



**SIGO**  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA



**LINEE GUIDA**  
**SULLA DIAGNOSI E TRATTAMENTO FIBROMIOMATOSI**

*Bozza*

**ESTENSORI**

Conoscenti G., Di Spiezio Sardo A., Exacoustos C., Maiorana A., Meir Y.J., Parazzini F., Schettini S.,  
Vignali M., Vizza E. (Coordinatore), Zullo F., Zupi E.

## **Affiliazioni**

**Conoscenti G.** Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Cannizzaro, Catania.

**Di Spiezio Sardo A.** Dipartimento di Sanità Pubblica, Università Federico II di Napoli.

**Exacoustos C.** Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione. Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Roma "Tor Vergata".

**Maiorana A.** Dipartimento di Medicina Diagnostica, Clinica e di Sanità Pubblica, Università di Modena e Reggio Emilia.

**Meir Y.J.** Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Facoltà di Medicina, Università di Bari.

**Parazzini F.** Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Clinica Mangiagalli, Università degli Studi di Milano.

**Schettini S.** Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza.

**Vizza E.** Dipartimento di Chirurgia Oncologica, UOC Ginecologia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" Roma

**Vignali M.** Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Macedonio Melloni, Università di Milano.

**Zullo F.** Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università Magna Grecia, Catanzaro.

**Zupi E.** Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione. Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Roma "Tor Vergata".

## **INDICE:**

-INTRODUZIONE

-METODI

-RACCOMANDAZIONI

Introduzione

Capitolo 1: Inquadramento Diagnostico

*1.1 Ecografia*

*1.2 Risonanza Magnetica*

*1.3 Isteroscopia*

Capitolo 2: Trattamento

Capitolo 3: Terapia Medica

*3.1 SPRMS (Selective Progesterone Receptor Modulators)*

*3.2 Analgi del GnRH*

*3.3 Antagonisti del GnRH*

*3.4 Contraccettivi orali*

*3.5 Progestinici orali e IUS rilasciante Levonorgestrel*

*3.6 Androgeni*

*3.7 inibitori dell'aromatasi*

*3.8 Antagonisti dei recettori degli estrogeni e SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators)*

Capitolo 4: Terapia Chirurgica

*4.1 Chirurgia Isteroscopica*

*4.2 Laparoscopia*

*4.3 Laparotomia*

Capitolo 5: Terapie alternative

*5.1 UAE*

*5.2 Termoablazione*

*5.3 Chiusura delle arterie uterine*

**Allegato 1 Quesiti clinici**

**Allegato 2 Sintesi delle Raccomandazioni**

## **INTRODUZIONE**

### **CHI HA ELABORATO LE RACCOMANDAZIONI**

Queste Raccomandazioni sono state elaborate da un gruppo di professionisti esperti nel settore (Estensori) identificati dalle Società Scientifiche SIGO, AOGOI, AGUI con il supporto organizzativo di Fondazione Confalonieri Ragonese.

### **DESTINATARI**

Le presenti Raccomandazioni sono rivolte a tutti i professionisti impegnati nella diagnosi e cura delle condizioni oggetto della presente LG.

## **METODI**

L'elaborazione di Raccomandazioni rappresenta una attività complessa dal punto di vista metodologico, che richiede ampie competenze tecniche, risorse e tempi di realizzazione non sempre disponibili a livello aziendale. Il supporto metodologico su cui si basano le Raccomandazioni sono le revisioni sistematiche. Oggi, tuttavia la priorità non è tanto l'elaborazione *ex-novo* di revisioni sistematiche, quanto piuttosto l'acquisizione delle capacità critiche necessarie a valutare in che misura le revisioni sistematiche (o le già esistenti Linee Guida/raccomandazioni prodotte in Italia od in altre nazioni) siano sufficientemente valide dal punto di vista scientifico per essere prese in considerazione per una loro applicazione nella realtà italiana.

In conformità a queste considerazioni la produzione delle presenti Raccomandazioni ha previsto le seguenti fasi operative:

- Identificazione degli esperti estensori.
  
- Identificazione delle revisioni sistematiche e delle Linee Guida più recenti pubblicate sul tema.
  
- Formulazione dei temi clinici (Allegato 1) che si ritrovano nello sviluppo della linea guida.
  
- Definizione delle raccomandazioni da parte dei singoli estensori attraverso la risposta ai temi clinici identificati.

- Definizione del grading delle raccomandazioni da parte del gruppo di esperti estensori.

Specificamente sono stati indicati il Livello di prova (LDP) e di Forza della raccomandazione (FDR), espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A a E). Il livello di prova si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici. La FDR si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.

Il Grado di Livello di Prova e Forza delle Raccomandazioni sono stati definiti in accordo ai criteri suggeriti dal Manuale metodologico del Sistema nazionale Linee Guida (tab 1).

Per sviluppare tali fasi si è organizzato un incontro operativo nell'ambito del Congresso Nazionale SIGO-AOGOI-AGUI seguito da scambio di materiale e commenti via *mail*.

Le Raccomandazioni approvate a maggioranza dal Gruppo degli estensori è stato rivisto dai Revisori indicati dalle tre Società Scientifiche.

**La sintesi delle Raccomandazioni con indicato il livello delle evidenze e la forza della raccomandazione sono presentati in allegato 2**

Tab 1-Livelli di Prova e Forza delle Raccomandazioni- *Grading. Tratto da: ISS-PNLG 2002*

	LIVELLI DI PROVA
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

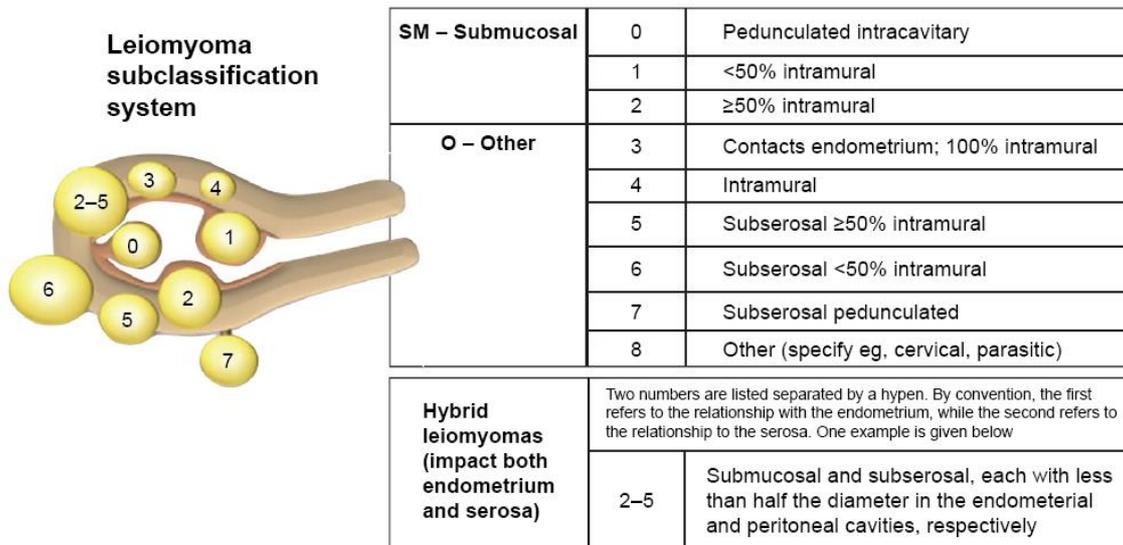
## RACCOMANDAZIONI

### *Introduzione.*

I fibromiomi uterini sono i tumori ginecologici benigni con maggiore incidenza e prevalenza e rappresentano l'indicazione più diffusa all'isterectomia.<sup>1</sup> Dopo i 50 anni si ritiene che la loro prevalenza si aggiri intorno al 70-80%.<sup>2</sup> Originano dalla crescita monoclonale anormale di cellule muscolari lisce e matrice connettivale e rispondono a stimoli ormonali. Spesso i termini fibroma, mioma, leiomioma e leiofibromioma sono utilizzati come sinonimi. Non rispondono alle regole della trasmissione mendeliana, ma si riconosce una certa familiarità per questa patologia, l'eziopatogenesi rimane sconosciuta, ma fattori di rischio noti sono: il menarca precoce, la nulliparità, l'etnia africana, l'obesità, la polimenorrea, l'ipertensione arteriosa e il diabete.<sup>1,3</sup> I sintomi sono strettamente legati al numero, alla posizione e alle dimensioni dei fibromiomi, quelli di piccole dimensioni, soprattutto se isolati e sottosierosi, decorrono spesso asintomatici. I disturbi più comuni comprendono sanguinamenti uterini anomali, dolore pelvico, infertilità, disturbi urinari e intestinali per fenomeni compressivi su questi distretti.<sup>4</sup> Possono raggiungere dimensioni considerevoli sotto l'azione degli steroidi ovarici (estrogeni e progesterone). L'azione del progesterone è mediata dall'estradiolo che, mediante i propri recettori ER $\alpha$ , induce l'espressione di recettori specifici per il progesterone nelle cellule muscolari lisce e a sua volta, il progesterone regola i geni coinvolti nella proliferazione e nell'apoptosi cellulare.<sup>5</sup>

Classicamente i fibromiomi vengono divisi in 3 categorie a seconda della loro posizione nel viscere uterino: intramurali se si trovano nello spessore del miometrio, sottomucosi se sporgono in cavità uterina, sottosierosi se modificano il profilo esterno dell'utero. Queste tre classi non sono così ben distinte nella pratica clinica, non è infatti raro osservare miomi in posizioni intermedie, il recente FIGO classification system (figure 1) prende in considerazione ogni tipo di localizzazione dividendo i fibromiomi in ben 10 diverse categorie.<sup>6</sup> È molto diffuso, anche tra gli specialisti del settore, pensare che in gravidanza i fibromiomi possano andare incontro ad una rapida crescita, ma le casistiche più numerose presenti in letteratura smentiscono questa credenza,<sup>7-8</sup> ritenendo che possa esserci, addirittura, una riduzione del loro diametro durante la gestazione e concludendo che anche in presenza di fibromiomi il rischio di eventuali complicanze ostetriche possa essere considerato basso.<sup>9</sup> Nondimeno, soprattutto se multipli e di notevoli dimensioni, i fibromiomi possono modificare l'outcome materno-fetale, poiché aumentano il rischio di malposizioni fetali, parto prematuro, distacco intempestivo di placenta, placenta previa, rottura intempestiva delle

membrane, mancato secondamento, emorragia post-partum e taglio cesareo.<sup>10</sup> Per quanto riguarda il tasso di degenerazione neoplastica dei fibromiomi, non è ancora ben noto se i leiomiomasarcomi e i tumori muscolari a malignità incerta (STUMP) originino prevalentemente dai fibromiomi, la loro incidenza è comunque molto bassa (0.22-0.49%) e non esistono ancora criteri diagnostici certi.<sup>11-13</sup>



**Figure 1** FIGO leiomyoma subclassification system.

**Note:** Reprinted from *Int J Gynaecol Obstet*. Vol 113(1). Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Pages 3–13. Copyright 2011, with permission from Elsevier.<sup>1</sup>

**Abbreviation:** FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

1. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Mar;59(1):2-24.
2. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan;188(1):100-7.
3. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathophysiology of uterine leiomyomas; a review. *Environ Health Perspect* 2003;111:1037–54
4. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. 1981 Oct;36(4):433-45.
5. Bulun SE, Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS 5th, Dyson MT, Navarro A, Marsh EE, Zhao H, Maruyama T, Chakravarti D, Kim JJ, Wei JJ. Uterine Leiomyoma Stem Cells: Linking Progesterone to Growth. *Semin Reprod Med*. 2015 Sep;33(5):357-65.
6. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Apr;113(1):3-13.

7. Hammoud AO, Asaad R, Berman J, Treadwell MC, Blackwell S, Diamond MP. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? J Minim Invasive Gynecol. 2006 Sep-Oct;13(5):386-90.
8. Neiger R, Sonek JD, Croom CS, Ventolini G. Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas. J Reprod Med. 2006 Sep;51(9):671-4.
9. Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. Obstet Gynecol. 2010 Nov;116(5):1056-63.
10. Olive DL, Pritts EA. Fibroids and reproduction. Semin Reprod Med. 2010 May;28(3):218-27.
11. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol 1994;83:414-8.
12. Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR Jr., Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. Am J Obstet Gynecol 1990;162:968-74; discussion 974-6.
13. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, Semelka RC, Kowalik A, Armao D, Davis B, Baird DD. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Dec 16;105(50):19887-92.

## **CAPITOLO 1: INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO**

### ***1.1 Ecografia***

Gli approcci ecografici, color-power Doppler flussimetrici e tridimensionali, hanno negli ultimi anni migliorato notevolmente la diagnostica dei fibromi uterini e di conseguenza reso possibile un management chirurgico più mirato; grazie anche al contemporaneo sviluppo delle tecniche di chirurgia mininvasiva.

Nella comune pratica ecografica bisogna differenziare il leiomioma o fibromioma uterino, dall'adenomiosi e dalla più rara patologia maligna miometriale (leiomiosarcomi) che pone ancora oggi, notevoli problemi di diagnostica differenziale.

La valutazione ecografica di un utero con fibromiomi uterini può essere eseguita sia con sonda transvaginale sia con sonda transaddominale o con entrambe in funzione delle dimensioni dell'utero che sarebbe opportuno avere valutato preliminarmente all'esame ecografico con una visita bimanuale.

È consigliabile un approccio transaddominale con sonde Convex da 3.5-7.5 MHz in caso fibromiomi di grandi dimensioni e/o del fondo uterino, in tal caso può essere utile, ma non indispensabile, eseguire l'esame a vescica piena. La via transvaginale è più utile in caso di fibromiomi intramurali e sottomucosi di dimensioni non elevate, la disponibilità attuale di sonde multifrequenza (4.5-10 MHz) associata alla possibilità di variare il posizionamento dei fuochi, rende possibile una soddisfacente valutazione della maggior parte dei fibromiomi.

### **1.1.1 Quali sono gli aspetti ecografici dei fibromiomi uterini e quali le modalità per una corretta refertazione?**

L'aspetto ecografico del fibromioma uterino è quello di una formazione rotondeggiante, variabile da ipoecogena ad iperecogena, in base alla quantità della componente muscolare liscia o connettivale.<sup>1,2</sup>

*L'ecogenicità* è varia e possono essere presenti delle iperecogenicità interne alla lesione. I *margini* sono in genere netti, spesso iperecogeni, ben differenziabili dal miometrio circostante. Utilizzando il color o il power Doppler è possibile visualizzare un flusso circonfrenziale attorno alla lesione.<sup>2</sup> In caso di fibromatosi a nodi multipli il corpo uterino si presenta con contorni irregolari e margini spesso non ben riconoscibili. In caso di fibromiomi peduncolati la diagnosi differenziale con neoformazioni solide di origine ovarica si basa essenzialmente sulla visualizzazione dell'ovaio omolaterale e della sua integrità anatomica. Leiomiomi posizionati lateralmente, specialmente se in sede cervico-istmica, possono trovarsi nel contesto del legamento largo, per differenziarli da fibromiomi sottosierosi peduncolati, può essere utile valutarne la mobilità rispetto alla sonda ed ai tessuti circostanti

Dei fibromi ecograficamente è necessario valutare: la sede, la localizzazione, le dimensioni, il numero, l'ecostruttura e la vascolarizzazione, la crescita e la mobilità e consistenza.<sup>2,3</sup>

#### Localizzazione e sede

Per una corretta diagnosi di posizione dei fibromiomi bisogna tenere conto del grado di versione uterina. Le scansioni longitudinali del corpo uterino permettono di valutare meglio l'origine anteriore o posteriore di un fibromioma mentre quelle trasversali ne specificano la posizione laterale.

La localizzazione dei fibromi dovrebbe essere riportata utilizzando la classificazione FIGO relativa ai fibromi: 0= peduncolato intracavitario; 1= sottomucoso, < 50% intramurale; 2= sottomucoso, ≥ 50% intramurale; 3= 100% intramurale, ma in contatto con l'endometrio; 4= intramurale; 5=sottosieroso, ≥ 50% intramurale; 6= sottosieroso, < 50% intramurale; 7= sottosieroso peduncolato; 8= altri (cervicali, parassiti).<sup>4</sup> I fibromiomi a localizzazione sottosierosa deformano in genere il profilo uterino mentre quelli intramurali, se di piccole dimensioni, non ne modificano il contorno. Fibromi intramurali di dimensioni maggiori hanno di frequente localizzazione sottosierosa, sottomucosa o entrambe (transmurale). I fibromiomi intramurali in posizione 3-5 della classificazione FIGO possono deformare la zona giunzionale. La sezione coronale ottenuta con esame ecografico 3D appare per questa valutazione molto utile.<sup>2</sup>

In caso di localizzazione sottomucosa, l'endometrio viene dislocato e l'immagine della rima endometriale deformata, i fibromiomi con marcata componente intracavitaria interrompono l'immagine ecografica della rima endometriale. La quantificazione della componente intracavitaria ed intramurale di un mioma sottomucoso può essere valutata con maggior sensibilità mediante iniezione intracavitaria di soluzione salina (sonoisterografia).<sup>2</sup>

Tale metodica permette di identificare meglio i fibromiomi sottomucosi e misurando l'area del componente intramurale ed intracavitaria del fibroma consente di valutarne accuratamente il grading (0, 1, 2 della classificazione FIGO). Appare anche opportuno, in caso di fibromiomi sottomucosi, misurare il margine miometriale libero posteriormente al fibromioma stesso, anche se secondo alcuni isteroscopisti, questa misura non è sempre necessaria.<sup>5,6</sup>

### Dimensioni e numero

La misurazione dei fibromiomi prevede il posizionamento dei calibri sul contorno esterno della formazione (capsula) e dovrebbe essere effettuata sui tre assi per eseguirne la stima volumetrica, che può essere particolarmente utile nella valutazione dell'accrescimento durante il follow-up.

È opportuno specificare il numero di nodi visualizzati, anche se in presenza di fibromiomi multipli intramurali o sottosierosi e di piccole dimensioni, questo dato non riveste particolare significato clinico.

### Ecostruttura

L'ecostruttura dei fibromiomi è piuttosto variabile, modicamente meno ecogena rispetto al miometrio circostante, o più spesso più ecogena per la presenza di echi iperecogeni diffusi. I fibromiomi sono provvisti di una pseudocapsula iperecogena, tale reperto varia in funzione della quantità di componente fibromuscolare liscia e connettivale. L'ecogenicità è riportata come uniforme (omogenea e/o avente un pattern simmetrico di ecogenicità: ipo, iso o iperecogena) o non uniforme (eterogenea), a causa di una ecogenicità mista o per la presenza di aree ecogene o aree cistiche (regolari o irregolari).<sup>2</sup> Le aree anecogene possono essere differenziate dai grandi vasi utilizzando il power Doppler, al fine di confermare l'assenza di flusso sanguigno. Alcuni echi d'ombra possono avere origine dai margini della lesione e in quel caso sono riportati come echi d'ombra dai margini, o avere origine all'interno della lesione ed essere chiamati echi d'ombra interni.<sup>2,7</sup> Il grado dell'eco d'ombra è soggettivamente riportato come lieve, moderato o intenso.<sup>2</sup> L'eco d'ombra a forma di ventaglio è definito dalla presenza di strie lineari ipoecogene, a volte alternate con strie lineari iperecogene. In presenza di degenerazione calcifica del fibroma si può osservare come la capsula possa essere molto iperecogena e/o la presenza di aree iperecogene

interne con formazione di coni d'ombra posteriore. Talvolta il cono d'ombra può essere così ampio da non permettere una corretta valutazione dei margini posteriori della formazione e di conseguenza la sua misurazione.<sup>2</sup>

All'interno dei miomi si possono riscontrare aree anecogene a contorni irregolari da riferire a zone di necrosi colliquativa. La degenerazione necrotica colliquativa spontanea può avvenire in caso di rapida crescita dei fibromiomi, la degenerazione rossa è la manifestazione iniziale nei giorni che seguono l'ischemia. L'aspetto ecografico della degenerazione rossa può non essere consistente, sebbene in alcuni casi sia stata descritta come una lesione omogenea con una bassa ecogenicità, un bordo iperecogeno e un'assente vascolarizzazione interna.<sup>8,9</sup> L'emorragia e l'edema in questi fibromiomi possono dar luogo a tumori ad ecogenicità mista. Una degenerazione ialina con ecogenicità mista e riduzione della consistenza dei fibromiomi, oltre che del volume, si può osservare in corso di terapia con analoghi del GNRH o con Ulipristal Acetato. I fibromiomi, dopo l'ischemia indotta da trattamenti conservativi, sono spesso uniformi, ipoecogeni e mostrano margini iperecogeni e ombre acustiche.<sup>10,11</sup> Non è presente solitamente vascolarizzazione interna o, al più, possono essere osservati pochi vasi irregolari. Una degenerazione cistica o mixoide può svilupparsi dando luogo ad un'area cistica ipoecogena con un contenuto fluido o mixoide.

#### Vascolarizzazione

L'esame color o power Doppler flussimetrico deve valutare la distribuzione, il decorso e le quantità dei vasi del fibromioma.

L'utilizzo del power Doppler è generalmente preferito al color doppler poiché superiore nell'individuare piccoli vasi con bassa velocità dei flussi. Il color Doppler è utilizzato per valutare la direzione del flusso sanguigno. Il box del color o del power Doppler dovrebbe includere il fibroma per intero. La magnificazione e il setting dovrebbero essere regolati per garantire la massima sensibilità ed i guadagni del Doppler dovrebbero essere ridotti fino a che tutti gli artefatti spariscano. Di solito le impostazioni che permettono di rilevare velocità di flusso sanguigno di 3-9 cm/s sono ottimali, ma questo può variare da un ecografo all'altro. Il pattern vascolare di un fibromioma può essere circonferenziale, interno o misto. Il termine circonferenziale si riferisce a quei vasi che circondano un fibromioma a livello della capsula, mentre i vasi localizzati all'interno del fibromioma sono definiti intralesionali o centrali.<sup>2,12,13</sup>

In genere nel fibromioma la vascolarizzazione è maggiore a livello capsulare e minore con vasi a decorso radiale a livello centrale. L'entità della vascolarizzazione è variabile probabilmente in funzione del tasso di accrescimento del tumore. Il grado di vascolarizzazione dovrebbe essere

riportato usando una scala di colore soggettiva, con un punteggio di 1 che rappresenta assenza di colore e un punteggio di 4 che rappresenta un abbondante segnale di colore. Questo punteggio si basa su una valutazione soggettiva sia della percentuale della lesione che risulta vascolarizzata che della tonalità di colore. Il color score può essere assegnato nel fibroma separatamente alla vascolarizzazione capsulare e a quella centrale.<sup>2</sup> In un contesto di ricerca il flusso di colore all'interno di una lesione può essere quantificato utilizzando l'ecografia 3D con analisi computerizzata virtuale (VOCAL) al fine di calcolare gli indici 3D power Doppler: l'indice di vascolarizzazione (VI, il numero di voxels nel volume espresso come percentuale del totale del numero dei voxels nel volume, che riflette potenzialmente la vascolarizzazione); l'indice di flusso (FI, il valore medio del colore nei voxel colore espresso come un numero da 0 a 100, riflettente potenzialmente la velocità del flusso); l'indice di vascolarizzazione del flusso (VFI, calcolato moltiplicando il VI con il FI, riflette la media del colore di tutti i voxel espressa come un numero da 0 a 100 e potenzialmente rispecchia la perfusione tissutale).<sup>14</sup> Poiché gli indici vascolari 3D sono dipendenti dal settaggio dell'ecografo, ancora rimane dubbia la loro riproducibilità nella pratica clinica ed il loro uso deve essere adeguatamente studiato. Fino a che i limiti di questi indici non saranno superati, raccomandiamo di non usarli al di fuori di specifici progetti di ricerca.<sup>15</sup>

L'esame power Doppler può anche valutare meglio l'andamento dei vasi e quindi essere utile nella diagnosi differenziale tra fibromi e masse annessiali. In genere una neoformazione annessiale solida presenta una vascolarizzazione diffusamente irregolare mentre un fibromioma come precedentemente descritto possiede una vascolarizzazione ad andamento prevalentemente pericapsulare. Tale distribuzione ne permette anche la diagnosi differenziale con i polipi endometriali in cui è facilmente identificabile un asse vascolare.<sup>16</sup>

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
L'ecografia rappresenta una tecnica diagnostica sicura ed accurata per la valutazione dei fibromi	<b>III</b>	<b>A</b>
L'ecografia consente di accertare la presenza di un fibroma, ma anche di valutarne sede, dimensioni, vascolarizzazione	<b>III</b>	<b>A</b>
Una classificazione ecografica dei fibromi è utile per valutarne l'operabilità e il grado di difficoltà chirurgica	<b>III</b>	<b>B</b>

## **1.1.2 Quali condizioni rappresentano le diagnosi differenziali dei fibromiomi uterini?**

### 1.1.2.1 Adenomiosi

Appare di estrema importanza per il trattamento medico e chirurgico differenziare i fibromi dall'adenomiosi diffusa o focale del miometrio o dagli adenomiomi. Oltre alla sintomatologia, vi sono delle caratteristiche ecografiche diverse.

L'adenomiosi è causata dalla proliferazione di ghiandole endometriali e stroma che formano una lesione mal definita all'interno del miometrio. All'esame istologico l'adenomiosi è classificata come diffusa quando le ghiandole endometriali e lo stroma sono distribuite diffusamente nel miometrio; focale quando sono invece circoscritte in aggregati nodulari.<sup>17</sup> L'adenomiosi focale è distinta dall'adenomioma. L'adenomioma è definito dai patologi come un'adenomiosi focale con una ipertrofia compensatoria del miometrio che circonda la lesione.

Le caratteristiche ecografiche dell'adenomiosi dovrebbero essere riportate e quantificate

In particolare all'ultrasonografia transvaginale l'adenomiosi è caratterizzata da:<sup>2,18-22</sup>

- Utero di dimensioni aumentate senza chiara evidenza di una formazione, con lesioni mal definibili con ispessimento asimmetrico ed aspetto globulare dell'organo;
- Ecostruttura miometriale diffusamente eterogenea caratterizzata dalla presenza di aree di ecogenicità aumentata o ridotta;
- Strie miometriali lineari ipoecogene definite come sottili ombre acustiche radiali che non provengono da foci ecogenici o da leiomiomi.
- Cisti miometriali definite come aree circolari anecogene;
- Alterazione della zona giunzionale valutata con ecografia 3D.

In particolare la presenza di cisti miometriali in un'area scarsamente definita possiede la più alta specificità per la diagnosi,<sup>18</sup> tuttavia queste sono presenti solo nel 40-60% dei casi.<sup>20</sup> Inoltre la combinazione delle cisti miometriali e delle striature lineari ipoecogene migliora l'accuratezza dell'esame ecografico.<sup>23</sup>

Utile ai fini della diagnosi è anche l'utilizzo della tecnica Power Doppler (PD) che inoltre ci aiuta a porre una diagnosi differenziale tra adenomiosi e fibromioma uterino.<sup>2</sup>

Il PD, infatti, in caso di adenomiosi mostra vasi distribuiti a raggiera all'interno del miometrio interessato che seguono il loro normale percorso perpendicolare all'interfaccia endometriale mentre, in caso di fibromioma mostra una vascolarizzazione prevalentemente periferica, capsulare, con solo pochi vasi che si addentrano nel centro del fibroma. I fibromiomi hanno inoltre

come caratteristica ecografica aggiuntiva la presenza di una pseudocapsula che li separa dal tessuto circostante, caratteristica non evidenziabile in caso di adenomiosi.<sup>2</sup>

### 1.1.2.2Leiomisarcomi

Gli studi relativi ad una diagnosi di leiomioma uterino con l'esame ecografico sono scarsi e basati maggiormente su studi retrospettivi numericamente poco consistenti, precludendo la possibilità di avere delle linee guida definitive. Esistono inoltre altri rari tumori uterini derivanti dal muscolo liscio diversi dai leiomiomi ma ad oggi sono state riportate solo informazioni limitate sulle loro caratteristiche ecografiche.<sup>13,24-26</sup> La questione però è diventata incredibilmente rilevante in vista della discussione relativa a quando, o se, i fibromi possano essere morcellati durante la chirurgia laparoscopica.

I leiomiomi uterini si presentano come lesioni puramente miometriali e sono tipicamente dei tumori singoli e di grandi dimensioni. Macroscopicamente il leiomioma è molto variabile, potendo essere una formazione intramiometriale costituita da un parenchima grigiastro con numerose aree emorragiche e di necrosi, una formazione che aggetta in cavità uterina simil polipoide o in caso di tumori ben differenziati molto simili ad un leiomioma. Istologicamente la diagnosi differenziale tra un leiomioma ben differenziato e un leiomioma può essere difficile e si basa sul grado di attività mitotica, cellularità e pleomorfismo. Le loro caratteristiche ecografiche possono non essere distinte da quelle dei fibromi abituali o possono apparire come una massa vascolarizzata irregolare con un contorno regolare o irregolare spesso con aree anecogene irregolari causate dalla necrosi colliquativa.<sup>12,13</sup>

Elementi di sospetto ecografico per un leiomioma possono essere la presenza di fibroma singolo di dimensioni grandi, la presenza di ampie e numerose aree di colliquazione e di ampia neovascolarizzazione specialmente a livello centrale.<sup>2,13,24-26</sup> Altri elementi di sospetto ecografico possono essere la rapida crescita e l'invasione di organi vicini.<sup>27</sup>

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
L'ecografia rappresenta una tecnica diagnostica accurata per la valutazione dell'adenomiosi	<b>III</b>	<b>B</b>
L'ecografia consente di accertare la presenza di adenomiosi, ma anche di valutarne i diversi tipi (diffusa, focale, adenomioma)	<b>IV</b>	<b>B</b>
Una classificazione ecografica dell'adenomiosi potrebbe essere	<b>VI</b>	<b>C</b>

utile ma non è ancora disponibile		
L'ecografia rappresenta una tecnica diagnostica accurata per la diagnosi di leiomioidi sarcomi	<b>IV</b>	<b>C</b>
L'ecografia rappresenta una tecnica diagnostica accurata per la diagnosi di altri tumori miometriali uterini	<b>IV</b>	<b>C</b>

1. Mc Lucas B. Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 627-642.
2. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installé AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De Moor B, Brölmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 ;46(3):284-98.
3. Fascilla FD, Cramarossa P, Cannone R, Olivieri C, Vimercati A, Exacoustos C.; Ultrasound diagnosis of uterine myomas. *Minerva Ginecol*. 2016 ;68:297-312.
4. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM- COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 3-13.
5. Yang JH, Lin BL. Changes in myometrial thickness during hysteroscopic resection of deeply invasive submucous myomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 501-505.
6. Casadio P, Youssef AM, Spagnolo E, Rizzo MA, Talamo MR, De AD, Marra E, Ghi T, Savelli L, Farina A, Pelusi G, Mazzone I. Should the myometrial free margin still be considered a limiting factor for hysteroscopic resection of submucous fibroids? A possible answer to an old question. *Fertil Steril* 2011; 95: 1764-1768.
7. Kliewer MA, Hertzberg BS, George PY, McDonald JW, Bowie JD, Carroll BA. Acoustic shadowing from uterine leiomyomas: sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1995; 196: 99-102.
8. Ouyang DW, Economy KE, Norwitz ER. Obstetric complications of fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33: 153-169.
9. Valentin L. Characterising acute gynaecological pathology with ultrasound: an overview and case examples. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 577-593.
10. Allison SJ, Wolfman DJ. Sonographic evaluation of patients treated with uterine artery embolization. *Ultrasound Clinics* 2010; 5: 277-288.
11. Nicholson TA, Pelage JP, Ettles DF. Fibroid calcification after uterine artery embolization: ultrasonographic appearance and pathology. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 443-446.
12. Szabo I, Szantho A, Csabay L, Csapo Z, Szirmai K, Papp Z. Color Doppler ultrasonography in the differentiation of uterine sarcomas from uterine leiomyomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 29-34.
13. Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, Arduini D. Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma? *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 449-457.
14. Minsart AF, Ntoutoume SF, Vandenhoute K, Jani J, Van PC. Does three-dimensional power Doppler

- ultrasound predict histopathological findings of uterine fibroids? A preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 714-720.
15. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 633-639.
  16. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, Marret H, Parsons AK, Gull B, Istre O, Sepulveda W, Ferrazzi E, Van den Bosch T. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 103-112.
  17. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998;4:312-322.
  18. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, Uzan S. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod* 2001; 16: 2427-2433.
  19. Reinhold C, Tafazolli F, Wang L. Imaging features of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 337-349.
  20. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 569-582.
  21. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 1-11.
  22. Exacoustos C, Brienza L, Di GA, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 471-479.
  23. Kepkep K, Tuncay YA, Goynumer G, Tural E. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 341-345.
  24. Hata K, Hata T, Makihara K, Aoki S, Takamiya O, Kitao M, Harada Y, Nagaoka S. Sonographic findings of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30: 242-245.
  25. Hata K, Hata T, Maruyama R, Hirai M. Uterine sarcoma: can it be differentiated from uterine leiomyoma with Doppler ultrasonography? A preliminary report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 101-104.
  26. Aviram R, Ochshorn Y, Markovitch O, Fishman A, Cohen I, Altaras MM, Tepper R. Uterine sarcomas versus leiomyomas: gray-scale and Doppler sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 10-13.
  27. Vaquero ME, Magrina JF, Leslie KO. Uterine smooth-muscle tumors with unusual growth patterns. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 263-268.

## **1.2 Risonanza Magnetica**

La Risonanza Magnetica (RM), grazie agli avanzamenti tecnologici, ha migliorato la sua performance diagnostica e le sue capacità nella caratterizzazione tissutale. Rispetto agli ultrasuoni, la RM permette la possibilità di acquisire larghi campi di vista (FOV), la multiplanarietà, l'elevata

risoluzione di contrasto delle acquisizioni T2 dipendenti, la multiparametricità e il comportamento postcontrastografico.<sup>1,2</sup>

I Leiomiomi sono generalmente osservati come definite lesioni con ipointensità di segnale nelle acquisizioni T2 pesate e isointensità, rispetto al miometrio, nelle acquisizioni T1 pesate.

Tuttavia questi aspetti in caso di fenomeni degenerativi possono modificarsi con perdita del caratteristico segnale e quindi insorgere problemi di diagnosi differenziale in particolare con lesioni quali i Tumori misti mesenchimali (MMT), i Tumori mesenchimale a incerto potenziale maligno (STUMP) e i sarcomi.<sup>3</sup>

La RM si inserisce nel percorso diagnostico come metodica di II livello. Le principali indicazioni sono rappresentate da <sup>1,2</sup>:

- *Miomi atipici* per caratteristiche cliniche o ecografiche quali rapido accrescimento, perdite ematiche, dolore, ecostruttura o vascolarizzazione atipica ecc.;
- *Lesioni voluminose di incerta origine* all'indagine ecografica;
- *Valutazione pretrattamento e post-trattamento nelle pazienti da sottoporre a Embolizzazione o a Ultrasuoni Focalizzati (FUS);*

### **1.2.1 Protocollo RM**

L'esame RM deve essere eseguito con apparecchiature con un magnete da 1.5 T ed oltre, usando una bobina multicanale phased-array dopo somministrazione per via ev di un farmaco ipotonizzante per ridurre la peristalsi intestinale e con 6 ore di digiuno.

Il protocollo standard RM per lo studio dei leiomiomi include come prima sequenza l'acquisizione sul piano coronale di un largo campo di vista con sequenze T2 pesate, che permette di valutare le dimensioni dell'utero, la posizione dei fibromi, il tipo di fibromi e la presenza di segni secondari quali il versamento ascitico e/o di idroureteronefrosi etc.

Dopo l'iniziale inquadramento, uno studio mirato sarà eseguito con sequenze morfologiche T1 e T2 dipendenti ad elevata risoluzione con e senza Fat Saturation (FS), uno studio postcontrastografico e attualmente sono state introdotte sequenze in Diffusione (DWI)

Lo studio morfologico e in particolare le sequenze T2, grazie all'elevata risoluzione di contrasto, consentono di valutare la sede, il numero, i rapporti con la cavità endometriale e gli organi adiacenti e la presenza di fenomeni degenerativi sovrapposti, quali la degenerazione cistica, la degenerazione ialina e mixoide. La degenerazione rossa risulta ben apprezzabile nelle sequenze T1 senza e con abbattimento del segnale adiposo<sup>4</sup>.

Le sequenze in Diffusione sono espressione del movimento libero delle molecole d'acqua il cosiddetto moto browniano, nel contesto di un tessuto. Tali sequenze sono state mutate dall'imaging neuroradiologico per lo studio dello stroke in fase acuta, potendo identificare precocemente la lesione ischemica quando ancora la Tomografia Computerizzata (TC) è negativa. Le sequenze in diffusione oltre ad esprimere una valutazione qualitativa (tipologia del segnale ipo o iper) possono esprimere anche un parametro quantitativo (Coefficiente di diffusione Apparente o ADC)

Negli ultimi anni tali sequenze, sono state impiegate anche nella valutazione del body, in oncologia, in quanto in grado di riflettere la cellularità di un tessuto e sono entrate routinariamente nella valutazione di alcune lesioni come il tumore della prostata o della cervice uterina sia nello staging che nella rivalutazione post terapia adiuvante.

Si raccomanda di eseguire le sequenze in DWI con multipli valori di b (b0, b1000) fattore che esprime il grado di diffusione e il seguente calcolo dell'ADC.

L'impiego del mezzo di contrasto per via ev con la dose di 0.1 mmol/Kg dei chelati del gadolinio, rappresenta un step obbligato per la valutazione della vascolarizzazione, del tipo di enhancement, per documentare eventuale aree di necrosi e per l'individuazione della pseudo capsula periferica. Generalmente i miomi mostrano un enhancement sincrono con il miometrio. Questo dato risulta di notevole importanza ad esempio nelle lesioni esofitiche, voluminose ad incerta origine. In tal caso le sequenze postcontrastografiche sono di ausilio per stimare l'entità dell'enhancement e per l'individuazione del peduncolo vascolare. I miomi, anche in relazione allo stato ormonale delle pazienti e all'assunzione di terapie ormonali, possono presentare un comportamento iper o ipovascolare e solitamente presentano un'impregnazione omogenea del mdc<sup>1</sup>.

La presenza di vaste aree di necrosi rappresenta un elemento di sospetto e sono infatti estesamente evidenti in lesioni quali STUMP o Sarcomi.

Sono impiegate sequenze T1 dipendenti con Fat Saturation (FS) su piani assiali e/o sagittali. Attualmente sono stati proposti studi dinamici o perfusionali.

Gli studi dinamici forniscono importanti informazioni circa il comportamento postcontrastografico<sup>5</sup>. In questo caso un treno di sequenze è ripetuto per circa 6 volte con un tempo complessivo di circa 3 minuti, tempo variabile anche in base all'apparecchiatura utilizzata.

Per quanto riguarda gli studi perfusionali questi non sono entrati ancora nella pratica clinica e non esistono al momento dati in Letteratura sulla loro effettiva performance diagnostica a differenza di altri segmenti come la mammella, l'encefalo e la prostata.

### 1.2.2 Principali aspetti RM nei miomi degenerati

Il segnale dei miomi in RM varia in relazione alle loro caratteristiche istologiche.

I miomi tipici non degenerati sono costituiti da tessuto connettivo e da cellule muscolari lisce che determinano questo tipico aspetto ipointenso nelle acquisizioni T2 dipendenti e isointensità nelle acquisizioni T1 dipendenti al miometrio come già riportato.

In caso di rapido accrescimento la scarsa vascolarizzazione intralesionale può determinare un cambiamento nella struttura con effetti di tipo degenerativo<sup>4</sup>.

La degenerazione ialina è il tipo più frequente di degenerazione e non sempre si accompagna ad un cambiamento del segnale descritto. In presenza di calcificazioni si avrà assenza di enhancement in relazione all'estensione della quota calcifica.

La degenerazione cistica determina un aumento dell'intensità di segnale nelle acquisizioni T2 dipendenti che sarà direttamente proporzionale alla entità degli inclusi cistici nel contesto nel mioma e nelle sequenze T1 basali una consensuale ipointensità sarà presente. Dopo somministrazione di mdc la quota cistica non mostrerà enhancement.

La degenerazione mixoide mostra un aumento diffuso dell'intensità di segnale del mioma e si associa ad un modesto enhancement.

I fibromi necrotici mostrano variabile segnale in T1 e generalmente ipointensità nelle acquisizioni T2; dopo somministrazione di contrasto si osserva assenza totale di impregnazione.

La degenerazione rossa che corrisponde all'infarcimento emorragico è caratterizzata dall'aumento di intensità di segnale nelle acquisizioni T1 con FS

In alcuni casi i leiomiomi possono essere circondati, sulle sequenze pesate in T2, un rim iperintenso espressione di una dilatazione dei vasi linfatici e venosi ma non è patognomonico<sup>6</sup>.

I miomi tipici in DWI presentano solitamente un caratteristico effetto il cosiddetto "black out effect" caratterizzata da ipointensità di segnale sia nelle acquisizioni a bassi valori di b che ad alti valori b con relativa ipointensità in ADC.

La presenza di aree di degenerazione ialina, mixoide o di necrosi possono determinare fenomeni di falsa restrizione con conseguenti problemi di diagnosi differenziale nei confronti di miomi ipercellulati, STUMP e sarcomi. Infatti alcune componenti come il sangue, il grasso, la melanina e la necrosi possono determinare dei Pitfalls.

È necessario ricordare che in caso di iperintensità di segnale nelle sequenze in DWI ad alto valore di b (b1000) è fondamentale confrontare l'immagine ottenuta con la mappa di ADC. La presenza di

iperintensità sulla mappa è espressione dell'effetto "T2 Shine Through", mentre in caso di ipointensità sulle mappe, una quantificazione dell'ADC potrebbe essere considerata. Alcuni Autori indicano sospetti valori di ADC al di sotto di  $1.1 \text{ mm}^2/\text{sec}$  ma per tali valori esistono degli overlap con i miomi<sup>7</sup>.

È comunque da sottolineare che nella caratterizzazione di un mioma tutti i parametri devono essere considerati: il dato morfologico (T1 e T2), le sequenze in DWI e il tipo di enhancement e correlati con la clinica. Pertanto un mioma disomogeneamente iperintenso nelle acquisizioni T2, con segni di restrizione in DWI e aree di necrosi deve essere valutato scrupolosamente insieme ad ulteriori segni come i margini, i rapporti con le strutture circostanti, la presenza di linfadenopatie e la presenza di ascite<sup>7</sup>.

Le sequenze in DWI ad alti valori di b, inoltre, aiutano nella detection dei linfonodi e nella valutazione della carcinosi peritoneale.

### **1.2.3 Lesioni ad incerta origine**

Nelle indicazioni per l'esecuzione di una RM per la valutazione dei miomi è inclusa come già detto, l'inquadramento di masse ad incerta origine. In questo caso è fondamentale eseguire sempre uno studio multiplanare che mira a evidenziare le ovaie, il peduncolo vascolare, il rapporto tra massa e utero con il riconoscimento dei piani di clivaggio.

### **1.2.4 Valutazione pre e post-trattamento**

Nella valutazione pre e post trattamento con Embolizzazione delle arterie uterine (EAU) e Ultrasuoni focalizzati (FUS) con guida RM si devono considerare la sede, la struttura del mioma, le dimensioni e i rapporti con le strutture circostanti per quanto riguarda la FUS. È quindi necessario un accurato mapping.

Nella selezione dei pazienti da sottoporre a FUS, criteri di ineleggibilità sono rappresentati in particolare dai miomi sottosierosi-pedunculati e miomi ad alto segnale T2. Importante risulta la valutazione con le strutture circostanti (anse intestinali e promontorio sacrale); il criterio dimensionale non costituisce una controindicazione, infatti anche miomi superiori a 5 cm. possono essere trattati<sup>8</sup>

Nel post-trattamento con FUS il mioma solitamente mostra una riduzione dimensionale che può variare nei mesi seguenti tra un 20-50%, e dopo mdc si reperta assenza di enhancement in relazione alla necrosi coagulativa. Il volume non perfuso (VPN) del mioma è quindi un indice di

buona riuscita del trattamento. La persistenza di quote perfuse di mioma rappresenta un possibile indicatore di recidiva <sup>8,9</sup>.

La selezione dei pazienti con trattamento EAU con RM include i seguenti parametri <sup>10</sup>:

- dimensioni (lesioni fino a 13-15 cm. possono essere trattati);
- la sede (miomi con larga componente sottomucosa presentano un rischio per eventuali complicanze post-trattamento; i miomi peduncolati sono considerati come una relativa controindicazione per peduncolo di dimensioni inferiori a 2 cm.);
- intensità di segnale nelle acquisizioni T2 pesate.
- enhancement: il comportamento postcontrastografico è essenziale per stabilire l'indicazione. I miomi con scarsa vascolarizzazione mostrano scarsa risposta al trattamento.

Nel Post-Trattamento oltre le dimensioni andranno considerati il volume, l'intensità del segnale in T2 (ridotta) la sede e l'enhancement<sup>11</sup>

In alcuni casi dopo trattamento con FUS o con EAU si può avere l'espulsione in cavità endometriale.

### **1.2.5 Diagnosi differenziale**

Le diagnosi differenziali principali si pongono nei confronti con adenomiosi e sarcomi:

#### **ADENOMIOSI**

L'adenomiosi è spesso frequentemente associata con fibromiomi con percentuali variabili tra il 30 e 80%. La RM mostra elevata sensibilità e specificità con valori che si attestano rispettivamente intorno al 65 e al 98%. Generalmente l'adenomiosi appare come una lesione a margini indefiniti e con scarso effetto massa <sup>12</sup>

I criteri fondamentali per la diagnosi di adenomiosi sono i seguenti <sup>13,14</sup>:

- Lesione sfumatamente ipointensa mal definibile con aree cistiche nel contesto nelle acquisizioni T2 dipendenti;
- Aumento di spessore della linea endometriale (>12 mm.) con limiti sfumati;
- Formazioni cistiche subendometriali ben visualizzabili nelle acquisizioni T2 dipendenti;
- Striature lineari ipointense nell'imaging T2 dipendente con decorso radiale nel miometrio;
- Asimmetria delle pareti uterine;
- Focolai di iperintensità nelle acquisizioni T1 FS (segno altamente specifico ma incostante correlato alla presenza di focolai stromali)

È necessario ricordare che gli aspetti descritti sono variabili in relazione allo stato ormonale della paziente e quindi modificarsi sotto terapia.

## SARCOMI

La diagnosi differenziale può essere complessa. Recentemente è stata consigliato di eseguire uno studio multiparametrico con l'elaborazione di uno score PRESS (PREoperative Sarcome Score) con la combinazione di multipli parametri che include la valutazione del segnale T2, DWI e comportamento postcontrastografico. Tuttavia i dati risultano contrastanti ad un'analisi multivariata<sup>15</sup>.

Generalmente un leiomioma si presenta come una massa singola a margini irregolari con un segnale nelle acquisizioni T2 che varia da alto a medio. Dopo somministrazione di mdc paramagnetico si osservano estese aree necrotiche. Nelle acquisizioni T1 pesate precontrasto una componente emorragica può essere identificata <sup>15,16,17</sup>.

Le DWI dimostrano un alto segnale per valori di b 1000 con mappe di ADC con valori compresi tra  $0.791 - 1.17 \cdot 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ <sup>7</sup>

Gli STUMP mostrano aspetti RM analoghi e la loro diagnosi è istologica.

È fondamentale nel sospetto di sarcoma l'identificazione di eventuali segni secondari (infiltrazione delle strutture circostanti, trombosi venose, linfadenopatie, ascite, diffusione peritoneale, idroureteronefrosi).

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
La RM rappresenta un'indagine di II livello per lo studio della pelvi	<b>I</b>	<b>A</b>
La RM per lo studio dei fibromi consente di valutare sede, dimensioni, caratteristiche di struttura	<b>III</b>	<b>A</b>
La RM può essere d'ausilio nella diagnosi differenziale tra miomi e leiomiomi	<b>III</b>	<b>B</b>

1. Sudderuddin S<sup>1</sup>, Helbren E<sup>2</sup>, Telesca M<sup>2</sup>, Williamson R<sup>2</sup>, Rockall A<sup>2</sup>. MRI appearances of benign uterine disease. Clin Radiol. 2014 Nov;69(11):1095-104.

2. Testa AC, Di Legge A, Bonatti M, Manfredi R, Scambia G. Imaging techniques for evaluation of uterine myomas. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jul;34:37-53.

3. Fasih N, Prasad Shanbhogue AK, Macdonald DB. Leiomyomas beyond the uterus: unusual locations, rare manifestations. *Radiographics* 2008 Nov-Dec;28(7):1931e48.
4. Bolan C, Caserta MP. MR imaging of atypical fibroids. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Dec;41(12):2332-2349
5. Kim YJ, Kim KG, Lee SR, Lee SH, Kang BC. Preoperative 3-dimensional Magnetic Resonance Imaging of Uterine Myoma and Endometrium Before Myomectomy. *Minim Invasive Gynecol*. 2017 Feb;24(2):309-314.
6. Reiter MJ, Schwoppe RB, Lisanti CJ, et al. Can a T2 hyperintense rim sign differentiate uterine leiomyomas from other solid adnexal masses? *Abdom Imaging* 2015;40(8):3182e90.
7. Sato K, Yuasa N, Fujita M, Fukushima Y. Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Apr;210(4):368
8. Ciolina F, Manganaro L, Scipione R, Napoli A. Alternatives to surgery for the treatment of myomas. *Minerva Ginecol*. 2016 Jun;68(3):364-79. Review
9. Marigliano C, Panzironi G, Molisso L, Pizzuto A, Ciolina F, Napoli A, Ricci P. First experience of real-time elastography with transvaginal approach in assessing response to MRgFUS treatment of uterine fibroids. *Radiol Med*. 2016 Dec;121(12):926-934.
10. Kang SH, Lee SJ, Jeon GS, Yoon SW. Scaled Signal Intensity of Uterine Fibroids on T2-Weighted MR Imaging as a Predictor of the Potential Response to Uterine Fibroid Embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Jun;28(6):844-849.
11. Harman M, Zeteroğlu S, Arslan H, Sengül M, Etlik O. Predictive value of magnetic resonance imaging signal and contrast-enhancement characteristics on post-embolization volume reduction of uterine fibroids. *Acta Radiol*. 2006 May;47(4):427-35.
12. Tamai K, Togashi K, Ito T, Morisawa N, Fujiwara T, Koyama T. MR imaging findings of adenomyosis: correlation with histopathologic features and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2005 Jan-Feb;25(1):21-40. Review
13. Tamai K, Koyama T, Umeoka S, Saga T, Fujii S, Togashi K. Spectrum of MR features in adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;20(4):583-602. Review.
14. Vinci V, Saldari M, Sergi ME, Bernardo S, Rizzo G, Porpora MG, Catalano C, Manganaro L. MRI, US or real-time virtual sonography in the evaluation of adenomyosis?. *Radiol Med*. 2017 May;122(5):361-368.
15. Nagai T<sup>1</sup>, Takai Y<sup>1</sup>, Akahori T<sup>1</sup>, Ishida H<sup>1</sup>, Hanaoka T<sup>1</sup>, Uotani T<sup>1</sup>, Sato S<sup>1</sup>, Matsunaga S<sup>1</sup>, Baba K<sup>1</sup>, Seki H<sup>1</sup>. Highly improved accuracy of the revised PREoperative sarcoma score (rPRESS) in the decision of performing surgery for patients presenting with a uterine mass. *Springerplus*. 2015 Sep 17;4:520.
16. Thomassin-Naggara I, Dechoux S, Bonneau C, et al. How to differentiate benign from malignant myometrial tumours using MR imaging. *Eur Radiol* 2013 23:2306–2314.
17. Namimoto T, Yamashita Y, Awai K, et al. Combined use of T2-weighted and diffusion-weighted 3-T MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol* 2009 19:2756–2764.
18. Barral M, Placé V, Dautry R, Bendavid S, Cornelis F, Foucher R, Guerrache Y, Soyer P. Magnetic resonance imaging features of uterine sarcoma and mimickers. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Jun;42(6):1762-1772. Review.

### **1.3 ISTEROSCOPIA**

### 1.3.1 Quali caratteristiche dei fibromi uterini possono essere meglio studiate con l'isteroscopia?

È stato dimostrato che l'isteroscopia ambulatoriale, oltre ad accertare la presenza del fibroma sottomucoso, consente anche di valutare parametri importanti per poterne valutare l'operabilità isteroscopica:<sup>1-2</sup>

- Localizzazione: i fibromi sottomucosi possono interessare il 1/3 superiore, il 1/3 medio o il 1/3 inferiore della cavità uterina; talvolta possono svilupparsi anche a livello delle regioni cornuali, interferendo con il lume della giunzione utero-tubarica. È opportuno specificare dov'è posizionato il fibromioma rispetto alle pareti dell'utero, se è in sede fundica o posteriore o anteriore, piuttosto che cervico-istmica.
- Dimensioni: possono essere valutate soggettivamente in rapporto a punti di reperi anatomici, quali la distanza interostiale, o in rapporto alle dimensioni di strumenti miniaturizzati (pinze, forbici, elettrodi) introdotti nella cavità uterina mediante il canale operativo dei moderni isteroscopi operativi ambulatoriali. L'esperienza dimostra che le dimensioni del fibromioma rivestono un'importanza secondaria come criterio assoluto di operabilità, comportando, in mani esperte, solo un allungamento dei tempi chirurgici.
- Consistenza: è valutata indirettamente esercitando pressione sulla formazione con l'estremità distale dell'isteroscopio o con la punta degli strumenti operativi. Generalmente il fibroma presenta una consistenza dura, ma, in caso di infarto emorragico o necrosi ischemica, la consistenza sarà molle, potendo così rendere difficile una diagnosi differenziale tra fibroma in degenerazione (ialina, colliquativa o adiposa) e leiomiomasarcoma.
- Profondità di invasione miometriale: valutata mediante lo studio dell'angolo d'inserzione del mioma con l'endometrio (quanto più l'angolo è acuto tanto minore dovrebbe essere l'estensione del mioma all'interno della parete uterina e viceversa).
- Vascolarizzazione superficiale: sulla superficie del mioma possono essere visibili numerosi vasi sinusoidali sottili la cui rottura può contribuire al sanguinamento frequentemente riferito dalle pazienti.
- Caratteristiche dell'endometrio circostante.
- Presenza di eventuali patologie associate (es: polipi, iperplasia endometriale, adenomiosi).

Numerosi studi in letteratura hanno valutato l'accuratezza dell'isteroscopia nella diagnosi dei fibromi uterini sottomucosi.<sup>3-8</sup> La maggior parte di questi ha confrontato l'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia (HSC) rispetto all'ecografia trans-vaginale (TVS), alla risonanza magnetica nucleare (RMI) e alla sonisterografia.

Nel 1991, Fedele dimostrava che l'isteroscopia e l'ecografia transvaginale avevano un'accuratezza diagnostica sostanzialmente equiparabile (sensibilità 100% sia per TVS che per HSC; specificità: 94% TVS vs 96 % HSC); concludeva inoltre che la mappatura dei fibromi uterini risultava essere più precisa con l'ecografia transvaginale.<sup>6</sup>

Nel 2001, Dueholm sottolineava invece che la sonoisterografia e la MRI rappresentano i metodi più precisi per identificare i fibromi sottomucosi e che quest'ultima risulta essere superiore alle altre tecniche diagnostiche per la valutazione dell'esatta percentuale intramurale dei fibromi.<sup>3</sup>

Anche Soares e collaboratori hanno comparato l'accuratezza della sonoisterografia ed ecografia transvaginale nella diagnosi delle patologie endouterine confermando come gold standard l'isteroscopia diagnostica.<sup>8</sup> Non è stata quindi dimostrata una netta superiorità di una delle tecniche diagnostiche disponibili nell'accuratezza diagnostica dei fibromi uterini sottomucosi.

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
L'isteroscopia rappresenta una tecnica diagnostica sicura ed accurata per la valutazione dei fibromi sottomucosi.	<b>III</b>	<b>B</b>
L'isteroscopia ambulatoriale consente non solo di accertare la presenza di un fibroma sottomucoso, ma anche di valutarne sede, dimensioni, consistenza e grado di invasione miometriale.	<b>III</b>	<b>A</b>

### **1.3.2 Qual è il ruolo dell'isteroscopia ambulatoriale nella valutazione pre-chirurgica dei fibromi?**

Dal momento che l'estensione intramurale dei fibromi sottomucosi varia notevolmente, influenzando la possibilità di ottenere una resezione completa, fin dagli albori della chirurgia resettoscopica si è resa indispensabile una classificazione isteroscopica preoperatoria dei fibromi sottomucosi al fine di evidenziare i limiti di una eventuale chirurgia.

La classificazione proposta da Wamsteker e coll. (1993)<sup>9</sup> e adottata poi dall'European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE), che considera solo la profondità dell'invasione miometriale del mioma sottomucoso, è ancora oggi la più utilizzata:

- Grado 0 (G0): Mioma con totale sviluppo all'interno della cavità uterina, peduncolato o con limitata base di impianto.
- Grado 1 (G1): Mioma con parziale sviluppo intramurale. Componente endocavitaria del mioma >50%.
- Grado 2 (G2): Mioma con prevalente sviluppo intramurale. Componente endocavitaria del

mioma <50%.

Lasmar e coll. (2005)<sup>10</sup> hanno proposto una nuova classificazione preoperatoria dei fibromi sottomucosi che considera non solo la profondità dell'invasione miometriale ma anche ulteriori parametri quali l'estensione della base del mioma rispetto alla parete uterina, le dimensioni (cm) e la topografia nella cavità uterina. Ad ogni parametro viene attribuito un punteggio da 0 a 2 e sulla base del punteggio le pazienti vengono classificate in tre gruppi:

- Punteggio 0–4 (Gruppo I): miomectomia isteroscopica a bassa complessità.
- Punteggio 5–6 (Gruppo II): miomectomia isteroscopica ad alta complessità (considerare preparazione con analoghi del GnRH o due steps chirurgici).
- Punteggio 7–9 (Gruppo III): considerare un'alternativa chirurgica non isteroscopica.

Un recente studio multicentrico di Lasmar e coll. (2011)<sup>11</sup> ha dimostrato che la suddetta classificazione permette, rispetto alla classificazione ESGE, una maggiore correlazione con la possibilità di rimuovere, completamente o meno, i fibromi mediante miomectomia resettoscopica.

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Una classificazione isteroscopica prechirurgica dei fibromi sottomucosi è importante per valutarne l'operabilità e il grado di difficoltà chirurgica	<b>III</b>	<b>B</b>

1. Mazzon I, Sbiroli C. *Manuale di chirurgia resettoscopica in ginecologia*. Torino. UTET, 1997:91-217
2. Di Spiezio Sardo A & Nappi C. *Modern hysteroscopic approach for genital pathologies*. Endopress TM 2014.
3. Dueholm M, Lundorf E, Hansen E et al. *Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy*. Fertil Steril 2001
4. De Jong P, Doel F, Falconer A. *Outpatient diagnostic hysteroscopy*. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:299–303.
5. Emanuel MH, Verdel MJ, Wamsteker K, Lammes FB. *A prospective comparison of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with abnormal uterine bleeding: clinical implications*. Am J Obstet Gynecol 1995;172:547–52.
6. Fedele L, Bianchi S., Dorta M., Brioschi D., Zanotti F., Vercellini P., *Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas*. Obstet Gynecol 1991, May; 77 (5): 745-8
7. Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P. *Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas*. Obstet Gynecol 1995;85:42–7.
8. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. *Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases*. Fertil Steril 2000;73: 406 –11

9. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. *Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension*. *Obstetrics and Gynecology* 1993;82(5):736–40.
10. Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA. *Submucous fibroids: a new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment – preliminary report*. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2005; 12: 308–11.
11. Lasmar RB, Xinmei Z, Indman P, Keller R, Di Spiezio Sardo A. *Feasibility of a new system classification of submucous mioma: a multicenter study*. *Fertility and Sterility* 2011; 95(6): 2073–7

## **CAPITOLO 2: TRATTAMENTO**

La fibromatosi uterina non è una condizione patologica che di per sé necessiti sempre di un trattamento, ma soltanto quando dà luogo ad una sintomatologia (sanguinamenti uterini anomali, dolore pelvico). Nei prossimi capitoli verranno esaminati i percorsi terapeutici di cui oggi disponiamo che devono essere chiaramente esposti e concordati con la paziente, tenendo conto dell'età, della posizione e del numero dei fibromiomi, della presenza di patologie concomitanti, di eventuali precedenti fallimenti terapeutici e del desiderio di maternità della stessa.

## **CAPITOLO 3: TERAPIA MEDICA**

Numerose sono le strategie farmacologiche che è possibile adottare nel trattamento dei fibromi uterini sintomatici, la terapia medica tradizionalmente ha utilizzato farmaci in grado di controllare i sintomi con azione specifica sull'endometrio come estroprogestinici e progestinici, o sia sui fibromi che sull'endometrio inducendo uno stato simil-menopausale, come gli Analoghi del GnRH. Dal 2014 è utilizzabile in Europa l'Ulipristal Acetato (UPA), un modulatore selettivo dei recettori del progesterone (SPRMS), unico farmaco con l'indicazione specifica al trattamento a lungo termine dei fibromiomi uterini sintomatici.

In caso di fallimento della terapia medica, può essere indicato il ricorso a tecniche chirurgiche e a tecniche alternative.

### **3.1 SPRMS (Selective Progesterone Receptor Modulators)**

I SPRMs sono molecole in grado di legare i recettori del progesterone con effetto agonista, antagonista o misto in modo tessuto specifico.<sup>1</sup>

Molte molecole appartenenti a questa categoria sono state oggetto di studio ma, solo su due di queste, possediamo studi randomizzati controllati.

### 3.1.1 Il mifepristone

Il Mifepristone (RU-486) ha una azione antagonistica pura che, come evidenziato da una meta analisi di 11 RCT del 2013, induce una riduzione volumetrica statisticamente significativa sia dell'utero che nelle lesioni, oltre ad alleviare i sintomi associati alla fibromatosi.<sup>2</sup>

Il Mifepristone è efficace nel ridurre il sanguinamento, il dolore associato ai fibromiomi, e le dimensioni degli stessi.<sup>3</sup> La dose e la posologia proposta dagli autori è di 2.5 mg al giorno per tre-sei mesi. L'efficacia del mifepristone nel trattamento dei fibromi uterini è stata dimostrata anche con dosi di 5 e 10 mg per periodi di trattamento di 3-, 6-, e 12 mesi da altri autori.<sup>4</sup> Uno studio ha dimostrato che l'utilizzo di 10 mg di mifepristone è efficace come l'utilizzo di 25 e 50 mg, con un minor numero di effetti collaterali.<sup>5</sup>

In un recente trial multicentrico randomizzato controllato si è messa a confronto l'efficacia del mifepristone in dosi di 10 mg, di 25 mg e enantone 3,75 mg per tre mesi e si è evidenziata la contemporanea riduzione nei tre gruppi del volume dei fibromi ma una riduzione di eventi avversi dovuti al farmaco nel gruppo del mifepristone sia al dosaggio di 10 che di 25 mg.<sup>6</sup>

Mancano evidenze sull'eventuale relazione tra assunzione del farmaco e l'iperplasia endometriale atipica.

### 3.1.2 Ulipristal acetato

L'Ulipristal acetato (UPA) ha un'azione mista agonista-antagonista sui recettori del Progesterone con effetto antiproliferativo sulle lesioni miomatose.

Numerosi recenti studi identificano l'UPA come farmaco di prima scelta per il trattamento dei fibromi.

Negli studi di fase III PEARL 1 e PEARL 2, l'UPA si è dimostrato efficace sia nel controllo il sanguinamento, sia nella riduzione delle dimensioni del fibroma prima di un eventuale trattamento chirurgico. Inoltre si è rivelato un farmaco con un buon profilo di sicurezza anche rispetto ai precedenti farmaci di riferimento come gli analoghi del GnRh.<sup>7-8</sup>

Lo studio PERL 1 ha confrontato l'UPA con il placebo nel trattamento pre-chirurgico di fibromi sintomatici, evidenziando una riduzione volumetrica delle lesioni a tredici settimane di trattamento al dosaggio di 5 mg, formulazione attualmente in commercio, pari al 21% contro la crescita del 3% nel gruppo placebo ( $P < 0.01$ ). Tale effetto permane per sei mesi dopo l'interruzione del farmaco. Il tasso di amenorrea a questo dosaggio è del 73% e nella maggior parte delle donne avviene dopo 10 giorni di assunzione.<sup>7</sup>

Un secondo RTC ha mostrato una non inferiorità dell'UPA rispetto al Leuprolide acetato nel controllo della menorragia legata ai fibromi uterini con un controllo della stessa nel 90% dei casi al dosaggio di 5 mg contro l'89% dei casi trattati con l'analogo del GnRH, gravato però da maggiori sintomi vasomotori. Con il SPRM in studio, il tempo medio per l'amenorrea è di 7 giorni contro i 21 del Leuprolide acetato.<sup>8</sup>

Due RCT hanno mostrato l'efficacia a lungo termine dell'utilizzo dell'UPA. Il primo ha mostrato che l'assunzione intermittente e ripetuta di UPA 10 mg risulta efficace e sicura nel controllo del sanguinamento e nella riduzione volumetrica delle lesioni nelle donne con fibromatosi uterina sintomatica.<sup>9</sup>

Il secondo studio ha valutato efficacia e sicurezza dell'utilizzo dell'UPA al dosaggio di 5 mg e 10 mg in somministrazione intermittente fino a quattro cicli da tre mesi. Entrambi i dosaggi si sono mostrati efficaci nel controllo del sanguinamento (>80% in entrambi i gruppi) e nella riduzione volumetrica delle lesioni (riduzione del 54% per i 5 mg e 58% per i 10 mg). In entrambi i gruppi si è registrata una riduzione del dolore e miglioramento della qualità di vita. Meno del 5% delle pazienti trattate hanno interrotto l'assunzione a causa degli effetti collaterali.<sup>10</sup>

L'UPA già dopo 7 giorni normalizza il sanguinamento con un'azione quindi più rapida rispetto al GnRHa (circa 30 giorni) ed entro i primi 10 giorni il 50% delle pazienti con UPA 5 mg è in amenorrea.<sup>11</sup>

UPA dopo tre mesi di assunzione consente di controllare nel 90% dei casi il sanguinamento uterino e quindi di correggere l'anemia conseguente anche in vista di un successivo intervento. Lo stesso studio dimostra che l'effetto dell'UPA si protrae anche per sei mesi dopo la sua sospensione del trattamento a differenza dell'utilizzo dell'analogo che invece determina una rapida ricrescita dopo la fine della terapia (effetto rebound).

Nella grande maggioranza dei casi, la regressione delle dimensioni mioma ( $\geq 25\%$  nel 80% dei pazienti) e il controllo del sanguinamento (in  $> 90\%$  dei pazienti) ha consentito di evitare l'intervento chirurgico e il ripristino dei livelli di emoglobina. È stata inoltre evidenziata con questo schema terapeutico una riduzione clinicamente significativa del volume del mioma dal 62,3% dopo il primo ciclo al 78,1% delle pazienti dopo 4 cicli; suggerendo così una maggiore beneficio con l'esecuzione di cicli ripetuti.<sup>11-12</sup>

In caso di buona risposta da parte della paziente il trattamento può essere interrotto dopo 4 cicli e la paziente rivalutata.

Nel caso in cui la sintomatologia dovesse ripresentarsi è possibile eventualmente ripetere la terapia medica. In questo contesto, l'obiettivo è quello di raggiungere la menopausa senza la necessità di intervento chirurgico.<sup>13</sup>

Grande attenzione è stata posta durante gli studi di fase III sui possibili effetti avversi del farmaco e sull'effetto di questa classe di farmaci sull'endometrio.

L'assunzione del farmaco induce uno spettro di modificazioni endometriali benigne denominate PAECs (PRM associated endometrial changes) presenti in circa il 30% delle donne trattate.<sup>14</sup>

Come mostrato dagli studi PEARL, tali alterazioni si riducono a meno del 30% dopo una sola mestruazione per poi sparire a 3-6 mesi dall'interruzione del farmaco.

L'incidenza di iperplasia endometriale negli studi di fase III, sia a corto che lungo termine (escludendo le pazienti che hanno assunto NETA per evitare bias) è di 0.9%, 0.4% delle quali mostrano atipie cellulari; tali percentuali risultano inferiori a quelle riscontrate nel gruppo di controllo, a conferma del suo profilo di sicurezza.<sup>15</sup>

La sicurezza dell'UPA (5 mg die) è stata dimostrata da diversi studi di farmacocinetica con dosi maggiori.<sup>16-17</sup> Comunque ad oggi i risultati degli studi dimostrano l'efficacia del trattamento con 5 mg di UPA e confermano la sicurezza di somministrazioni ripetute (4 cicli sequenziali di 3 mesi ciascuno) per miomi sintomatici.<sup>13</sup>

Gli effetti collaterali più frequentemente riferiti, con le relative incidenze al primo, secondo, terzo e quarto ciclo di trattamento sono: vampate di calore rispettivamente il 5.7%, 3.7%, 1.7% e 2.8%, tensione o dolore mammario rispettivamente nel 3.0%, 0.9%, 0% e 0.6% dei casi, cefalea rispettivamente nel 10.0%, 6.0%, 2.1% e 2.2% delle pazienti. L'incidenza della cefalea è massima durante il primo mese di trattamento. Nel corso dello studio PEARL IV si sono verificati otto effetti collaterali gravi: cinque casi di menorragia, uno di disturbo bipolare, uno di dolore addominale e uno di lombalgia.

In tutti gli studi PEARL le concentrazioni ematiche di estradiolo restavano superiori a quelle della post menopausa, non alterando la densità minerale ossea, sia al dosaggio di 5 che di 10 mg (PEARL II).<sup>9</sup>

Nello studio PEARL III è stato analizzato il profilo coagulativo, che risultava immutato dopo cicli ripetuti di 10 mg di UPA.<sup>9</sup> Nel corso del PEARL IV non è stato effettuato un dosaggio routinario ma non si sono verificati eventi trombo-embolici.<sup>10</sup>

Il trattamento medico con SPRMs può quindi essere utile, poiché la terapia intermittente a lungo termine (ripetuta nel caso di ricorrenza dei sintomi durante l'intervallo) può aiutare ad evitare o almeno ritardare la necessità di un intervento chirurgico.

### **3.2 Analoghi del GnRH**

Questa classe di farmaci induce 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 fibromiomi.<sup>18</sup>

I GnRH agonisti sono in grado di comportare una riduzione volumetrica del fibromioma superiore al 50% in dodici settimane di trattamento. La durata della terapia con analoghi del GnRH è ristretta a tre-sei mesi, a causa dell'ipoestrogenismo da essi causato, mentre la ripresa del volume perso dalle lesioni è molto rapida (sole dodici settimane).

Per il controllo dei sintomi da deprivazione estrogenica si può associare un add back therapy.

In uno studio prospettico randomizzato sull'utilizzo a lungo termine (> 6 mesi) con GnRH agonista associato a estro progestinici e progestinici si è evidenziato che l'aggiunta dei progestinici può ridurre l'effetto sul decremento volumetrico dei fibromi e che con entrambi i regimi si mantiene stabile la perdita di massa ossea, comunque molto ingente e pari al 3%.<sup>19-20</sup>

Una revisione sistematica recente mostra che ci sono evidenze di scarsa-moderata qualità a sostegno dell'utilizzo di tibolone, raloxifene, estriolo e ipriflavone come ausilio nella prevenzione della riduzione della massa ossea durante il trattamento con GnRH agonisti. Il medrossiprogesterone acetato (MPA) e il tibolone hanno mostrato buona efficacia nella moderazione dei sintomi vasomotori.<sup>21</sup>

L'utilizzo dei GnRH agonisti è utile per la preparazione preoperatoria della paziente grazie alla riduzione del volume delle lesioni e dell'anemia.<sup>22</sup>

Diversi studi dimostrano come l'utilizzo pre-operatorio dell'analogo del GnRh possa migliorare l'anemia prima di un intervento, ridurre lo spessore endometriale e il volume del fibromioma oltre che la sua vascolarizzazione con riduzione della perdita ematica intraoperatoria.<sup>23</sup>

### **3.3 Antagonisti del GnRH**

I GnRH antagonisti effettuano un meccanismo di blocco diretto nei confronti del recettore dell'ormone con il vantaggio di evitare l'iniziale effetto "*flare up*" dato dagli agonisti.<sup>24</sup>

Studi in vitro mostrano un possibile ruolo di questa classe di farmaci nel controllo della crescita dei fibromi uterini ma al momento non ci sono evidenze a supporto del loro utilizzo.<sup>25</sup>

### **3.4 Contraccettivi orali**

L'utilizzo di contraccettivi orali (COC) è stato utilizzato per il controllo del sanguinamento correlato al fibroma. La loro efficacia nel trattamento del sanguinamento è limitata e non è stata mai documentata una riduzione del volume dei fibromi.<sup>26</sup>

Non ci sono studi che confrontino l'efficacia dell'UPA con i COC. Esiste tuttavia un piccolo studio randomizzato che confronta i COC con il medrossiprogesterone acetato nelle donne con eccessivo sanguinamento mestruale dovuto a qualunque etiologia e il trattamento con COC si è visto ridurre dell'88% il sanguinamento con una media di 3 giorni.<sup>27</sup>

L'uso di COC nella gestione di sanguinamento anomali dovuto alla presenza di fibromi è stata valutata in pochissimi studi. In una recente meta-analisi di studi di coorte e di studi casi-controllo su questo argomento, il trattamento con COC era associato ad una riduzione del 17% dei sintomi associati al fibroma.<sup>28</sup>

Un'altro studio osservazionale ha messo a confronto l'uso di COC con il placebo e si è trovata una significativa riduzione del sanguinamento senza però variazione del volume del fibroma.<sup>29</sup>

I contraccettivi orali a basso dosaggio possono ridurre il sanguinamento mestruale nelle pazienti con fibromatosi uterina in modo minore rispetto alla IUD medicata al Levonorgestrel (si veda successivamente).<sup>30</sup>

### **3.5 Progestinici orali e IUS rilasciante Levonorgestrel**

I progestinici, oltre a indurre atrofia endometriale, hanno un doppio effetto biochimico sulla crescita dei fibromi: stimolante con l'aumento dell'Epidermal Growth Factor (EGF) e inibitorio con la modulazione negativa dell'insulin-like growth factor-1 e la down regulation dei recettori degli estrogeni e del progesterone.<sup>31</sup>

In uno studio prospettico è stato dimostrato che la LNG-IUS (Levonorgestrel Intrauterine-System) riduce significativamente la perdita ematica e il volume uterino nelle donne con menorragia, associata o meno a fibromatosi, mentre non ha effetto sulle dimensioni dei fibromi.<sup>32</sup>

Un RCT ha mostrato una superiorità del LNG-IUD nel controllo della menorragia nelle pazienti con fibromi uterini rispetto ai contraccettivi orali combinati.<sup>33</sup>

In uno studio multicentrico randomizzato gli autori hanno riscontrato un'efficacia minore del progestinico Linestrenolo nella riduzione volumetrica dei fibromi, se confrontata con quella ottenuta con un analogo del GnRH: la Leuprorelina depot 3.75 mg.<sup>34</sup>

In una revisione sistematica del 2013 sull'uso di Progestinici e LNG-IUD si conclude che, la IUD medicata al Levonorgestrel risulta efficace nel controllo del sanguinamento uterino associato a fibromatosi uterina e che la somministrazione orale di progestinici non riduce né il volume delle lesioni né i sintomi a esse associati.<sup>35</sup>

### **3.6 Androgeni**

L'androgeno più utilizzato nel trattamento della fibromatosi uterina è il Danazolo, in grado di comportare una riduzione volumetrica del fibroma del 20-25%.<sup>36</sup>

Una successiva revisione sistematica non ha confermato tale azione, non essendoci studi randomizzati controllati a supportarla.<sup>37</sup>

Per l'azione modesta e gli effetti collaterali associati al suo utilizzo, il Danazolo non dovrebbe essere utilizzato routinariamente per la gestione dei fibromi sintomatici.<sup>38</sup>

### **3.7 inibitori dell'aromatasi**

Gli inibitori dell'aromatasi, tra i quali il Letrozolo, inibiscono la conversione degli androgeni in estrogeni con inibizione della crescita dei fibromi uterini. Una revisione sistematica sul loro utilizzo presenta unicamente un trial che riporta una riduzione volumetrica dei fibromi pari al 46% dopo dodici settimane contro il 32% ottenuto con i GnRH agonisti e minori effetti collaterali vasomotori (0/33 vs. 26/27,  $P < 0.05$ ). Essendo i dati sulla riduzione volumetrica non statisticamente significativi, attualmente non ci sono evidenze per giustificare il loro impiego.<sup>39</sup>

### **3.8 Antagonisti dei recettori degli estrogeni e SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators)**

Gli antagonisti dei recettori degli estrogeni, tra i quali il Fulvestrant, hanno mostrato, in uno studio randomizzato controllato, inferiore efficacia rispetto a quella degli agonisti del GnRH sia per quanto riguarda la riduzione volumetrica che per il sanguinamento dovuto ai fibromi.<sup>40</sup>

I SERMs sono modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni a composizione non steroidea con azione agonista o antagonista tessuto specifica. Il Raloxifene è il componente di questa classe di farmaci maggiormente studiato per la terapia della fibromatosi uterina; nonostante ciò, sono ancora scarsi i dati sul suo utilizzo in monoterapia.<sup>41</sup>

Raccomandazione	Livello delle evidenze	Forza della raccomandazione
La terapia medica è in grado di controllare i sintomi. Meno definita è l'efficacia sulla riduzione del volume del mioma nel lungo termine	I	A
Recenti studi identificano l'Ulipristal Acetato (UPA) come farmaco di prima scelta per il trattamento dei fibromi uterini sintomatici	II	A
L'efficacia dei contraccettivi orali (COC) per il trattamento della sintomatologia dei fibromi è limitata e non è stata mai documentata una riduzione del volume dei fibromi	III	B
Il LNG-IUS riduce significativamente la perdita ematica e il volume uterino nelle donne con menorragia, associata o meno a fibromatosi, mentre non ha effetto sulle dimensioni dei fibromi	III	B
I GnRH agonisti sono in grado di comportare una riduzione volumetrica del fibroma superiore al 50% in dodici settimane di trattamento. La ripresa del volume perso dalle lesioni è molto rapida (sole dodici settimane) alla fine del trattamento.	I	A

✓ **Qual è la terapia medica di una donna con fibroma uterino sintomatico tipo 2-5, in periodo fertile?**

1. **Donna desiderosa di prole**

Nel caso di un mioma di tipo 2, si può proporre una terapia con UPA al fine di ridurre le dimensioni della lesione prima della miomectomia isteroscopica (da pianificare dopo il primo sanguinamento mestruale) o addirittura ottenere una riduzione volumetrica tale da non distorcere più la cavità uterina e quindi necessitare l'intervento chirurgico.<sup>9-10,42-46</sup>

Nel caso di miomi multipli o di diverse tipologie (2-5) bisogna suggerire almeno due cicli di trattamento da tre mesi, al termine dei quali, in base alla risposta della paziente, modulare la

condotta clinica.<sup>10,42-47</sup> Nel caso di una importante riduzione volumetrica (>50%) e di assenza di distorsione della cavità, si può suggerire di cercare spontaneamente una gravidanza o, se indicato, rivolgersi a un centro di procreazione medicalmente assistita. Ci sono ancora pochi dati in letteratura a riguardo di gravidanze dopo terapia con UPA ma risultano incoraggianti, mostrando buon outcome gravidico anche senza intervento chirurgico. Nel caso si decida per questa condotta clinica, consigliare alla paziente di iniziare i tentativi di concepimento o la stimolazione ovarica dopo la seconda mestruazione avvenuta dal termine dell'assunzione del farmaco.<sup>48</sup>

Nel caso di una riduzione volumetrica del mioma buona ( $\geq 25\%$  ma  $< 50\%$ ), ma non tale da annullare la distorsione cavitaria o rendere il mioma di dimensioni clinicamente non significative optare per una via chirurgica che sarà comunque meno invasiva e gravata da meno complicanze.

Nel caso in cui la paziente risulti non rispondente all'UPA si può ricorrere a un trattamento prechirurgico con analoghi del GnRH o direttamente alla miomectomia.<sup>49</sup>

## 2. Donna non immediatamente desiderosa di prole

La terapia medica prolungata e intermittente (4 cicli da tre mesi eventualmente ripetibili in caso di recidiva della sintomatologia) con UPA offre una buona opzione alle donne affette da fibromatosi in età fertile e non desiderose di prole, dato il buon controllo del sanguinamento registrato da più del 90% delle pazienti e la regressione delle lesioni,  $\geq 25\%$  nell' 80% delle pazienti.<sup>11</sup>

Dato l'importante tasso di recidiva dopo miomectomia, pari al 60% in 4-5 anni, la terapia medica può essere utile per controllare la sintomatologia e, se non per evitare, posporre la chirurgia al momento in cui la paziente presenta desiderio di gravidanza.<sup>50</sup>

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Nella donna desiderosa di prole con mioma di tipo 2 si può proporre una terapia con UPA al fine di ridurre le dimensioni della lesione prima della miomectomia isteroscopica, oppure come trattamento esclusivo	<b>II</b>	<b>B</b>
Nel caso in cui la paziente risulti non rispondente all'UPA si può ricorrere a un trattamento prechirurgico con analoghi del GnRH o direttamente alla miomectomia	<b>II</b>	<b>B</b>
La terapia medica prolungata e intermittente (4 cicli da tre mesi eventualmente ripetibili in caso di recidiva della		

sintomatologia) con UPA offre una buona opzione alle donne affette da fibromatosi in età fertile e non desiderose di prole	<b>II</b>	<b>A</b>
Dato l'importante tasso di recidiva dopo miomectomia, pari al 60% in 4-5 anni, la terapia medica può essere utile per controllare la sintomatologia e, se non per evitare, posporre la chirurgia al momento in cui la paziente presenta desiderio di gravidanza	<b>III</b>	<b>B</b>

✓ **Qual è la terapia medica di una donna con fibroma uterino sintomatico tipo 2-5, in perimenopausa?**

In questa situazione il fine della terapia medica deve essere quello di raggiungere la menopausa senza ricorrere alla chirurgia.

L'utilizzo di UPA al dosaggio di 5 mg per quattro cicli da tre mesi mostra un progressivo aumento dell'effetto sia sulla riduzione volumetrica che sul sanguinamento. Inoltre il PBAC score medio nel periodo tra un ciclo e l'altro si riduce al ripetersi dei cicli di trattamento.

La paziente dovrebbe essere rivalutata dopo quattro cicli e la terapia dovrebbe essere riproposta in caso di ricorrenza della sintomatologia. Non si sono registrati casi di iperplasia endometriale in donne sottoposte a otto cicli da tre mesi di UPA 5 mg.<sup>10,13,14,48,51</sup>

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Il fine della terapia medica dovrebbe essere quello di raggiungere la menopausa senza ricorrere alla chirurgia	<b>I</b>	<b>A</b>
Il trattamento di prima scelta è UPA per quattro cicli da tre mesi.	<b>I</b>	<b>A</b>

✓ **Qual è la terapia medica di una donna con fibroma uterino sintomatico tipo 2 – 5, affetta da infertilità?**

Nel caso di pazienti affette da fibromi multipli, con differenti localizzazioni e desiderose di prole la terapia medica è considerata oggi l'approccio di prima scelta.

È stata dimostrata l'efficacia dell'utilizzazione dell'UPA secondo uno schema intermittente che prevede 2 cicli di somministrazione alla dose di 5 mg. die per tre mesi con almeno due flussi mestruali di sospensione.<sup>10,13,46</sup>

Nelle pazienti in cui avviene una riduzione significativa del volume del fibroma (> 50%) con una risoluzione della sintomatologia algica, correzione dell'anemia e ripristino della cavità endometriale non si rende necessario l'intervento chirurgico e le pazienti possono tentare il concepimento spontaneo. Se la riduzione del volume dei miomi è > 25% ma <50% può essere tentata una gravidanza spontanea o procedere a una IVF se indicato.<sup>48,52</sup>

Potrebbe essere proposta la terapia medica con uno o due cicli di SPRMs anche in pazienti con miomi di tipo 2-5, asintomatici prima di essere avviate a fecondazione in vitro o donazione di ovociti già programmata per qualsiasi causa.<sup>53</sup>

Ulteriori studi clinici sono necessari, sull'utilizzazione dell'UPA in pazienti candidate a IVF.

Tuttavia, in alcuni casi, se la cavità uterina rimane distorta o se il mioma rimane voluminoso e la paziente continua ad essere sintomatica, permane l'indicazione per un intervento chirurgico.

In questo caso un pre-trattamento medico può consentire un intervento chirurgico con un approccio meno invasivo (miomectomia laparoscopica).

Nonostante il fatto che diversi studi abbiano suggerito che i miomi intramurali hanno un effetto negativo sull'outcome della fertilità, da diverse review si è dimostrato che non c'è ancora un accordo su questi risultati.<sup>54-55</sup>

Da una metanalisi e da una review su 19 studi osservazionali sono stati inoltre associati a una ridotta fertilità non solo la localizzazione sottomucosa e intramurale dei fibromi che quindi distorcono la cavità uterina, ma anche la presenza di fibromi che non alterano la cavità.<sup>56</sup>

In caso di miomi sintomatici non responsivi alla terapia medica la miomectomia sembra essere chiaramente indicata.

In termini di infertilità, diversi studi non controllati hanno suggerito che la miomectomia produce una diminuzione del tasso di aborto spontaneo in donne con miomi che determinano distorsione della cavità uterina.<sup>57-58</sup>

In una review su studi prospettici e retrospettivi, Donnez e Jadoul riportano un tasso di gravidanze del 49% in pazienti che erano state sottoposte a miomectomia laparoscopica.<sup>59</sup>

In un'altra review, il tasso di gravidanze nel post-operatorio era del 57%.<sup>60</sup> Questi tassi di gravidanza post-miomectomia sono stati confermati da altri studi, ma la mancanza di trials randomizzati rappresenta un grave inconveniente.<sup>61</sup>

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
La terapia medica è considerata l'approccio di prima scelta in queste pazienti	<b>III</b>	<b>C</b>
Non vi sono differenze significative sui tassi di gravidanza o sugli esiti ostetrici o perinatali tra la miomectomia addominale rispetto che alla miomectomia laparoscopica	<b>II</b>	<b>B</b>

1. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005;26:423–438.
2. Shen Q, Hua Y, Jiang W, Zhang W, Chen M, Zhu X. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:1722–1726.
3. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, et al. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2004;103: 1331–6.
4. Carbonell Esteve JL, Riveron AM, Cano M, et al. Mifepristone 2.5mg versus 5mg daily in the treatment of leiomyoma before surgery. *Int J Womens Health* 2012;4:75–84.
5. Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, et al. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1381.
6. Liu C, Lu Q, Qu H, Geng L, Bian M, Huang M, Wang H, Zhang Y, Wen Z, Zheng S, Zhang Z. Different dosages of mifepristone versus enantone to treat uterine fibroids: A multicenter randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(7):e6124.
7. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012a;366:409–420.
8. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sodowski K, Bestel E, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012b;366:421–432.
9. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser B, et al. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate\*. *Fertil Steril* 2014;101(6):1565–1573.
10. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt HJ, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, et al. Efficacy and Safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015a;103:519–527.
11. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, Bouchard P, Fauser BC, Bestel E, Loumaye E. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2016 Jan;105(1):165-173.e4.

12. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016;105:165–173.
13. Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans MM. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015b;27:422–431.
14. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, Bouchard P, Fauser BC, Bestel E, Loumaye E. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2016 Jan;105(1):165-173.e4.
15. Deng L, Wu T, Chen XY, Xie L, Yang J. Selective estrogen receptor modulators(SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD005287.
16. Pohl O, Zobrist RH, Gotteland JP. The clinical pharmacology and pharmacokinetics of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids. *Reprod Sci*. 2015 Apr;22(4):476-83.
17. Pohl O, Osterloh I, Gotteland JP. Ulipristal acetate - safety and pharmacokinetics following multiple doses of 10-50 mg per day. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Aug;38(4):314-20.
18. Donnez J, Schrurs B, Gillerot S, Sandow J, Clerckx F. Treatment of uterine fibroids with implants of gonadotropin-releasing hormone agonist: assessment by hysterography. *Fertil Steril* 1989;51:947–950.
19. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1217–1223
20. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rein MS, Fine C, Gleason R, et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin “add-back” regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1439–1445.
21. Moroni RM, Martins WP, Ferriani RA, Vieira CS, Nastri CO, Candido Dos Reis FJ, Brito LG. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 20;(3):CD010854.
22. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. The Leuprolide Study Group. *Obstet Gynecol* 1991;77:720–725.
23. Reissmann T, Diedrich K, Comaru-Schally AM, Schally AV. Introduction of LHRH-antagonists into the treatment of gynaecological disorders. *Human Reprod* 1994;9:767–769.
24. Britten JL, Malik M, Levy G, Mendoza M, Catherino WH. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetrorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1299-307.
25. Britten JL, Malik M, Levy G, Mendoza M, Catherino WH. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetrorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production. *Fertil Steril* 2012;98:1299–1307.
26. De Leo V, Morgante G, La Marca A, Musacchio MC, Sorace M, Cavicchioli C, et al. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas. *Drug Saf* 2002;25(11):759e79.

27. Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oralmedroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):924e9.
28. Qin J, Yang T, Kong F, Zhou Q. Oral contraceptive use and uterine leiomyoma risk: A meta-analysis based on cohort and case-control studies. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(1):139e48.
29. Orsini G, Laricchia L, Fanelli M. Low-dose combination oral contraceptives use in women with uterine leiomyomas. *Minerva Ginecol* 2002;54(3):253e61.
30. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112:126–130.
31. Maruo T, Ohara N, Yoshida S, Nakabayashi K, Sasaki H, Xu Q, et al. Translational research with progesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2010;82:435-441.
32. Magalhães J, Aldrighi JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007;75:193–198.
33. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112:126–130.
34. Verspyck E, Marpeau L, Lucas C. Leuprorelin depot 3.75 mg versus lynestrenol in the preoperative treatment of symptomatic uterine myomas: a multicentre randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;89:7–13.
35. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008994.
36. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin: surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:285–294.
37. Ke LQ, Yang K, Li J, Li CM. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007692.
38. NICE guideline Heavy menstrual bleeding: assessment and management 2016.
39. Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009505.
40. Donnez J, Hervais Vivancos B, Kudela M, Audebert A, Jadoul P. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. *Fertil Steril* 2003;79:1380–1389.
41. Deng L, Wu T, Chen XY, Xie L, Yang J. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD005287.
42. M.S. Kim, Y.K. Uhm, J.Y. Kim, B.C. Jee, Y.B. Kim Obstetric outcomes after uterine myomectomy: laparoscopic versus laparotomic approach *Obstet Gynecol Sci*, 56 (2014), pp. 375–381.
43. Richards T, Musallam KM, Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, Jamali FR. Impact of preoperative anaemia and blood transfusion on postoperative outcomes in gynaecological surgery. *PLoS One* 2015;6:10.

44. 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. Review. PubMed PMID: 11405968.
45. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Safety of treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Dec;15(12):1679-1686. PubMed PMID: 27740868.
46. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice. *Fertil Steril* 2014a;102:640–648.
47. 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.
48. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, Votino R, Dolmans MM, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014;102:1404–1409.
49. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. The Leuprolide Study Group. *Obstet Gynecol* 1991;77:720–725.
50. Malone LJ. Myomectomy: recurrence after removal of solitary and multiple myomas. *Obstet Gynecol* 1969;34:200–209.
51. Fauser BC, Donnez J, Bouchard P, Barlow DH, Vázquez F, Arriagada P, Skouby SO, Palacios S, Tomaszewski J, Lemieszczuk B, William AR. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *PLoS One.* 2017 Mar 7;12(3):e0173523.
52. Monleón J, Martínez-Varea A, Galliano D, Pellicer A. Successful pregnancy after treatment with ulipristal acetate for uterine fibroids. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;2014:314587.
53. Yan L MD, Ding L, Li C, Wang YD PH, Tang R, Chen ZJ. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2014;101:716–721.
54. Metwally M, Farquhar CM, Li TC. Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed? *Reprod Biomed Online* 2011;23:2–14.
55. Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, Guo XC, Gao X, Birnbaum LS, Pinn VW, Dixon D. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Hum Reprod Update.* 2014 May-Jun;20(3):309-33.
56. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010;25: 418–29.
57. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2011 Dec;26(12):3274-9.
58. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Jul;34:74-84.
59. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod.* 2002 Jun;17(6):1424-30.
60. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update.* 2007 Sep-Oct;13(5):465-76. Epub 2007 Jun 21.

## **CAPITOLO 4: TERAPIA CHIRURGICA**

### **4.1 CHIRURGIA ISTEROSCOPICA**

#### **4.1.1 Quando la miomectomia isteroscopica rappresenta il “gold standard” nel trattamento dei fibromi uterini?**

Attualmente, tecniche conservative e meno invasive, quali l'isteroscopia, rappresentano delle valide alternative chirurgiche alle tecniche tradizionali quali l'isterectomia e la miomectomia laparotomica, nel trattamento di fibromi sottomucosi sintomatici.

La miomectomia isteroscopica rappresenta la migliore opzione terapeutica per il trattamento dei fibromi sottomucosi poiché permette, oltre al miglioramento della sintomatologia clinica, anche il mantenimento dell'integrità della parete uterina.

Inoltre, la resezione isteroscopica, rispetto alle tecniche tradizionali, è associata a tempi operatori più brevi, ad una minore perdita ematica e ad un minor rischio infettivo e di aderenze. A vantaggio di tale tecnica vi sono, inoltre, la riduzione dei costi operatori e soprattutto il beneficio ben più rilevante in termini di diminuzione della durata del ricovero ospedaliero e dei costi di degenza. La paziente alla quale venga proposta la sola miomectomia isteroscopica avrà un decorso postoperatorio meno traumatico anche dal punto di vista psicologico.

La miomectomia isteroscopica rappresenta l'approccio ideale per il trattamento dei fibromi sottomucosi, completamente endocavitari (G0), o con più del 50% del proprio volume in cavità uterina (G1). I Fibromiomi con una componente intracavitaria minore del 50% (G2) sono molto più difficili da trattare per via isteroscopica e potrebbero richiedere più tempi chirurgici. Inoltre, sebbene fibromi maggiori di 5 cm e con elevata componente intramurale possano essere trattati isteroscopicamente, generalmente, la miomectomia isteroscopica è raccomandata solo per i fibromi minori di 5 cm di diametro.

La principale indicazione al trattamento isteroscopico dei fibromi sottomucosi è costituita dal sanguinamento uterino anomalo. Infatti, l'abbondante perdita ematica riferita frequentemente (30-40%) dalle pazienti, porta spesso ad anemia sideropenica severa ed invalidante, condizionando notevolmente le abitudini di vita delle pazienti e richiedendo spesso il ricorso alla terapia medica.

La maggior parte degli studi in letteratura ha mostrato che la miomectomia isteroscopica è una tecnica sicura ed efficace per il controllo dei disordini mestruali, con un tasso di successo variabile

dal 70 al 99%. Le pazienti che si sottopongono al trattamento chirurgico dovrebbero essere informate del rischio di persistenza o di recidiva della sintomatologia.

Le interferenze con la sfera riproduttiva rappresentano la seconda indicazione al trattamento. (vedi 2.3)

Indicazioni meno frequenti al trattamento isteroscopico sono rappresentate da dismenorrea, algie pelviche e presenza di miomi sottomucosi asintomatici in paziente candidata alla terapia ormonale sostitutiva.<sup>1-24</sup>

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
La miomectomia isteroscopica è una tecnica sicura ed efficace per il controllo dei disordini mestruali e rappresenta l'approccio ideale per il trattamento dei fibromi sintomatici sottomucosi G0 e G1, minori di 5 cm di diametro	<b>III</b>	<b>B</b>
Le pazienti che si sottopongono a miomectomia isteroscopica, specie in caso di fibromi con componente intramurale, dovrebbero essere informate del rischio di persistenza e/o di recidiva della sintomatologia e quindi della possibilità di sottoporsi nuovamente a trattamento chirurgico	<b>III</b>	<b>A</b>
La miomectomia isteroscopica può essere raccomandata anche in caso di fibromi sottomucosi G2 sintomatici minori di 5 cm se eseguita da un operatore esperto	<b>III</b>	<b>C</b>

#### **4.1.2 Quali sono le indicazioni e i limiti della miomectomia isteroscopica ambulatoriale?**

Negli ultimi anni sono stati pubblicati molti studi clinici non controllati attestanti la fattibilità, tollerabilità e sicurezza dell'isteroscopia operativa ambulatoriale. Già Bettocchi nel 2002 aveva valutato l'efficacia, la sicurezza e l'accettabilità dell'isteroscopia operativa ambulatoriale senza analgesia o anestesia per il trattamento di patologie endocavitarie benigne con elettrodi bipolari

da 5Fr.<sup>25</sup>

La letteratura disponibile dal 1990 al 2002 ha chiaramente dimostrato che questa tecnica permette di trattare piccoli miomi, in assoluta sicurezza senza dilatazione del canale cervicale e senza anestesia.

Il destino di un mioma dipende principalmente dalla sua localizzazione, dalla grandezza, dal numero. Attualmente, è (o dovrebbe essere) ampiamente accettato che una lesione di 0,5 cm che interessa la cavità uterina può esercitare un effetto dannoso più importante rispetto ad una lesione di 3 cm che si sviluppa nella sierosa.

Piccoli miomi completamente (G0) e parzialmente (G1) intracavitari, sintomatici e asintomatici, da 1,5 a 2 cm, possono essere rimossi in regime ambulatoriale in maniera efficace e sicura secondo la tecnica descritta da Bettocchi.<sup>25</sup> È molto importante che l'isteroscopista effettui una valutazione accurata delle dimensioni della lesione; poichè i miomi sono solitamente di forma sferica, la crescita lineare nel diametro di un mioma corrisponde alla crescita al quadrato nella sua superficie e alla crescita al cubo del suo volume.

I dati disponibili in letteratura internazionale riguardanti la necessità di trattare piccoli miomi sottomucosi, confermano che una condotta di attesa in donne in età riproduttiva con piccoli miomi sottomucosi, anche se asintomatici, non è più accettabile, soprattutto se tali lesioni possono essere rimosse facilmente e in modo sicuro in regime ambulatoriale con minimo disagio per la paziente.<sup>25-31</sup>

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Non è raccomandata una condotta di attesa in donne in età fertile con fibromi uterini sottomucosi asintomatici minori di 1.5-2cm	<b>VI</b>	<b>B</b>
Fibromi uterini G0 e G1 minori di 1.5 – 2 cm, sia sintomatici che asintomatici, possono essere rimossi in regime ambulatoriale in maniera efficace e sicura	<b>V</b>	<b>B</b>

#### **4.1.3 La miomectomia isteroscopica è correlata ad un miglioramento dell'outcome riproduttivo in donne infertili?**

Nonostante i dati epidemiologici indichino che la maggior parte delle donne affette da fibromi sono fertili, numerose evidenze suggeriscono che i fibromi possano interferire con la fertilità;

soprattutto quelli sottomucosi sembrano esercitare la gran parte degli effetti negativi sull'outcome riproduttivo. Anche se questa associazione non è supportata da un chiaro razionale biologico, diverse ipotesi sono state proposte al fine di spiegare come i fibromi sottomucosi possano causare sterilità o abortività ripetuta. I fibromi potrebbero interferire con la migrazione degli spermatozoi, con il trasporto dell'ovocita o con l'impianto dell'embrione. Tutti questi effetti potrebbero essere mediati o dall'alterazione del contorno della cavità uterina, con conseguente aumento della pressione meccanica, o dal verificarsi di anomalie della contrattilità uterina. Al momento, tuttavia, nessuna di queste ipotesi sembrerebbe essere stata avvalorata da dati clinici certi. I fibromi inoltre sono stati associati a fallimento dell'impianto o all'interruzione prematura della gravidanza a causa di disturbi vascolari focali dell'endometrio, di infiammazione endometriale, di secrezione di sostanze vasoattive o di un aumento locale degli androgeni.

La presenza di fibromi sottomucosi può anche essere associata ad un aumentato rischio di complicanze ostetriche (aborto, parto pretermine, presentazione fetale anomala, placenta previa, distacco di placenta). Nel 2008 Klatsky ha riportato un aumento del rischio di aborto e di parto pretermine pari al 16% e una frequenza di presentazione fetale anomala pari al 13% (circa 2.5 volte più alta della popolazione generale) in donne con fibromi uterini rispetto a donne che non presentavano tale patologia.<sup>32</sup> Nello stesso studio, Klatsky riportava anche un rischio due volte maggiore di placenta previa e del 3% di distacco di placenta in donne con fibromi uterini intramurali sottomucosi rispetto al gruppo di controllo.<sup>32</sup>

Analogamente, Pritts, nella sua meta-analisi, confermava i risultati degli studi precedenti, includendo donne sottoposte a tecniche di fecondazione assistita.

Nei vari studi presenti in letteratura esiste una reale discrepanza nel rischio stimato di eventi ostetrici avversi in donne con fibromi sottomucosi, anche se la maggior parte di essi dimostra un rischio due volte maggiore rispetto alla popolazione generale.<sup>32-46</sup>

Molti Autori hanno valutato gli effetti della miomectomia isteroscopica sull'outcome riproduttivo in donne infertili. Il tasso di gravidanza post-intervento varia dal 16.7 al 76.9% con una media del 45%. Questa grande variabilità può essere messa in relazione alla difficoltà di controllo dei molteplici fattori concomitanti potenzialmente determinanti la condizione di infertilità, alle differenze di numerosità campionaria, alla durata del follow-up, alle diverse caratteristiche delle pazienti arruolate (età, sterilità primaria o secondaria) e alle diverse caratteristiche del mioma trattato (numero, dimensione, estensione intramurale e concomitante presenza di miomi intramurali). Un recente studio di coorte ha dimostrato che, in donne con abortività ricorrente e

miomi uterini endocavitari, l'intervento di miomectomia isteroscopica – con il conseguente ripristino della normale morfologia endouterina – migliora significativamente l'outcome riproduttivo, raddoppiando il tasso di nati vivi. Dietterich e colleghi invece hanno dimostrato che piccoli miomi, che non modificano la morfologia della cavità uterina, non sembrano influenzare la fertilità, anche nelle donne in età più avanzata. Un RCT (Boostel et al 2010) ha confrontato l'intervento di miomectomia isteroscopica con la decisione di non intervenire in 94 pazienti con sterilità primaria ed i risultati non sono risultati statisticamente significativi.

In generale, studi non controllati hanno suggerito una diminuzione nel tasso di aborto dopo miomectomia, rispetto a quello prima della chirurgia. In uno studio che include donne con aborti ricorrenti e/o distorsione della cavità uterina, sottoposte a miomectomia, è stata dimostrata una riduzione del tasso di aborto da 21.7% a 0% nel secondo trimestre nelle successive gravidanze. Anche altri studi hanno dimostrato una così marcata riduzione nel tasso di aborto (dal 61.6% al 26.3%) dopo trattamento isteroscopico di fibromi uterini.

I dati pubblicati suggeriscono che il tasso di gravidanza, di nati vivi e di aborto spontaneo si normalizzano in donne che si sottopongono a miomectomia per fibromi sottomucosi, in confronto a donne infertili senza fibromi.

Nel 2012, Metwallt ha pubblicato una review di studi randomizzati sull'effetto del trattamento chirurgico dei fibromi sulla fertilità, in cui ha identificato uno studio, che non mostrava evidenze per un effetto significativo sul tasso di aborto. Inoltre, questo studio dimostrava un aumento nel tasso di gravidanza spontanea dopo trattamento chirurgico dei fibromi sottomucosi, mentre il tasso di gravidanza dopo l'asportazione di fibromi intramurali o sottosierosi non risultava aumentato rispetto al gruppo di controllo di condotta di attesa.<sup>47-53</sup>

Non ci sono studi randomizzati pubblicati dopo il 2012 sull'argomento.

In conclusione, l'esperienza clinica e gli studi osservazionali suggeriscono che il trattamento dei fibromi uterini potrebbe migliorare l'outcome riproduttivo. Comunque, data la mancanza di ampi studi clinici randomizzati e la raccolta di dati limitati e inconcludenti, non è possibile trarre conclusioni sul reale effetto della miomectomia isteroscopica sulla fertilità.

Il trattamento chirurgico dei fibromi uterini è associato però anche a complicanze, tra cui la formazione di aderenze intrauterine. Quindi, il potenziale beneficio che potrebbe derivare dal trattamento chirurgico, può essere annullato dagli effetti negativi della chirurgia sull'integrità uterina.

Possiamo quindi affermare che i problemi relativi alla fertilità restano un'argomento delicato e controverso, in cui ogni opzione di trattamento deve essere ampiamente discussa con la coppia. Tuttavia, in donne con sterilità inspiegata, o con una storia di aborto ricorrente o perdita precoce della gravidanza, la rimozione di queste lesioni dovrebbe sempre essere raccomandata. Il trattamento invece dei fibromi sottosierosi non è raccomandato.

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Il trattamento isteroscopico dei fibromi uterini sottomucosi in donne con sterilità inspiegata, o con una storia di abortività ricorrente è raccomandato, in quanto può migliorare l'outcome riproduttivo	<b>II</b>	<b>B</b>

#### **4.1.4 L'asportazione di miomi asintomatici può essere indicata in casi di distorsione della cavità uterina o in pazienti candidate alla PMA, in assenza di altre cause di infertilità?**

Lo sviluppo di tecniche di fecondazione assistita (Assisted Reproductive Technology, ART) e in particolare la fecondazione in vitro (In Vitro Fertilization, IVF) hanno contribuito a chiarire la relazione tra miomi uterini ed outcome riproduttivo embrionario. Tuttavia, non vi è consenso unanime sull'ipotesi che la presenza di fibromi influenzi negativamente l'outcome riproduttivo post-ART e se quindi debbano sempre essere rimossi prima dell'ART. La posizione e le dimensioni del mioma sono considerate i principali fattori determinanti l'outcome riproduttivo post-ART.

L'effetto della miomectomia isteroscopica sull'outcome riproduttivo post-IVF non è stato ben indagato in letteratura. Tra i pochi studi disponibili, quattro meta-analisi hanno valutato l'impatto dei fibromi sui cicli IVF. Pritts ha riportato tassi di gravidanza e tassi di impianto significativamente più bassi nelle pazienti con fibromi sottomucosi e cavità uterine anomale, rispetto al gruppo di controllo di donne infertili senza fibromi, mentre non ha evidenziato un aumento del tasso di gravidanza in pazienti infertili sottoposte a trattamento chirurgico di fibromi intramurali.

Risultati di Donnez e Jadoul hanno confermato che solo i fibromi sottomucosi hanno un impatto negativo sull'impianto degli embrioni.<sup>54</sup> Somigliana ha eseguito una meta-analisi aggiornata e ha riportato tassi di gravidanza significativamente inferiori per le pazienti con fibromi sottomucosi e intramurali.<sup>55</sup> Tra i tre studi che hanno valutato l'impatto della miomectomia precedente sui cicli IVF, solo due hanno incluso pazienti che sono state operate per fibromi sottomucosi. Una meta-analisi di questi due studi evidenzia che la miomectomia isteroscopica sembrerebbe influenzare

positivamente la probabilità di gravidanza post-IVF. Tuttavia, tale effetto positivo potrebbe essere contestato, dal momento che tale meta-analisi si basa su due soli studi retrospettivi, entrambi caratterizzati da scarsa numerosità campionaria.<sup>54-58</sup>

In letteratura internazionale, non sono riportati studi prospettici che confrontino la rimozione dei fibromi sottomucosi di diametro inferiore a 1,5 cm rispetto alla condotta di attesa nelle donne sottoposte a ART.

Tuttavia, anche considerando il potenziale rischio di fallimento, riteniamo che le pazienti con infertilità inspiegata o con storia di abortività ricorrente, debbano sottoporsi a trattamenti chirurgici in grado di migliorare la morfologia e la funzionalità della cavità uterina prima di sottoporsi a qualsiasi ciclo di trattamento.

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Il trattamento isteroscopico dei fibromi uterini sottomucosi asintomatici in donne infertili candidate a PMA può essere considerato, in quanto può migliorare l'outcome riproduttivo	<b>II</b>	<b>B</b>

1. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. *Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension*. *Obstetrics and Gynecology* 1993;82(5):736–40.
2. Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA. *Submucous fibroids: a new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment – preliminary report*. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2005; 12: 308–11.
3. Lasmar RB, Xinmei Z, Indman P, Keller R, Di Spiezio Sardo A. *Feasibility of a new system classification of submucous mioma: a multicenter study*. *Fertility and Sterility* 2011; 95(6): 2073–7.
4. Mazzon I, Sbiroli C. *Manuale di chirurgia resettoscopica in ginecologia*. Torino. UTET, 1997:91-217
5. Indman PD. *Hysteroscopic treatment of submucous fibroids*. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:811-820
6. Emanuel MH, Wamsteker K. *The Intra Uterine Morcellator: a new hysteroscopic operating technique to remove intrauterine polyps and fibroid*. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:62-83
7. Wieser F, Tempfer C, Kurz C et al. *Hysteroscopy in 2001: a comprehensive review*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Sep;80(9):773-83
8. Murakami T, Tamura M, Ozawa Y et al. *Safe techniques in surgery for hysteroscopic myomectomy*. *J Obstet Gynaecol Res*. 2005 Jun;31(3):216-23
9. Neurwirth RS, Amin HK. *Excision of submucous fibroids with hysteroscopic control*. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:95-99

10. Mazzon I. *Nuova tecnica per la miomectomia isteroscopica: enucleazione con ansa fredda*. In: Cittadini E, Perino A, Angiolillo M, Minelli L (eds). *Testo-Atlante di Chirurgia Endoscopica Ginecologica*. Palermo: COFESE Ed, 1995, cap. XXXIIIb
11. Litta P, Vasile C, Merlin F et al. *A new technique of hysteroscopic myomectomy with enucleation in toto*. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:263-270
12. Loffer FD. *Removal of large symptomatic intrauterine growths by the hysteroscopic resectoscope*. *Obstet Gynecol* 1990; 76:836-840
13. Hamou J. *Electroresection of fibroids*. In: Sutton C, Diamond MP (eds). *Endoscopic Surgery for Gynecologists*. London: WB Saunders, 1993:327-330
14. Hallez JP. *Single-stage total hysteroscopic myomectomies: indications, techniques, and results*. *Fertil Steril* 1995;63:703-708
15. Lin B, Akiba Y, Iwata Y. *One-step hysteroscopic removal of sinking submucous fibroid in two infertile patients*. *Fertil Steril* 2002;74:1035-1038
16. Haney AF. *Clinical decision making regarding leiomyomata: what we need in the next millenium*. *Environ Health Perspect* 2000; 108, Suppl 5, 835-839.
17. Munoz JL, Jimenez JS, Hernandez C, Vaquero G, Perez Sagaseta C, Noguero R, et al. *Hysteroscopic myomectomy: our experience and review*. *JSLs* 2003; 7: 39-48.
18. Berkeley AS, DeCherney AH, Polan ML. *Abdominal myomectomy and subsequent fertility*. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156: 319-322.
19. Buttram VC Jr and Reiter RC. *Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management*. *Fertil Steril* 1981;36:433-445.
20. Walker CL, Stewart EA. *Uterine fibroids: the elephant in the room*. *Science* 2005; 308: 1589-1592.
21. Bradley LD. *Abnormal uterine bleeding*. *Nurse Pract* 2005;30:38-42.
22. Takeda A, Manabe S, Hosono S, Nakamura H. *Preoperative evaluation of submucosal myoma by virtual hysteroscopy*. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11, 404-409.
23. Vercellini P, Zaina B, Yaylayan L et al. *Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility*. *Obstet Gynecol* 1999;94:341-347
24. Camanni M, Bonino L, Delpiano EM, Ferrero B, Migliaretti G, Deltetto F. *Hysteroscopic management of large symptomatic submucous uterine myomas*. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:59-65.
25. Di Spiezio Sardo A, Bettocchi S, Spinelli M, Guida M, Nappi L, Angioni S, Sosa Fernandez LM, Nappi C. *Review of New Office-Based Hysteroscopic Procedures 2003-2009*. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2010; 17: 436-448.
26. Di Spiezio Sardo A, Bramante S, Mazzon I, Bettocchi S, Bifulco G, Guida M, et al. *Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques*. *Hum Reprod Update* 2008 Mar-Apr;14(2):101-19
27. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. *What does "diagnostic hysteroscopy" mean today? The role of the new techniques*. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:303-8.
28. Bettocchi S. *New Era of Office Hysteroscopy*. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1996; 3(4, Supplement):S4.
29. Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R, Pansini MV, Pellegrino A, Marelllo F, Nappi L. *Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr. bipolar electrode*. *Hum Reprod*.

2002;17(9):2435-8.

30. Paschopoulos M, Paraskevaidis E, Stefanidis K, Kofinas G, Lolis D. *Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy*. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1997; 4:465-7.
31. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Venere R, Masciopinto V, Pansini V, et al. *Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments*. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004;11(1):59-61.
32. 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;198:357e66.
33. Garcia CR, Tureck RW *Submucosal leiomyomas and infertility*. Fertil Steril 1984; 42: 16-19.
34. Smith DC, Uhler JK *Myomectomy as a reproductive procedure*. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1476-1479
35. Verkauf BS. *Myomectomy for fertility enhancement and preservation*. Fertil Steril 1992; 58: 1-15.
36. Sudik R, Husch K, Steller J, Daume E. *Fertility and pregnancy outcome after myomectomy in sterility patients*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 65:209-214.
37. Ubaldi F, Tournaye H, Camus M, Van der Pas H, Gepts E, Devroey P. *Fertility after hysteroscopic myomectomy*. Hum Reprod Update 1995;1: 81-90.
38. Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS, et al. *Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes*. Obstet Gynecol 2010;116:1056e63.
39. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. *Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence*. Fertil Steril 2009;91:1215e23.
40. Shavell VI, Thakur M, Sawant A, et al. *Adverse obstetric outcomes associated with sonographically identified large uterine fibroids*. Fertil Steril 2012;97:107e10.
41. Stout MJ, Odibo AO, Shanks AL, et al. *Fibroid tumors are not a risk factor for adverse outcomes in twin pregnancies*. Am J Obstet Gynecol 2013;208(68):e61e65.
42. Navid S, Arshad S, Qurat ul A, et al. *Impact of leiomyoma in pregnancy*. J Ayub Med Coll Abbottabad 2012;24:90e2.
43. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, et al. *Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes*. J Matern Fetal Neonatal Med 2015;28:484e8.
44. Chen YH, Lin HC, Chen SF, et al. *Increased risk of preterm births among women with uterine leiomyoma: a nationwide population-based study*. Hum Reprod 2009;24:3049e56.
45. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. *Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study*. Obstet Gynecol 2000;95:764e9.
46. Conti N, Tosti C, Pinzauti S, et al. *Uterine fibroids affect pregnancy outcome in women over 30 years old: role of other risk factors*. J Matern Fetal Neonatal Med 2013;26:584e7.
47. Metwally M, Farquhar CM, Li TC. *Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed?* Reprod Biomed Online 2011;23:2e14.
48. Brady PC, Stanic AK, Styer AK. *Uterine fibroids and subfertility: an update on the role of myomectomy*. Curr Opin Obstet Gynecol 2013;25:255e9.
49. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. *Surgical treatment of fibroids for subfertility*. Cochrane Database Syst Rev 2012;11: CD003857.

50. Borja de Mozota D, Kadhel P, Janky E. *Fertility, pregnancy outcomes and deliveries following myomectomy: experience of a French Caribbean University Hospital*. Arch Gynecol Obstet 2014;289:681e6.
51. Zhang Y, Hua KQ. *Patients' age, myoma size, myoma location, and interval between myomectomy and pregnancy may influence the pregnancy rate and live birth rate after myomectomy*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2014;24:95e9.
52. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, et al. *The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage*. Hum Reprod 2011;26:3274e9.
53. Shokeir TA. *Hysteroscopic management in submucous fibroids to improve fertility*. Arch Gynecol Obstet 2005;273:50e4.
54. Donnez J, Jadoul P. *What are the implications of fibroids on fertility? A need for a debate?* Human Reproduction 2002; 17: 1424–1430.
55. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. *Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence*. Human Reproduction Update 2007; 13: 465–476.
56. Tian YC, Long TF, Dai YM. *Pregnancy outcomes following different surgical approaches of myomectomy*. J Obstet Gynaecol Res 2015;41:350e7.
57. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. *The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis*. Human Reprod 2010;25:418–29.
58. Bozdog G, Esinler I, Boynukalin K, Aksu T, Gunalp S, Gurgan T. *Single intramural leiomyoma with normal hysteroscopic findings does not affect ICSI-embryo transfer outcome*. Reproductive Biomedicine Online 2009;19:276–80.
59. Marret H., Fritel X., Ouldamer L., Bendifallah S., Jean-Luc Brun, De Jesus I., Derrien J., Giraudet G., Kahn V., Koskas M., Legendre G., Lucot JP., Niro J., Panel P., Pelage J.P., Fernandez H., *Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2012; 156-164.

## **4.2 LAPAROSCOPIA**

### **4.2.1 Miomectomia laparoscopica**

Le dimensioni e la localizzazione del mioma sono i principali criteri per la scelta dell'approccio laparoscopico.

La miomectomia laparoscopica rispetto alla laparotomica consente di ottenere numerosi vantaggi come una riduzione della morbilità intra e post operatoria, una ripresa più veloce e risultati in termini di fertilità sovrapponibili.<sup>1-3</sup> Questa procedura presenta però delle difficoltà oggettive legate soprattutto alla sutura della breccia isterotomica.

La presenza di miomi intramurali con dimensioni > 10 cm o la presenza di multipli fibromi localizzati in zone diverse dell'utero che determinerebbero la necessità di eseguire numerose incisioni sono controindicazioni generiche, legate per lo più all'esperienza del chirurgo e al tipo di

tecnica utilizzata.<sup>4-5</sup> Se si prevedono tempi operatori molto lunghi a causa delle dimensioni, della posizione o del numero dei fibromiomi la scelta laparotomica appare più appropriata.

Il rischio di rottura dell'utero durante la gravidanza dopo miomectomia laparoscopica non sembra maggiore rispetto alla laparotomia, in larghe casistiche è inferiore all'1% se l'isterotomia è stata riparata in maniera adeguata.<sup>6</sup> L'uso moderato dell'elettrochirurgia e la sutura in multistrato riducono il rischio di deiscenza in gravidanza.<sup>7</sup>

L'uso dei morcellatori è spesso necessario nella miomectomia laparoscopica. Sembra che un mioma su 400 sia un leiomiosarcoma all'esame istologico definitivo e l'uso del morcellatore in questa patologia pregiudica notevolmente la prognosi, questo ha spinto l'FDA nel 2014 a scoraggiare l'uso di questi devices.<sup>8</sup> Pertanto l'uso del morcellatore è da sconsigliare in caso di sospetto di malignità.

L'uso di analoghi del GnRH non è raccomandato di routine in quanto non riduce i tempi operatori, può alterare i limiti anatomici del fibromioma e appare associato ad un tasso maggiore di recidive, ma si è dimostrato utile nelle pazienti con bassi livelli di emoglobina preoperatori.<sup>9</sup>

In uno studio retrospettivo del 2016 si evidenzia come vi è una forte raccomandazione all'esecuzione di un pre-trattamento con UPA tre mesi prima di effettuare una miomectomia laparoscopica in pazienti con voluminosi fibromi uterini in quanto si determina una riduzione dei tempi di esecuzione dell'intervento, una riduzione di perdite ematiche intraoperatorie e conseguentemente si riducono i le emotrasfusioni intra e post operatorie.<sup>10</sup>

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
La miomectomia laparoscopica rispetto alla laparotomica, ove realizzabile, è l'intervento chirurgico che si associa a minore morbilità postoperatoria ma con risultati a distanza sovrapponibili in termini di fertilità.	<b>I</b>	<b>A</b>
Le controindicazioni ad eseguire una miomectomia laparoscopica sono di solito la presenza di miomi intramurali con dimensioni > 10 cm o la presenza di multipli fibromi localizzati in zone diverse dell'utero che determinerebbero la necessità di eseguire numerose incisioni	<b>V</b>	<b>C</b>
La sutura multistrato è raccomandata rispetto a quella a	<b>II</b>	<b>B</b>

singolo strato		
L'uso del morcellatore è da considerare solo nei casi a basso rischio di malignità e dopo un attento colloquio con la paziente sui potenziali rischi	<b>III</b>	<b>B</b>

1. Alessandri F, Lijoi D, Mistrangelo E, Ferrero S, Ragni N. Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006 Mar-Apr;13(2):92-7.
2. Shen Q, Chen M, Wang Y, Zhou Q, Tao X, Zhang W, Zhu X. Effects of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy on uterine leiomyoma: a meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Feb;22(2):177-84.
3. Palomba S, Zupi E, Falbo A, Russo T, Marconi D, Tolino A, Manguso F, Mattei A, Zullo F. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2007 Oct;88(4):933-41.
4. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;S1521-6934:00231-0023.
5. Sinha R, Hegde A, Mahajan C, Dubey N, Sundaram M. Laparoscopic myomectomy: do size, number, and location of the myomas form limiting factors for laparoscopic myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol*. 2008 May-Jun;15(3):292-300.
6. Dubuisson, J.B., Chapron, C., Chavet, X., and Gregorakis, S.S. Fertility after laparoscopic myomectomy of large intramural myomas: preliminary results. *Hum Reprod*. 1996; 11: 518-522.
7. Parker WH, Einarsson J, Istre O, Dubuisson JB. Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 Sep-Oct;17(5):551-4. doi: 10.1016/j.jmig.2010.04.015. Epub 2010 Jun 29. Review. Erratum in: *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 Nov-Dec;17(6):809.
8. Food and Drug Administration. Quantitative assessment of the prevalence of unsuspected uterine sarcoma in women undergoing treatment of uterine fibroids: summary and key findings. Silver Spring, MD: FDA; 2014. Available at <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/UCM393589.pdf>. Accessed on November 11, 2014.
9. Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 May-Jun;18(3):303-9.
10. Ferrero S, Alessandri F, Vellone VG, et al. Three-month treatment with ulipristal acetate prior to laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 205: 43-47.

### 4.3 Isterectomia

È stata per lungo tempo considerata la terapia di prima scelta in pazienti con voluminosi fibromi resistenti a terapia medica e sintomatici in donne non desiderose di prole o vicine alla menopausa.

L'approccio laparoscopico negli ultimi anni è diventato il più utilizzato rispetto a quello laparotomico anche se da recenti dati della Cochrane l'approccio vaginale rimane ancora indicato in alcuni condizioni.<sup>1-2</sup>

Controindicazioni relative all'isterectomia laparoscopica sono un volume uterino pari a una gravidanza alla 13-14 settimane.

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
L'isterectomia è l'intervento di scelta nei fibromi uterini sintomatici resistenti a terapia medica in donne che sono vicine alla menopausa e comunque al termine del percorso riproduttivo.	<b>I</b>	<b>A</b>

1. *Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J. A series of 3190 laparoscopic hysterectomies for benign disease from 1990 to 2006: evaluation of complications compared with vaginal and abdominal procedures. BJOG 2009;116:492–500.*

2. *Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BW, Kluivers KB. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane Database Syst Rev 2015; 8:CD003677*

#### **4.4 LAPAROTOMIA**

La tecnica chirurgica laparotomica classica è ancor oggi la più usata nel nostro Paese, il numero dei fibromi presenti (>3), le dimensioni degli stessi (> a 7 cm), nonché la sede talvolta a maggior rischio (miomi intramurali in prossimità degli osti tubarici o alcuni miomi infraligamentari che contraggano rapporto con i vasi e/o gli ureteri) rappresentano criteri di scelta a favore della tecnica classica. La laparotomia rappresenta l'intervento più invasivo per la paziente con un tasso di complicanze postoperatorie maggiore rispetto alle tecniche mininvasive e con tempi di degenza e di ripresa più lunghi.<sup>1</sup>

##### **4.4.1 Quali i vantaggi di una minilaparotomia?**

La minilaparotomia (incisione trasversale sovrapubica < a 9 cm) rappresenta una valida alternativa alla miomectomia laparoscopica soprattutto per gli operatori che hanno poca dimestichezza con le suture laparoscopiche.<sup>2</sup> Secondo uno studio clinico randomizzato e uno non-randomizzato, rispetto alla laparotomia classica offre un esito estetico migliore, con ridotto dolore postoperatorio, minore perdita ematica e tempi di ripresa postoperatoria più rapidi.<sup>3-4</sup> La

minilaparotomia laparoscopicamente assistita è una tecnica usata spesso per evitare la morcellazione e si è dimostrata superiore alla minilaparotomia classica in termini di risultati intra e postoperatori in uno studio clinico randomizzato condotto in Cina.<sup>5</sup> I limiti della minilaparotomia, riportati in letteratura, sono principalmente legati alla posizione del mioma in regione istmica e posteriore, ai miomi di notevoli dimensioni (>12cm), all'obesità della paziente (BMI > 27), ai miomi infralegamentari e alle eventuali patologie annessiali concomitanti e non diagnosticate precedentemente.<sup>6-7</sup>

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello della evidenza</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
La minilaparotomia offre dei vantaggi rispetto alla laparotomia classica e può, in alcuni casi, rappresentare una valida alternativa alla laparoscopia.	<b>II</b>	<b>B</b>

1. Jin C, Hu Y, Chen XC, Zheng FY, Lin F, Zhou K, Chen FD, Gu HZ. Laparoscopic versus open myomectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Jul;145(1):14-21.
2. Glasser MH. Minilaparotomy myomectomy: a minimally invasive alternative for the large fibroid uterus. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005 May-Jun;12(3):275-83.
3. Cagnacci A, Pirillo D, Malmusi S, Arangino S, Alessandrini C, Volpe A. Early outcome of myomectomy by laparotomy, minilaparotomy and laparoscopically assisted minilaparotomy. A randomized prospective study. *Hum Reprod* 2003;18:2590-4.
4. Wen KC, Sung PL, Chao KC, Lee WL, Liu WM, Wang PH. A prospective short-term evaluation of uterine leiomyomas treated by myomectomy through conventional laparotomy or ultraminilaparotomy. *Fertil Steril.* 2008 Dec;90(6):2361-6.
5. Tan J, Sun Y, Zhong B, Dai H, Wang D. A randomized, controlled study comparing minilaparotomy versus isobaric gasless laparoscopic assisted minilaparotomy myomectomy for removal of large uterine myomas: short-term outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Jul;145(1):104-8.
6. Maneschi F, Ceccacci I, Vestri A, Pane C, Simeone A, Perugini A. Minilaparotomic myomectomy for large symptomatic uterine myomas: a prospective study. *Minerva Ginecol.* 2011 Jun;63(3):219-25.
7. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril.* 2007 Aug;88(2):255-71.

✓ La preparazione farmacologica migliora la prognosi chirurgica?

Lo scopo principale della terapia medica pre-operatoria dei fibromi uterini è quello di ottenere una riduzione della perdita ematica intraoperatoria nonché una riduzione del volume dei fibromi stessi. Di contro numerosi studi hanno evidenziato maggiori difficoltà nell'asportazione dei fibromi dopo terapia farmacologica per via della colliquazione frequente del tessuto miomatoso, legata soprattutto all'uso di analoghi del GnRH.

I farmaci maggiormente utilizzati sono gli analoghi del GnRH e, di recente gli SPRM.

1. Baranowski W. *Ulipristal acetate before high complexity endoscopic (hysteroscopic, laparoscopic) myomectomy - a mini-review. Prz Menopauzalny. 2016.*
2. Ferrero S et al. *Three-month treatment with ulipristal acetate prior to laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: a retrospective study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016.*
3. Chang WC e al. *Comparison of Laparoscopic Myomectomy in Large Myomas With and Without Leuprolide Acetate. J Minim Invasive Gynecol. 2015.*
4. Lethaby A et al. *Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids Cochrane Database Syst Rev. 2001.*
5. Ferrero S et al. *Ulipristal Acetate Before High Complexity Hysteroscopic Myomectomy: A Retrospective Comparative Study. J Minim Invasive Gynecol. 2016.*

✓ La prevenzione delle aderenze postchirurgiche è una valida ragione per scegliere l'accesso laparoscopico alla miomectomia?

Lo sviluppo di aderenze negli interventi ginecologici ha una rilevanza particolare per il suo potenziale impatto sulla funzione riproduttiva. Nelle donne desiderose di prole, l'approccio laparoscopico, in mani esperte e se effettuabile, è da preferirsi anche per il ridotto rischio di sviluppo di aderenze rispetto alla laparotomia.

1. Asgari Z et al. *Intrauterine synechiae after myomectomy; laparotomy versus laparoscopy: Non-randomized interventional trial. Iran J Reprod Med. 2015.*

2. *Gambadauro P et al. Intrauterine Adhesions following Conservative Treatment of Uterine Fibroids. Obstet Gynecol Int. 2012.*
3. *Campo S et al. Reproductive outcome before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserous or intramural myomas. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003.*
4. *Metwally M et al. Surgical treatment of fibroids for subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2012.*
5. *Gutt CN et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? Surg Endosc. 2004.*

## **CAPITOLO 5: TERAPIE ALTERNATIVE**

### **5.1 UAE**

L'embolizzazione delle arterie uterine (UAE), i trattamenti termo ablativi e l'occlusione delle arterie uterine sono delle procedure alternative.

La UAE è praticata dai radiologi interventisti iniettando all'interno delle arterie uterine un agente embolizzante con lo scopo di ridurre la sintomatologia legata ai fibromiomi. Sebbene la UAE sia altamente efficace nel trattamento dei sintomi (riduzione del sanguinamento e delle dimensioni del fibromioma), il rischio di re-intervento è alto: 15-20% dopo embolizzazione andata a buon fine e maggiore del 50% nei casi di embolizzazione incompleta. L'impatto della UAE sulla riserva ovarica e l'outcome riproduttivo sono fonte di preoccupazione comune.<sup>1</sup> Una revisione sistematica di 15 studi randomizzati e studi di coorte prospettici hanno dimostrato che la perdita della funzione ovarica si è verificata soprattutto nelle donne oltre i 45 anni di età.<sup>2</sup> Uno studio clinico randomizzato comparando questa procedura alla miomectomia ha mostrato un tasso inferiore di gravidanze e una maggior incidenza di aborti nelle pazienti trattate con UAE.<sup>3</sup>

In una revisione molto recente sono stati valutati i risultati e le complicazioni della UAE. È stato sottolineato che il desiderio di futura gravidanza rimane una controindicazione relativa, in quanto la mancanza di dati in letteratura non garantisce un buon esito della gravidanza stessa.<sup>4</sup>

Una meta-analisi del 2013 ha evidenziato come nella UAE il tasso di complicanze è minore rispetto alle procedure chirurgiche, ma il rischio di re-intervento è più alto.<sup>5</sup>

### **5.2 Termoablazione**

Il trattamento con ultrasuoni focalizzati guidati dalla risonanza magnetica (MRgFUS) è una termoablazione che utilizza la RM per visualizzare il fibroma e definirne i confini. Le terapie ad ultrasuoni

focalizzati sfruttano l'energia diretta delle onde acustiche in un punto preciso all'interno del fibromioma per indurre un aumento di temperatura con coagulazione termica e necrosi del tessuto leiomiomatoso.

I danni al tessuto circostante dovrebbero essere minimi ma, in realtà, l'impatto sulle strutture critiche adiacenti non può essere escluso.<sup>6</sup> Le casistiche presenti in letteratura segnalano una efficacia a breve termine adeguata e un tasso di complicanze di circa il 7%, ma sono perlopiù di lieve entità come piccole ustioni cutanee e dolore post-procedura, raramente segnalate perforazioni intestinali.<sup>7-9</sup>

Un recente studio randomizzato placebo-controllo ha evidenziato come nelle donne che si sottopongono a questo trattamento possa esserci una quota di effetto placebo a spiegare il miglioramento della sintomatologia.<sup>10</sup>

I risultati in termini di gravidanze di alcune casistiche sono limitati, ma incoraggianti.<sup>11</sup>

Le limitazioni principali all'uso di questa tecnica sono sia la scelta di pazienti selezionate che possono eseguirla, sedute con tempi piuttosto lunghi, possibilità di trattare solo un singolo fibromioma per seduta e i costi che ancora sono molto alti.<sup>12</sup>

Altri sistemi di ablazione termica dei fibromiomi sono il laser, la crioterapia e l'ablazione a radiofrequenza.

L'ablazione laser dei fibromiomi è utilizzata con metodiche endoscopiche o per via percutanea sotto guida RM. Viene usato un laser a bassa potenza (lunghezza d'onda 1,064 nm) che penetra profondamente nel tessuto inducendo una laser-fotocoagulazione delle cellule del fibromioma. Si può arrivare ad una riduzione consistente del fibroma (50-70%), ma mancano ancora evidenze forti in letteratura.<sup>13-15</sup>

La crioterapia sfrutta l'argon in gas per creare un rapido congelamento e scongelamento del mioma. Può essere eseguita mediante endoscopia o dal 2000 con guida RM.<sup>16-17</sup>

L'ablazione a radiofrequenza ha un raggio di azione più ampio della crioterapia (circa 6 cm) in circa 30 minuti di seduta, ma non è compatibile con la risonanza magnetica, viene eseguita con doppia guida laparoscopica e TC/eco-guidata. La riduzione del volume dei fibromiomi è associata a un miglioramento della sintomatologia.<sup>18-20</sup>

### **5.3 Chiusura delle arterie uterine**

L'occlusione delle arterie uterine si effettua per via laparoscopica, laparotomica o vaginale con un dispositivo di bloccaggio che rimane in vigore per 6 ore determinando ischemia del mioma

interferendo con l'afflusso di sangue verso l'utero.<sup>21</sup> Tuttavia questa tecnica non è raccomandata per le donne che desiderano concepire nel futuro.

<b>Raccomandazione</b>	<b>Livello delle evidenze</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
La UAE è efficace nel controllo del sintomo ma vi è un alto rischio di reintervento è un tasso minore di gravidanze rispetto alla miomectomia	<b>II</b>	<b>B</b>
I risultati sulle tecniche termoablative sono incoraggianti, ma mancano dati sui risultati a lungo termine	<b>III</b>	<b>C</b>

- Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD00507.
- Kaump GR, Spies JB. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:459–467.
- Mara M, Kubinova K. Embolization of uterine fibroids from the point of view of the gynecologist: pros and cons. *Int J Womens Health* 2014;6:623–9.
- Zupi E, Centini G, Sabbioni L, Lazzeri L, Argay IM, Petraglia F. Nonsurgical alternatives for uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;S1521– 6934:00227–00228.
- Martin J, Bhanot K, Athreya S. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:395–402.
- Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:151–161.
- Gorny KR, Woodrum DA, Brown DL, Henrichsen TL, Weaver AL, Amrami KK, Hangiandreou NJ, Edmonson HA, Bouwsma EV, Stewart EA, Gostout BS, Ehman DA, Hesley GK. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2011 Jun;22(6):857-64.
- Bouwsma EV, Hesley GK, Woodrum DA, Weaver AL, Leppert PC, Peterson LG, et al. Comparing focused ultrasound and uterine artery embolization for uterine fibroids-rationale and design of the Fibroid Interventions: Reducing Symptoms Today and Tomorrow (FIRSTT) trial. *Fertil Steril* 2011;96:704–10.
- Bouwsma EV, Gorny KR, Hesley GK, Jensen JR, Peterson LG, Stewart EA. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for leiomyoma-associated infertility. *Fertil Steril* 2011;96:e9–e12.
- Jacoby VL, Kohi MP, Poder L, Jacoby A, Lager J, Schembri M, Rieke V, Grady D, Vittinghoff E, Coakley FV. PROMISE trial: a pilot, randomized, placebo-controlled trial of magnetic resonance guided focused ultrasound for uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2016 Mar;105(3):773-80.

11. Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014 Jun;26(3):151-61.
12. Zupi E, Centini G, Sabbioni L, Lazzeri L, Argay IM, Petraglia F. Nonsurgical alternatives for uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;S1521– 6934:00227–00228.
13. Law P, Gedroyc WM, Regan L. Magnetic-resonance-guided percutaneous laser ablation of uterine fibroids. *Lancet*. 1999;354(9195):2049–2050.
14. Law P, Regan L. Interstitial thermo-ablation under MRI guidance for the treatment of fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2000;12(4):277–282.
15. Donnez J, Squifflet J, Polet R, Nisolle M. Laparoscopic myolysis. *Hum Reprod Update*. 2000;6(6):609–613.
16. Sakuhara Y, Shimizu T, Kodama Y, et al. Magnetic resonance-guided percutaneous cryoablation of uterine fibroids: clinical experiences. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006;29(4):552–558.
17. Cowan BD. Myomectomy and MRI-directed cryotherapy. *Semin Reprod Med*. 2004;22(2):143–148.
18. Milic A, Asch MR, Hawrylyshyn PA, et al. Laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006;29(4):694–698.
19. Kim HS, Tsai J, Jacobs MA, Kamel IR. Percutaneous image-guided radiofrequency thermal ablation for large symptomatic uterine leiomyomata after uterine artery embolization: a feasibility and safety study. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(1 Pt 1):41–48.
20. Recaldini C, Carrafiello G, Laganà D, et al. Percutaneous sonographically guided radiofrequency ablation of medium-sized fibroids: feasibility study. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(6):1303–1306.
21. Hald K, Langebrekke A, Klow NE, Noreng HJ, Berge AB, Istre O. Laparoscopic occlusion of uterine vessels for the treatment of symptomatic fibroids: Initial experience and comparison to uterine artery embolization. *YMOB* 2004;190:37–43.