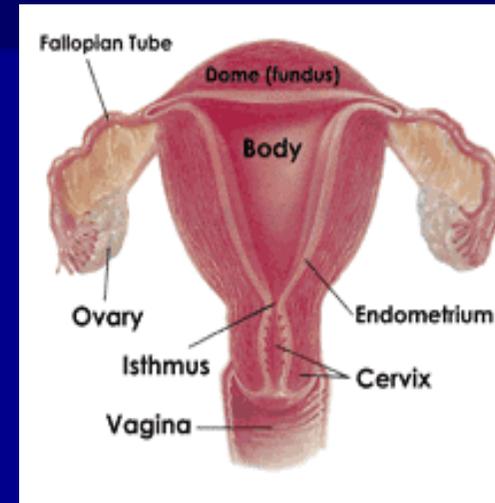


# LESIONI BENIGNE DELL'UTERO



## Fibromatosi uterina - Fibromi

Prof. Stefano Venturoli

# FIBROMATOSI UTERINA

**FIBROMA:** tumore benigno dell'utero, è tumore pelvico solido più frequente  
**Incidenza:** 4-25% della popolazione femminile, ma probabile sottostima.  
Tipico dell'età feconda → picco di frequenza attorno ai 35-50 aa

## EZIOPATOGENESI

- Ogni fibroma prende origine da un singolo clone/nucleo somatico di cellule muscolari lisce del miometrio (immature? mesenchimali totipotenti?)
- Meccanismo patologico di natura ORMONALE (squilibrio o eccesso di secrezione ormonale ovarica).
  - E' tumore estrogeno-dipendente e risente dell'azione del Progesterone, anche se povero di recettori per Estrogeni e Progesterone:
  - L'Estradiolo mantiene in vita i recettori per il Progesterone
  - Il Progesterone stimola la crescita grazie alla presenza di recettori

Altri fattori autocrini e paracrini

Fattori di Crescita  
Chemochine  
Citochine

- Probabile predisposizione genetica coinvolta nella trasformazione iniziale
  - Delezioni del Cromosoma 3, 7, 13
- Fattori Epigenetici (non codificati nella sequenza DNA)
  - DNA Methylation
  - Histone Modification
  - Micro RNA

# Clinica del fibroma

- singolo ma spesso multipli
- crescita lenta ma progressiva
- raro prima dei 20 anni, picco di incidenza nella 5<sup>a</sup> decade
- cresce in gravidanza
- involge in menopausa

# Evoluzione del Fibroma

- La mestruazione
- L'ovulazione
- Il parto

Rappresentano fisiologici stimoli che inducono uno stato reattivo infiammatorio dell'utero e delle fibre muscolari: lo stato infiammatorio attiva le cellule miometriali, che se predisposte, si trasformano.

Sono coinvolte:

Cellule muscolari

Fibroblasti

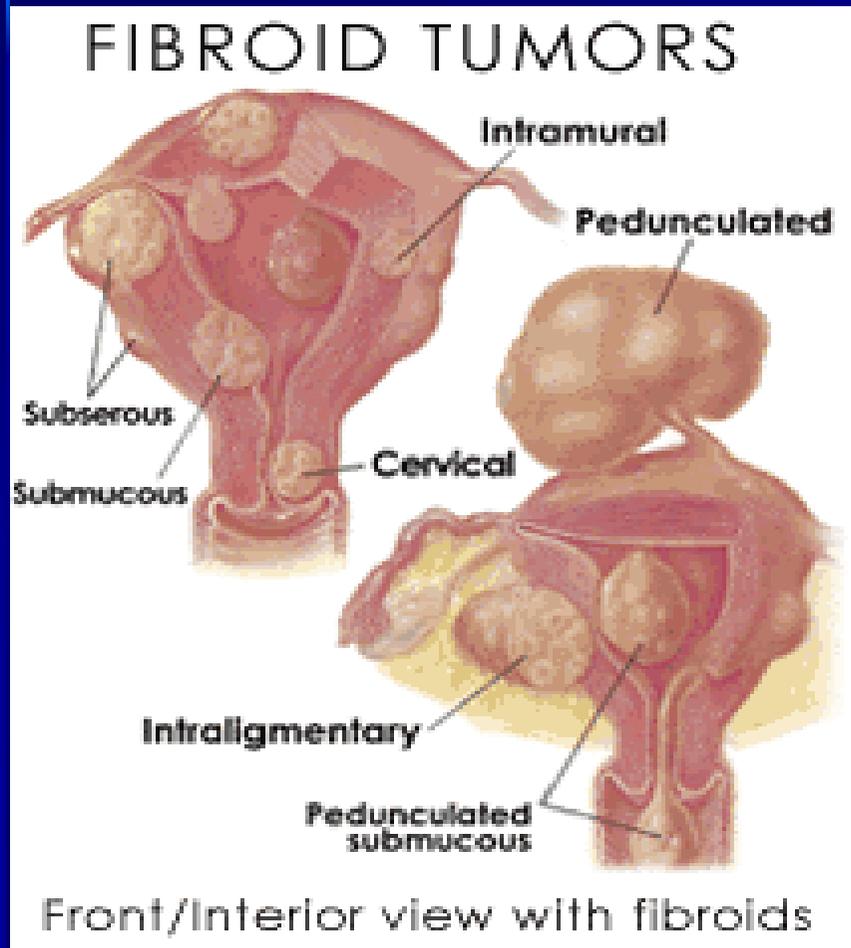
Cellule staminali

Cellule vascolari

- ▶ **Localizzazione:** - 95% nel corpo uterino →
- 3,5% collo
- 1,5% istmo

Utero macroscopicamente alterato nella forma e nel volume dalla presenza di uno o più noduli di dimensioni variabili tra pochi mm e 15 cm di diametro

▶ **Sede di sviluppo**



Fibromi - **SOTTOSIEROSI** { sessili  
peduncolati

- **INTRAMURALI** o interstiziali  
si sviluppano nello spessore della  
muscolatura

- **SOTTOMUCOSI** { sessili  
peduncolati

sporgono in cavità uterina  
sollevando la mucosa e talvolta  
ulcerandola

- **INFRALEGAMENTARI**  
originano frequentente dall'istmo e  
si sviluppano tra le due lamine del  
leg.largo

# ANATOMIA PATOLOGICA

## ■ MACROSCOPICAMENTE

- utero ingrossato e irregolare;
- consistenza da gommosa a dura e compatto
- circondato da uno strato di connettivo lamellare, perciò facilmente enucleabile dal miometrio
- superficie con aspetto fascicolare o a vortice
- colorito da biancastro al rosso, a seconda del rapporto tra la componente **fibrosa/muscolare**

## ■ MICROSCOPICAMENTE

- costituiti da fasci di fibrocellule muscolari lisce fusate, disposte a vortice e variabilmente intrecciate con fibrocellule connettivali

**Leiomioma** = componente **muscolare** prevalente

**Fibroma** = componente **connettivale** prevalente

## ■ MODIFICAZIONI STRUTTURALI

- **DEGENERAZIONE IALINA**: il tessuto connettivo viene sostituito da materiale ialino acellulato, che comprime le cellule muscolari e le distrugge
- **DEGENERAZIONE CISTICA**: nello spessore del mioma si formano cavità ripiene di liquido sieroso, mucinoso o ematico
- **DEGENERAZIONE GRASSA**: le miocellule vengono sostituite da piccole goccioline di grasso, conferenti alla superficie di taglio un colore giallo pallido
- **DEGENERAZIONE CALCIFICA**: depositi di Calcio frequenti per i fibromi sottosierosi ed in età avanzata
- **DEGENERAZIONE ROSSA (o NECROBIOSI ASETTICA)**: frequente nei grossi tumori intramurali e in gravidanza. Aspetto riccamente vascolarizzato, con stravasi emorragici, per modificazioni acute dell'apporto ematico → emorragia nello stroma del tumore

# Degenerazione maligna

- **N.B.:** Talora il fibroma può presentare **aspetti atipici, con problemi di diagnosi differenziale con la degenerazione sarcomatosa**
  - ↓
- numero di mitosi HPF
- atipia citonucleare
- **DEGENERAZIONE MALIGNA**
  - - Basso rischio di degenerazione in leiomiosarcoma (0,2-0,7%)
  - - Inizia dal centro del fibroma→→ aumento rapido di volume fino a diventare fisso e dolente
- **ATTENZIONE AGLI AUMENTI RAPIDI DI VOLUME DEI FIBROMI IN MENOPAUSA**

# SINTOMATOLOGIA

Il fibroleiomioma è sintomatico solo nel 20-50% dei casi

Per lo più riscontro occasionale nel corso di una visita ginecologica di controllo

I sintomi si correlano a: - numero

- dimensioni dei fibromi

- sede

**SINTOMATOLOGIA EMORRAGICA:** nel 50% delle pazienti

- **Incremento della perdita ematica mestruale con ipermenorrea/menorragia/menometrorragia**
- Si esaurisce di solito con la menopausa; le emorragie hanno spesso andamento recidivante fino all'anemizzazione
- **Perdite ematiche intermestruali (3%) con spotting o metrorragia**

## ■ DOLORE PELVICO

Pur essendo riferito dal 40% circa delle pazienti, il più delle volte non è imputabile al fibroma ma a patologie associate (PID, endometriosi, diverticoli).

Quando causato dal fibroma è correlabile alle sue **COMPLICANZE:**

- **Infezione:** contaminazione per via ematica, linfatica o diffusione attraverso l'endometrio

- **Necrosi**

- **Torsione acuta:** noduli sottosierosi peduncolati o sottomucosi → dolore pelvico acuto+ reaz. peritoneale, nausea, vomito, stato occlusivo o subocclusivo

- **Espulsione di un nodulo sottomucoso**

Nel 24% dei casi è presente **Dismenorrea**, che può essere causata da:

- alterazioni della contrattilità miometriale (più freq)

- endometriosi associata (13%)

- stenosi del collo

## ■ SINTOMI DA COMPRESSIONE

- **Vie urinarie:** pollachiuria o più raramente ritenzione urinaria
- **Apparato digerente:** stipsi, subocclusione

nota bene

- RIDUZIONE DELLA FERTILITA' ostruzione canale cervicale o osti tubarici

AUMENTO DELL'ABORTIVITA' associazione con situazione di alterazioni vascolari o stromali (annidamento)

## ■ ALTRI

- **Policitemia:** produzione EPO dal fibroma
- **Ascite**
- **Aumento volume addome**

# MIOMI E INFERTILITA'

- I fibromi non sono ancora classificati come possibile causa di infertilità'

*(ASRM., 1988)*

- Il ruolo dei fibromi uterini come possibile causa di infertilità e/o abortività e' tuttora oggetto di dibattito.

*(Vollenhover et al., 1990)*

# **MIOMI E INFERTILITA'**

- **INCIDENZA NELLE DONNE IN ETA' FERTILE E' DEL 20%-50% (Verkauf et al, 1992)**
- **INCIDENZA IN DONNE INFERTILI E' DEL 27% (Bulletti et al, 1999)**
- **INCIDENZA IN DONNE INFERTILI SENZA ALTRE CAUSE DI INFERTILITA' E' 1-2,4 % (Robert et al, 1974; Buttram et al, 1981; Verkauf et al, 1992)**

# MIOMI E INFERTILITA'

- Il 43% delle pazienti con fibroma hanno una anamnesi di infertilità da almeno 2 anni.

*(Hassan et al., 1990)*

- I fibromi comportano minore fertilità e un minore pregnancy rate.

*(Parazzini et al., 1988,1998)*

*(Parazzini et al., 1988,1998)*

- I fibromi comportano un pregnancy rate più basso rispetto agli uteri sani dopo FIVET.

*(Stowal et al 1998)*

# **MIOMI E INFERTILITA'**

**Possibile relazione tra fibromi e infertilita'**

- **Localizzazione**
- **Dimensione**
- **Numero**

# LOCALIZZAZIONE

- Miomi **intramurali** adiacenti alla porzione intrauterina della tuba possono causare una occlusione cornuale.
- Miomi **posteriori** (di grandi dimensioni) possono alterare il normale rapporto tra tuba ed ovaio.
- Miomi **sottomucosi** possono comportare una distorsione della cavità uterina.

# DIMENSIONE e NUMERO DEI FIBROMI

Le dimensione e il numero dei fibroleiomiomi sono oggi considerati fattori prognostici rilevanti per la fertilità e abortivita`.

- Viene considerato un cut-off di 5 cm come indicazione alla miomectomia in pazienti con precedenti anamnestici di infertilità inspiegata e un cut-off di 7 cm nel caso di aborto.

*(Rosenfeld et al., 1986; Dubuisson et al., 1996)*

- Suddick ha riportato un tasso di gravidanza significamente più basso in donne con più di 5 fibromi (15% vs 65%).

*(Suddik et al., 1996)*

# **MIOMI E INFERTILITA'**

## **ALTERAZIONI VASCOLARI e/o INFIAMMATORIE**

- **La secrezione di fattori vasoattivi (fattori di crescita e/o fattori angiogenetici) sarebbero responsabili dei disturbi dell'impianto e/o di un aborto precoce**

*(Deligdish et al., 1970)*

- **Le modificazioni vascolari consistono in una ectasia dei plessi venosi sottomucosi ed in una riduzione del flusso nella componente miometriale circostante il mioma.**

*(Forssman et al., 1976)*

- **El-Badawy ha riscontrato in 11 donne sottoposte a miomectomia, una riduzione dello spessore endometriale medio nella fase follicolare precoce ed un cambiamento di ecogenicità endometriale (da iperecogeno a normale)**

*(El-Badawy et al., 1997)*

# MIOMI E INFERTILITA'

## CONTRATTILITA' UTERINA

- **Modificazione della progressione degli spermatozoi, del trasporto dell'ovocita e del suo annidamento.**

*(Vollenhover et al., 1990; Buttram and Reiter, 1981)*

- **Aumento post-operatorio della contrattilità uterina spontanea e dopo stimolazione farmacologica (ossitocina) con possibile effetto terapeutico della miomectomia sulla fertilità e su episodi menometrorragici.**

*(Szmatowicz et al., 1997)*

- **Alterazione ultrastrutturale dei miociti del fibroma a livello del metabolismo del calcio con conseguente interruzione della normale contrattilità ritmica dell'utero con possibile compromissione del trasporto dello spermatozoo e dell'impianto dello zigote.**

*(Richards et al., 1998)*

# **MIOMI E INFERTILITA'**

**Uno studio prospettico è stato visto che :**

- Esiste una differenza statisticamente significativa nella pregnancy rate delle pazienti con miomi rispetto a quelle senza miomi che non avevano altre cause accertate di infertilità (11 vs 25%)**
- Esiste una differenza statisticamente significativa della pregnancy rate delle pazienti sottoposte a miomectomia rispetto a quelle non trattate (42 vs 11%) (Bulletti et al, 1999)**

# MIOMI E INFERTILITA'

TASSO DI GRAVIDANZA IN PAZIENTI AFFETTE DA  
INFERTILTÀ INSPIEGATA SOTTOPOSTE A  
MIOMECTOMIA **LAPAROTOMICA/LAPAROSCOPICA**

**Rosenfield 1986** 65 %

**Vercellini 1998** 61 %

**Dubuisson 1996** 44 %

**Darai 1997** 48 %

**Ribeirio 1999** 65 %

**Rossetti 2001** 70 %

# MIOMI E INFERTILITA'

## MIOMECTOMIA



TRATTAMENTO  
DELL'INFERTILITA'

QUALI TIPI DI  
FIBROMA



# DIAGNOSI

- Sospetto ANAMNESTICO. Conferma con

## ESAME OBIETTIVO:

palpazione addominale  
esplorazione vaginale bimanuale  
esplorazione rettale

## DIAGNOSTICA STRUMENTALE

- ▶ ECOGRAFIA: determina volume e sede dei miomi  
accrescimento nel tempo  
migrazione (gravidanza)

Accuratezza diagnostica 95%; utile per d.d.

- ▶ ISTEROSCOPIA: valutazione diretta ed esclusione di patologia endometriale associata

- ▶ ISTEROSALPINGOGRAFIA: identifica fibromi sottomucosi/infraleg  
distorsioni di cavità occlusioni tubariche

# TERAPIA

## INDICAZIONE AL TRATTAMENTO:

- **sintomatologia** sicuramente attribuibile al mioma dopo esclusione di ogni altra causa
  
- **fibroma asintomatico:**
  - dimensioni uguali o superiori a quelle di un utero alla 12<sup>a</sup> settimana di gravidanza
  - in rapido accrescimento
  - identificato come possibile causa di infertilità

# Trattamento

- Terapia medica
- Terapia chirurgica

# Terapia medica

## ■ Obiettivi

- Limitazione dei sintomi
- Rallentamento della crescita, regressione del fibroma  
prevenzione della crescita di nuovi fibromi

## Farmaci

**GnRH Analoghi:** inibiscono l'ipofisi e la steroidogenesi

**GnRH Antagonisti:** inibiscono l'ipofisi e la steroidogenesi

**SERMs:** Modulatori Selettivi del Recettore degli Estrogeni

**SPRMs:** Modulatori Selettivi del Recettore degli Estrogeni

**INIBITORI AROMATASI:** inibiscono la steroidogenesi estrogeni

**PROGESTINICI:** inibiscono steroidogenesi ed endometrio

# TRATTAMENTO

2. Terapia **CHIRURGICA**: è la forma di terapia più utilizzata

- **ISTERECTOMIA TOTALE**: se fibroma sintomatico  
per via addominale (laparoscopica/laparotomica)  
per via vaginale



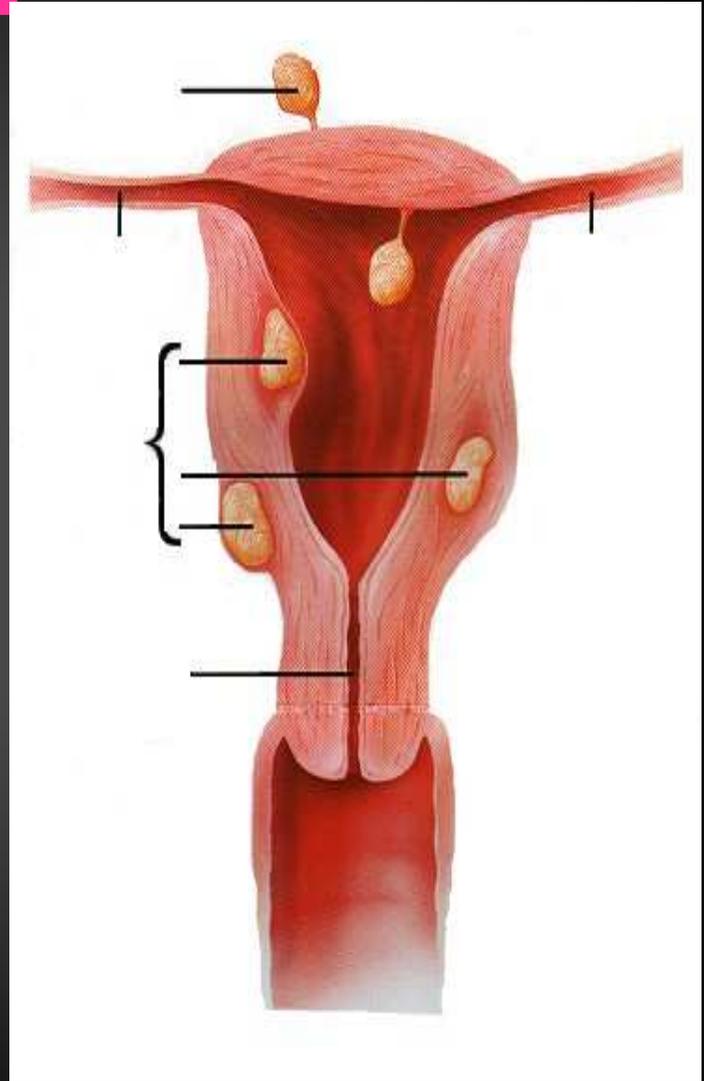
condizioni donna (età, parità,  
desiderio di prole)  
volume utero  
pregressi interventi

- **MIOMECTOMIA**: intervento conservativo, asportazione noduli miomatosi

Indicato per donne infertili, o che vogliono conservare la fertilità  
per via laparotomica  
per via laparoscopica  
per via isteroscopica: per piccoli miomi sottomucosi

# MIOMECTOMIA

**Rimane il più  
comune  
approccio  
conservativo  
al trattamento  
chirurgico dei  
fibroleiomiomi**



# MIOMECTOMIA

**Atlee, 1845**

esegui la prima miomectomia addominale

**Neuwirth, 1978**

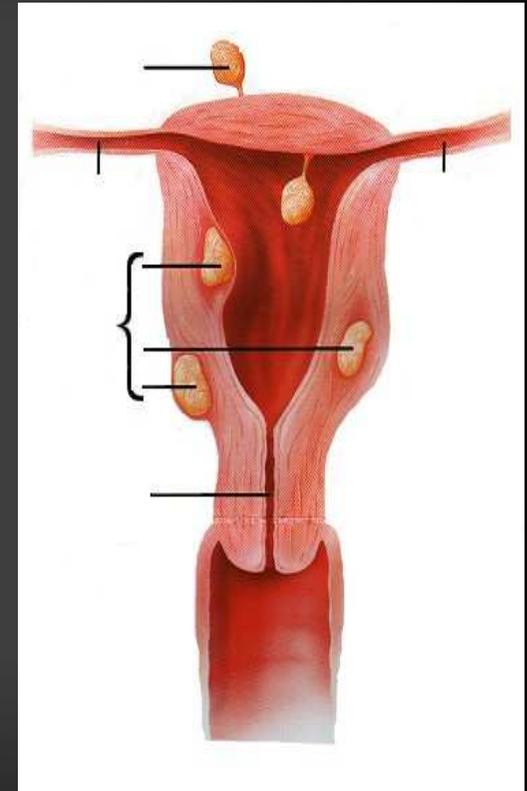
introdusse l'isteroscopia per il trattamento chirurgico dei miomi sottomucosi

**Semm, 1980**

descrisse per primo la miomectomia laparoscopica

**Dubuisson, 1991**

pubblicò la prima serie di dati sulla miomectomia laparoscopica come potenziale alternativa al classico approccio laparotomico



# **MIOMECTOMIA: APPROCCI CHIRURGICI**

- **ISTEROSCOPIA**
- **LAPAROSCOPIA**
- **LAPAROTOMIA**

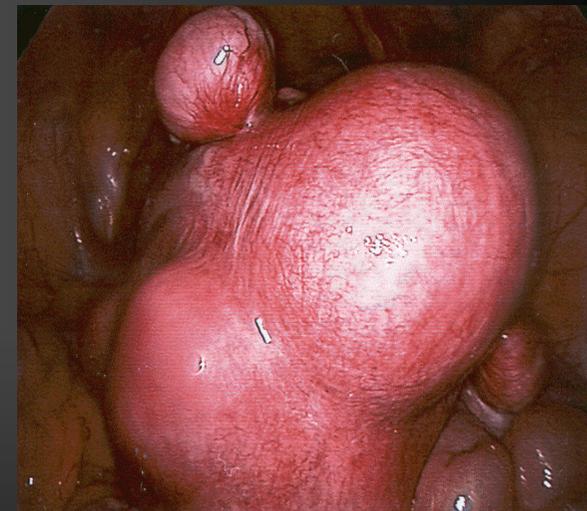
# MIOMECTOMIA: INDICAZIONI

- SINTOMI
- DIMENSIONI – NUMERO – SEDE DEI MIOMI
- VELOCITA' DI CRESCITA DEI MIOMI
- PREVISIONE DI GRAVIDANZA
- PREVISIONE DI IPERSTIMOLAZIONE OVARICA O IVF
- STERILITÀ / INFERTILITÀ

# MIOMI

I SINTOMI DERIVANTI DAI FIBROMIOMI DIPENDONO DA:

- **Dimensioni**
- **Numero**
- **Posizione:**
  - **sottosierosi**
  - **intramurali**
  - **sottomucosi: anche se non frequenti quando presenti sono facile causa di AUB**



# MIOMECTOMIA LAPAROSCOPICA:

QUANDO?

?

?

?

?

?



# LIMITI

➤ **N. dei miomi**



➤ **Accessibilità dei miomi**



➤ **Espansione intracavitaria**



➤ **Dimensioni dei miomi**

➤ **Esperienza del chirurgo**



Dubuisson et al. 1997

# LIMITI ALLA MIOMECTOMIA LAPAROSCOPICA

## *Dimensione e numero dei miomi*

Gomel (1995)

- NO: 4 o più fibromi > 5 cm
- NO: fibroma singolo > 10 cm

Darai (1997)

- NO: > 5 fibromi
- NO: fibroma singolo > 7 cm

Doubuisson (1997)

- NO: > 8 fibromi e/o > 4 fibromi > 3 cm
- NO: fibroma singolo > 10 cm

Tulandi (1999)

- NO: > 3 fibromi > 5 cm
- NO: fibroma singolo > 15 cm

Seneira (2000)

- NO: > 3 fibromi > 6 cm
- NO: fibroma singolo > 8 cm

Seracchioli (2000; 2002 )

- Evitare numerose incisioni della parete uterina
- NO: fibroma singolo > 15 cm

# LIMITI ALLA MIOMECTOMIA LAPAROSCOPICA

## *Localizzazione dei miomi*

Gomel (1995)

NO: fibromi che raggiungono la cavità

?: fibromi infraligamentari

SI: fibromi intramurali/sottosierosi

Darai (1997)

?: fibromi che raggiungono la cavità e fibromi infraligamentari

SI: fibromi intramurali/sottosierosi

Doubuisson (1997)

NO: fibromi che raggiungono la cavità

SI: fibromi intramurali/sottosierosi

Seracchioli (2000;2002)

SI: fibromi intramurali/sottosierosi  
fibromi che raggiungono la cavità  
fibromi infraligamentari

# MIOMECTOMIA LAPAROSCOPICA: INDICAZIONI



**PARERI**

**DISCORDI**

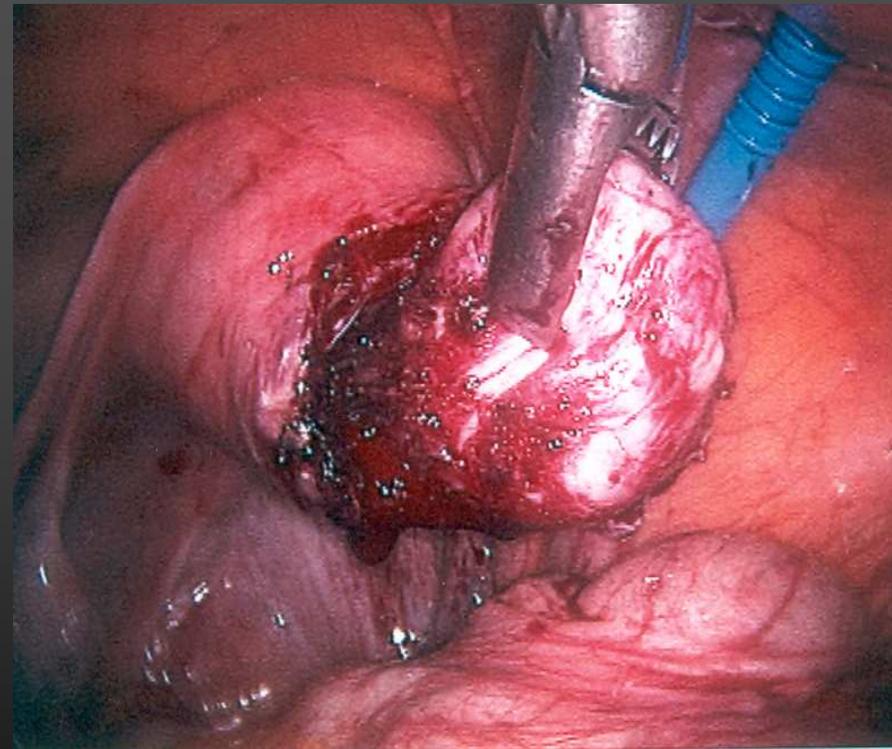


**.....NESSUN**

**ALGORITMO**

# Domande da porsi prima di scegliere

Da quanto tempo  
esegui la  
miomectomia  
laparoscopica e  
quante miomectomie  
hai eseguito?

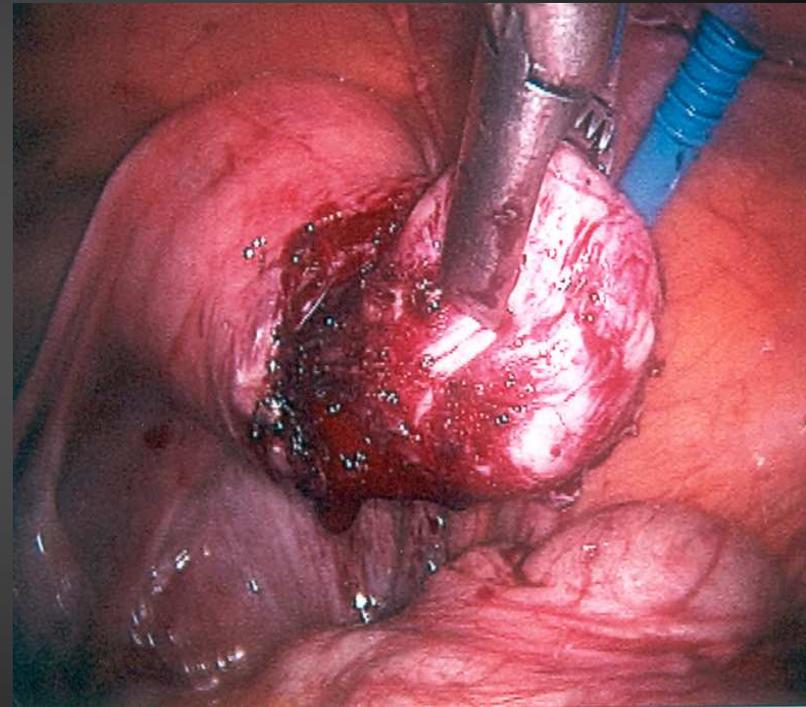


*Jordan M. Phillips*

# Domande da porsi prima di scegliere

Quale è stato l'andamento delle miomectomie:

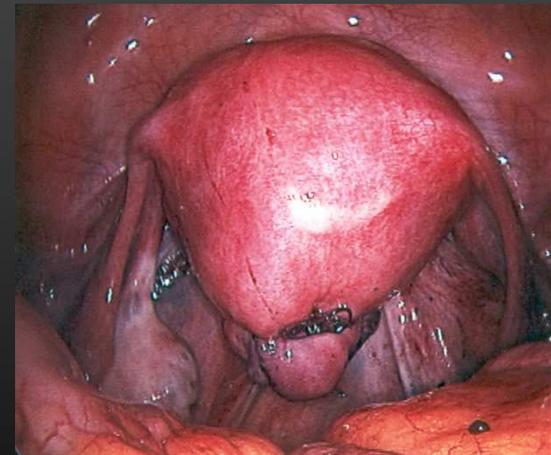
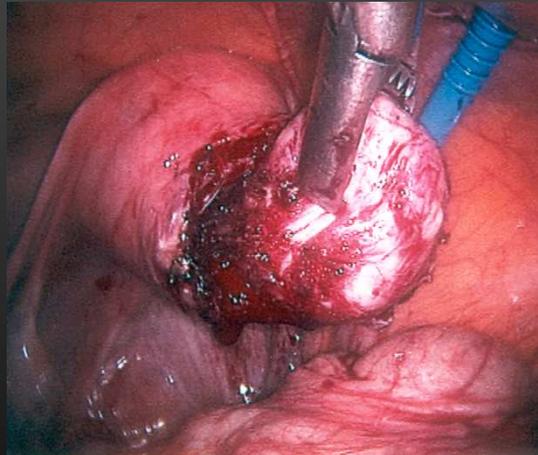
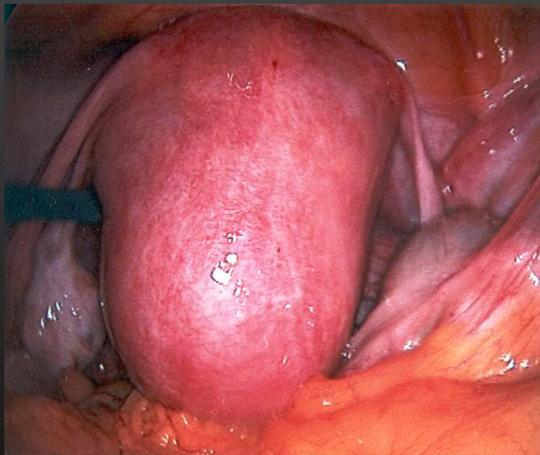
- quante volte hai convertito la laparoscopia a laparotomia?
- quante volte hai convertito la miomectomia ad isterectomia?



*Jordan M. Phillips*

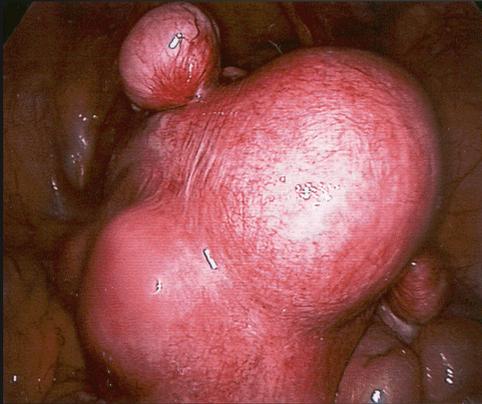
# Domande da porsi prima di scegliere

In quale percentuale di casi è stata necessaria una trasfusione di sangue?

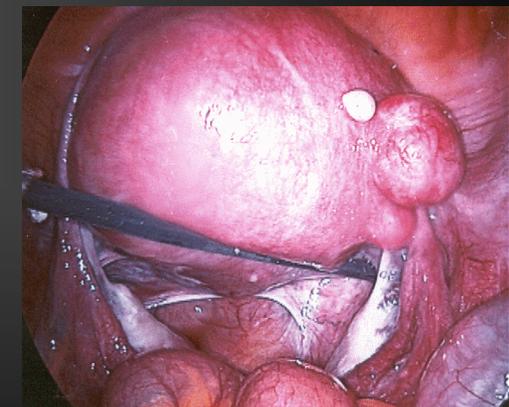


*Jordan M. Phillips*

# Domande da porsi prima di scegliere

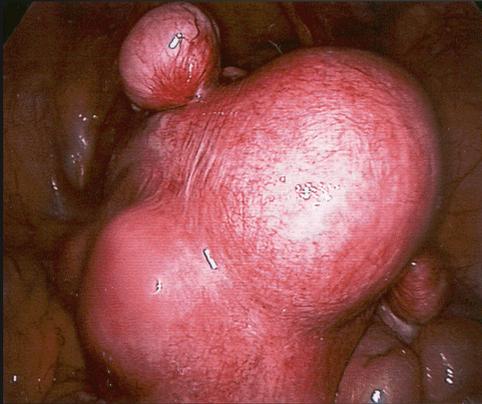


Quale è stata la  
degenza media  
postoperatoria?

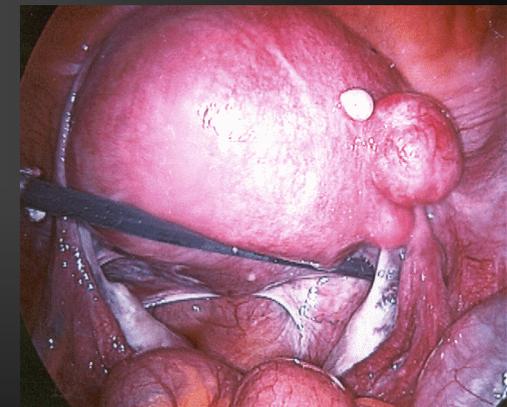


*Jordan M. Phillips*

# Domande da porsi prima di scegliere



Quante volte hai  
rioperato una recidiva  
di mioma?



*Jordan M. Phillips*

## MIOMECTOMIA LAPAROSCOPICA: VANTAGGI

- ↓ calo post-operatorio dei livelli di Hb
- ↓ incidenza di febbre post-operatoria
- ↓ tempi di degenza media



ERROR: undefined  
OFFENDING COMMAND: Fibromi

STACK:

(Microsoft PowerPoint - 5)  
/Title  
( )  
/Subject  
(D:20131012150733)  
/ModDate  
( )  
/Keywords  
(PDFCreator Version 0.8.0)  
/Creator  
(D:20131012150733)  
/CreationDate  
(stefano.venturoli)  
/Author  
-mark-