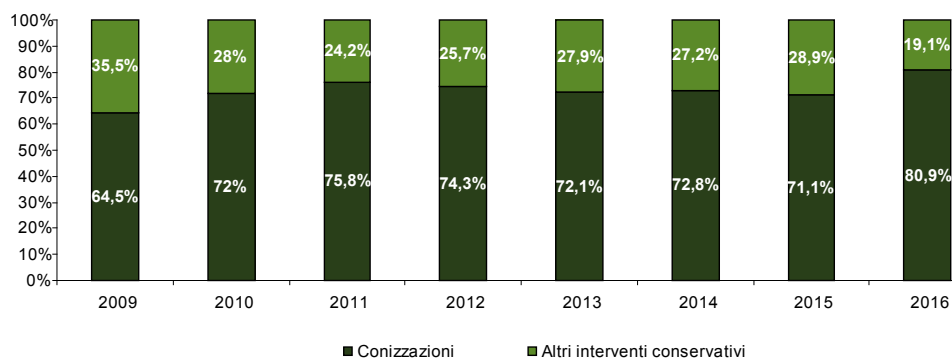
Figura 5.4
Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di displasia della cervice uterina in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per tipo di intervento e gravità (CIN 2, CIN3 e non specificata)



Complessivamente, i carcinomi *in situ* della cervice uterina (CIN 3) rappresentano il 54% del totale degli interventi effettuati negli ospedali toscani. Le displasie cervicali moderate riguardano il 33% dei casi e, infine, una quota residua del 13% rappresenta le displasie della cervice non specificata³.

³ Diagnosi ICD9CM: 622.10 – Displasia della cervice non specificata.

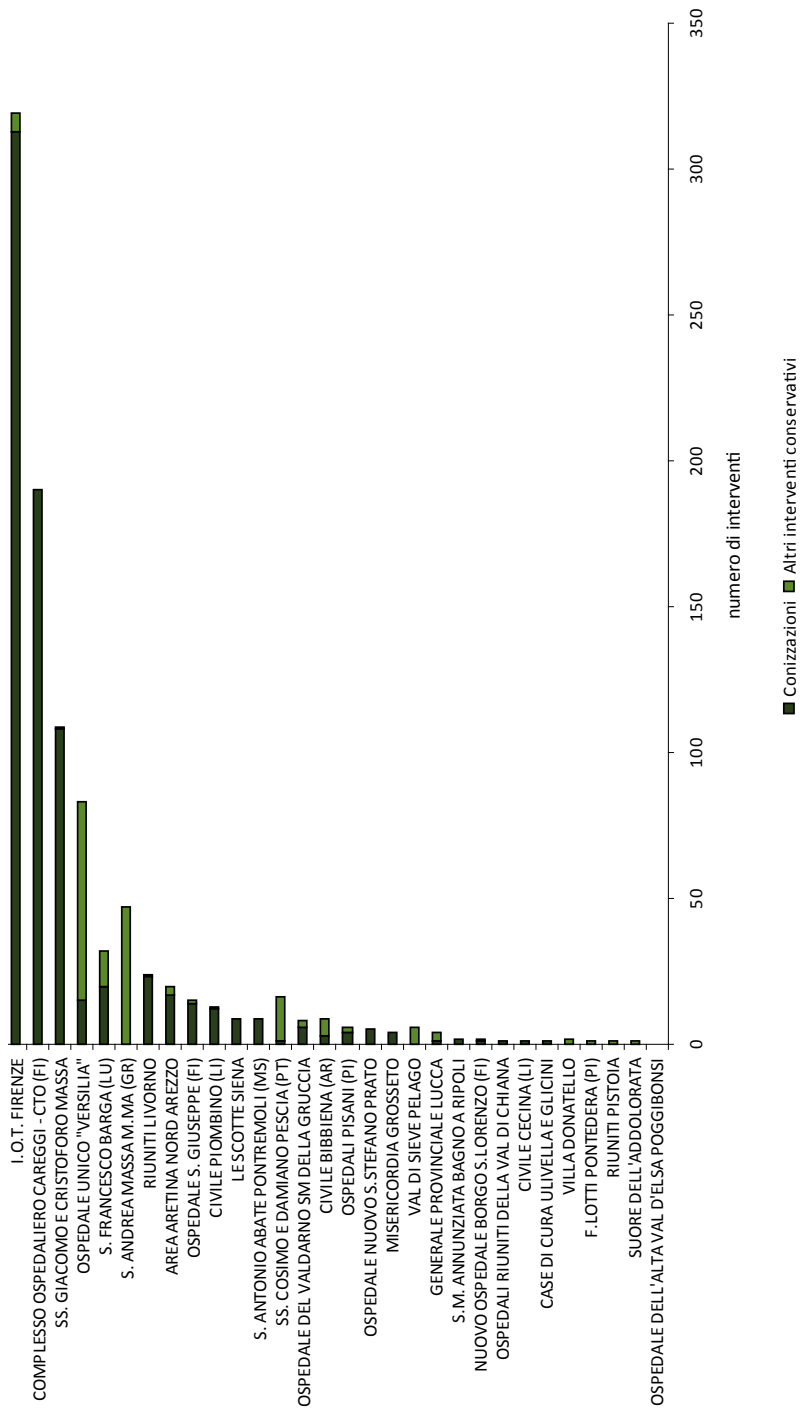
Figura 5.5
Distribuzione degli interventi conservativi effettuati in donne con diagnosi di displasia della cervice uterina in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per conizzazioni e altri interventi conservativi



Le conizzazioni rappresentano gli interventi conservativi eseguiti con più frequenza e sono incrementate nel tempo passando da 450 (64,5%) nel 2009 a 760 (80,9%) nel 2016. Per altri interventi conservativi s'intendono la demolizione di lesione della cervice mediante cauterizzazione, la demolizione di lesione della cervice mediante criochirurgia e l'altra asportazione o demolizione di lesione o tessuto della cervice (altri interventi conservativi nel grafico sopra).

Nella figura 5.6 è riportata la distribuzione degli interventi conservativi con il dettaglio delle conizzazioni a livello di singolo presidio ospedaliero.

Figura 5.6
Distribuzione degli interventi conservativi effettuati in donne con diagnosi di displasia della cervice uterina in ospedali toscani, anno 2016 - Suddivisione per singolo presidio ospedaliero e tipo di intervento conservativo



PRESTAZIONI AMBULATORIALI

Figura 5.7
Andamento temporale degli interventi di conizzazione eseguiti in regime ambulatoriale in Toscana, anni 2009-2016

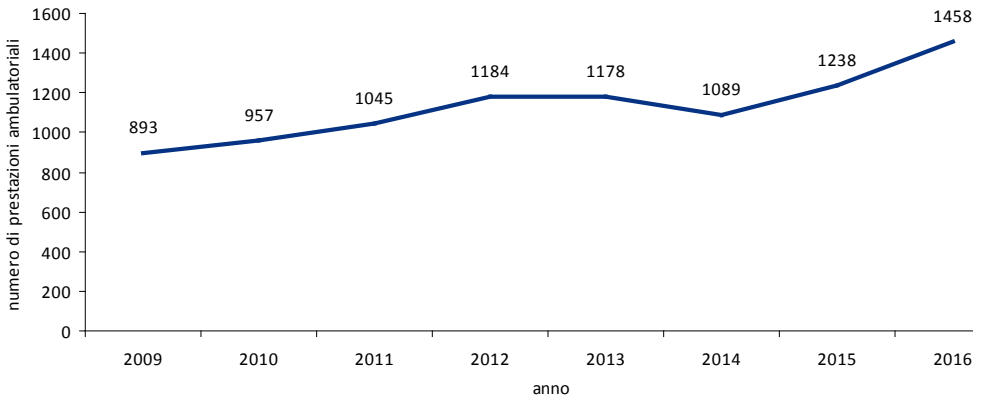


Tabella 5.3
Interventi di conizzazione eseguiti in regime ambulatoriale in Toscana, anno 2016 - Suddivisione per aziende ospedaliero-universitarie e aziende territoriali

Aziende	N° prestazioni	%
AOU SENESE	1	0,1
AOU PISANA	131	9,0
AOU CAREGGI	320	21,9
AUSL NORD-OVEST	248	17,0
AUSL SUD-EST	286	19,6
AUSL CENTRO	472	32,4
Totale	1.458	100

A oggi, gli interventi di tipo conservativo per il trattamento delle displasie cervicali vengono eseguiti prevalentemente in regime ambulatoriale⁴, incluse le forme lievi che invece non sono considerate nell'analisi relativa ai ricoveri ospedalieri. Infatti, nel 2016, sono stati eseguiti 1.458 interventi in regime ambulatoriale vs i 940 in regime ospedaliero (v. tabella 5.2).

⁴ Si intendono tutte le prestazioni con codici 67.32 e 67.33, ricercate nel flusso informativo delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (SPA). Vedi anche tabella A.1 dell'Appendice - Materiali e metodi.

Analizzando il trend dal 2009 al 2016 si osserva che la numerosità dei trattamenti ambulatoriali per displasia sono aumentati complessivamente del 63,3%.

È da tener presente che il flusso informativo da cui vengono ricavate le prestazioni ambulatoriali contiene ad oggi ancora due *bias*. Il primo relativo alla qualità del dato, poiché ancora non vengono registrate tutte le prestazioni realmente erogate. Il secondo dovuto al fatto che le prestazioni ricercate non sono attribuibili alle sole donne che hanno una diagnosi principale di displasia cervicale, ma a tutte.

Bibliografia

1. Waxman AG, Chelmos D, Darragh TM, et al. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. *Obstet Gynecol.* 2012 Dec; 120(6): 1465–1471
2. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2014 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2017. <http://www.cdc.gov/uscs>
3. Wright TC, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003;189: 295-304
4. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 American Society for Colposcopy Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2007; 197 (4): 340–345
5. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92 4
6. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-35
7. Holowaty P, Miller AB, Rohan T et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8 7
8. Falls RK. Spontaneous resolution rate of grade I cervical intraepithelial neoplasia in a private practice population. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:278-81
9. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364:1678Y1683
10. Iatrakis G, Kourounis G, Georgopoulos N, et al. Treatment delay and pathology results in women with lowgrade squamous intraepithelial lesions. A preliminary study. *Eur J Gynaec Oncol* 2004;3:376-378
11. Arbyn M, Ronco G, Anttila A et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 5:F88–99.
12. De Vuyst H, Mugo NR, Chung MH et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya. *British Journal of Cancer*, 2012, 107(9):1624–1630
13. Denny L, Boa R, Williamson AL et al. Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women. *Obstetrics & Gynecology*, 2008, 111(6):1380–1387
14. Zhang HY, Tiggelaar SM, Sahasrabudhe VV et al. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan Province, China: a pilot study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13(1):91–96

15. Ting J, Kruzikas DT, Smith JS. A global review of age-specific and overall prevalence of cervical lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Oct;20(7):1244-9
16. Gestione della paziente con pap test anormale. Linee guida edizione 2006. A cura della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. In: *La Colposcopia in Italia*, Anno XXI – N. 1
17. World Health Organization. WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization. Geneva; 2014
18. Martin-Hirsch PB, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 4;(12):CD001318
19. El-Nashar SA, Shazly SA, Hopkins MR, et al. Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations: A Systematic Review and Meta-Analysis *J Low Genit Tract Dis*. 2017; 21(2):129-136
20. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 349:g6192
21. Bjørge T, Skare GB, Bjørge L, et al. Adverse Pregnancy Outcomes After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016; 128:1265
22. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a1284
23. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione 2006. Screening Oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening su popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, cervice, colonretto
24. Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi). Manuale del II Livello. Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow up delle lesioni cervicali, nell'ambito dei programmi di screening. 2010. http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Manuale_del_II_Livello.pdf



CAPITOLO 6

GRAVIDANZA ECTOPICA

6. GRAVIDANZA ECTOPICA

INTRODUZIONE

Per gravidanza ectopica si intende l'impianto del sacco gestazionale al di fuori della cavità uterina; la sede di impianto è tubarica nel 95% dei casi (prevalentemente istmico-ampollare), mentre la restante quota si localizza a livello addominale, ovarico, cervicale o sulla pregressa cicatrice isterotomica di un taglio cesareo^[1,2].

Dal punto di vista clinico, la presentazione tipica è rappresentata dalla triade dolore, sanguinamento vaginale e amenorrea, ma la rottura tubarica può portare a peritonismo e shock ipovolemico^[3]; fino al 10% dei casi possono essere asintomatici^[4,5].

I dati di letteratura mostrano che l'incidenza è andata aumentando durante la metà del ventesimo secolo, passando dallo 0,5% di tutte le gravidanze nel 1970, al 2% nei primi anni '90^[6,7]; tale incremento è andato di pari passo all'aumento delle malattie infiammatorie pelviche^[8], oltre al fatto che si tratta indubbiamente di un cambiamento legato al miglioramento delle tecniche diagnostiche utilizzate.

Inoltre, il tasso d'incidenza aumenta di 2,5–5 volte nelle gravidanze associate a tecniche di procreazione assistita^[9].

Molteplici studi suggeriscono anche che il rischio di tale patologia aumenti con l'età materna ed in particolare dopo i 35-40 anni di età^[10,11].

L'integrazione diagnostica tra dosaggio della β -human Chorionic Gonadotropin (β -hCG – β gonadotropina corionica umana) e valutazione ecografica transvaginale, permette di identificare precocemente le gravidanze ectopiche; questo ha portato a una drastica riduzione della mortalità materna, ma ha parallelamente incrementato la diagnosi in fase pre-clinica di quelle forme che, probabilmente, si sarebbero risolte spontaneamente^[12].

Esiste infatti la possibilità di una risoluzione spontanea della gravidanza ectopica (fino al 70% dei casi) che giustifica un approccio di attesa e stretto *follow-up* in casi selezionati (pazienti in condizioni cliniche stabili, senza emoperitoneo o altri segni indicativi rottura tubarica)^[1, 13,14].

Il trattamento della gravidanza extrauterina, in passato soltanto chirurgico demolitivo mediante salpingectomia, prevede oggi, in almeno un terzo delle gestanti, un trattamento di tipo conservativo che può essere di tipo farmacologico con metotrexato, oppure di tipo chirurgico con salpingotomia; la salpingectomia risulta comunque necessaria nei casi emodinamicamente instabili o nelle forme ad alto rischio di rottura^[15].

La terapia con metotrexato viene generalmente somministrata per via parenterale in donne selezionate (senza segni di emoperitoneo o controindicazioni all'uso del farmaco) e ne viene riportata in letteratura un'efficacia terapeutica del 71-100%^[16].

Laddove si opti per l'intervento chirurgico, la via laparoscopica è considerata l'approccio *gold standard*^[6, 17-19].

Una recente revisione sistematica e metanalisi dei dati disponibili ha concluso che in donne sottoposte a salpingectomia oppure a salpingotomia, con salpinge controlaterale sana, la fertilità a lungo termine è sostanzialmente sovrapponibile, ma la salpingotomia può essere complicata dalla persistenza della gravidanza ectopica^[20].

D'altro canto la salpingectomia, con la completa asportazione della gravidanza, permette una rapida risoluzione del quadro clinico, evitando i controlli necessari e spesso prolungati dei trattamenti conservativi^[21].

In conclusione la scelta tra un trattamento chirurgico di tipo conservativo o demolitivo dipende da diverse valutazioni, come il desiderio di future gravidanze della paziente, il rischio di eventuali recidive, le condizioni della tuba controlaterale, la localizzazione e le dimensioni della gravidanza.

TASSI DI RICOVERO E INTERVENTO PER LE DONNE RESIDENTI IN TOSCANA

Dal 2009 al 2016, su un totale di 326.511 donne in gravidanza¹, sono state ricoverate 2.645 donne con gravidanza ectopica, pari allo 0,81%. Tutte sono state trattate in un reparto di ginecologia e ostetricia.

Nel 2016, le donne residenti in Toscana hanno effettuato in totale 245 ricoveri ospedalieri con diagnosi principale di gravidanza ectopica. L'analisi della struttura per età (v. fig. 6.1) ci informa che si distribuiscono prevalentemente tra i 28 e i 42 anni di età con un picco intorno ai 36-38 anni (36 anni pari all'8,5%; 37 e 38 anni pari al 7,8%). Tale osservazione è in linea con gli studi scientifici, secondo i quali, all'aumentare dell'età femminile al momento del concepimento, incrementa il rischio di gravidanza extrauterina.

1 Calcolate come somma di gravidanze ectopiche, aborti spontanei, interruzioni volontarie di gravidanza e parti.

Figura 6.1
Distribuzione della popolazione femminile residente in Toscana con ricovero ospedaliero per gravidanza ectopica, anno 2016

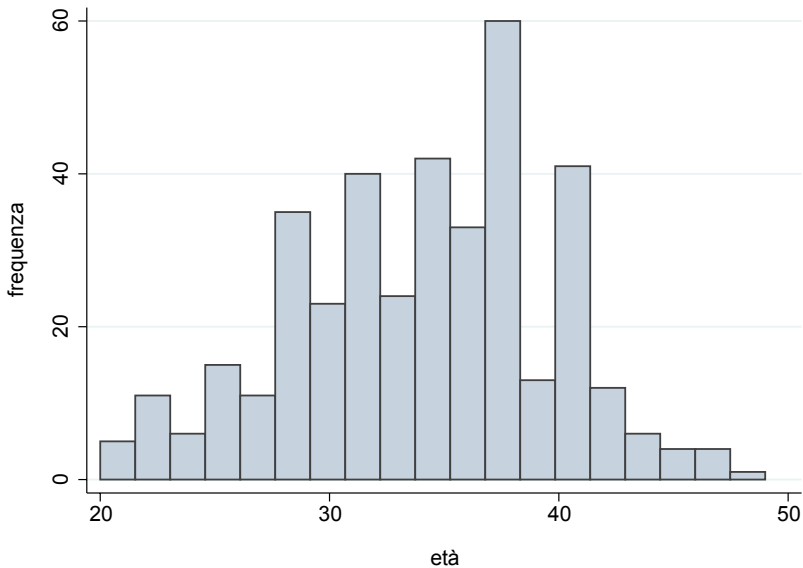


Tabella 6.1
Tassi di ricovero per patologia di gravidanza ectopica e di intervento per 100.000 donne residenti in Toscana, anni 2009-2016 - Standardizzazione per età

Anno	Tasso di ricovero per patologia	Tasso d'intervento
2009	18,8	13,8
2010	16,3	10,7
2011	18,0	12,5
2012	16,2	10,3
2013	18,3	11,7
2014	19,1	12,9
2015	17,7	11,7
2016	18,4	13,1

Dal 2009 al 2016, in Toscana, i tassi di ricovero per patologia e i tassi di intervento non hanno subito particolari variazioni: rispettivamente da 18,8 a 18,4 e da 13,8 a 13,1 per 100.000.

Figura 6.2

Andamento temporale del tasso di ricovero per patologia di gravidanza ectopica e di intervento per 100.000 donne residenti in Toscana, anni 2009-2016 - Standardizzazione per età

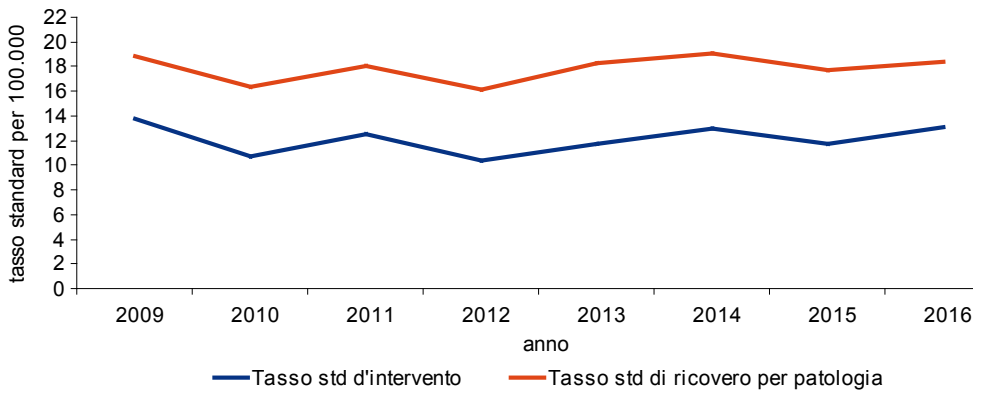
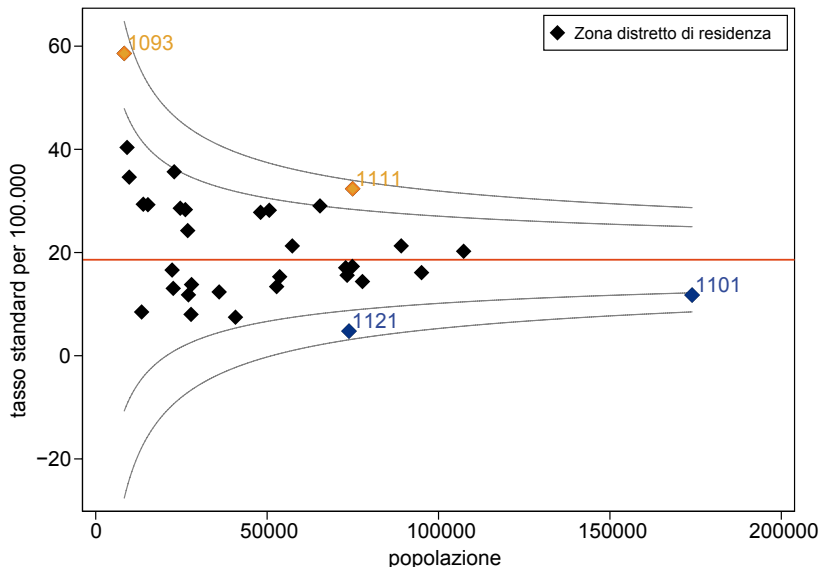


Figura 6.3

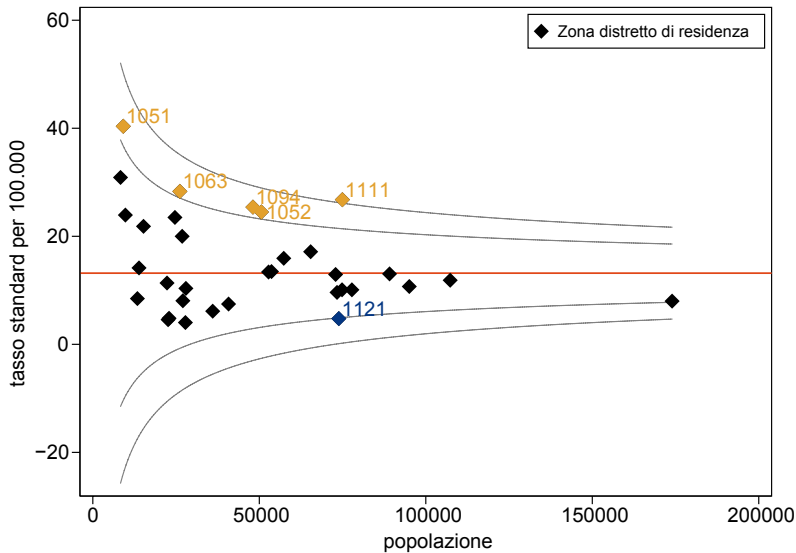
Funnel plot del tasso standard di ricovero per patologia di gravidanza ectopica per 100.000 donne residenti in Toscana, anno 2016 - Suddivisione per zona distretto di residenza - Standardizzazione per età



Emerge un'apprezzabile omogeneità tra le zone di residenza della popolazione femminile toscana. Fanno eccezione le donne che risiedono in zona Empolese e Amiata

grossetana che hanno un tasso di ricovero per patologia significativamente superiore rispetto alla media regionale²; mentre le donne che risiedono nelle zone Versilia e Fiorentina hanno un tasso di ricovero per patologia significativamente inferiore rispetto alla media regionale².

Figura 6.4
Funnel plot del tasso standard di intervento per patologia di gravidanza ectopica per 100.000
donne residenti in Toscana, anno 2016 - Suddivisione per zona distretto di residenza - Stan-
dardizzazione per età



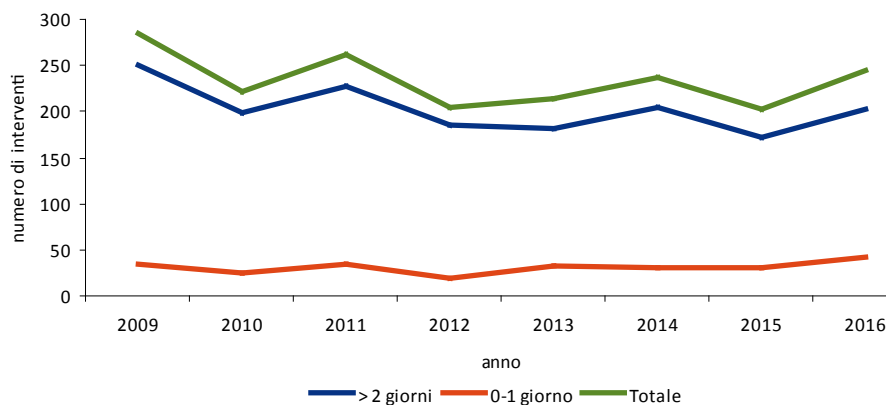
Confrontando i tassi di intervento per zona, invece, si nota una maggior variabilità di comportamenti. Le donne che risiedono nelle zone di Alta Val di Cecina, Val d'Era, Grossetana, Val di Cornia ed Empolese hanno un tasso di intervento significativamente superiore rispetto alla media regionale². Solo le donne residenti nella zona della Versilia hanno un tasso di intervento significativamente inferiore rispetto alla media regionale².

² Intervallo di confidenza al 95%.

VOLUMI DI ATTIVITÀ DEGLI OSPEDALI TOSCANI

Figura 6.5

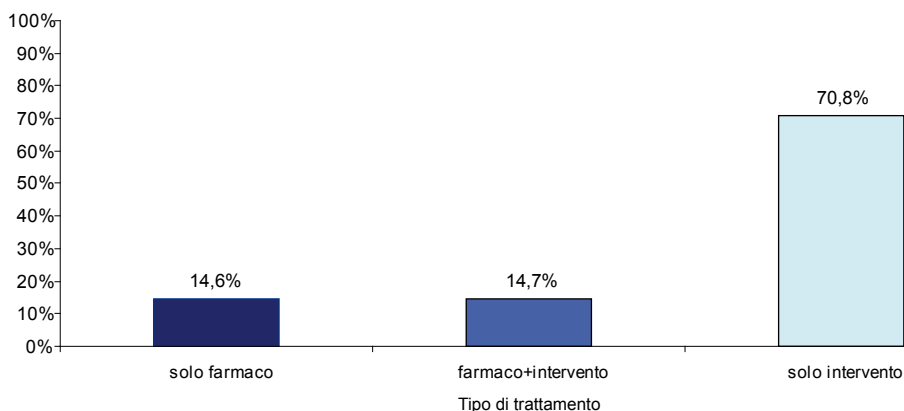
Andamento temporale degli interventi effettuati in donne con diagnosi di gravidanza ectopica in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per degenza: ≥ 2 giorni e 0-1 giorno



Il numero totale di interventi per gravidanza ectopica nelle strutture ospedaliere toscane passa da 284 nel 2009 a 245 nel 2016. Nell'ultimo anno in studio, l'82,9% degli interventi viene effettuato con degenze superiori o uguali a due giorni, sebbene tale quota sia in calo (-18,8%). Gli interventi in *day surgery* (0-1 giorno), invece, aumentano del 23,5% passando da 34 nel 2009 a 42 nel 2016.

Figura 6.6

Percentuale di donne sottoposte a trattamento farmacologico e/o chirurgico in Toscana (n=2.249), anni 2009-2016



Dal 2009 al 2016, su un totale di 2.645 donne ricoverate per gravidanza ectopica, 396 risultano non aver effettuato trattamenti chirurgici e/o farmacologici (16,1%) verosimilmente perché sono andate incontro a risoluzione spontanea. Delle restanti 2.249 pazienti, il 70,8% sono state sottoposte al solo intervento, il 14,6% (n=310) sono state trattate almeno una volta con terapia farmacologica con metotrexato³ ed infine il restante 14,6% (n=312) sono state sottoposte sia a trattamento farmacologico sia chirurgico, quest'ultimo verosimilmente successivo al fallimento della terapia medica.

Nella figura 6.7 è riportata la distribuzione della terapia farmacologica e/o chirurgica a livello di singolo presidio ospedaliero.

3 Codice procedura ICD9-CM 99.29.

Figura 6.7
Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di gravidanza ectopica in ospedali toscani, anno 2016 - Suddivisione per singolo presidio ospedaliero e tipo di trattamento

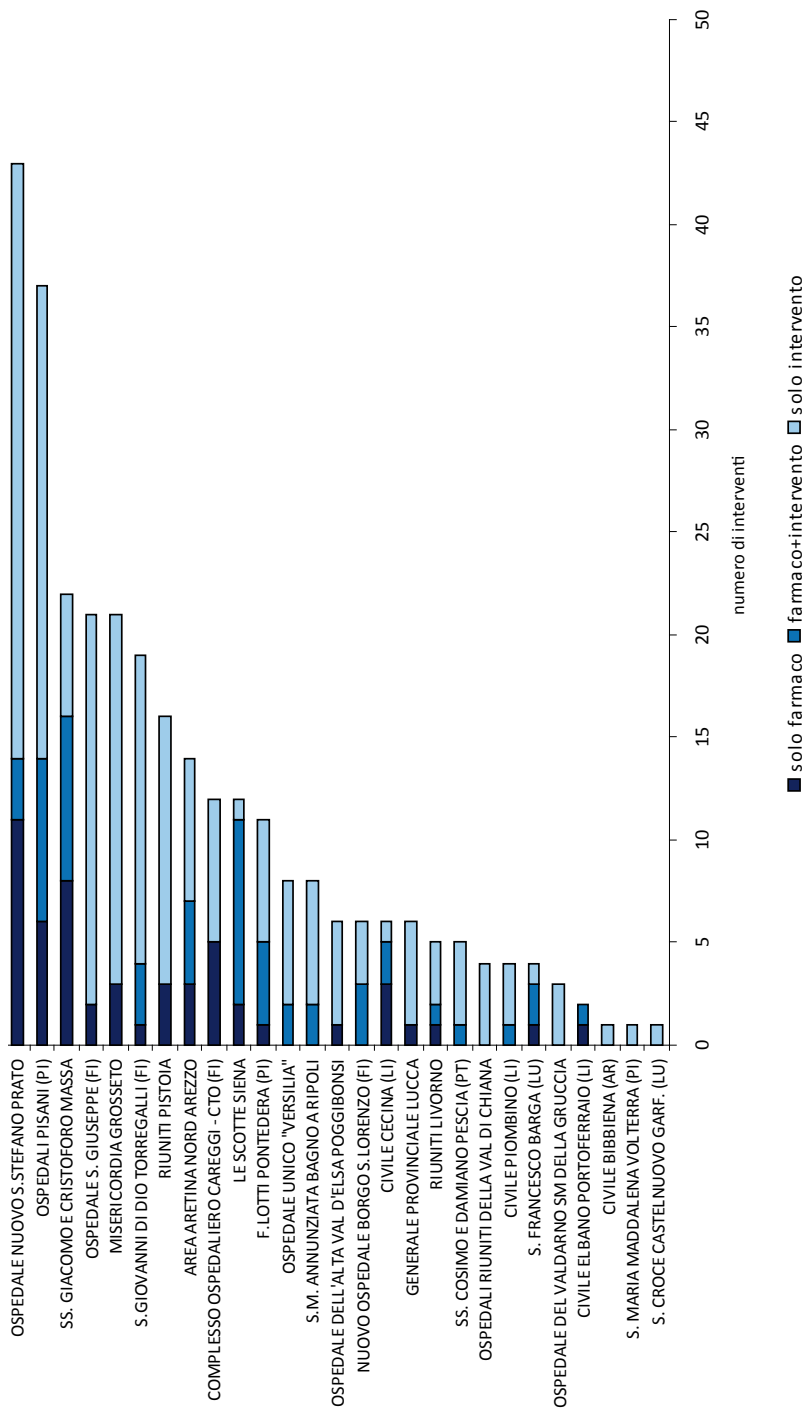


Tabella 6.2

Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di gravidanza ectopica in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per via d'accesso

Anno	Laparotomie	Laparoscopie	Totale
	N (%)	N (%)	N (%)
2009	101 (35,6)	183 (64,4)	284 (100)
2010	71 (32,0)	151 (68,0)	222 (100)
2011	85 (32,6)	176 (67,4)	261 (100)
2012	73 (35,6)	132 (64,4)	205 (100)
2013	59 (27,6)	155 (72,4)	214 (100)
2014	72 (30,5)	164 (69,5)	236 (100)
2015	47 (23,3)	155 (76,7)	202 (100)
2016	64 (26,1)	181 (73,9)	245 (100)
Totale	572 (30,6)	1.297 (69,4)	1.869 (100)

Il 69,4% degli interventi chirurgici sono stati eseguiti per via laparoscopica, il 30,6% per via laparotomica. Dall'analisi temporale risulta che il ricorso alla laparotomia si è ridotto (dal 35,6% nel 2009 al 26,1% nel 2016), a fronte di un aumento delle laparoscopie (dal 64,4% al 73,9%).

Nella Figura 6.8 è riportata la distribuzione della via di accesso chirurgica a livello di singolo presidio ospedaliero.

Figura 6.8
Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di gravidanza ectopica in ospedali toscani anno 2016 - Suddivisione per singolo presidio ospedaliero e via d'accesso chirurgica

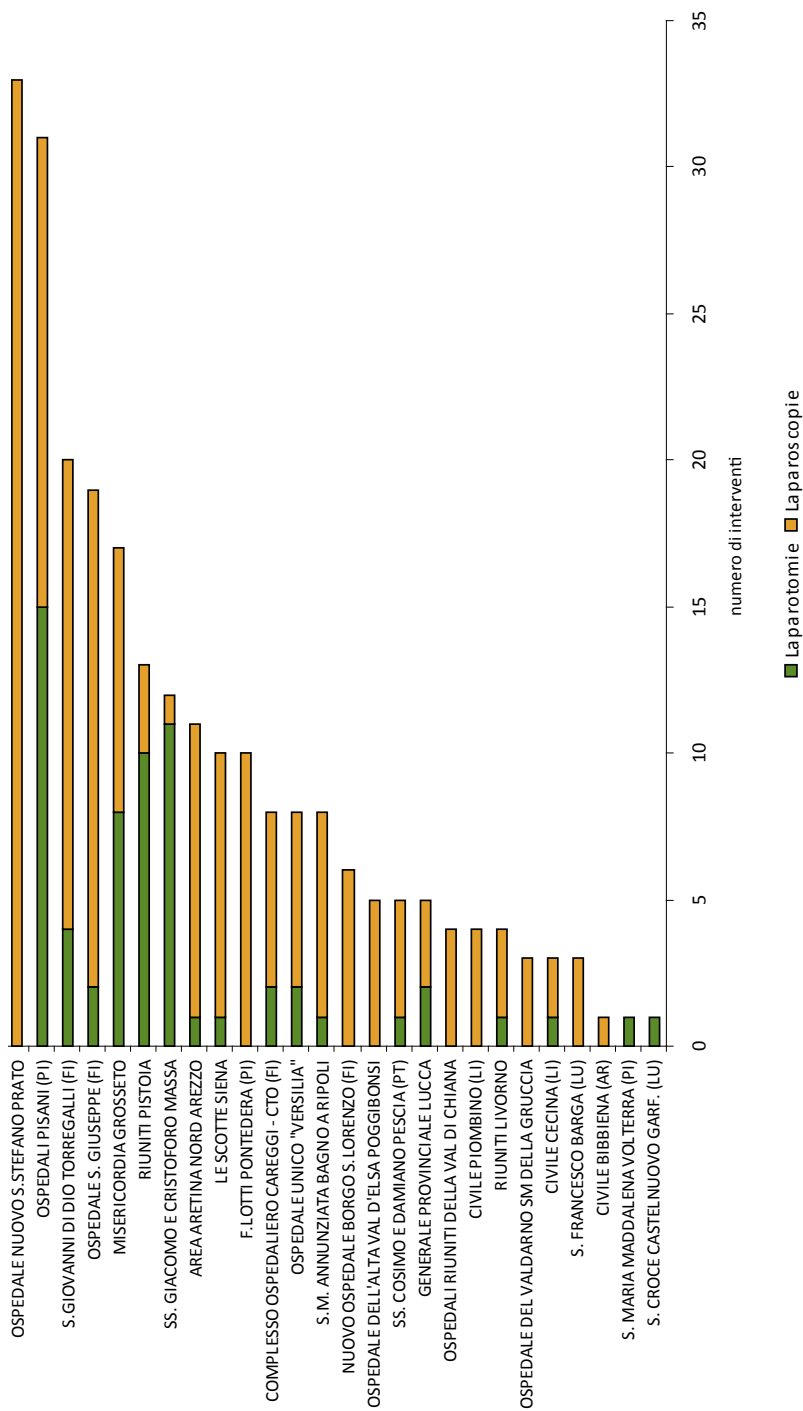
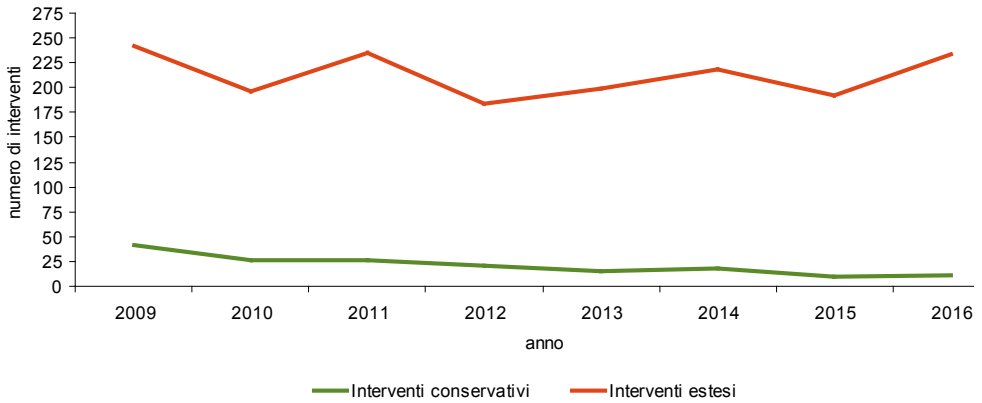


Figura 6.9

Andamento temporale degli interventi effettuati in donne con diagnosi di gravidanza ectopica in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per tipo di intervento



Gli interventi di tipo conservativo rappresentano il 91% dei casi trattati chirurgicamente.

Nel periodo 2009-2016 si è registrata un'importante diminuzione degli interventi di tipo conservativo che passano da 42 nel 2009 a 11 nel 2016, mentre quelli estesi passano da 242 a 234.

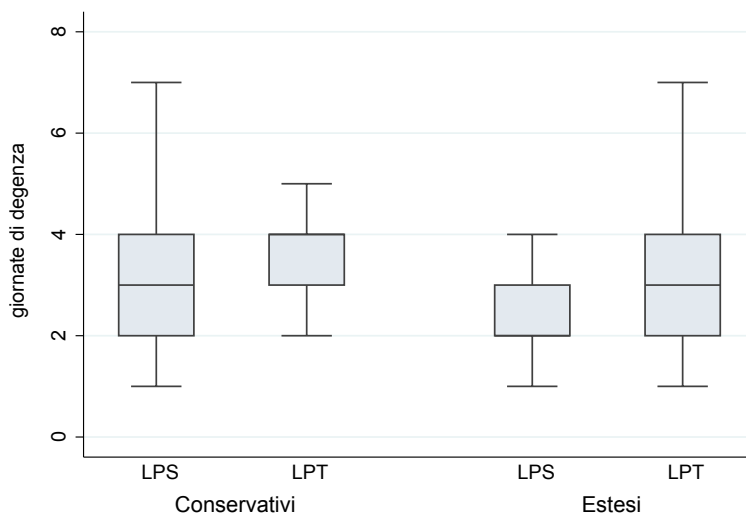
Tabella 6.3

Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di gravidanza ectopica in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per via d'accesso laparoscopica e laparotomica e tipo di intervento

Anno	Laparotomie		Laparoscopie	
	Conservativi N (% per via)	Estesi N (% per via)	Conservativi N (% per via)	Estesi N (% per via)
2009	7 (6,9)	94 (93,1)	35 (19,1)	148 (80,9)
2010	5 (7,1)	66 (92,9)	21 (13,9)	130 (86,1)
2011	6 (7,1)	79 (92,9)	20 (11,4)	156 (88,6)
2012	4 (5,5)	69 (94,5)	17 (12,8)	115 (87,2)
2013	4 (6,8)	55 (93,2)	11 (7,1)	144 (92,9)
2014	6 (8,3)	66 (91,7)	12 (7,3)	152 (92,7)
2015	2 (4,3)	45 (95,7)	8 (5,2)	147 (94,8)
2016	4 (6,3)	60 (93,7)	7 (3,9)	174 (96,1)
Totale	38 (6,6)	534 (93,4)	131 (10,1)	1.166 (89,9)

Intersecando le due classificazioni, tipo di intervento e via d'accesso, si osserva che, per gli interventi di tipo esteso, la via d'accesso più utilizzata è quella laparotomica (93,4 vs 89,9%). Al contrario, per gli interventi conservativi la via di accesso più utilizzata è quella laparoscopica (6,6 vs 10,1%).

Figura 6.10
Boxplot delle giornate di degenza in ospedali toscani per via di accesso e tipo di intervento in donne con diagnosi di gravidanza ectopica, anni 2009-2016



Le giornate di degenza mediane dei ricoveri ordinari per interventi di tipo conservativo sono significativamente diverse se la paziente viene operata per via laparoscopica (3 giorni) rispetto alla via laparotomica (4 giorni); anche la variabilità è ben più ampia: min 1 giorno - max 16 giorni per le laparoscopie e min 1 giorno - max 9 giorni per le laparotomie.

Gli interventi estesi, invece, hanno una degenza mediana pari a 3 giorni, sia che la paziente venga operata per via laparoscopica che laparotomica.

Bibliografia

1. Condous G, Okaro E, Bourne T. The conservative management of early pregnancy complications: a review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 420-430
2. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17:3224
3. Weckstein LN, Boucher AR, Tucker H, Gibson D, Rettenmaier MA. Accurate diagnosis of early ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;65:393-397
4. Kaplan BC, Dart RG, Moskos M, Kuligowska et al. Ectopic pregnancy: prospective study with improbe diagnostic accuracy. *Ann Emerg Med* 1996;28:10-17
5. Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. *BMJ* 2000;320:916-919
6. Lozeau AM, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician*. 2005 Nov 1;72(9):1707-14
7. Centers for Disease Control and Prevention. Ectopic pregnancy—United States, 1990 -1992. *JAMA* 1995;273:533
8. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, et al. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect*. 2000;76(1):28
9. Lin S, Yang R, Chi H et al. Increased incidence of ectopic pregnancy after in vitro fertilization in women with decreased ovarian reserve. *Oncotarget*. 2017 Feb 28;8(9):14570-14575
10. Bouyer J, Coste J, Shojaei T. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 1;157(3):185-94
11. Nybo AA, Wohlfahrt J, Christens P. Is maternal age an independent risk factor for fetal loss? *West J Med*. 2000 Nov; 173(5): 331
12. Murray H, Baakdah H, Bardell T, et al. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005; 173:905
13. Ylostalo B, Cacciatore B, Koskimies A. Conservative treatment of ectopic pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 626: 516-523
14. Elson J, Tailor A, Banerjee S, Lawrence A, Salim R, Jurkovic D. Prediction of outcome in expectant management of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(Suppl. 1): 9.
15. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, et al. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1052
16. Parker J, Bisits A, Proietto AM. A systematic review of single dose intramuscular methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 145-150
17. Elson CJ, Salim R, Potdar N, et al. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG* 2016; 123:e15-e55
18. Mol F, Mol BW, Ankum WM, et al. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14:309

19. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E et al. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2011 Oct; 37(4): 231–240
20. Cheng X, Tian X, Yan Z, et al. Comparison of the Fertility Outcome of Salpingotomy and Salpingectomy in Women with Tubal Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0152343
21. Sultana CJ, Easley K, Collins RL. Outcome of laparoscopic versus traditional surgery for ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1992; 57:285



CAPITOLO 7

PROLASSO DEGLI ORGANI PELVICI

7. PROLASSO DEGLI ORGANI PELVICI

INTRODUZIONE

Il prollasso degli organi pelvici (POP) fa riferimento alla discesa di tali organi attraverso lo jatus uro-genitale a causa di un cedimento di muscoli, fasce e legamenti. I disturbi da dislocazione e ingombro possono interessare il comparto anteriore che coinvolge la vescica (cistocele), quello posteriore che interessa il retto (rettocele), quello centrale che coinvolge l'utero (isterocele) e/o le anse intestinali (enterocele)^[1]. Il prollasso del comparto anteriore è quello che si presenta con maggior frequenza^[2,3].

Il prollasso uterino si distingue in quattro stadi in base alla sua gravità: dallo stadio I in cui l'utero è ancora contenuto nel canale vaginale, allo stadio IV in cui si ha completa eversione vaginale^[4].

Solitamente le disfunzioni del pavimento pelvico si manifestano con disturbi della minzione come ritenzione e incontinenza urinaria, disturbi della defecazione come stipsi e incontinenza fecale, disturbi da dislocazione e ingombro e con difficoltà o impossibilità ad avere rapporti sessuali^[5].

Pochi dati sono disponibili, riguardo a incidenza e prevalenza del POP; si tratta tuttavia di una patologia estremamente frequente. Si stima infatti che circa il 50% delle donne sviluppi un prollasso nel corso della vita, ma che soltanto il 10-20% di esse si sottoponga ad una valutazione medica per tale condizione^[6].

Studi epidemiologici stimano che nel mondo le donne affette siano oltre 400 milioni (di cui 4 milioni circa in Italia).

L'incidenza aumenta progressivamente con l'età in particolare dopo i 65 anni, ed è maggiore nelle donne pluripare^[7]. Luber et al. hanno dimostrato, in un ampio studio demografico, che il picco di incidenza dei sintomi attribuiti al POP è intorno ai 70 e 79 anni.^[8]

Per quanto riguarda la gestione della patologia, vi è accordo sulla questione che il trattamento del prollasso, dei disturbi minzionali e defecatori debba essere limitato alle donne sintomatiche e personalizzato in base alla sintomatologia e all'impatto sulla qualità di vita^[9].

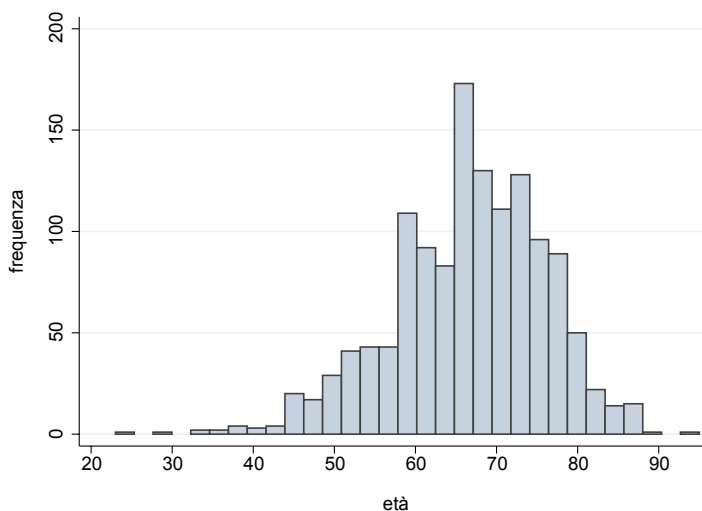
I trattamenti conservativi (applicazione di pessario, ginnastica perineale e terapia laser) sono la prima opzione terapeutica per evitare le complicanze e gli insuccessi della chirurgia^[10,11].

Gli interventi chirurgici possono essere ricostruttivi (eseguiti per via vaginale o addominale), volti alla correzione del comparto interessato e alla risoluzione della sintomatologia, accompagnati o meno a isterectomia^[12].

Uno studio statunitense ha mostrato, nelle donne con più di 80 anni, un rischio di essere sottoposte a intervento chirurgico per POP pari al 6,3%, con un 30% di reinterventi^[13]. Uno studio prospettico più recente ha osservato un più basso tasso di reinterventi (13%); tale dato è verosimilmente correlato all'avanzamento tecnologico delle metodiche chirurgiche degli ultimi decenni^[14].

TASSI DI RICOVERO E INTERVENTO PER LE DONNE RESIDENTI IN TOSCANA

Figura 7.1
Distribuzione della popolazione femminile residente in Toscana con ricovero ospedaliero per prolasso degli organi pelvici (POP), anno 2016



Nel 2016, le donne residenti in Toscana hanno effettuato in totale 1.027 ricoveri ospedalieri con diagnosi principale di POP. L'analisi della struttura per età ci informa che la numerosità aumenta dai 60 anni in poi, raggiungendo valori massimi nella decade 65-75 anni. Tale andamento è sostanzialmente in linea i dati d'incidenza della patologia riportati in letteratura scientifica.

Nell'intero periodo in studio, i tassi annui di ricovero per patologia e di intervento delle donne residenti in Toscana sono sovrapponibili dimostrando che in ospedale giungono donne che necessitano poi di essere operate (v. tab. 7.1).

Dal 2014 al 2016, il trend dei tassi di ricovero è in calo, passando rispettivamente da 93,5 a 74 per 100.000 donne residenti.

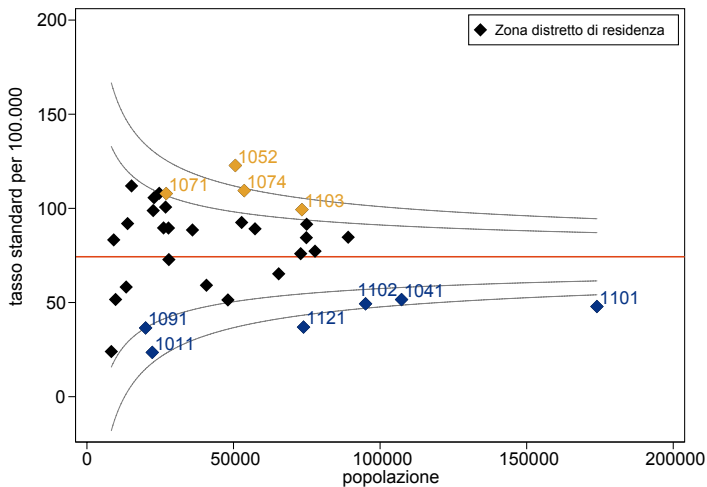
Tabella 7.1

Tassi di ricovero per patologia di POP e di intervento per 100.000 donne residenti in Toscana, anni 2009-2016 - Standardizzazione per età

Anno	Tasso di ricovero per patologia	Tasso d'intervento
2009	93,5	92,9
2010	92,9	92,8
2011	90,4	89,7
2012	92,4	90,4
2013	93,7	92,7
2014	90,9	89,8
2015	82,5	80,9
2016	74,0	74,0

Figura 7.2

Funnel plot del tasso standard di ricovero per patologia di POP per 100.000 donne residenti in Toscana, anno 2016 - Suddivisione per zona distretto di residenza - Standardizzazione per età



I tassi di ricovero risultano piuttosto disomogenei tra zone-distretto. Le donne che risiedono in zona Senese, Alta Val d'Elsa, Val d'Era e Fiorentina Sud-est hanno un tasso di ricovero per patologia significativamente superiore rispetto alla media regionale¹.

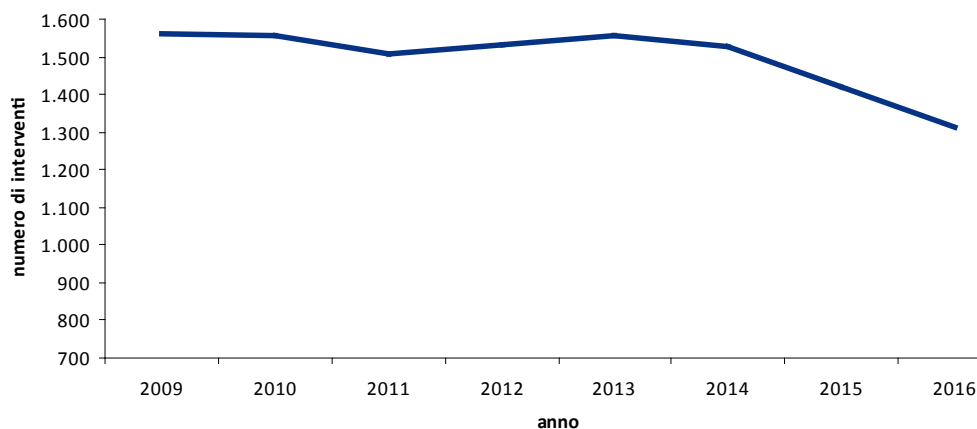
1 Intervallo di confidenza al 95%.

Al contrario, le donne residenti nelle zone di Colline Metallifere, Lunigiana, Versilia, Fiorentina Nord-ovest, Pratese e Fiorentina hanno un tasso di ricovero per patologia significativamente inferiore rispetto alla media regionale².

VOLUMI DI ATTIVITÀ DEGLI OSPEDALI TOSCANI

Figura 7.3

Andamento temporale degli interventi effettuati in donne con diagnosi di POP in ospedali toscani, anni 2009-2016



Il numero totale di interventi per POP nelle strutture ospedaliere toscane ha subito un lieve calo negli ultimi tre anni (-14,2%) passando da 1.529 nel 2014 a 1.312 nel 2016. Solo il 3,1% degli interventi viene effettuato in *day surgery*, vale a dire degenza compresa tra 0 e 1 giorno.

² Intervallo di confidenza al 95%.

Tabella 7.2

Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di POP in ospedali toscani anni 2009-2016 - Suddivisione per via d'accesso

Anno	Laparotomie	Laparoscopie	Vaginali	Totale
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
2009	34 (2,2)	28 (1,8)	1.501 (96,0)	1.563 (100)
2010	40 (2,6)	23 (1,5)	1.494 (96,0)	1.557 (100)
2011	21 (1,4)	20 (1,3)	1.469 (97,3)	1.510 (100)
2012	34 (2,2)	42 (2,7)	1.455 (95,0)	1.531 (100)
2013	32 (2,1)	78 (5,0)	1.448 (92,9)	1.558 (100)
2014	40 (2,6)	67 (4,4)	1.422 (93,0)	1.529 (100)
2015	26 (1,8)	107 (7,5)	1.285 (90,6)	1.418 (100)
2016	21 (1,6)	107 (8,2)	1.184 (90,2)	1.312 (100)
Totale	248 (2,1)	472 (3,9)	11.258 (94,0)	11.978 (100)

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico del POP, il 94% degli interventi è stato eseguito per via vaginale, il 3,9% per via laparoscopica, il restante 2,1% per via laparotomica.

Dal 2009 al 2016 gli interventi effettuati per via vaginale diminuiscono, non solo numericamente ma anche percentualmente, passando dal 96% al 90,2%. Aumentano invece gli interventi eseguiti per via laparoscopica passando da 1,8% a 8,2%.

Tabella 7.3

Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di POP in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per tipo di intervento

Anno	Isterectomie	Isterectomie e interventi riparativi	Interventi riparativi	Totale
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
2009	98 (6,3)	850 (54,4)	615 (39,3)	1.563 (100)
2010	102 (6,6)	855 (54,9)	600 (38,5)	1.557 (100)
2011	101 (6,7)	788 (52,2)	621 (41,1)	1.510 (100)
2012	86 (5,6)	799 (52,2)	646 (42,2)	1.531 (100)
2013	91 (5,8)	831 (53,3)	636 (40,8)	1.558 (100)
2014	126 (8,2)	867 (56,7)	536 (35,1)	1.529 (100)
2015	86 (6,1)	743 (52,4)	589 (41,5)	1.418 (100)
2016	89 (6,8)	656 (50,0)	567 (43,2)	1.312 (100)
Totale	779 (6,5)	6.389 (53,3)	4.810 (40,2)	11.978 (100)

In tutto il periodo in studio, analizzando i POP per tipo di intervento, emerge che gli interventi riparativi eseguiti in concomitanza di una isterectomia sono il 53,3% degli interventi complessivi, i soli interventi riparativi rappresentano il 40,2% della casistica e le isterectomie il 6,5%.

In particolare, l'88,5% (n=5.653) degli interventi riparativi eseguiti in concomitanza di una isterectomia si riferiscono a isterectomie associate a riparazione di cistocele e/o rettocele³.

Quando vengono eseguiti solo interventi riparativi, il 77,3% (n=3.554) delle riparazioni riguarda ancora una volta il cistocele e/o rettocele.

Nella figura 7.5 è riportata la distribuzione del tipo di intervento a livello di singolo presidio ospedaliero.

3 Codici ICD9CM: 70.5 - Riparazione di cistocele e rettocele; 70.50 - Riparazione di cistocele e rettocele; 70.51 - Riparazione di cistocele; 70.52 - Riparazione di rettocele.

Figura 7.4
**Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di prolasso degli organi pelvici in ospedali toscani anno 2016 - Suddivi-
 sione per singolo presidio ospedaliero e tipo di intervento**

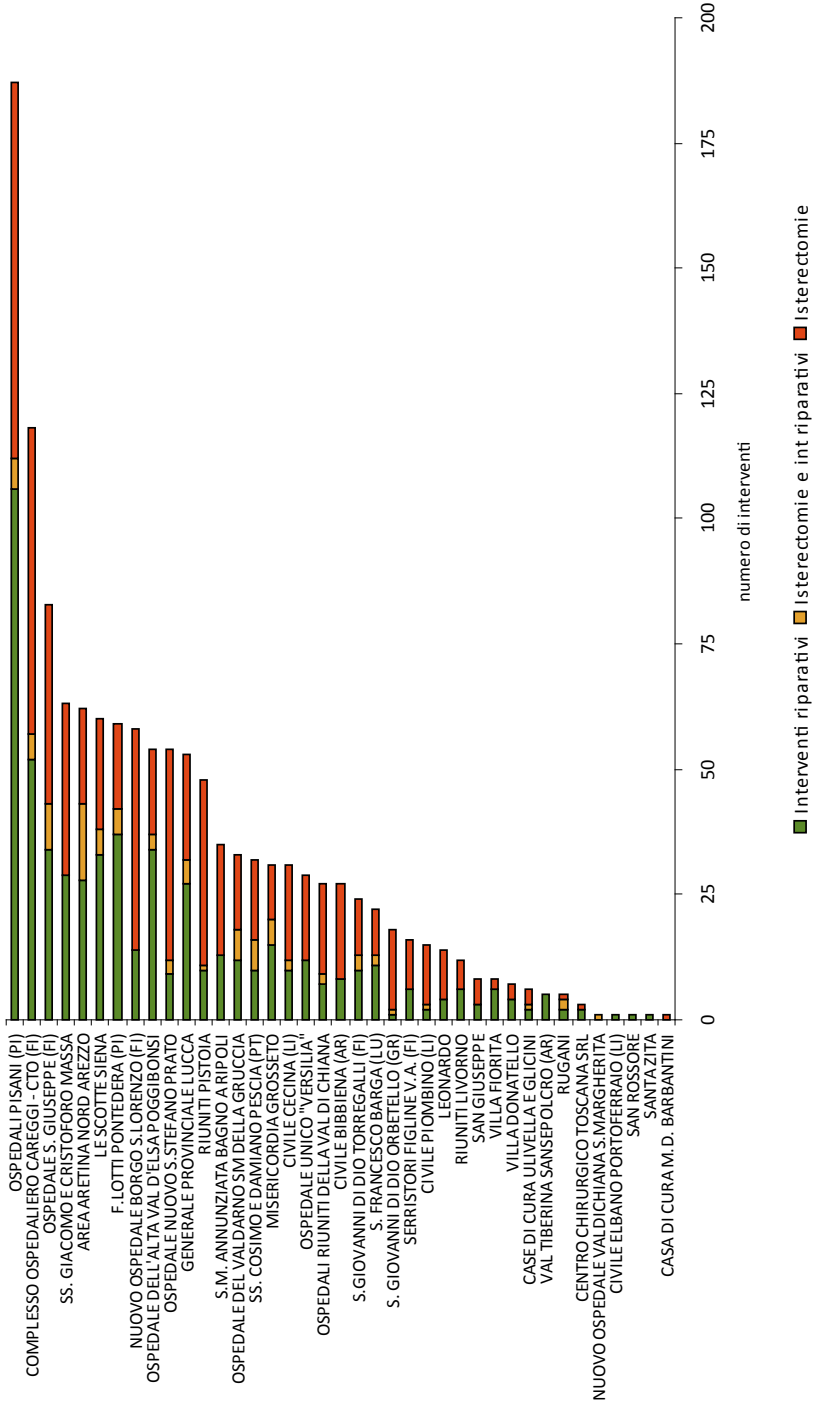
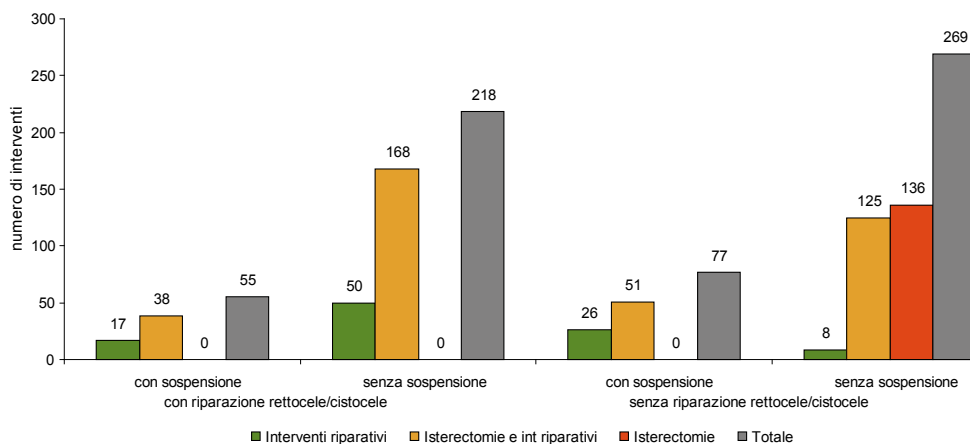


Figura 7.5

Distribuzione degli interventi effettuati in donne con diagnosi di prolasso uterino in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione in base a presenza o assenza di procedure di riparazione del rettocele/cistocele e di sospensione uterina



Nei casi specifici di prolasso uterino⁴, con associato un intervento di riparazione del cistocele/rettocele (n=273), è stata eseguita una sospensione dell'utero⁵ nel 20% dei casi (n=55). Anche quando non è associata una procedura di riparazione di cistocele/rettocele (n=346), una minoranza di interventi vengono eseguiti con sospensione (22,2% ; n=77), vale a dire senza togliere l'utero.

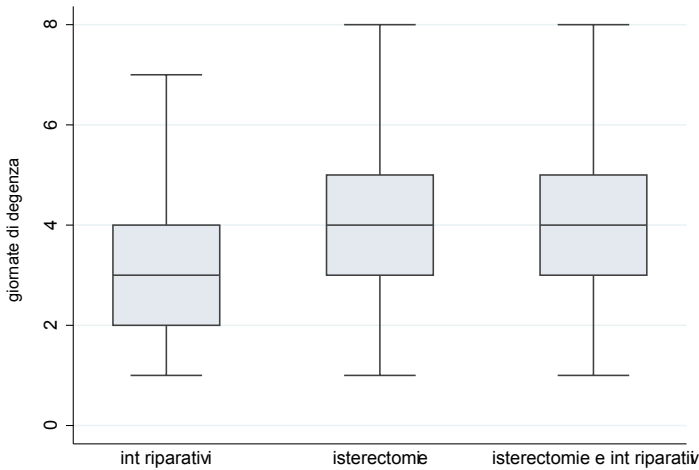
Come mostrato nella figura 7.6, il valore mediano delle giornate di degenza è di 3 giorni per gli interventi riparativi, mentre è di 4 giorni per isterectomie e isterectomie associate a interventi riparativi con una minore variabilità nella casistica per quest'ultima categoria (deviazione standard: 2,5 giorni vs 3 giorni per interventi riparativi e 3,8 giorni per isterectomie).

4 Codice diagnosi ICD9CM: 618.1 - Prolasso uterino senza menzione di prolasso delle pareti vaginali.

5 Codici procedure ICD9CM: 69.22 - Altra sospensione uterina; 69.29-Altra riparazione dell'utero e delle strutture di sostegno; 70.77 - Sospensione e fissazione della vagina.

Figura 7.6

Box plot delle giornate di degenza in ospedali toscani per tipo di intervento in donne con diagnosi di prolasso degli organi pelvici, anni 2009-2016

**Tabella 7.4**

Interventi effettuati in donne con diagnosi di prolasso degli organi pelvici in ospedali toscani, anni 2009-2016 - Suddivisione per tipo di intervento e reparto di dimissione

Reparto dimissione	Interventi riparativi	Isterectomie	Isterectomie e interventi riparativi	Totale
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Chirurgia generale	477 (9,9)	62 (8,0)	194 (3,0)	733 (100)
Ostetricia e ginecologia	3.248 (67,5)	691 (88,7)	6.034 (94,4)	9.973 (100)
Urologia	1.065 (22,1)	24 (3,1)	140 (2,2)	1.229 (100)

Come atteso, ostetricia e ginecologia è il reparto dove si realizza la maggior parte degli interventi chirurgici legati al prolasso degli organi pelvici; tuttavia, il 22,1% degli interventi riparativi avvengono nei reparti di urologia: questo è dovuto allo stretto legame di questa patologia con gli organi vescicali e intestinali. Una percentuale non trascurabile degli interventi riparativi (9,9%) e delle isterectomie (8%) avviene in reparti di chirurgia generale.

Bibliografia

1. Bump RC, Mattiasson A, BøK, Brubaker LP et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175(1):10.
2. Neuman M, Lavy Y. Conservation of the prolapsed uterus is a valid option: medium term results of a prospective comparative study with the posterior intravaginal slingoplasty operation. *International Urogynecology Journal*, 2007; 18.8: 889-893.
3. Inoue H, Sekiguchi Y, Kohata Yet al. Tissue fixation system (TFS) to repair uterovaginal prolapse with uterine preservation: a preliminary report on perioperative complications and safety. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009; 35(2):346–353.
4. Doshani A, Teo RE, Mayne CJ et al. Uterine prolapse. *BMJ*, 2007; 335.7624: 819.
5. Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet*, 2007; 369(9566):1027.
6. Maher C, Baessler K, Barber M et al. Surgical management of pelvic organ prolapse. In: Abrams C, Khoury W (eds) 5th International Consultation on Incontinence. Health Publication Ltd, Paris. 2013.
7. Jones KA, Shepherd JP, Oliphant SS, et al. Trends in inpatient prolapse procedures in the United States, 1979-2006. *Am J Obstet Gynecol*, 2010; 202:501.e1.
8. Lubner KM, Boero S, Choe JY. The demographics of pelvic floor disorders: current observations and future projections. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 184(7):1496–1501; discussion 1501–1503.
9. Hullfish KL, Bovbjerg VE, Steers WD. Patient-centered goals for pelvic floor dysfunction surgery: long-term follow-up. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191:201.
10. Culligan PJ. Nonsurgical management of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*, 2012; 119:852.
11. Whiteside JL, Weber AM, Meyn LA et al. Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191:1533.
12. Suskind AM, Jin C, Walter LC et al. Frailty and the Role of Obliterative versus Reconstructive Surgery for Pelvic Organ Prolapse: A National Study. *The Journal of urology* 2017, 197.6: 1502-1506.
13. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO et a. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol*, 1997; 89(4):501–506.
14. Clark AL, Gregory T, Smith VJ, et al. Epidemiologic evaluation of reoperation for surgically treated pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*, 2003 189(5):1261–1267.

APPENDICE - MATERIALI E METODI

Disegno

Studio osservazionale retrospettivo

Fonte dei dati

I dati utilizzati in questo studio riguardano i principali flussi informativi correnti del Sistema sanitario toscano e i dati ISTAT sulla popolazione residente nei comuni toscani.

Queste banche dati si trovano all'interno del Sistema informativo dell'ARS¹. Prima di essere pronti per l'utilizzo, i dati vengono allineati e storicizzati all'interno di un database permettendone l'interconnessione. Il metodo impiegato è quello del *record linkage* deterministico dove la chiave primaria è l'identificativo univoco del paziente.

In particolare, i flussi informativi utilizzati nello studio sono i seguenti:

- Anagrafe sanitaria,
- Schede di dimissione ospedaliera (SDO),
- Schede delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (SPA),
- Schede delle prestazioni farmaceutiche (SPF),
- Farmaci erogati direttamente (FED).

Popolazione in studio e criteri di selezione dei casi

La popolazione in studio comprende tutte le donne ricoverate in Toscana di età maggiore o uguale a 20 anni nel periodo tra il 1 gennaio 2009 e il 31 Dicembre 2016 con una diagnosi di polipo endometriale, leiomioma uterino, cisti ovarica, endometriosi, displasia della cervice uterina, gravidanza ectopica e prolasso uterino o delle pareti vaginali.

Nella tabella A.1 si riportano in dettaglio i criteri di selezione della popolazione in studio.

¹ <https://www.ars.toscana.it/marsupio/database/index.php>

Tabella A.1
Criteria di selezione della popolazione in studio

MALATTIA	DIAGNOSI PRINCIPALE IN SDO (ICD9-CM)	INTERVENTO CHIRURGICO IN SDO (CODICI ICD9-CM)	ASPORTAZIONI AMBULATORIALI IN SPA (CODICI PRESTAZIONE)	FARMACI IN SDO (ICD9-CM), SPF E FED (PRINCIPI ATTIVI)
POLIPO ENDOMETRIALE	621.0	68.12 - 68.16 - 69.19 68.29 - 69.09	68.29.1 69.19.1	
LEIOMIOMA UTERINO	218.xx	68.31 - 68.39 - 68.41 - 68.49 - 68.51 68.59 - 68.61 - 68.69 - 68.71 - 68.79 68.8 - 68.9 - 68.29 - 69.19 - 68.23 68.29 - 69.2x - 69.4x		G03XB02 - L02AE03 L02AE02 L02AE05 (SPF E FED RICERCATI NEI 12 MESI PRECEDENTI L'INTERVENTO)
CISTI OVARICA	617.1 620.0 620.1 620.2 620.3 620.4 620.5	65.51 - 65.52 - 65.53 - 65.54 - 65.61 65.62 - 65.63 - 65.64 - 68.31 - 68.41 68.49 - 68.51 - 68.59 - 68.61 - 68.69 68.71 - 68.79 - 68.8 - 68.9 - 65.31 65.41 - 65.39 - 65.49 - 68.39 - 65.01 65.23 - 65.24 - 65.25 - 65.09 - 65.21 65.22 - 65.29 - 65.99 - 65.71 - 65.74		
ENDOMETRIOSI	617.xx	65.51 - 65.52 - 65.53 - 65.54 - 65.61 65.62 - 65.63 - 65.64 - 68.31 - 68.41 68.49 - 68.51 - 68.59 - 68.61 - 68.69 68.71 - 68.79 - 68.8 - 68.9 - 65.31 65.39 - 65.41 - 65.49 - 68.39 - 65.01 65.23 - 65.24 - 65.25 - 65.71 - 65.74 65.09 - 65.21 - 65.22 - 65.29 - 65.99		
DISPLASIA DELLA CERVICE UTERINA	622.12 622.10 233.1	67.4 - 68.31 - 68.39 - 68.41 - 68.49 68.51 - 68.59 - 68.61 - 68.69 - 68.71 68.79 - 68.8 - 68.9 - 67.2 - 67.32 67.33 - 67.39	67.32 67.33	
GRAVIDANZA ECTOPICA	633.xx	65.41 - 65.63 - 66.62 - 66.4 - 66.51 66.52 - 66.61 - 66.01 - 66.02 - 66.69 66.99 - 66.73 - 74.3x		99.2x (SDO)
PROLASSO DEGLI ORGANI PELVICI	618.0x 618.1 618.2 618.3 618.5	57.8x - 59.4 - 59.6 - 59.79 - 69.2x 70.5x - 70.7x - 70.9x - 68.3x - 68.4x 68.5x - 68.6x - 68.7x - 68.8x - 68.9x		

Classificazione degli interventi

Gli interventi sopra selezionati sono stati analizzati nei singoli capitoli del documento secondo tre classificazioni (tabella 8.2) basate su:

1. tipo di tecnica chirurgica usata,
2. via di accesso chirurgica,
3. tipo di intervento ovvero sua finalità chirurgica.

1. I polipi uterini sono stati esaminati in base alla tecnica chirurgica utilizzata; infatti, l'introduzione di isteroscopi più sofisticati ha permesso l'utilizzo di tecniche sempre più precise. La rimozione alla cieca avviene mediante dilatazione e *curettaggio*, la rimozione orientata con isteroscopia viene eseguita prima di una rimozione alla cieca e, infine, la rimozione operativa sotto visione isteroscopica che, ad oggi, è considerata il *gold standard* a cui tendere.

2. Le vie di accesso chirurgiche sono state così identificate:

- laparoscopica, interventi in cui tale via è specificata nella descrizione della procedura ICD9-CM (es. 65.31 – ovariectomia laparoscopica monolaterale), oppure gli interventi accompagnati dal codice 54.21 – laparoscopia;
- vaginale, interventi in cui tale via è specificata nella descrizione della procedura ICD9-CM (es. 68.59 – altra e non specificata isterectomia vaginale);
- isteroscopica, gli interventi accompagnati dal codice 68.12 – isteroscopia;
- laparotomica, tutti gli interventi in cui non era specificata nessuna delle suddette vie di accesso.

Nel caso di compresenza di più codici di intervento riconducibili a diverse vie di accesso chirurgiche è stato adottato il seguente approccio: la presenza di almeno un codice di laparoscopia ha fatto classificare nel complesso l'intervento come laparoscopico; ciò implica per esempio che interventi iniziati in laparoscopia che si sono poi convertiti (per verosimili complicanze) in laparotomici sono stati classificati in base alla prima via utilizzata, ossia come laparoscopici.

3. Rispetto al tipo di intervento non è stata riscontrata una definizione condivisa e univoca in letteratura, ma con l'aiuto dei professionisti toscani si è arrivati ad una linea di consenso (v. tab. A.2).

Nella presente pubblicazione, per interventi conservativi si intendono le procedure chirurgiche che preservano l'integrità anatomico-funzionale dell'apparato genitale.

Per interventi estesi si intendono le procedure chirurgiche che prevedono l'asportazione di almeno una struttura anatomica genitale nella sua totalità (es. ovariectomia, salpingectomia, isterectomia). Per le cisti ovariche e per l'endometriosi gli interventi estesi sono stati ulteriormente suddivisi in monolaterali e bilaterali/ovaio residuo.

Solo nel caso del prolasso utero-vaginale la classificazione in base al tipo di intervento esamina gli interventi riparativi (della vescica, dell'utero ecc.) vs le isterectomie.

Tabella A.2
Riepilogo della classificazione degli interventi

MALATTIA	CLASSIFICAZIONE INTERVENTI
POLIPO ENDOMETRIALE	TIPO DI TECNICA CHIRURGICA: - rimozione alla cieca - rimozione operativa sottovisione - rimozione orientata
LEIOMIOMA UTERINO	VIA D'ACCESSO CHIRURGICA: - laparoscopica - laparotomica - isteroscopica - vaginale TIPO DI INTERVENTO: - conservativo - esteso
CISTI OVARICA	VIA D'ACCESSO CHIRURGICA: - laparoscopica - laparotomica TIPO DI INTERVENTO: - conservativi - estesi (suddivisi in monolaterali, bilaterali/ovaio residuo)
ENDOMETRIOSI	VIA D'ACCESSO CHIRURGICA: - laparoscopica - laparotomica - isteroscopica - vaginale TIPO DI INTERVENTO: - conservativi - estesi (suddivisi in monolaterali, bilaterali/ovaio residuo)
DISPLASIA DELLA CERVICE UTERINA	TIPO DI INTERVENTO: - conservativi (conizzazione e altri interventi conservativi) - estesi (suddivisi in amputazione del collo dell'utero e isterectomia)
GRAVIDANAE ECTOPICA	VIA D'ACCESSO CHIRURGICA: - laparoscopica - laparotomica - isteroscopica - vaginale TIPO DI INTERVENTO: - conservativo - esteso
PROLASSO DEGLI ORGANI PELVICI	VIA D'ACCESSO CHIRURGICA: - laparoscopica - laparotomica - vaginale TIPO DI INTERVENTO: - riparativi - isterectomie

Tassi di popolazione

Attraverso i tassi standardizzati di ricovero per patologia e di intervento è stato possibile conoscere quanti ricoveri e interventi effettuano le donne residenti in Toscana. Sono stati analizzati con livello di dettaglio zona-distretto (v. tab. A.3) e rappresentati graficamente attraverso il funnel plot (v. fig. A.1).

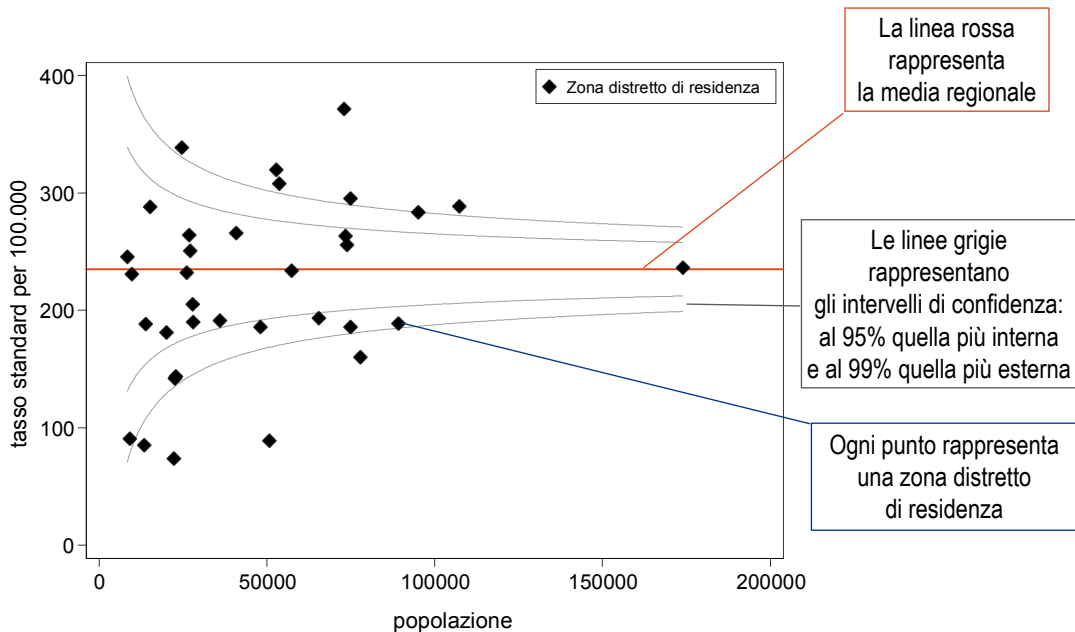
Per tasso di ricovero per patologia standardizzato per età s'intende il numero di donne ricoverate in Toscana e ovunque residenti per una delle patologie in studio (v. diagnosi principale in tab. A.1), rapportato alla popolazione femminile residente in Toscana (fonte dati: Anagrafe sanitaria regionale, anno 2013).

Per tasso di intervento standardizzato per età s'intende il numero di interventi per la patologia in studio rapportato alla popolazione femminile residente in Toscana (fonte dati: Anagrafe sanitaria regionale, anno 2013).

Tabella A.3
Zone-distretto della Toscana

CODICE ZONA	DESCRIZIONE ZONA
1011	Lunigiana
1012	Apuane
1021	Valle del Serchio
1022	Piana di Lucca
1031	Pistoiese
1032	Val di Nievole
1041	Pratese
1051	Alta Val di Cecina
1052	Val d'Era
1053	Pisana
1061	Bassa Val di Cecina
1062	Livornese
1063	Val di Cornia
1064	Elba
1071	Alta Val d'Elsa
1072	Val di Chiana senese
1073	Amiata senese e Val d' Orcia
1074	Senese
1081	Casentino
1082	Val Tiberina
1083	Val di Chiana aretina
1084	Aretina
1085	Valdarno
1091	Colline Metallifere
1092	Colline dell'Albegna
1093	Amiata grossetana
1094	Grossetana
1101	Fiorentina
1102	Fiorentina Nord-ovest
1103	Fiorentina Sud-est
1104	Mugello
1111	Empolese
1112	Valdarno inferiore
1121	Versilia

Figura A.1
Funnel plot tassi standard di ricovero per patologia per 100.000 residenti in Toscana per zona distretto, anno 2016



Interpretazione:

Le strutture che giacciono dentro all'imbuto presentano un valore dell'indicatore compatibile con il valore medio (la variabilità attorno alla media è naturale o sotto controllo).

Le strutture che giacciono sopra o sotto all'imbuto presentano variazioni nel valore dell'indicatore non naturali e sono quindi fuori controllo.

Un valore dell'indicatore differente da quello medio può essere imputabile a una varietà di cause che vanno tutte considerate, incluse la qualità e completezza dei dati e la bontà di eventuali modelli di aggiustamento.