



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
A.C. 1328

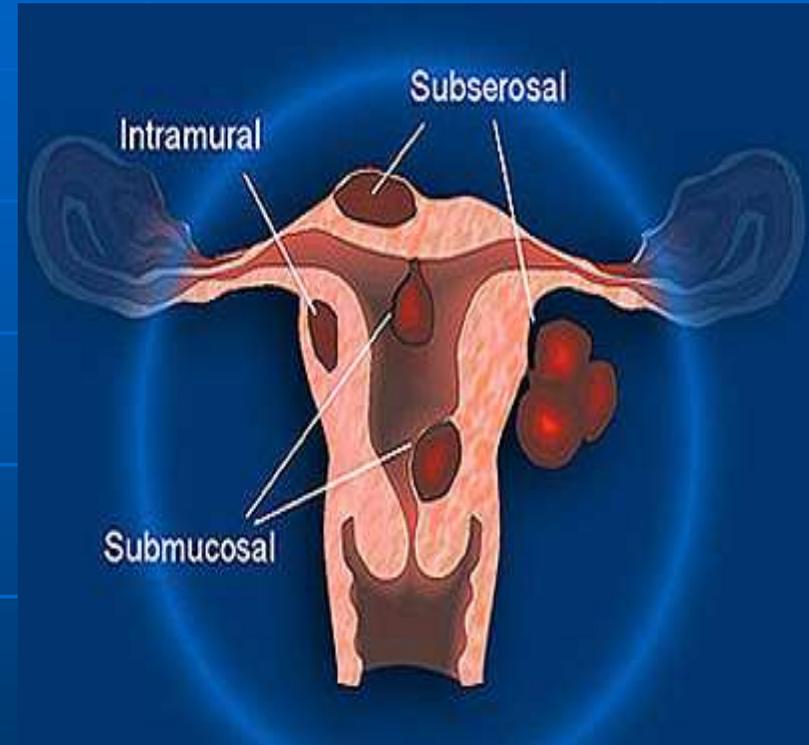
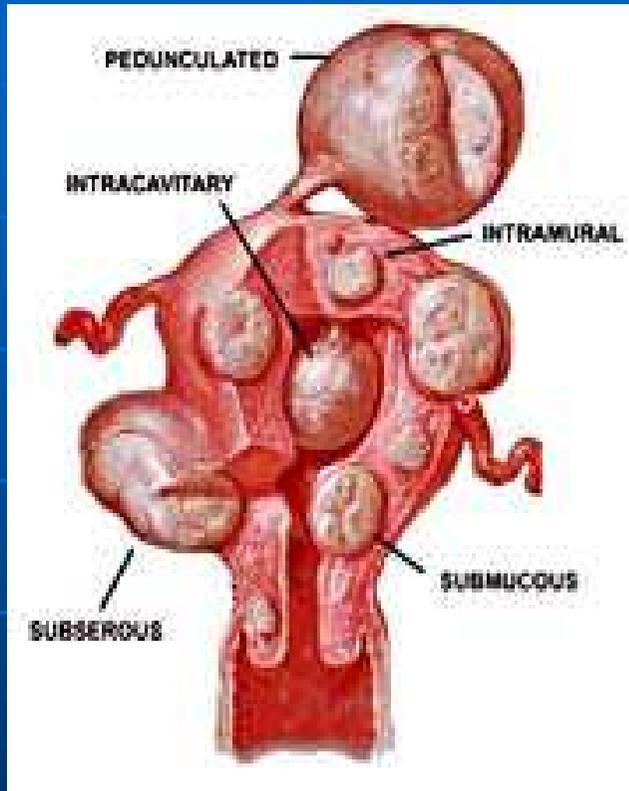
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE

# Laurea Triennale in Ostetricia

COORDINATORE: PROF P. GRECO

D.ssa Martinello

# FIBROMA UTERINO



# FIBROMA (LEIOMIOMA-MIOMA-FIBROMIOMA)

Forma piu comune di proliferazione patologica benigna del tratto riproduttivo femminile

(175mila isterectomie e 20mila miomectomie/anno, in U.S.A., per fibromatosi uterina)

Presente nel 25% di tutte le donne dopo i 35 aa.

Raro prima dei 20 aa.

Maggior incidenza fra 40 e 50 aa

Tendenza alla riduzione dopo la menopausa

# ETIOPATOGENESI

Caratterizzata da aspetti controversi  
Indicazioni suggestive derivano dai dati epidemiologici

## FATTORI RAZZIALI

Razza nera più colpita (RR 3-9 volte vs r.caucasica)

-Prevalenza di infezioni pelviche  
(Anomala proliferazione uterina per irritazione miometriale)

## FAMILIARITA'

(RR 2.2-3.4 in parenti di I° grado in famiglie con 2 o più membri affetti)

# PREDISPOSIZIONE GENETICA

## FATTORI GENETICI LOCALI

Analisi citogenetiche sulle cellule tumorali hanno evidenziato frequenti anomalie cromosomiche

TRASLOCAZIONI (12-14)

DELEZIONI (7q)

ABERRAZIONI (1,6,12)

Più coinvolto risulterebbe il cromosoma 12

# ISTOGENESI

## Verosimile iniziale unicellularità dei fibromiomi

Il pattern elettroforetico della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi è identico in cellule di uno stesso fibromioma, ma diverso in cellule di altri fibromiomi  
(Townsend DE et al, 1970)

Ogni distinto leiomioma nel contesto dell'utero rappresenta un clone  
(Mashal et al,1994)

## **ormonodipendenza**

### PROVE EPIDEMIOLOGICHE

- MASSIMA INCIDENZA DOPO I 40 ANNI
- AUMENTO IN GRAVIDANZA
- ASSOCIAZIONE CON CONDIZIONI DI IPERESTROGENISMO
- OBESITÀ R.R. 3 se peso  $\geq 70$  kg vs  $<50$  kg
- NULLIPARITÀ R.R. 2 in pz. infertili

- 
- ECCEZIONALITÀ PRIMA DEL MENARCA
  - REGRESSIONE DOPO LA MENOPAUSA
  - CONTRACCEZIONE ORMONALE (?)
  - FUMO meno E, menopausa più precoce
  - RIDUZIONE Gn - RH ANALOGHI - INDOTTA

# IPOTESI ESTROGENICA

## PROVE BIOLOGICHE

- DENSITÀ PIÙ ELEVATA DI E.R. NEI FIBROMIOMI
- DENSITÀ PIÙ ELEVATA DI E.R. PER SINGOLA CELLULA



AUMENTATA SENSIBILITÀ PERIFERICA  
AGLI ESTROGENI

- DIMINUITA ATTIVITÀ DELLA 17 -  $\beta$  - IDROSSISTEROIDEIDROGENASI



RIDOTTA CONVERSIONE ESTRADIOLIO - ESTRONE

- AMBIENTE PERITUMORALE IPERESTROGENICO
- FIBROMIOMI INDOTTI DA PROLUNGATA ESTROGENO-TERAPIA IN ANIMALI DA ESPERIMENTO
- IN CONDIZIONI DI IPOESTROGENISMO (trattamento con GnRH-analoghi):
  - RIDOTTO LEGAME EPIDERMAL GROWTH FACTOR (EGF) - RECETTORE
  - RIDOTTO LEGAME INSULINE GROWTH FACTOR I (IGF-I) - RECETTORE
- MAGGIOR ESPRESSIONE DI ALCUNE PROTEINE (P-34 e P-56) NEI

FIBROMIOMI IN FASE PROLIFERATIVA

(La sintesi di tali proteine sembrerebbe risentire delle variazioni estrogeniche cicliche: sono assenti nei fibromiomi di donne in peri- e post-menopausa)

## **MECCANISMI DI AZIONE ANTIESTROGENICA DEI PROGESTINICI**

- Riduzione della concentrazione dei recettori estrogenici
- Attivazione della 17-beta-idrossisteroide-deidrogenasi (che converte l'E2, estrogeno forte, in E1, estrogeno debole)
- Attivazione della estrogeno-sulfoniltransferasi (che solfata l'E1 in E1-solfato che viene liberato dalle cellule)
- Attivazione della 5-alfa riduttasi epatica (che interviene nel catabolismo degli androgeni)

## IPOTESI ESTROGENICA

### CONTROVERSIE

LA TERAPIA DEI FIBROMIOMI CON PROGESTINICI NON SEMPRE SI È RIVELATA SODDISFACENTE: ANCHE SE VI SONO SEGNALAZIONI DI UN'EFFICACIA DEI PROGESTINICI NEL PREVENIRE LA RICRESCITA DI FIBROMIOMI REGREDITI DOPO TRATTAMENTO CON Gn-RH ANALOGHI, UN PROGESTINICO AGGIUNTO ALLA TERAPIA CON QUEST'ULTIMI SEMBRA RIDURNE NOTEVOLMENTE L'EFFETTO

## IPTESI ESTROGENICA

### CONTROVERSIE

ALCUNI DATI EPIDEMIOLOGICI (*rarietà prima del menarca, massima incidenza in età riproduttiva, aumento del volume in gravidanza, regressione dopo la menopausa, minore incidenza nelle pluripare e probabilmente nelle utenti di contraccettivi ormonali*), PIÙ CHE ESSERE SUGGERITIVI DI UNA CORRELAZIONE ESTROGENI-FIBROMI, SONO, A RIGORE, ESPRESSIVI DI UN NESSO TRA PRODUZIONE CICLICA DI STEROIDI (QUINDI ANCHE DI PROGESTERONE) E INSORGENZA E/O SVILUPPO DEI FIBROMIOMI.

# ANATOMIA PATOLOGICA

## A. MACROSCOPICA

- Formazione solida ,rotondeggiante a carico della muscolatura liscia della parete uterina; unica o multipla
- Presenza di pseudocapsula biancastra, connettivale che lo separa dal circostante miometrio
- Consistenza duro-fibrosa (molle se prevale componente muscolare o necrosi colliquativa)
  - Colorito variabile dal bianco al bruno-rossiccio
  - Velocità di crescita variabile,progressiva
- Localizzazione al corpo nel 95 % dei casi, al collo nel 5%

*Intramurale*

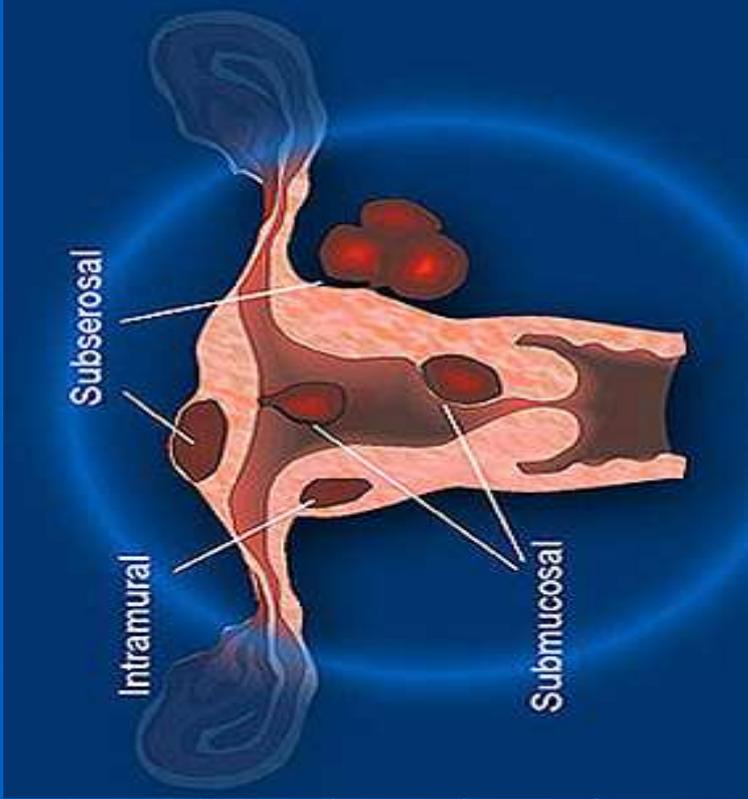
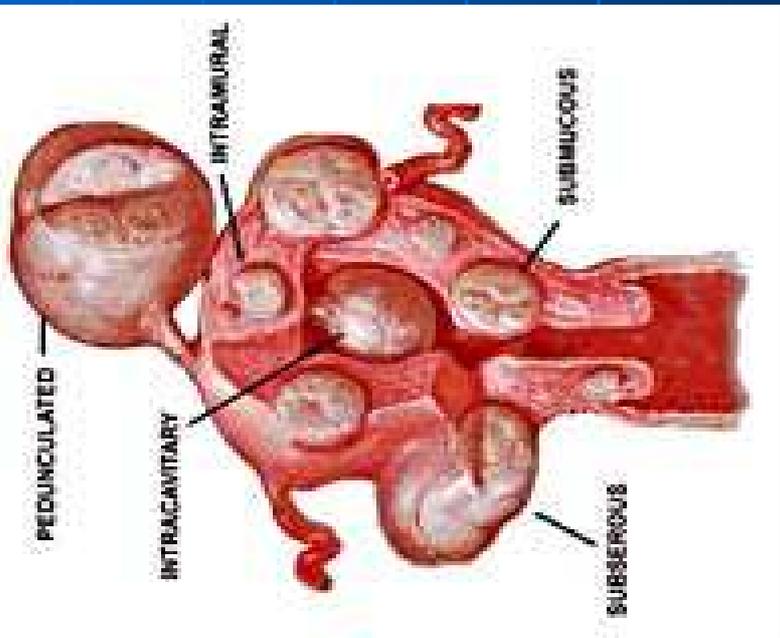
*Sottosieroso*

*Sottomucoso*

*Infraligamentoso*

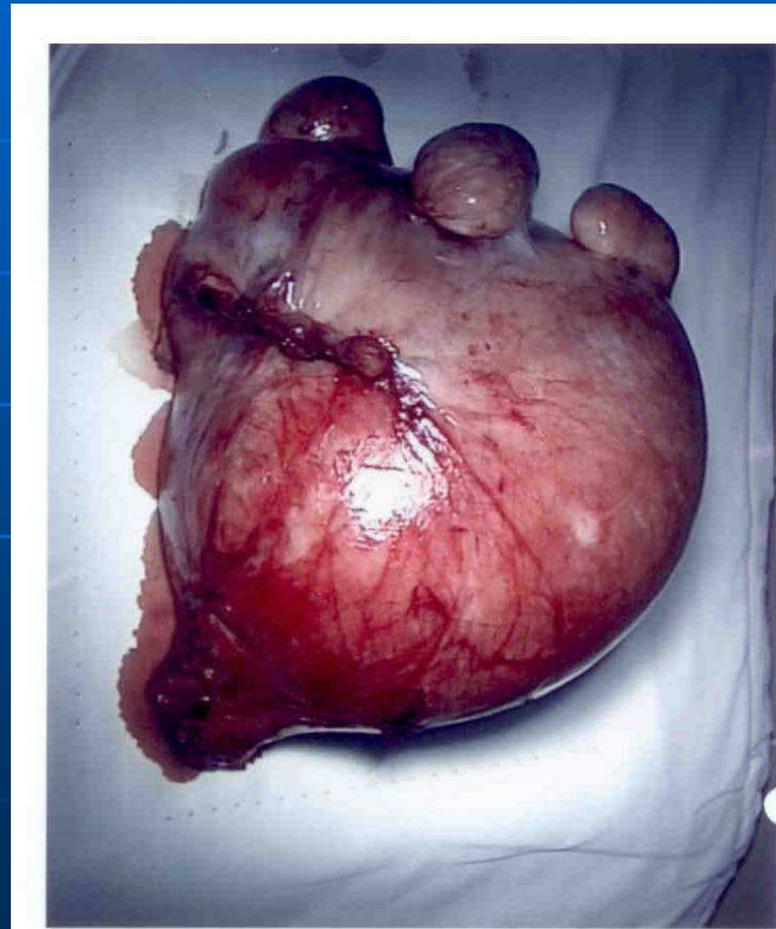
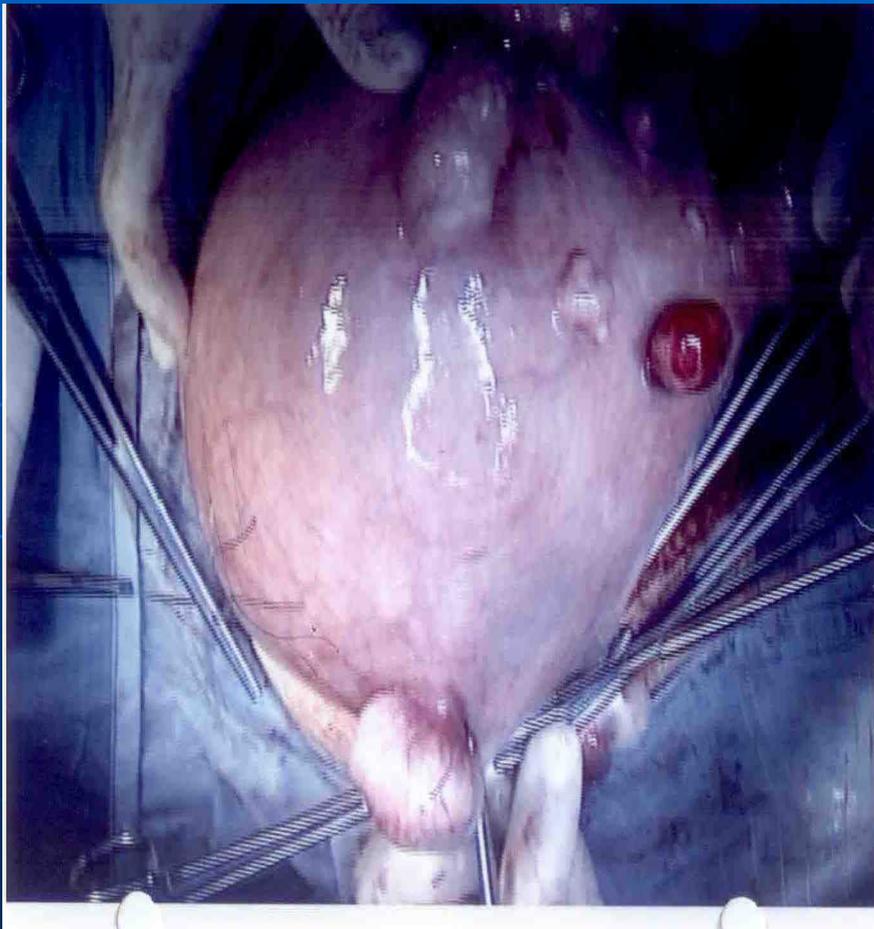
*Istmico*

*Cervicale*

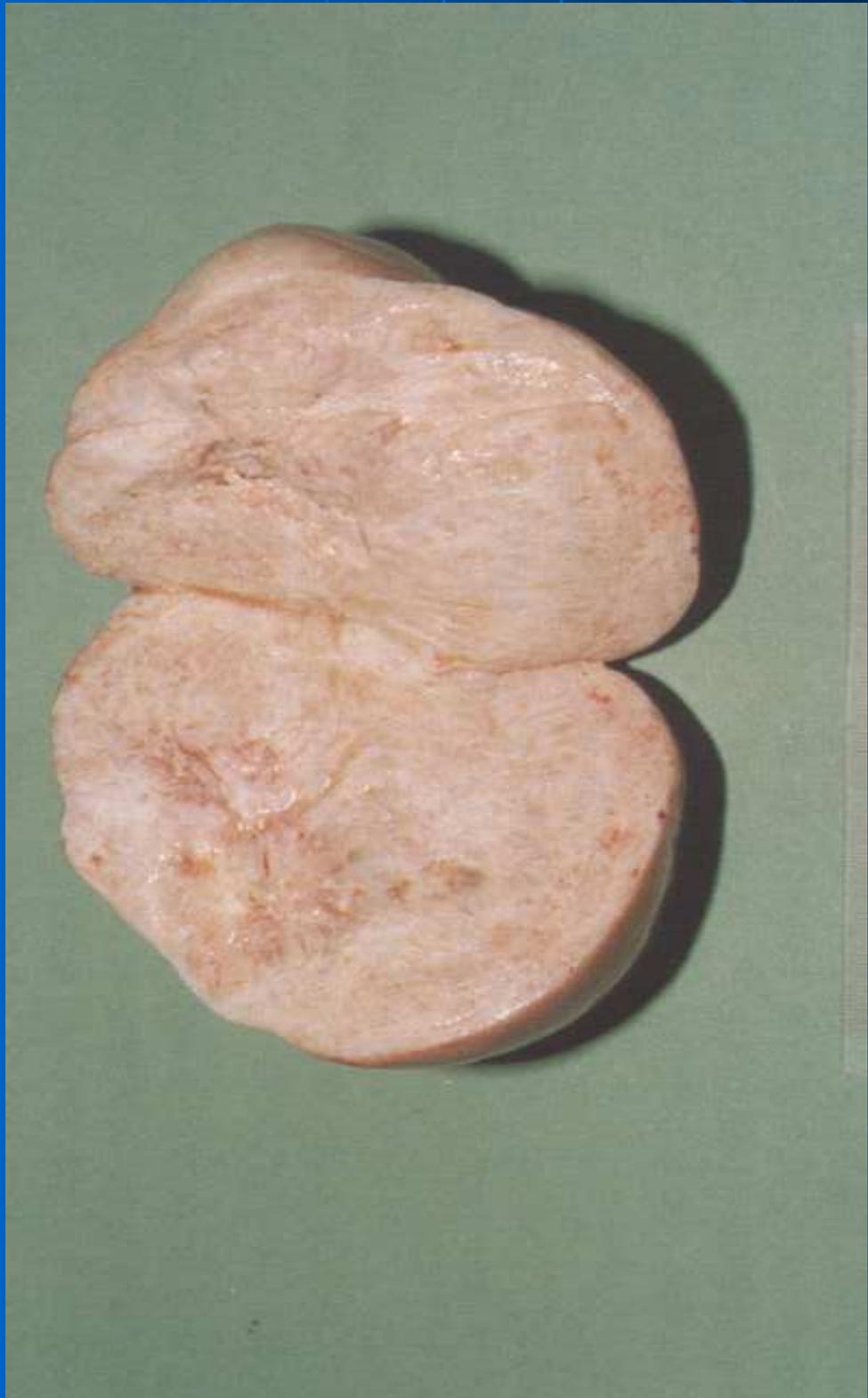


Paziente di aa.48, sottoposta a *“Laparotomia pubo- sottoxifoidea. Isterectomia totale con conservazione degli annessi”*

**Peso dell'utero: 3100 g**







# ANATOMIA PATOLOGICA

## A. MICROSCOPICA

- Quote variabili di tessuto fibroso; con la crescita la componente muscolare tende a ridursi

### -Possibili processi degenerativi

Degenerazione ialina (ischemia)

Degenerazione cistica (risultato finale di un processo ischemico,necrotico)

Degenerazione rossa (alterazioni acute della circolazione; fibromi voluminosi intramurali;gravidanza)

Necrosi

Degenerazione grassa (menopausa)

Calcificazione

Infezioni

### **Degenerazione sarcomatosa (rarissima: 0.1-0.2%)**

Si distinguono tre categorie di fibromi: benigni, a potenziale maligno incerto, maligni sulla base dell'attività mitotica e grado di atipie cellulari

Nel corso di infezione da HIV si osserva con > frequenza l'insorgenza leiomiosarcoma  
(Bradley JQ,1995)

# CLINICA

## FORME ASINTOMATICHE

(20-50%)

Per lo più fibromi sottosierosi

## FORME SINTOMATICHE

Alterazioni mestruali (30% dei casi)  
(menometrorragie, polimenorree, metrorragie)

Anemia secondaria

Dolore pelvico

Sterilità ed Infertilità

Fenomeni di compressione

(disturbi urinari, rettali)

Infezioni

(Stato febbrile, leucorrea)

# QUADRO CLINICO E SEDE DEL FIBROMA

	Sanguinamento	Dolore pelvico	Infertilità	Dimensioni/ Sintomi compressivi
Intracavitari	+	+	+	-
Sottomucosi	+	+ -	+	-
Intramurali	+ -	+ -	+ -	-
Sottosierosi	-	+ -	-	+ -
Pedunculati	-	+ -	-	+ -

# FIBROMA E INFERTILITA'

**5-10% dei casi**

**Responsabili di infertilità soltanto nell'1-3% dei casi**

## MECCANISMI ETIOPATOGENETICI IPOTIZZATI

Ostruzione osti tubarici

Deformazione cavità uterina

Alterazione contrattilità uterina

Focali alterazioni vascolari

Focali alterazioni infiammatorie endometriali

Aumento sostanze vasoattive endometriali

**Non vi è alla stato attuale nessun consenso sul fatto che i fibromi uterini possano ostacolare la fertilità, né quale sia il modo migliore di trattamento. In donne poliabortive può essere indicata la resezione isteroscopica di miomi sottomucosi una volta escluse altre possibili cause**

# FIBROMA E GRAVIDANZA

**1,4 – 8,6% delle gravidanze**

**Crescita generalmente nel I° trimestre**

## **COMPLICANZE**

**Parto pretermine: 15-20%**

**IUGR: 10%**

**Presentazioni fetali anomale: 20%**

# DIAGNOSI CLINICA

## Visita ginecologica

### Valutazione dell'utero

- Dimensioni
- Consistenza
- Irregolarità della superficie
  - Mobilità
  - Localizzazione

# DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Tumefazioni annessiali

Utero gravido

Malformazioni uterine

Adenomiosi

Tumori addomino-pelvici

# DIAGNOSTICA STRUMENTALE

Ecografia pelvica

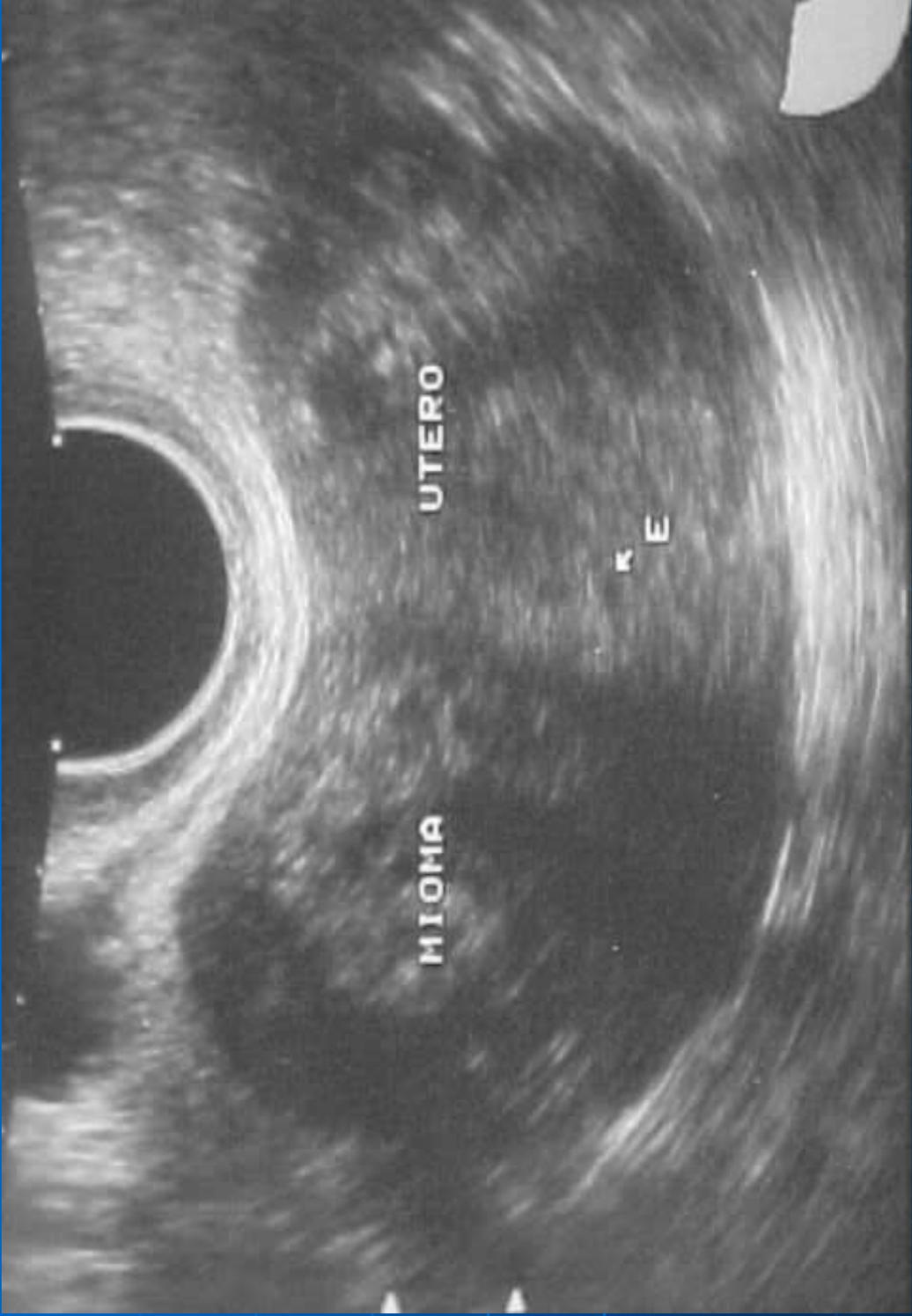
Isteroscopia

TC – MRI

Laparoscopia

Isterosalpingografia

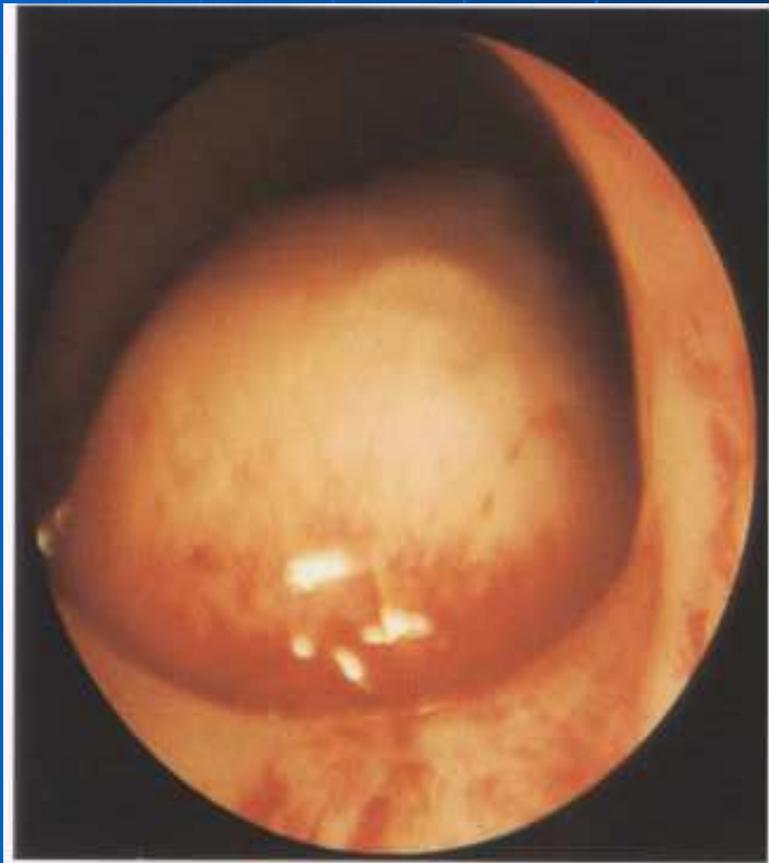
(Urografia)



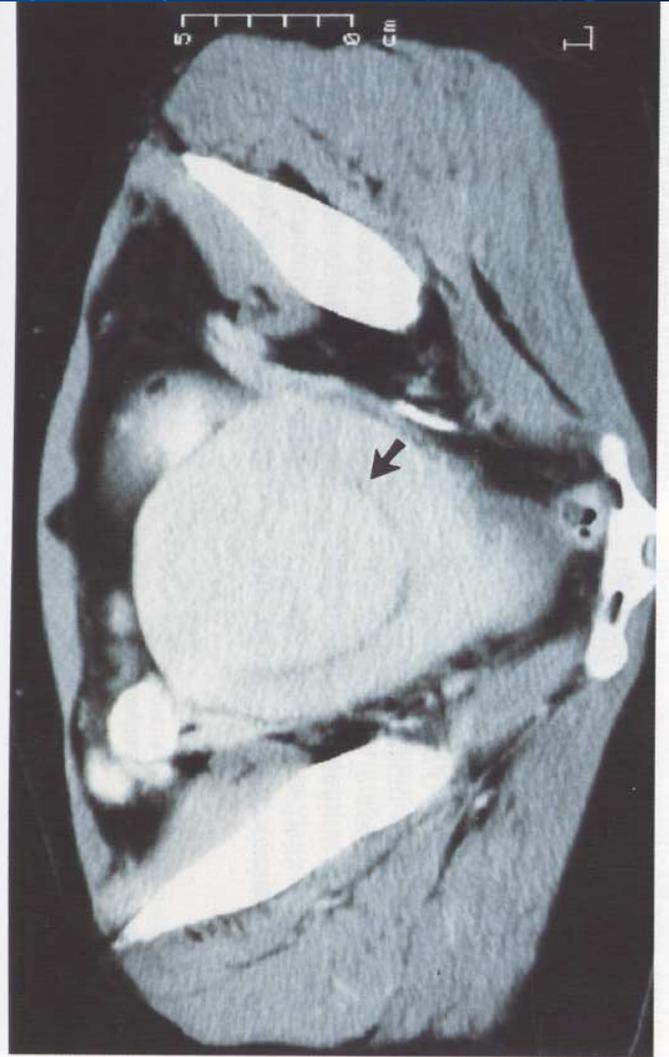
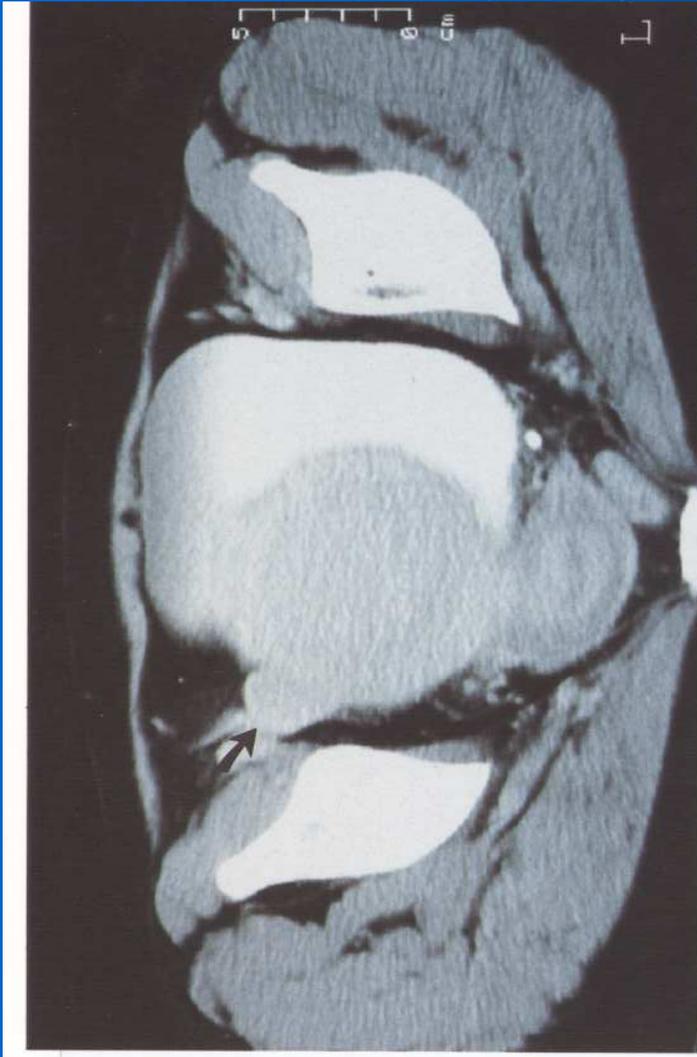


f F5.0  
D 47MM  
40MM

GAM 1  
REJ 0  
G 80  
DR50











# TERAPIA

La condotta terapeutica deve tener conto:

- Età della paziente
  - Sintomatologia
- Entità dello sviluppo del quadro fibromatoso
  - Rapidità dello sviluppo
    - Desiderio di gravidanze nel futuro
- Stato psicologico e desiderio di conservare l'utero e le mestruazioni

# TERAPIA

## Forme asintomatiche:

- controllo clinico + ecografia ogni 6 mesi

## Forme sintomatiche:

- Terapia medica
- Terapia chirurgica
  - Embolizzazione

# TERAPIA MEDICA

Progesterone e/o Progestinici

Estroprogestinici

Danazolo

Gestrinone

## ULIPRISTAL ACETATO (ESMYA)

Modulatore selettivo dei recettori del progesterone

## Analoghi del GnRH



# TERAPIA CHIRURGICA

## LAPAROTOMICA

MIOMECTOMIA/E  
ISTERECTOMIA

## LAPAROSCOPICA

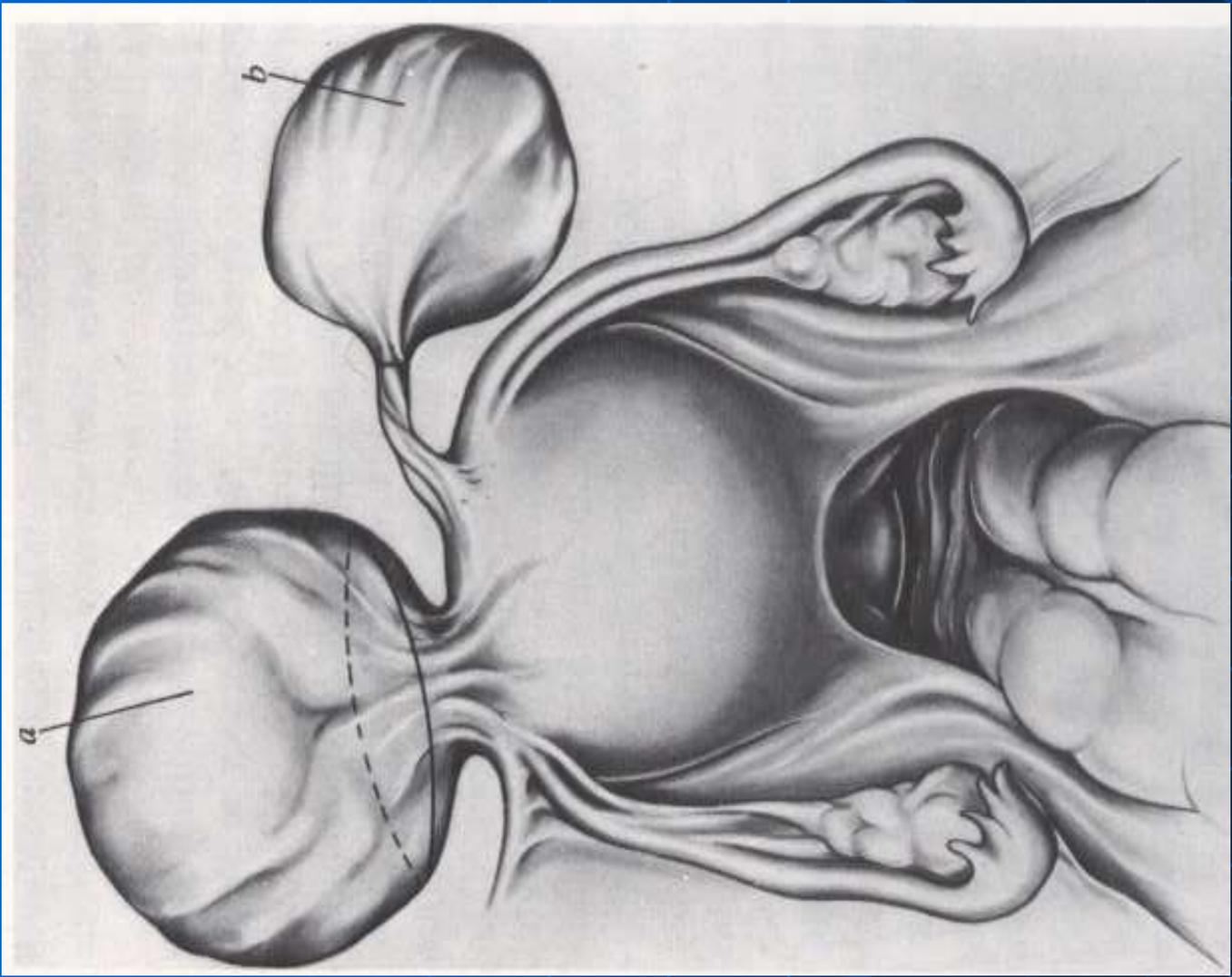
MIOMECTOMIA (miomi sottosierosi)  
(ISTERECTOMIA)

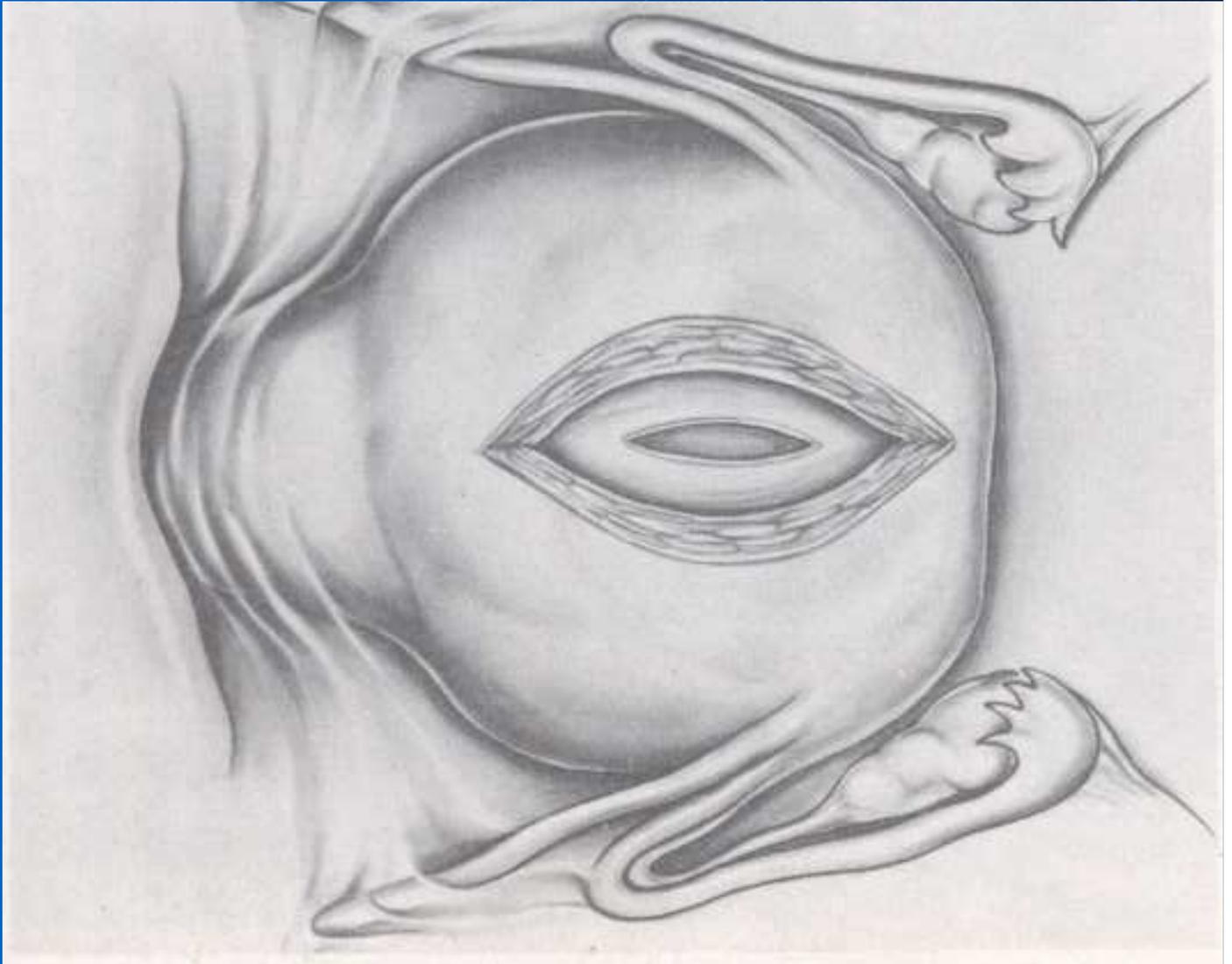
## ISTEROSCOPICA

MIOMECTOMIA (miomi sottomucosi)

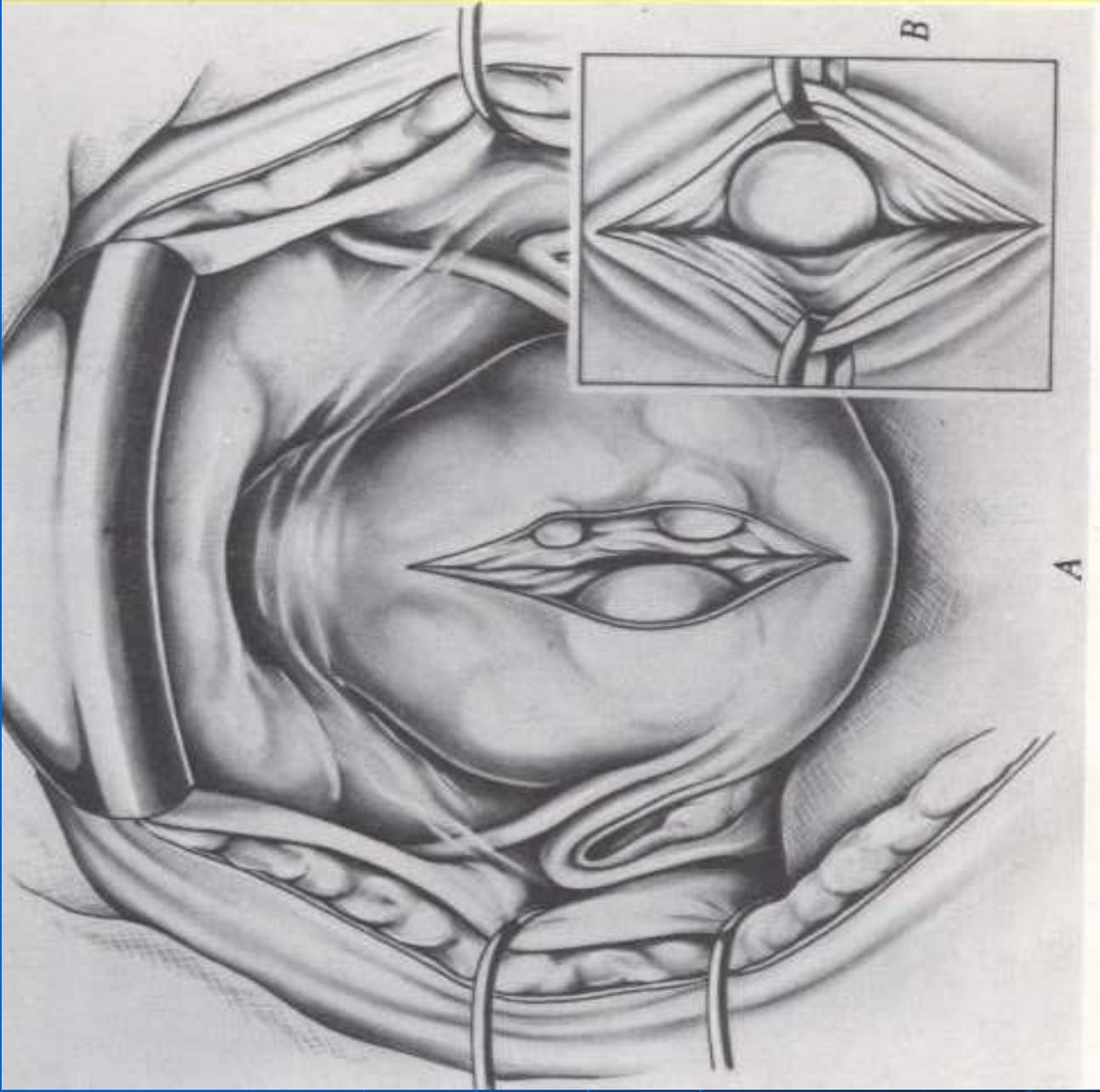
## VIA VAGINALE

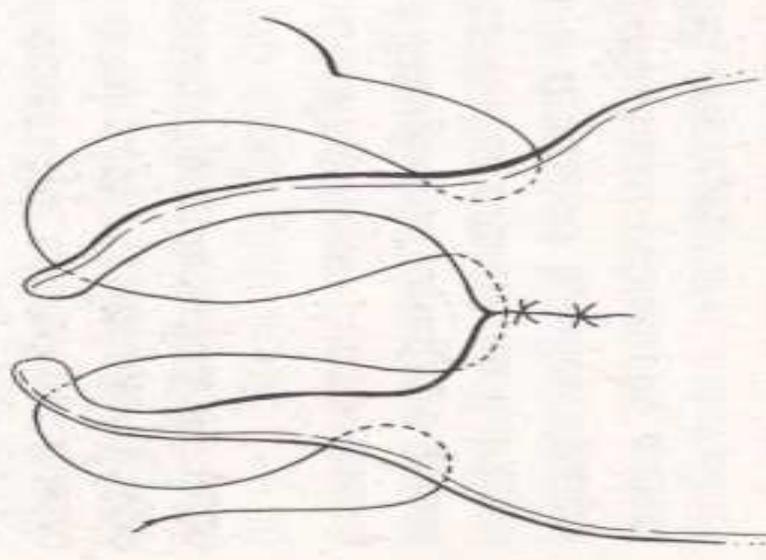
MIOMECTOMIA (miomi del collo, miomi in espulsione)



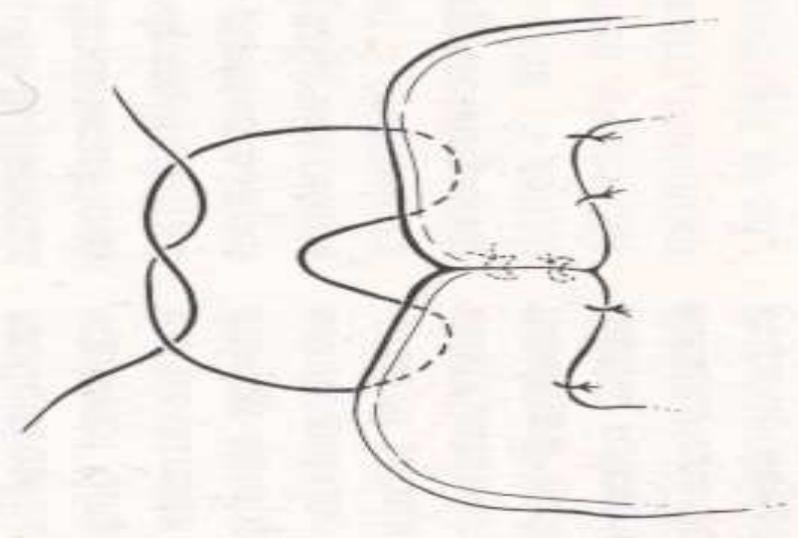




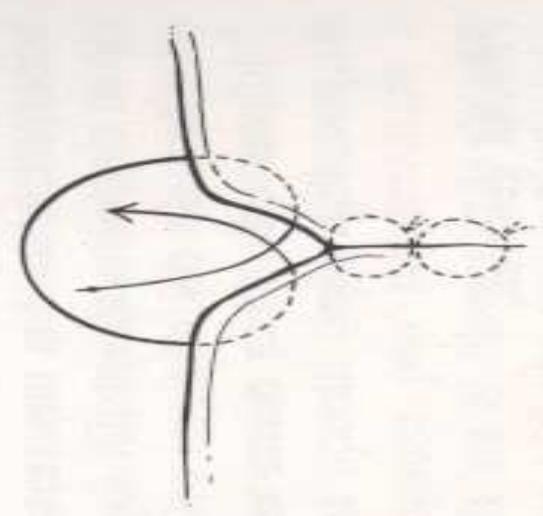




A



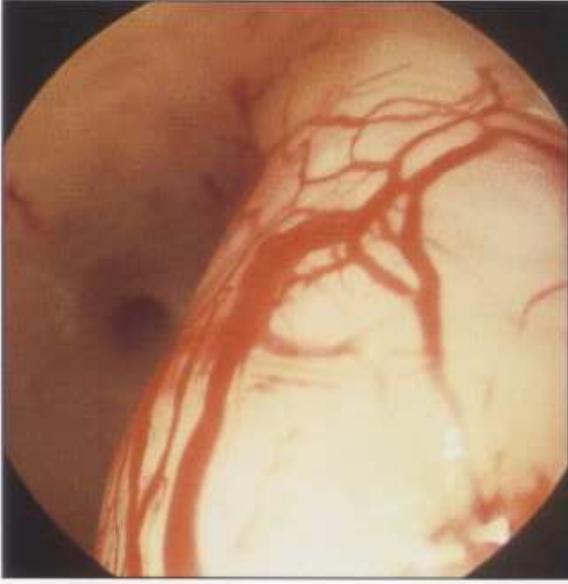
B



C







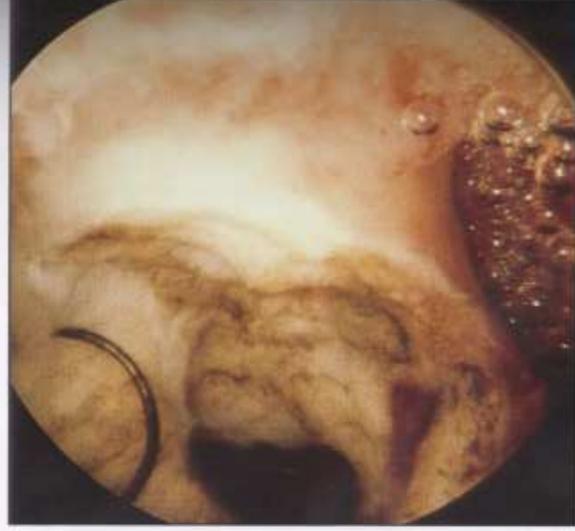
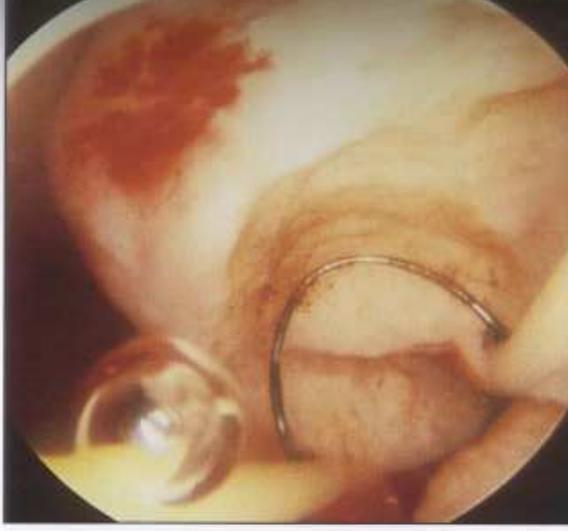
**Figg. 10.6-10.8**

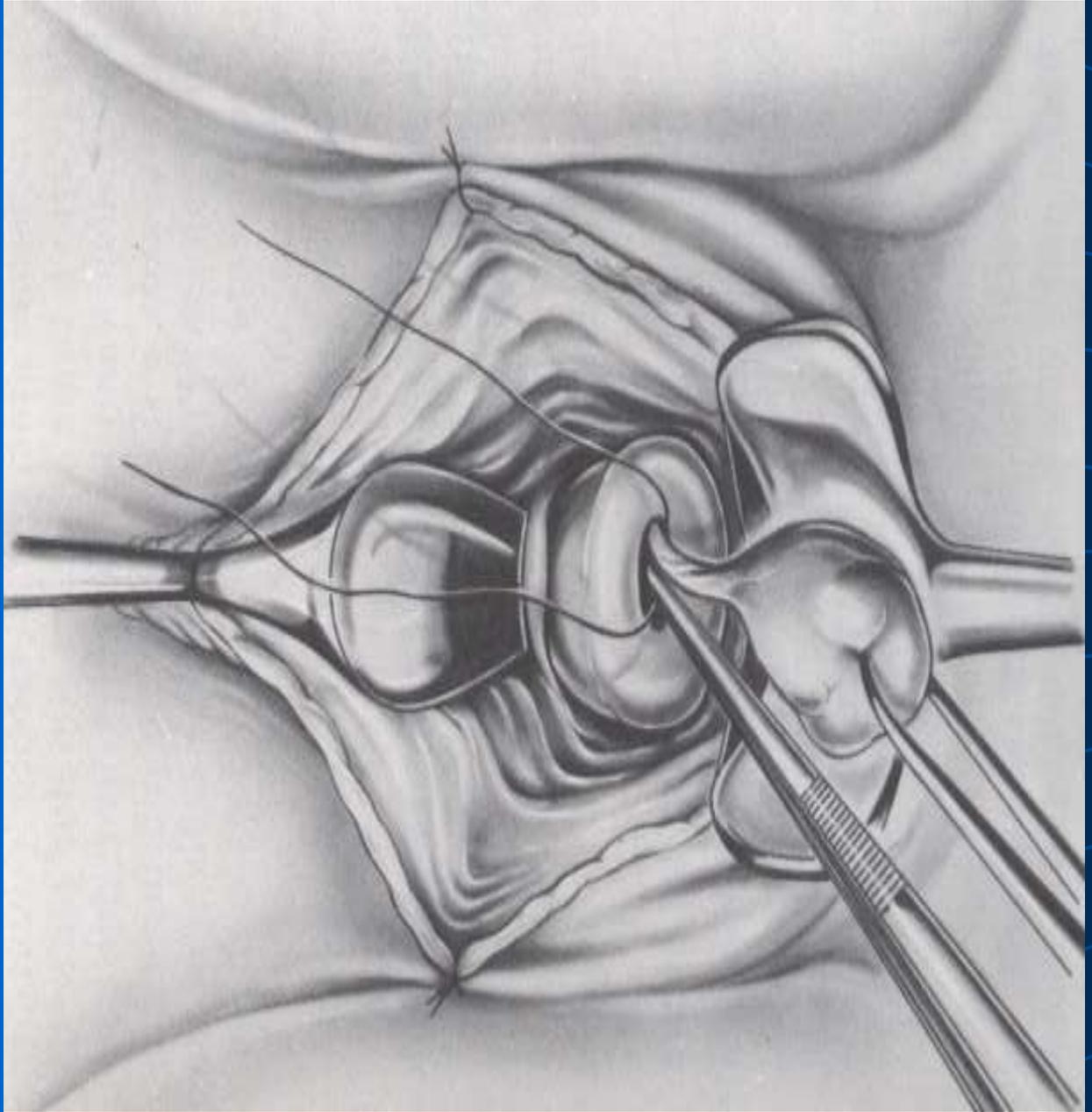
I grandi vasi superficiali non devono essere coagulati prima dell'asportazione.



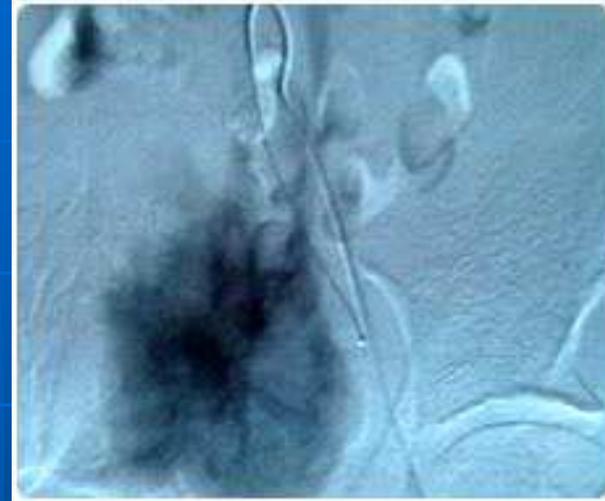
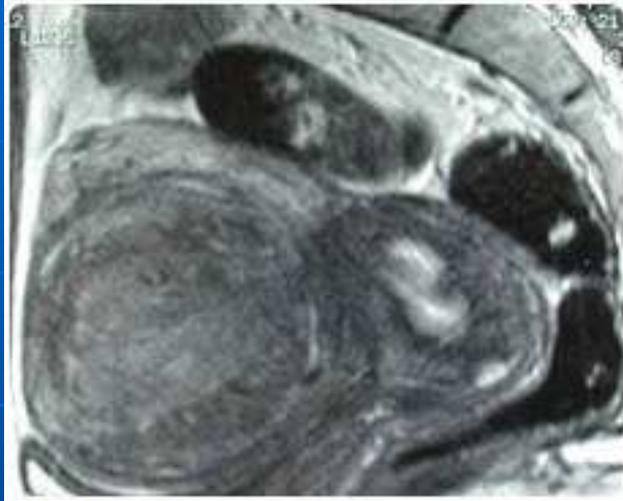
**Figg. 10.9-10.10**

Un mioma sottomucoso deve essere asportato fino al peduncolo.



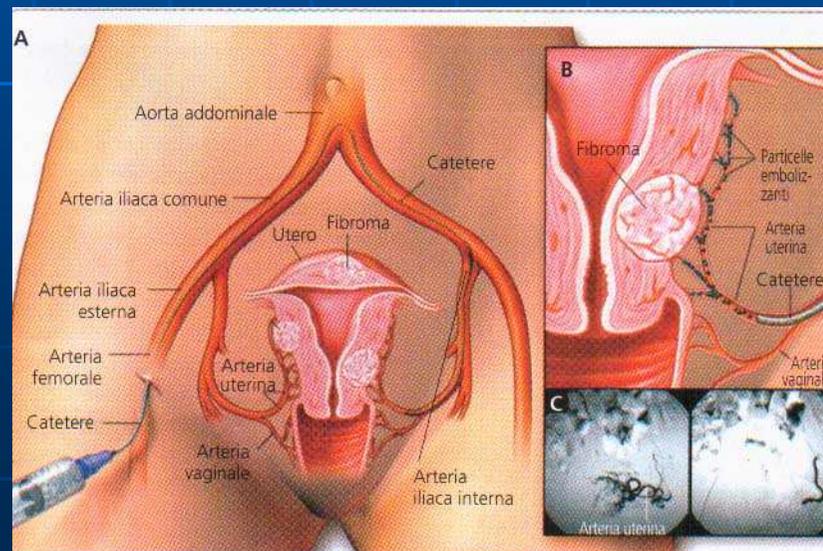


# EMBOLIZZAZIONE



**L'**embolizzazione delle arterie uterine è una tecnica radiologica minimamente invasiva sempre più spesso utilizzata come alternativa all'isterectomia o alla miomectomia per il trattamento dei fibromi uterini sintomatici. Ampie casistiche internazionali e studi prospettici randomizzati hanno dimostrato che questa procedura è sicura, affidabile e riproducibile ed ha un'efficacia nel controllo dei sintomi paragonabile a quella delle terapie chirurgiche tradizionali. I sostanziali vantaggi dell'embolizzazione rispetto alla chirurgia sono: l'eliminazione della necessità di anestesia generale, la preservazione dell'utero, la mancanza di incisioni e cicatrici chirurgiche e di sanguinamento intraoperatorio e una minore durata sia della degenza ospedaliera che della convalescenza. Analisi economiche comparative della letteratura internazionale hanno inoltre dimostrato che l'embolizzazione si associa a minori costi ospedalieri e a un rapporto costo/efficacia più favorevole rispetto all'isterectomia e alla miomectomia. Sono state riportate numerose serie di gravidanze con decorso regolare in donne trattate con embolizzazione ma restano ancora da identificare con esattezza i possibili effetti della procedura sulla fertilità futura. Alla luce dei dati attualmente disponibili, si può dunque affermare che l'embolizzazione dei fibromi è un'opzione terapeutica sicura, efficace ed economicamente vantaggiosa rispetto alla chirurgia tradizionale. È raccomandabile per le pazienti che desiderino conservare l'utero ed è proponibile come alternativa alla chirurgia a tutte le donne che abbiano già realizzato il desiderio di gravidanza.

Tropeano G, Di Stasi C. Romano D. et al, 2008



### Indicazioni

Fibromi singoli o multipli  
 Sintomatologia (mestruale, algica e/o "da massa") invalidante  
 Desiderio di evitare l'intervento chirurgico e/o fattori di aumentato rischio chirurgico

### Controindicazioni

Gravidanza in atto  
 Sospetto di neoplasia  
 Malattia infiammatoria pelvica, endometrite, infezioni uro-genitali  
 Patologie annessiali  
 Controindicazioni all'arteriografia  
 Infertilità come unico sintomo  
 Fibromi peduncolati sottosierosi

# EMBOLIZZAZIONE

Autore, anno	Pazienti (n)	Follow-up (anni)	Successo clinico (%)	Re-interventi (M, I, EAU) (%)
Spies, 2005	200	1	87	7
		3	83	14
		5	73	20
Katsumori, 2006	96	1	97	2
		3	89	3
		5	89	4
Walker, 2006	400	1	94	1
		5-7	80	11
Goodwin, 2008	1.278	1	94	9
		3	85	14

M: miomectomia; I: isterectomia; EAU: embolizzazione delle arterie uterine.

Risultati clinici a medio e lungo termine

Autore, anno	Procedure	Pazienti (n)	Durata del follow-up	Successo clinico (%)	Complicanze maggiori (%)
Broder, 2002	EAU	59	46 mesi	92	NR
	M	38	49 mesi	90	NR
Razavi, 2003	EAU	67	14 mesi	92	NR
	M	44	15 mesi	64*	NR
Goodwin, 2006	EAU	149	6 mesi	81	4
	M	60	6 mesi	75	2
Spies, 2004	EAU	102	12 mesi	90	4
	I	50	12 mesi	NR	12
Dutton, 2007	EAU	972	4,6 anni	85	4
	I	762	8,6 anni	99°	11°
Volkers, 2007	EAU	88	2 anni	76,5	5
	I	89	2 anni	NR (fall. tecn. 7%)	3
Edwards, 2007	EAU	106	12 mesi	punteggi SF-36	15
	I	51	12 mesi	n.s. differenti	20

M: miomectomia; I: isterectomia; EAU: embolizzazione. \*p<0,05; °p<0,0001.

Embolizzazione(EAU) v. Miomectomia(M) e Isterectomia(I): studi clini comparativi

**FIN E**