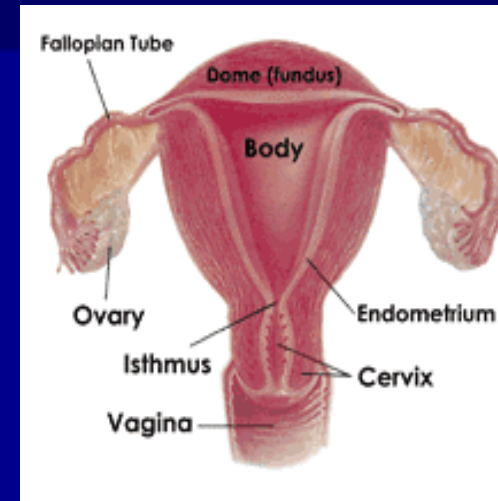


LESIONI BENIGNE DELL'UTERO



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^a 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

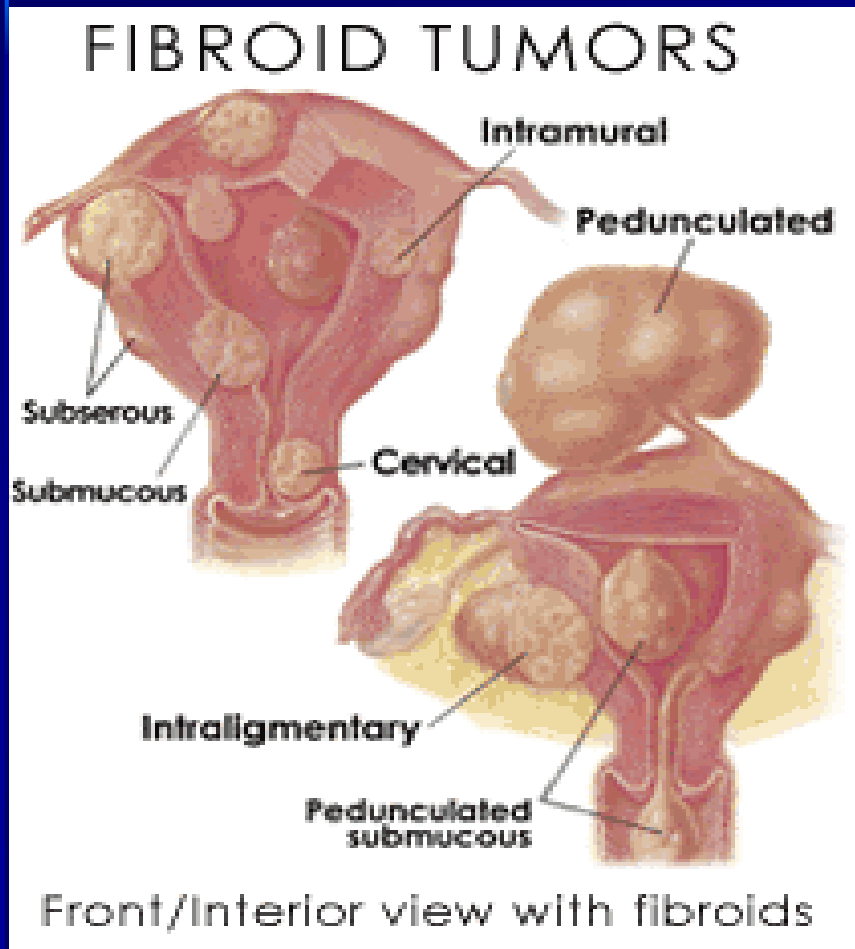
Cellule staminali

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 infertilità'

- **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 fibroleiomi sono oggi considerati fattori prognostici rilevanti per la fertilità e abortività`.

- 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^a 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



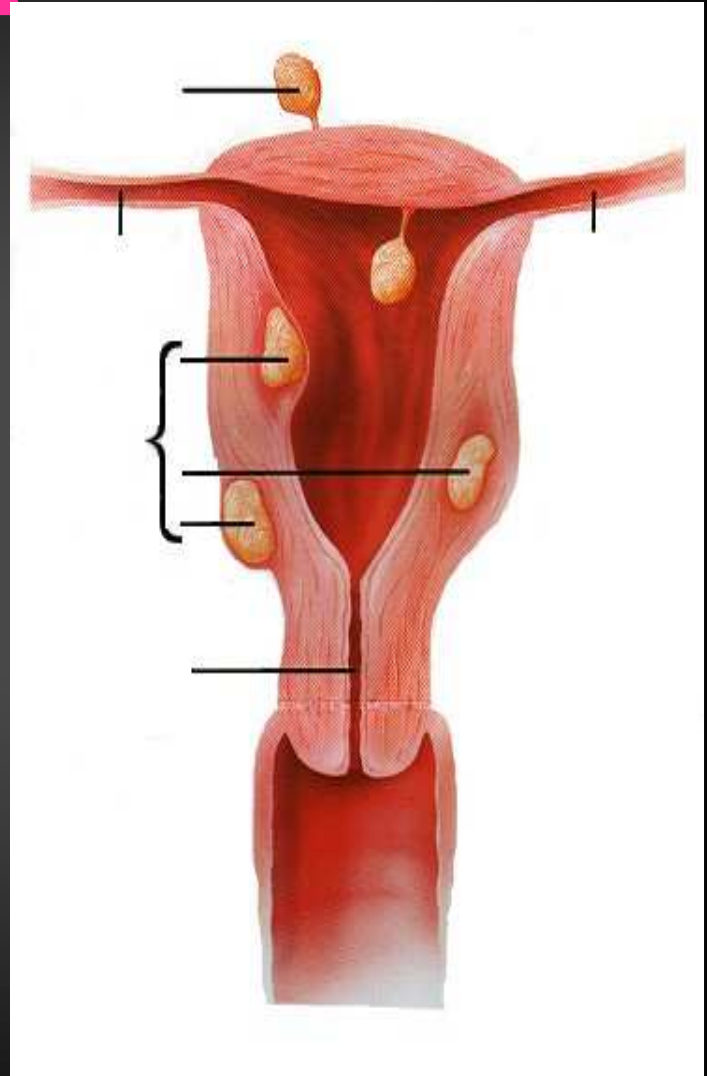
condizioni donna (età, parità,
desiderio di prole)
volume utero
pregressi interventi

- **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

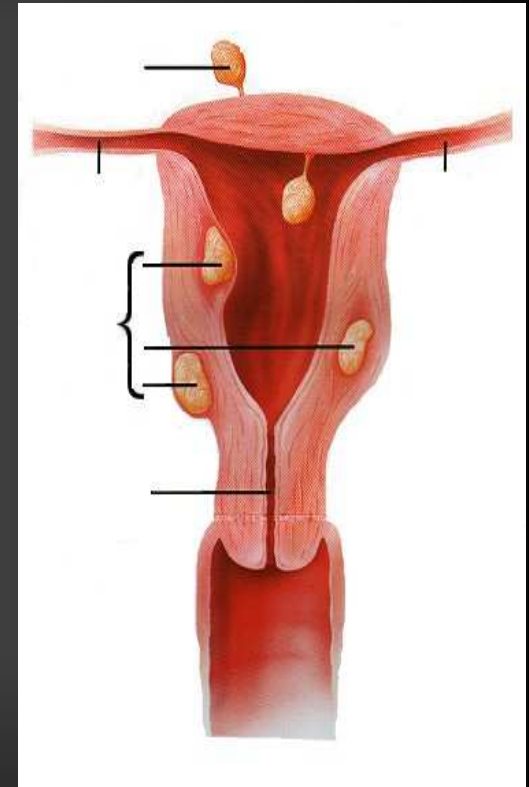
introdusse l'isteroscopia per il trattamento chirurgico dei miomi sottomucosi

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

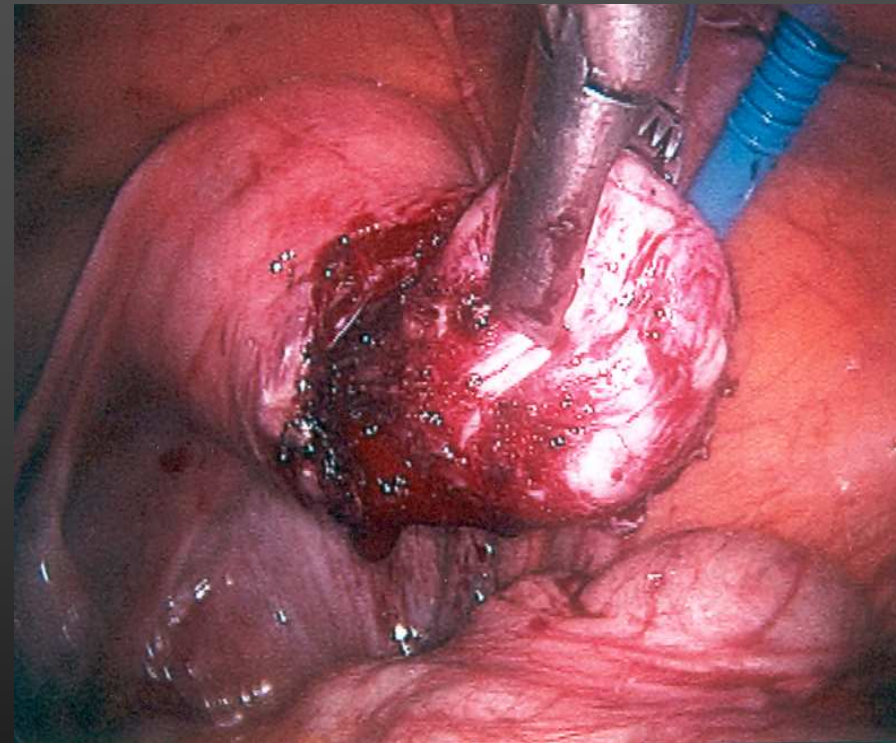


.....NESSUN

ALGORITMO

Domande da porsi prima di scegliere

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

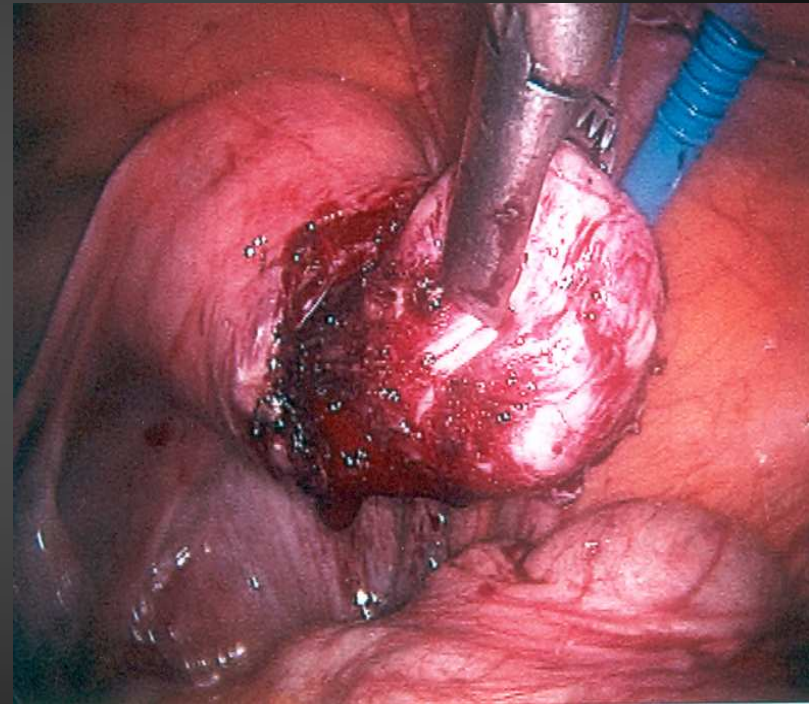


Jordan M. Phillips

Domande da porsi prima di scegliere

Quale è stato l'andamento delle miomectomie:

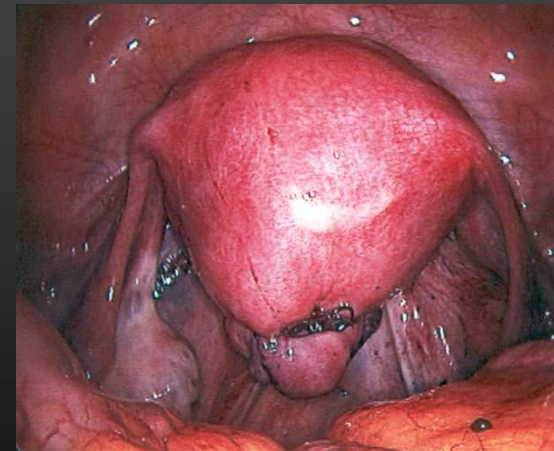
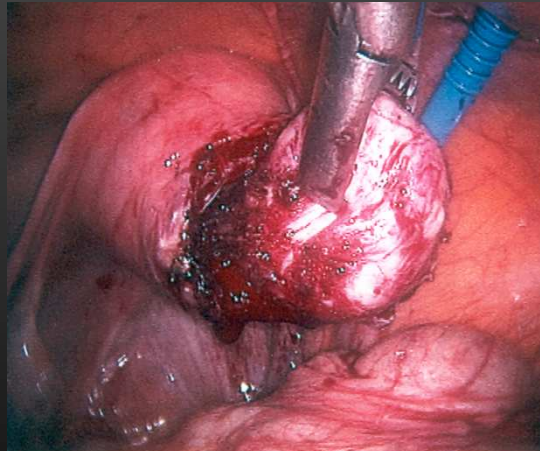
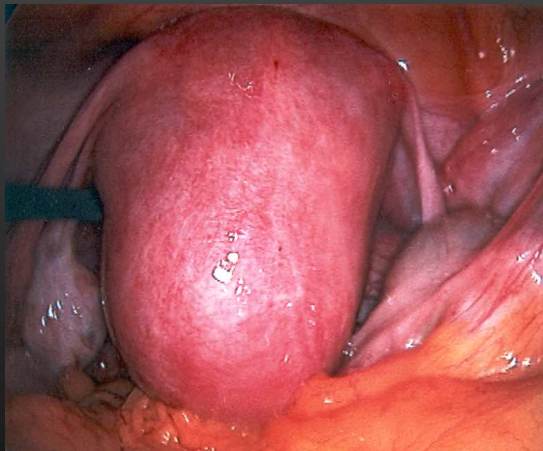
- quante volte hai convertito la laparoscopia a laparotomia?
- quante volte hai convertito la miomectomia ad isterectomia?



Jordan M. Phillips

Domande da porsi prima di scegliere

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

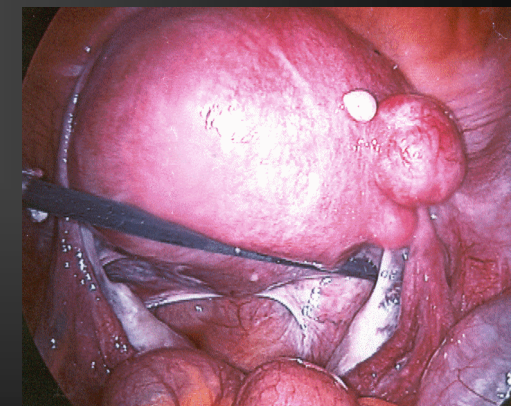
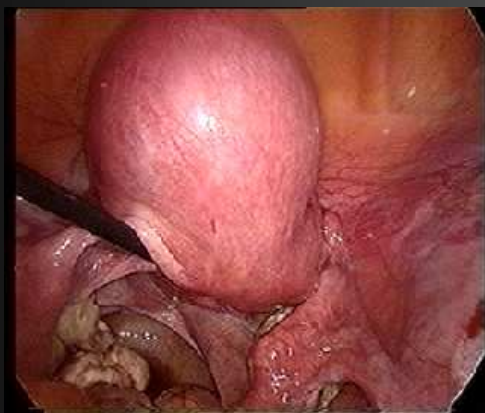


Jordan M. Phillips

Domande da porsi prima di scegliere

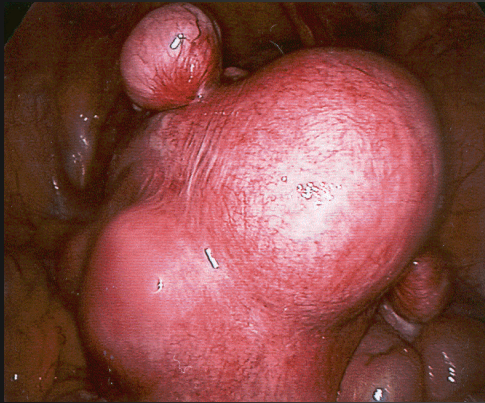


Quale è stata la
degenza media
postoperatoria?

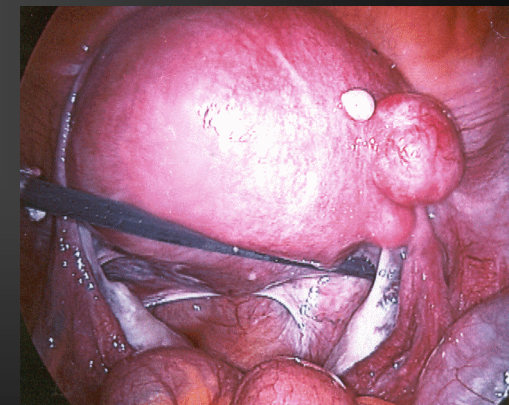
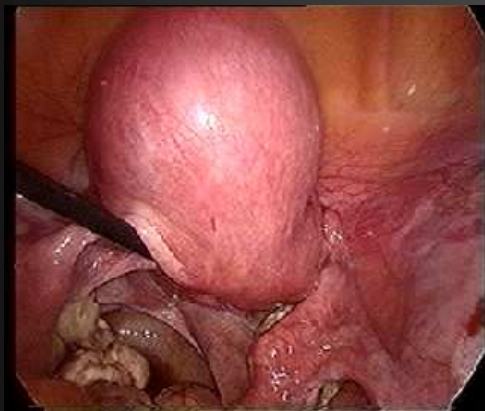


Jordan M. Phillips

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-