

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**Un nomogramma di predizione della probabilità
di resezione incompleta di miomi sottomucosi in
pazienti sottoposte a miomectomia isteroscopica**

Relatore:

Prof. Simone Ferrero

Correlatore:

Dott. Fabio Barra

Candidato:

Sara Verra

Anno accademico 2020-2021

INTRODUZIONE	4
EPIDEMIOLOGIA	4
Eziologia	6
FATTORI DI RISCHIO.....	9
a. <i>Età</i>	10
b. <i>Etnia</i>	10
c. <i>Ormoni endogeni</i>	11
d. <i>Ormoni esogeni</i>	13
e. <i>Obesità</i>	14
f. <i>Stile di vita</i>	16
g. <i>Infezioni e traumi uterini</i>	22
CLINICA E CLASSIFICAZIONE DEI FIBROMI UTERINI	23
ANATOMIA PATOLOGICA	30
INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO	33
<i>Ecografia</i>	34
<i>Risonanza magnetica</i>	38
<i>Isteroscopia</i>	40
MIOMI E FERTILITA'	40
TRATTAMENTO	41
<i>Terapia medica</i>	42
<i>Terapia chirurgica</i>	44
OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	48
DISEGNO DELLO STUDIO	49
MATERIALI E METODI.....	49
RISULTATI	50
CONCLUSIONI.....	52
BIBLIOGRAFIA	54
RINGRAZIAMENTI	61

Introduzione

I fibromi uterini, anche conosciuti come leiomiomi, sono neoformazioni di tipo benigno e rappresentano la neoplasia più comune dell'apparato genitale femminile e principale causa di isterectomia; circa il 25% delle donne di età superiore a 30 anni, con un picco tra i 45 e 49 anni, ne è affetta e spesso ne viene a conoscenza in modo casuale durante un esame routinario. Data l'elevata prevalenza stimata, i costi diretti e indiretti dei fibromi sono sostanziali, sia per il sistema sanitario che per il singolo paziente.

Possono essere asintomatici, in più del 50% dei casi, o causare sintomi severi e cronici come metrorragie e conseguente anemia, stanchezza, dolore o protuberanze addominali, disfunzioni vescicali o intestinali. Sono spesso associati a problemi riproduttivi tra cui infertilità e complicanze durante la gravidanza.(1)

Inoltre il loro effetto sulla sintomatologia e sulle conseguenze che ne derivano è dovuto in gran parte alla loro posizione, per cui la loro identificazione e gestione sono fondamentali nelle donne in cerca di gravidanza.

I miomi uterini sono associati a diversi fattori di rischio (età, fattori ormonali, storia familiare, etnia, alto BMI, dieta, stress) e fattori protettivi (esercizio, contraccettivi orali, fumo, gravidanza).

Argomento di ricerca interessante, i fibromi uterini sono oggetto di molti studi non solo al fine di trovare il miglior trattamento ma anche con l'obiettivo di limitare il più possibile le recidive post-intervento e le rimozioni incomplete.

Epidemiologia

La prevalenza dei fibromi uterini è stata storicamente sottostimata dagli studi epidemiologici che si focalizzavano principalmente sulle donne sintomatiche.

Colpiscono fino a tre donne su quattro in età premenopausa e si ritiene che, dopo i 50 anni, la loro prevalenza si aggiri intorno al 70-80%, rappresentando la principale causa di ricovero ginecologico e dell'80% circa delle isterectomie.

Recenti studi hanno dimostrato inoltre, che esistono grandi differenze etniche nella prevalenza e presentazione dei leiomiomi. Infatti, sono molto più comuni e tendono ad insorgere in un'età più giovane, in numero e grandezza maggiore nelle donne di origine africana rispetto a quelle di origine caucasica o asiatica.(2)

Le stime di prevalenza risultano molto variabili tra i differenti studi e paesi (4.5%-68.6%) in base al tipo di analisi e metodica diagnostica utilizzata (esame fisico, esame istologico, ecografia transvaginale).(2)

L'analisi di due studi americani (Nurses' Health Study II e Black Women's Health Study) ha dimostrato che l'associazione dell'esame pelvico come indagine diagnostica insieme all'ecografia o all'isterectomia può aumentare la capacità di individuare i fibromi uterini, rispetto all'uso singolo delle diverse metodiche diagnostiche.(1)

Lo screening ecografico ha permesso, in tempi recenti, di ottenere stime più significative ed accurate a riguardo. Tra i diversi lavori svolti, si cita quello eseguito da Laughlin et al. (3), i quali hanno contribuito a dare informazioni circa l'epidemiologia dei leiomiomi uterini nelle giovani donne, in particolar modo nel primo trimestre di gravidanza. Bisogna sottolineare che la popolazione oggetto di studio è limitata alle donne fertili e, dato che i leiomiomi possono influenzare la fertilità, i risultati ottenuti possono sottostimare la vera prevalenza nella popolazione generale. I fibromi uterini, infatti, si associano anche a difficoltà nel concepimento, aborti spontanei, parti pretermine, distacco di placenta. Si è inoltre dimostrato che vi è una differenza tra etnie riguardo al numero di leiomiomi; la presenza di multipli tumori aumenta con l'età, soprattutto nelle donne afro-americane; stessa cosa si può dire tenendo in considerazione la grandezza delle masse tumorali. Oltre a questo, nelle donne di colore i miomi hanno un indice di crescita più rapido (4) e regrediscono meno frequentemente dopo la gravidanza (5).

Risultati completamente diversi sono stati riportati da Borgfeldt et al.(6), i quali hanno studiato un campione casuale di donne svedesi asintomatiche di età compresa tra i 25 e 40 anni e hanno evidenziato come la prevalenza (5,4%) [IC 95% 3,0-7,8%] fosse di gran lunga inferiore rispetto a quanto descritto in letteratura.

Le ragioni alla base di queste differenze nei diversi gruppi etnici fanno supporre che nella patogenesi dei leiomiomi uterini intervengano anche dei fattori genetici così come abitudini alimentari, stress e stile di vita.

Sono state proposte diverse teorie a riguardo tra le quali la differente espressione dei recettori degli ormoni steroidei, nella metabolizzazione degli estrogeni e l'espressione aberrante di micro-RNA nelle donne di colore (4,7).

Oltre all'etnia anche l'età rappresenta un importante fattore di rischio nel determinare lo sviluppo di miomi uterini. Infatti è stato dimostrato che l'incidenza dei fibromi aumenta con l'aumentare dell'età. Analizzando l'andamento delle diagnosi nei vari periodi della vita, possiamo affermare che questi tumori benigni non insorgono tendenzialmente prima della pubertà, il 20-25% delle diagnosi si hanno durante l'età fertile, mentre il 30-40% dei miomi sono diagnosticati in donne con età superiore ai 40 anni, con un picco tra i 45 e 49 anni (8). Dall'altra parte però, l'incidenza tende a diminuire dopo la menopausa (9,10). Inoltre considerando l'impatto clinico che i leiomiomi possono avere, è più rilevante durante il periodo della perimenopausa, in cui i sintomi sono più intensi per poi diminuire nel post menopausa.

Nonostante questi siano di raro riscontro in pubertà e adolescenza, qualora dovessero insorgere, rappresentano un'importante diagnosi differenziale con le masse pelviche. La letteratura riporta solamente 19 casi di leiomiomi in pazienti con meno di 18 anni tra il 1965 e il 2014, indicati in una review dell'Università di San Paolo in Brasile (11). Dallo studio si evince come sia ancora sconosciuta la relazione tra leiomiomi e adolescenti; è però stato suggerito che potrebbero originare da intrinseche anomalie del miometrio e il loro accrescimento dopo il menarca sarebbe dovuto alla stimolazione degli ormoni steroidei. Si è stimata una prevalenza dello 0.4% in questo range di età e, dato che le conoscenze a riguardo sono ancora scarse, nei pochi casi sintomatici si propone il trattamento riservato alle donne con età più avanzata, in primis la miomectomia che nonostante l'invasività permette di preservare la fertilità senza interferire con il milieu ormonale dello sviluppo puberale. Inoltre Morita et al., in un loro studio (12) che aveva come paziente una ragazza di 13 anni con un leiomioma di 10 cm di diametro, hanno concluso che la miomectomia laparoscopica è molto utile e minimamente invasiva in quanto riduce il dolore postoperatorio, il rischio di adesioni pelviche e la durata dell'ospedalizzazione.

Eziologia

Nonostante la causa precisa alla base dei leiomiomi uterini sia poco chiara, diversi meccanismi patogenetici sembrano essere i promotori del loro sviluppo tra cui fattori ormonali, di crescita, genetici e biologici.

Come si evince da uno studio americano (13), i fattori che possono essere alla base dei cambiamenti genetici acquisiti riscontrati in questi tumori includono le anomalie intrinseche del miometrio, un elevato livello congenito di estrogeni a questo livello, cambiamenti ormonali o una risposta a eventuali ischemie durante il ciclo mestruale. Una volta instauratesi questi eventi, vengono influenzati da quelli che prendono il nome di promotori ovvero gli ormoni, e dagli effettori che sono i fattori di crescita.

I miomi sono tumori monoclonali e approssimativamente il 40% presentano delle anomalie cromosomiche; le più comuni includono traslocazioni tra cromosoma 12 e 14, delezioni del cromosoma 7 e trisomie del cromosoma 12. Si ricorda inoltre che i miomi più grandi e atipici più frequentemente tendono a mostrare queste anomalie. Il rimanente 60% si può caratterizzare da mutazioni non ancora individuate.

In generale sono stati scoperti più di 100 geni up-regolati o down-regolati nelle cellule dei leiomiomi tra cui i geni associati ai recettori α e β degli estrogeni, ai recettori A e B del progesterone, della prolattina, degli ormoni steroidei e infine i geni della matrice extracellulare e del collagene. Molti di questi sono coinvolti nella regolazione della crescita cellulare, nella differenziazione, proliferazione e mitosi.

Nonostante questi possano essere multipli o solitari, molti studi hanno stabilito che, indipendentemente dalla misura, ogni fibroma si sviluppa da una singola cellula; in particolar modo si è visto che l'attività dell'isoenzima glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (A o B) è identica in ogni cellula. Per di più ognuna di queste presenta un solo tipo di allele attivo. (14)

Da un recente lavoro russo (15), si evincono i fattori precipitanti e i meccanismi molecolari di trasformazione tumorale delle cellule del muscolo liscio dei leiomiomi. Un ruolo importante è giocato da vari fattori di stress, in primis l'ipossia e le contrazioni della muscolatura uterina durante le mestruazioni, la gravidanza e il parto. Il tessuto che li compone è scarsamente vascolarizzato ed è formato da un insieme di fibre muscolari lisce e matrice extracellulare costituita da collagene, fibronectina, laminina e proteoglicani; si sottolinea come disordini funzionali e strutturali della matrice extracellulare contribuiscano alla crescita della massa tumorale.

I principali geni coinvolti sono MED12, HMGA2, FH e COL4A5-COL4A6; più in generale si parla di network genetico per le varie vie metaboliche coinvolte.

Inoltre la genetica ha permesso anche di differenziare i miomi dai leiomioidi arrivando alla conclusione che gli ultimi non derivano da una degenerazione maligna dei primi; i leiomioidi infatti, nonostante siano dei tumori proliferanti, rimangono differenziati e presentano dei riarrangiamenti cromosomici simili alle altre lesioni benigne. (13)

Per quanto riguarda invece i fattori endocrini, è ben associato che i leiomioidi sono molto sensibili agli ormoni sessuali, in particolar modo agli estrogeni, fondamentali per il loro sviluppo e crescita. Ne consegue infatti che la loro presenza sia molto rara prima della pubertà raggiungendo un picco durante la gravidanza quando i livelli di estrogeni e progesterone sono elevati, per poi regredire con la menopausa. (16)

Alcuni studi evidenziano che i livelli di ormoni sessuali nel sangue sono gli stessi tra donne affette da fibromi e donne sane (17); tuttavia le pazienti con miomi presentano più alte concentrazioni di estrogeni vicino alla massa tumorale, in parte dovuta all'elevata espressione a livello del tessuto di aromatasi, un enzima che ha la funzione di convertire il testosterone e l'androstenedione in estrogeni. (18)

Altri autori invece (16,19) sostengono che a livello dei leiomioidi uterini vi è una concentrazione molto più elevata di estradiolo, aromatasi e di recettori per il progesterone ed estrogeni. L'aumentata espressione di questi però è indipendente dalle dimensioni tumorali e può essere eterogenea tra le varie pazienti. Inoltre si è dimostrato che le donne afro-americane presentano livelli più elevati di estradiolo di circa il 18% rispetto a quelle di origine caucasica, senza però alcuna differenza per quanto riguarda il progesterone.

L'esatto ruolo del progesterone non è ancora stato bene definito, tuttavia risulta essenziale per il mantenimento e crescita dei leiomioidi uterini. Ishikawa et al. (20) hanno evidenziato una stretta relazione tra estrogeni e progesterone e, in particolare, hanno suggerito che gli estrogeni aumentino l'espressione dei recettori del progesterone nelle cellule del fibroma.

Il progesterone esercita la sua azione attraverso diverse vie, avendo attività sia proliferativa sia anti-apoptica; tutto ciò tramite la produzione di matrice extracellulare grazie a down-regolazione di un soppressore tumorale (21,22) e attraverso la promozione dell'azione del protooncogene anti-apoptico Bcl- 2 e inibendo IGF-I e il TNF α .

A conferma di questo, l'utilizzo di farmaci antiprogesterinici come l'Ulipristal acetato, RU-486 o il Mifepristone causa una regressione del volume tumorale e dei sintomi così come porta ad una diminuzione dello sviluppo di miomi nella matrice extracellulare. Inoltre il modulatore selettivo del progesterone Asoprinil è anche utilizzato come trattamento a breve termine dei fibromi uterini (16).

Infine, i disordini nella riparazione dei tessuti, a seguito dell'esposizione ai fattori di crescita, possono avere un'azione di promozione nello sviluppo del mioma. Normalmente un danno miometriale porta ad un aumento dell'espressione dei fattori di crescita per riparare la lesione; di conseguenza si sa che i fattori di crescita hanno il ruolo comune di aumentare la proliferazione cellulare e inibire il processo di apoptosi (23).

Il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), il fattore di crescita dei fibroblasti, il fattore di crescita insulino- simile (IGF1) e il fattore di crescita trasformante beta (TGF- β) sono alcuni tra i più importanti fattori coinvolti. L'espressione della maggior parte di questi è influenzata dagli ormoni sessuali e la loro concentrazione è maggiore nel tessuto del fibroma rispetto al normale miometrio (17). Essi svolgono un ruolo nei processi di angiogenesi e nella stimolazione della produzione di matrice extracellulare, attraverso diverse vie di signaling, promuovendo la proliferazione delle cellule del muscolo liscio, stimolando la sintesi della matrice, l'angiogenesi e la mitogenesi (8,13).

Fattori di rischio

Nonostante non siano ancora ben definiti i fattori di rischio per lo sviluppo di miomi uterini e siano necessari ulteriori studi a riguardo, la letteratura ne ha individuati alcuni preponderanti; questi fattori includono l'età, l'etnia, il BMI, l'ereditarietà, fattori riproduttivi, ormoni sessuali, obesità, stile di vita (dieta, consumo di alcol e caffeina, fumo, attività fisica e stress), ambiente e altri come le infezioni o l'ipertensione. L'impatto di questi fattori nella letteratura è conflittuale e, questo, può essere attribuito a bias durante la selezione delle pazienti dovuti al fatto che alcuni studi si basano su casi sintomatici o chirurgici mentre altri su diagnosi accidentali. (8)

È importante quindi considerare che lo studio dei fattori di rischio sia una scienza in continua evoluzione. (14)

Età

Numerosi studi affermano che durante gli anni fertili, il rischio di sviluppo di miomi uterini cresce con l'età, infatti questi, non si riscontrano prima della pubertà anche se possono formarsi durante gli anni dell'adolescenza (19), e decrescono con la menopausa. (13,24)

I miomi sono diagnosticati nel 20-25% delle donne in età riproduttiva e nel 30-40% con età maggiore di 40 anni. Inoltre le donne che hanno avuto il menarca in età più precoce sono ad alto rischio di sviluppare leiomiomi. In più, dato che si tratta di tumori estrogeno-dipendenti, il rischio cresce anche a causa di una menopausa tardiva.

Tuttavia l'incidenza clinica, in termini di malattia sintomatica che richiede trattamento, è più frequente nella perimenopausa rispetto al periodo postmenopausa in cui decresce rapidamente. (8,25)

Etnia

L'etnia rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio. La prevalenza e l'incidenza dei fibromi uterini differiscono tra l'etnia caucasica e quella africana per ragioni non ancora del tutto chiare. Si è visto che non solo tendono a sviluppare fibromi uterini circa 10 anni prima delle donne caucasiche, ma che anche la severità dei sintomi tende ad essere maggiore. Inoltre, negli Stati Uniti, l'età media delle isterectomie è molto più bassa tra le donne di etnia africana. I dati sull'incidenza dei fibromi uterini nelle pazienti asiatiche o latino americane non sono molti, anche se sembrerebbero essere simili a quelli che riguardano l'etnia caucasica. Alla base di queste differenze ci sarebbero componenti genetiche non ancora individuate chiaramente. (19)

Un altro studio evidenzia come il genotipo Val/Val di un enzima essenziale al metabolismo degli estrogeni (catecol-o-metiltransferasi: COMPT) è presente nel 47% delle donne africane e solo nel 19% di quelle caucasiche. Le donne con questo genotipo sono più predisposte a sviluppare miomi. (26)

In più la regressione della massa tumorale in seguito alla gravidanza tende a verificarsi molto più spesso nelle donne caucasiche, così come il tasso di progressione e crescita con l'aumentare degli anni è minore in queste. (8)

Lo studio sulla crescita dei fibromi promosso da The National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS-FGS), ha mostrato un diverso tasso di crescita dei miomi tra donne bianche e nere in età premenopausa. Secondo i risultati, le donne bianche presentano una crescita di miomi inferiore rispetto alle donne di colore: lo studio ha

misurato il tasso di crescita ogni 6 mesi in entrambe le etnie dopo 45 anni, e ha riportato un tasso del 2% per le donne bianche e un 15% tasso per le donne di colore.(27)

Ormoni endogeni

I leiomiomi si formano maggiormente durante il periodo fertile e questo prova la loro dipendenza dagli steroidi ovarici; oltre a questo, il fatto che gli estrogeni ed il progesterone siano significativi nello sviluppo e crescita dei miomi è evidente in numerosi studi clinici e sperimentali. (8,28)

Mentre in letteratura è invece difficile trovare studi che dimostrino un rischio più elevato in caso di menopausa tardiva (29), diversi studi epidemiologici riportano una relazione con l'età di insorgenza del menarca. (3,30–33)

È noto come l'attività mitotica nel miometrio è preponderante durante la fase luteale del ciclo mestruale (23); pertanto fattori come il menarca precoce (<10 anni) o la menopausa tardiva possono aumentare il rischio di mioma a causa della più lunga esposizione agli ormoni ovarici circolanti durante la vita. Pertanto, è prevedibile che questa categoria di donne presenti una maggiore incidenza di fibromi.(8,13)

L'associazione tra miomi uterini e cicli mestruali anormali non è del tutto chiara, e le uniche prove che dimostrano che siano associati ad una diminuzione dell'insorgenza dei fibromi è riportata in uno studio di Terry et al. (34); questo dovuto alla minor esposizione agli steroidi ovarici. Al contrario, donne con cicli estremamente regolari, dove è improbabile che ci siano cicli anovulatori, possono avere una riduzione del rischio dovuta alla regolare esposizione al progesterone. Inoltre, in gravidanza risultano elevati sia gli estrogeni che il progesterone, ma quest'ultimo è predominante essendo indispensabile nel mantenimento della gestazione con conseguente possibile diminuzione del rischio di insorgenza di miomi uterini. Sempre in questo studio si è visto che l'allattamento al seno, il quale induce amenorrea, costituisce un periodo di diminuzione dell'esposizione agli estrogeni e progesterone con conseguente diminuzione del rischio. Al contrario, altri autori affermano che l'allattamento e la sua durata non risultino protettivi per lo sviluppo di miomi uterini nelle donne afroamericane; questo può essere spiegato dal fatto che avviene solo in un limitato periodo di tempo nella vita da avere un impatto significativo nello sviluppo di miomi (8). Indipendentemente dalla storia di infertilità, la gravidanza riduce il rischio, condizione che perdura approssimativamente per 10 anni dopo il termine dell'ultimo parto (35).

Argomentando sui vari fattori di rischio, non bisogna dimenticare di nominare quelli riproduttivi. Diversi studi hanno riportato un'associazione inversa tra incidenza di miomi

e parità; donne con una storia di pluriparità hanno minor rischio di insorgenza di fibromi, mentre una storia di aborti spontanei non ha correlazione con il rischio (24,36). Emerge che le donne pluripare presentano un rischio inferiore del 20-50% rispetto alle donne nullipare; in particolare, alcuni studiosi segnalano che maggiore è il numero di bambini, minore è il tasso di sviluppo di fibromi.

Le donne multipare presentano una minor incidenza di miomi anche in rapporto a donne infertili, le quali hanno più probabilità di sviluppare miomi sottomucosi. Inoltre, maggiore è il tempo trascorso dall'ultima nascita, maggiore è il rischio di miomi uterini (32,36).

Per di più si è visto come i miomi condividano alcune caratteristiche con il normale miometrio durante la gravidanza, tra cui l'aumentata produzione di matrice extracellulare e del recettore per i peptidi e ormoni steroidei. Nel post partum il miometrio ritorna alle normali caratteristiche attraverso processi di apoptosi e dedifferenziazione; questo fenomeno di rimodellamento può essere responsabile dell'involutione dei fibromi uterini.

Un'altra teoria afferma che i vasi sanguigni che irrorano i miomi regrediscono durante l'involutione dell'utero, privando la massa tumorale della propria fonte di nutrimento.(13)

Si sa che il rischio di miomi diminuisce dopo la menopausa (30,35); dato confermato da numerosi studi anatomopatologici su campioni di isterectomia, che hanno mostrato uteri con fibromi sempre più piccoli tra le pazienti in post menopausa rispetto alle donne in premenopausa (37). Inoltre le donne in premenopausa presentano un rischio di sviluppare leiomiomi sintomatici più alto di circa tre-quattro volte rispetto a quelle in postmenopausa.(1)

Dato che si è dimostrato che le donne con livelli basali di LH più elevati sono a maggior rischio di sviluppare fibromi uterini, un'altra condizione da prendere in considerazione è la correlazione con la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS); le donne affette da PCOS hanno un aumento del 65% del rischio di sviluppare miomi uterini, rispetto a donne non affette. Molte ipotesi possono spiegare questo fenomeno, la più importante delle quali è data dai livelli aumentati di ormone luteinizzante (LH) nelle donne affette e la condizione associata di iperinsulinemia. Inoltre si è visto che questo porta allo sviluppo di noduli più grandi; a supporto di ciò, infatti, bisogna sottolineare che il recettore dell'LH è anche condiviso con la gonadotropina corionica umana che è l'ormone che promuove la crescita uterina durante la gravidanza. (38)

Ormoni esogeni

Uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo dei miomi uterini è l'esposizione prepuberale agli estrogeni ambientali che possono risultare in una riprogrammazione dello sviluppo dell'utero. Gli ormoni esogeni possono alterare il sistema endocrino legandosi ai recettori ormonali o alterandone la sintesi e metabolismo.

La similitudine strutturale di molti interferenti endocrini (EEDC) tra cui la genisteina, la diossina, il policlorinato bifenile, il bisfenolo A e il dietilstilbestrolo, possono portare ad un menarca precoce. L'inizio precoce della pubertà aumenta l'esposizione agli estrogeni che accresce non solo il rischio di sviluppo di fibromi uterini ma può anche portare a diversi problemi di salute con il passare degli anni tra cui depressione e obesità.

Una precoce esposizione agli estrogeni ambientali (DES) può risultare in una iperresponsività a normali livelli di estrogeni come negli adulti.

Si è visto che vi è una correlazione tra formazione di fibromi e l'esposizione alla genisteina, un comune fitoestrogeno alimentare. Questa è meglio conosciuta come tirosin chinasi inibitrice dell'EGFR; tuttavia può anche attivare i recettori degli estrogeni e influenzarne l'espressione genetica. I neonati nutriti con latte artificiale a base di soia presentano un tasso di esposizione alla genisteina da 6 a 11 volte più alto rispetto al livello che negli adulti è noto causare effetti ormonali. L'elevata concentrazione di fitoestrogeni nel latte in formula ha un effetto estrogenizzante sull'apparato riproduttivo femminile durante il periodo critico di sensibilità agli estrogeni ambientali, incluso quello della re-estrogenizzazione delle cellule vaginali all'età di 6 mesi.

Inoltre si è visto che differenti livelli di xenoestrogeni nel sangue e nelle urine dei pazienti con o senza fibromi uterini confermano una correlazione tra l'esposizione ambientale agli estrogeni e l'incidenza di miomi uterini. (16)

Diversi studi si sono occupati di ricercare il legame tra insorgenza di miomi e utilizzo di contraccettivi orali (OCP); attualmente i risultati appaiono poco chiari o controversi. Se da una parte alcuni studi indicano come vi sia un maggiore rischio di miomi uterini con l'utilizzo dei contraccettivi, dall'altra studi successivi sottolineano come non vi sia alcuna correlazione. Si ricorda inoltre che un possibile margine d'errore sia dato dal fatto che i contraccettivi orali siano prescritti meno frequentemente alle donne con diagnosi certa di fibromi uterini e che di conseguenza si evidenzino un rischio diminuito.(13)

Qualunque sia la tendenza, questi studi indicano anche che il rischio dipende dalla durata dell'utilizzo e dalla dose somministrata, con un'associazione diretta in alcuni e indiretta in altri. In un lavoro di ricerca emerge che lo sviluppo di fibromi diminuisce del 17% fino al 31% per un periodo di utilizzo dei contraccettivi che va rispettivamente da 5 a 10 anni. Quello che è importante è che gli OCP rappresentano un efficace trattamento per i disordini del ciclo mestruale associati ai miomi uterini e quindi, bisogna continuare a proporli alle donne in base al fatto che alcuni grandi studi riportano che non vi è legame tra questi e i miomi uterini.

Inoltre donne che utilizzano iniezioni di progesterone come contraccettivo hanno riportato un rischio inferiore di circa il 45% rispetto alle non utilizzatrici; tutto questo è spiegabile con la down-regolazione dei recettori degli estrogeni in questi tumori benigni, che può essere probabilmente indotta dal progestinico. In aggiunta, maggiore è il tempo di utilizzo, minore è il rischio di fibromi uterini con una protezione che perdura apparentemente anche fino a 10 anni dalla cessazione del loro utilizzo.

Oltre a ciò l'effetto del dispositivo intrauterino (IUD) con levonorgestrel non è ancora conosciuto; si è visto che è efficace nel trattamento della menorragia associata ai fibromi e un recente studio comparativo dimostra come riduca il volume uterino nelle donne con miomi attraverso un meccanismo indeterminato e in più, sembra inibire la crescita di precedenti masse. (14)

Nell'analisi della relazione tra fibromi e ormoni esogeni, bisogna considerare anche la terapia ormonale post-menopausa. La terapia ormonale sostitutiva, come estrogeni o estroprogestinici combinati, che alcune donne in età post menopausale assumono, sembra presentare un'associazione con il rischio di mioma (29).

Dall'altra parte, alcuni studi indicano che nella maggior parte delle donne in post menopausa la terapia ormonale non accresce la grandezza dell'utero; se questo si verifica, sembrerebbe essere maggiormente dovuto alla dose di progesterone e non agli estrogeni. (13)

Obesità

Si ritiene che l'obesità sia correlata con lo sviluppo di fibromi uterini; un peso di 70 Kg o più è associato a un rischio tre volte maggiore di formazione di leiomiomi rispetto ad un peso di 50 Kg o meno. Infatti nella maggior parte dei casi, le donne che presentano miomi tendono ad essere obese o severamente obese rispetto alla

popolazione generale. Ecco perché a una diminuzione di peso consegue una riduzione del rischio.

L'obesità comporta uno stato di iperestrogenismo che predispone alla loro crescita, probabilmente a causa di un'aumentata conversione periferica degli androgeni circolanti in estrogeni, e di una diminuzione nella produzione epatica di globuline leganti gli ormoni sessuali che ha come conseguenza un incremento dei livelli di estrogeni attivi liberi. Associati a questa condizione si ricordano il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa; un comune fattore metabolico tra le tre condizioni è l'insulino resistenza che si associa a livelli più elevati di IGF-I e di androgeni, fattori che aumentano il rischio. (14)

A questo proposito, diversi studi (10,39,40) hanno dimostrato che in vitro IGF-1 promuove la proliferazione delle cellule fibroidi nelle colture, confermando la relazione tra IGF-1 e sviluppo di miomi.

Per di più, si è ipotizzato che un elevato indice glicemico nella dieta (IG) e un elevato carico glicemico (GL) possano contribuire ad aumentare il rischio di miomi, a causa degli alti livelli di IGF-1 e della biodisponibilità degli estrogeni liberi (41). In questo studio non si è trovata un'associazione significativa tra indice glicemico e rischio di sviluppo di miomi, ma si è osservato che esiste una correlazione positiva tra le giovani donne di età inferiore ai 35 anni; tuttavia non risulta ancora chiaro se questo sia un dato reale o dovuto al caso.

Uno studio prospettico dimostra come il rischio di miomi uterini aumenti del 21% per ogni aumento di 10 Kg di peso corporeo; risultati simili sono stati riportati in donne con più del 30% di massa grassa.(13)

Inoltre l'obesità, in particolar modo quella di tipo addominale, oltre ad essere associata alle caratteristiche sopra citate, è caratterizzata da livelli aumentati di leptina e da uno stato di resistenza a questa, che nell'insieme possono direttamente o indirettamente avere un impatto negativo sulla funzione ovarica. Per di più bisogna ricordare come l'aumento epidemico dell'obesità nel mondo possa favorire l'alta prevalenza del fenomeno anche nelle donne affette dalla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS); tutto questo non solo può comportare infertilità ma può anche rappresentare un rischio per lo sviluppo di miomi uterini. (42)

Negli USA, l'obesità è prevalente tra le donne nere rispetto alle donne di etnia caucasica. Pertanto questa è ritenuta essere una delle ragioni delle differenze etniche

nel rischio di sviluppo di fibromi uterini. I risultati che mostra lo studio BWHS sottolineano come vi sia un'associazione non lineare, ma inversa "J-shaped" tra BMI e miomi uterini. Una correlazione positiva, invece, è data dall'aumento di peso durante la vita adulta. (8)

Stile di vita

È stato dimostrato che fattori quali la dieta, il consumo di caffeina e alcol, il fumo, l'attività fisica e lo stress possono avere un potenziale effetto sulla formazione e sviluppo di fibromi uterini e sulla loro crescita.

La maggior parte degli studi che hanno valutato l'impatto della dieta sul rischio di insorgenza di fibromi, sono stati condotti utilizzando un questionario relativo alla frequenza di assunzione di determinati alimenti.(8)

Diversi fattori dietetici mostrano di avere un ruolo nel contribuire allo sviluppo di miomi sintomatici; il rischio risulta lievemente maggiore nelle donne che consumano cibi con un elevato indice glicemico.

Secondo i risultati dello studio BWHS (Black Women's Health Study) un elevato indice glicemico ed un elevato carico glicemico possono essere associati ad un aumento del rischio di tumori ormono-sensibili in alcune donne. Stimolano la tumorigenesi incrementando la biodisponibilità di estradiolo e la concentrazione di IGF-I, che in vitro promuove la proliferazione delle cellule del mioma. Studi epidemiologici mostrano come elevati indici glicemici siano rischiosi per la formazione di tumori ovarici e dell'endometrio, che come i fibromi uterini, sono ormono-responsivi. Al contrario, il BWHS e uno studio giapponese non hanno trovato una relazione significativa tra una dieta varia e ad alto contenuto di fibre e lo sviluppo di miomi uterini; questo è stato confermato anche da studi caso-controllo cinesi ed italiani. Questi non hanno trovato una significativa associazione tra consumo di cereali e prevalenza di fibromi. (41,43,44)

Da ricordare è la possibile influenza della soia nella patogenesi dei miomi uterini che tuttavia risulta ancora controversa. La letteratura non è giunta ad una conclusione comune dato che alcuni studi (45,46) non mostrano risultati significativi mentre altri si (47,48). Alcuni di quelli più interessanti sono focalizzati sulla nutrizione dei bambini con prodotti a base di soia; due studi cinesi hanno dimostrato una significativa relazione tra fibromi uterini e consumo di latte di soia. Risultati concordi hanno riportato altri lavori condotti su donne non ispaniche e di etnia afro-americana.

Per di più il consumo di soia sembra essere importante nella crescita volumetrica della massa tumorale; infatti i fitoestrogeni della soia, specialmente gli isoflavoni, presentano una struttura simile agli estrogeni dei mammiferi e sono dotati di un debole effetto estrogenico, tale che possono agire da antagonisti competendo per il legame con i recettori per gli estrogeni o alterandone la loro biosintesi. (43)

Recenti dati dimostrano un legame tra una dieta ricca di carne rossa e incidenza di miomi uterini. Tra i vari lavori, Chiaffarino et al. hanno condotto uno studio caso-controllo su casi chirurgicamente confermati in Italia e hanno dimostrato che le donne con la patologia in questione presentano un'alimentazione con un grande consumo di manzo, altra carne rossa e prosciutto e scarse quantità di verdura, frutta e pesce. (44) Wise et al. invece, hanno pubblicato i risultati riguardo la relazione tra grassi nella dieta e rischio di miomi nelle donne afro-americane, confermando che il rischio aumenta soprattutto a causa del consumo di acidi grassi a lunga catena omega-3, nello specifico di acidi grassi marini (MFA); tuttavia non è stata stabilita una relazione dose e risposta. (27)

Per la prima volta, il BWHS (49) ha fornito le prove di un'associazione inversa con il rapporto calcio-fosforo (marker di calcio biodisponibile), quindi con i prodotti lattiero-caseari; risultati simili sono stati riportati per consumo di latte magro. In particolare, il rischio era inferiore del 30% tra le donne che consumavano ≥ 4 porzioni / giorno di latte intero rispetto alle donne che consumavano < 1 porzione / giorno.

Il BWHS ha eseguito poi uno studio epidemiologico successivo (27) e ha osservato un legame statisticamente significativo con diversi sottotipi di acidi grassi, mostrando un'associazione positiva per acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi e inversa per i grassi insaturi. Tuttavia, non ha mostrato un'associazione coerente tra il rischio complessivo di mioma o l'assunzione totale di acidi grassi o con diversi sottotipi di acidi grassi.

Se da una parte i grassi risultano rischiosi, dall'altra parte è bene sottolineare come anche in questo caso, una dieta ricca di verdura e frutta riduce il rischio di insorgenza di miomi uterini. In particolare, il beneficio risulta maggiore per un consumo elevato di agrumi. Questo a suggerire come un'alimentazione ricca di frutta, verdura e pesce sia simbolo di una dieta ed uno stile di vita più sani e di conseguenza di minor rischio di sviluppare patologie. (8)

Inoltre, il possibile ruolo di frutta e verdura nel ridurre la formazione di fibromi uterini potrebbe essere dato grazie a particolari sostanze fitochimiche alimentari che agirebbero attraverso la modulazione della patogenesi, il deposito di matrice

extracellulare, la proliferazione cellulare e l'angiogenesi; certamente sono necessari ulteriori studi per confermare gli effetti terapeutici che in vitro sembrano avere queste sostanze. (43)

Lavoro molto interessante è quello pubblicato da Islam et al. (50) in cui si riporta che gli estratti di fragola incrementano la percentuale di cellule morte e apoptotiche insieme alle specie reattive dell'ossigeno (ROS). Oltre a questo permettono anche la diminuzione del fenomeno di glicolisi e fibrosi nelle cellule dei miomi uterini.

Inoltre una delle caratteristiche salienti degli estratti di fragola è la capacità di inibire i principali costituenti della membrana extracellulare (ECM) di cui i miomi sono ricchi. Il risultato suggerisce che questi, con le loro innumerevoli componenti benefiche, possano essere utilizzati come potenziale trattamento e/o come prevenzione.

Vi sono invece pochi dati riguardo all'effetto dei micronutrienti sulla formazione e sviluppo dei miomi uterini. L'assunzione con la dieta di vitamina C o E e folati non sembra essere correlata con la diminuzione di alcun rischio.

Al contrario, è emerso come l'ipovitaminosi D, sia nelle donne di etnia caucasica sia africana, sia un potenziale fattore di rischio per la patologia in questione. La vitamina D è uno steroide liposolubile che si forma a livello cutaneo in seguito all'esposizione al sole o assunta grazie all'alimentazione e ha un ruolo apoptotico e inibente la crescita dei miomi. Recenti ricerche hanno concluso che le donne con sufficienti livelli di vitamina D presentano un rischio ridotto.

I dati che invece analizzano il possibile ruolo della vitamina A sono scarsi; alcuni studi hanno mostrato un'associazione inversa tra questa e crescita dei miomi; l'unico limite è che questo beneficio è presente solo per la vitamina A di derivazione animale. Potrebbe avere un ruolo nell'eziologia dei fibromi andando ad interagire con la via dell'acido retinoico che esercita innumerevoli effetti tra cui la regolazione dell'omeostasi tissutale, la proliferazione cellulare, la differenziazione e l'apoptosi. (8,51)

Un ruolo positivo nel ridurre il rischio sembrano avere i carotenoidi, pigmenti liposolubili contenuti all'interno di numerosi frutti e vegetali. Hanno un potente effetto antiossidante e alcuni presentano un'azione pro-vitamina A; tra questi si ricorda il licopene. Tuttavia i dati in letteratura sono ancora pochi. (8)

Uterine Leiomyomata Epidemiology Project (TULEP) ha studiato l'impatto dell'assunzione della soia misurando i livelli di isoflavoni e lignani urinari (polifenoli

presenti nelle piante) e non ha riportato alcuna associazione con il rischio di mioma, nonostante si preveda che la soia abbia una relazione inversa con i miomi; questo considerando che in primo luogo, la soia ha un ruolo antiestrogenico tra le donne con alti livelli di estrogeni endogeni e, in secondo luogo, la frequenza dei miomi risulta inferiore tra le donne asiatiche, che consumano in genere molti prodotti alimentari a base di soia (45). Altri autori (8) hanno confermato la stessa mancanza di associazione, valutando l'impatto dell'assunzione di soia, considerando anche la popolazione che ne fa abbondante uso, come le donne asiatiche. Oltre a questo, alcuni studi sperimentali sulle cellule di mioma dimostrano come i flavonoidi che derivano dalla pianta *Scutellaria barbata*, ampiamente utilizzata nella cultura orientale come antiinfiammatorio, inducano apoptosi e inibiscano la proliferazione cellulare. Risultati che fanno dei flavonoidi, derivanti dalle erbe asiatiche, possibili sostanze per lo sviluppo di farmaci anti-mioma in futuro.

Un medesimo ruolo avrebbe il tè verde che sembra avere un effetto protettivo sullo sviluppo dei fibromi proprio grazie ad un suo particolare estratto che è l'epigallocatechina gallato (EGCG), ma sono necessari ulteriori studi per confermare questa teoria. (52)

Discutendo sull'importanza di una dieta sana ed equilibrata e del suo ruolo come fattore protettivo, non si può non citare un argomento che sta assumendo sempre più rilievo a livello globale, ovvero la contaminazione degli alimenti da parte di fattori chimici derivanti dall'ambiente naturalmente o dall'inquinamento causato dall'uomo.

Come si può dedurre, questi fattori esercitano un effetto avverso sulla salute.

È ben assodato che lo sviluppo dei miomi è ormono-dipendente ed è mediato dai recettori per gli estrogeni e il progesterone; molti contaminanti alimentari minano alla salute delle donne agendo come distruttori chimici endocrini attraverso la loro somiglianza con gli ormoni endogeni. Inoltre, in accordo con lo studio FORGE, questi possono influenzare la crescita dei miomi attraverso modifiche epigenetiche dell'miRNA.(43)

La caffeina e l'alcool sono stati associati da sempre ad un elevato rischio di varie patologie ma in merito al rischio di miomi uterini i risultati sono ancora controversi. In particolare, ciò che si sa sicuramente, è che questi causano cambiamenti rilevanti dei livelli di ormoni endogeni (53).

L'alcol è in grado di aumentare i livelli endogeni di estradiolo ed estrone e molti studi lo citano come fattore di rischio significativo per l'insorgenza di miomi (43,53–55); in

particolare il BWHS ha riportato un rischio di 20 volte superiore rispetto al normale in chi consuma alcol, specialmente tra i bevitori di birra rispetto a quelli del vino. Infatti a tal proposito, Chiaffarino et al.(44) non hanno trovato alcuna associazione tra assunzione di alcol e incidenza di miomi tra le donne italiane, a causa della prevalenza del consumo di vino rispetto a birra.

Il vero meccanismo che lega l'alcol ai fibromi uterini non è ancora conosciuto; le ipotesi più accreditate sono due: la prima si focalizza sul possibile aumento dei livelli endogeni di estrogeni attraverso la riduzione del metabolismo degli estrogeni, la seconda invece si basa sulla presunta interazione con l'ormone luteinizzante con conseguente modulazione del rilascio ovarico di estradiolo.

Diversi ricercatori non hanno associato la caffeina al rischio di mioma, anche se BWHS ha riportato un'associazione in donne giovani (<35 anni) che hanno bevuto 3 o più tazze al giorno (500 mg o più di caffeina al giorno). Inoltre alcuni studi hanno mostrato gli effetti del consumo di caffeina sugli ormoni ovarici, mostrando che il consumo totale di caffeina è associato con livelli aumentati di estradiolo durante le prime fasi follicolari. Da questo emerge che la caffeina inibisce la fosfodiesterasi e porta alla diminuzione della clearance dell'adenosina monofosfato ciclica e attraverso questo meccanismo accresce la produzione di ormoni steroidei. Inoltre è risaputo che la caffeina ad alte dosi può indurre effetti stress-like a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con conseguente aumento della secrezione della prolattina e del rischio di miomi uterini. (43)

La relazione tra tabacco e miomi è controversa. È stato suggerito un ruolo protettivo, poiché una serie di fattori diminuisce la biodisponibilità degli estrogeni a livello del tessuto target, riduce la conversione degli androgeni a estrone secondariamente all'inibizione dell'aromatasi da parte della nicotina e stimola livelli più elevati di globuline leganti gli ormoni sessuali (13). In altre parole il tabacco può spostare la produzione di estradiolo in una forma meno potente e inibire l'azione dell'enzima aromatasi (53,55). Inoltre una diminuzione degli estrogeni potrebbe essere dovuta alla proliferazione cellulare stimolata da componenti del fumo come la diossina.

Anche i dati che emergono per quanto riguarda l'attività fisica risultano contrastanti. In uno studio di indagine (56) relativo alla storia dei fibromi eseguito tra ex atlete e non atlete, i risultati sono stati a sostegno di un effetto protettivo dell'esercizio: i non atleti hanno riferito più frequentemente di avere una storia di miomi con una percentuale più alta del 40% rispetto ai non atleti. Non è ancora chiaro se le differenze siano dovute agli effetti benefici dell'attività sportiva o ad un minor tasso di conversione da androgeni

ad estrogeni dovuto alla massa magra (13). Partendo dal fatto che questo risulta essere un fattore di rischio modificabile, sono necessarie ulteriori ricerche per verificare l'effetto dello sport sulla biologia dei miomi.

Inoltre, parlando di fattori di rischio, bisogna citare lo stress, nonostante i dati siano ancora scarsi. Lo stress può portare alla formazione di miomi causando un aumento dei livelli di estrogeni e progesterone; questo dovuto all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e al rilascio di cortisolo, ormone dello stress. Ad esempio, si è visto che le donne nere che hanno subito discriminazioni razziali sono molto più a rischio. La possibile ragione di questa associazione è dovuta ad un elevato consumo di alcol, una dieta povera e all'obesità. Il legame tra miomi ed eventi traumatici durante la vita è stato studiato da molti altri ricercatori che hanno riportato risultati significativi nei loro lavori. Al contrario, nella popolazione asiatica non è stata rilevata alcun rapporto tra fibromi e tra stress, depressione o senso d'ansia. (8)

Boynton-Jarrett R et al. (57) hanno osservato come in donne con vissuto di abusi in età precoce, l'incidenza fosse più alta; viceversa, le donne che riferivano relazioni emotivamente stabili nell'infanzia avevano un rischio inferiore.

Lo stress cronico e le violenze possono alterare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene insieme al funzionamento delle gonadi; in tal modo influenzerebbero la biodisponibilità degli estrogeni aumentando il rischio di sviluppare fibromi uterini. Questo può essere anche associato ad un inizio precoce della pubertà. Per di più, un'altra associazione tra violenza e rischio di miomi può essere spiegata dall'elevato BMI, obesità o disordini alimentari che molto spesso sono presenti in queste donne.

In aggiunta, uno studio colturale su cellule di granulosa (58) ha trovato una sovraregolazione della secrezione di steroidi ovarici e altri fattori promotori, quali fattori di crescita, citochine e metalloproteinasi della matrice, in seguito all'esposizione agli ormoni dello stress.

Infine, si ritiene che i miomi uterini tendano a formarsi sotto l'influenza di alcuni fattori ambientali come ad esempio le radiazioni. Alcuni studi hanno mostrato un'incidenza significativa di miomi nelle donne che sono sopravvissute ad esplosioni atomiche; l'incidenza ovviamente dipendeva dalla dose di radiazioni a cui erano state esposte. (59)

Infezioni e traumi

Danni cellulari o situazioni di infiammazione dati da agenti ambientali, infezioni o ipossia sono stati proposti come meccanismi causanti lo sviluppo di miomi. Comunque non è stata trovata nessuna aumentata incidenza nelle donne che hanno avuto malattie sessualmente trasmissibili, numerosi partner sessuali, che hanno fatto uso di dispositivi intrauterini o hanno utilizzato il talco. L'herpes simplex di tipo I o II, il cytomegalovirus, l'epstein-barr non hanno significativa correlazione con la formazione di fibromi. Inoltre la vasocostrizione indotta dall'ipossia durante le mestruazioni è una possibile ma non confermata causa di danno miometriale. (13)

Faerstein et al.(60), eseguendo uno studio retrospettivo caso-controllo, hanno valutato la relazione tra il rischio di miomi e potenziali irritanti uterini infettivi o non infettivi. Hanno stimato un'associazione con la malattia infiammatoria pelvica (PID), con un rischio aumentato di 1,8 volte tra le donne con una storia di PID (escludendo dallo studio chi aveva avuto una diagnosi di mioma prima della diagnosi di PID). Il rischio risultava ancora più elevato se le donne avevano avuto 3 o più episodi di PID, rispetto a chi non aveva riportato nessuna patologia.

Si è valutata anche l'associazione con l'utilizzo di dispositivo intrauterino o spirale (IUD) e con l'uso di talco nelle aree genitali segnalando un lieve aumento del rischio tra coloro che utilizzano talco, ma associazioni non così coerenti con lo stato o la durata dell'utilizzo dello IUD. Gli autori hanno infine suggerito che l'infiammazione dell'endometrio può indurre una risposta miometriale, giocando un ruolo nello sviluppo del mioma.

Invece al contrario di come si potrebbe pensare, le donne con Pap test anormale hanno mostrato un rischio ridotto in diversi studi; questi risultati suggeriscono un effetto protettivo dell'infezione da HPV. (61)

Discutendo di infezioni, uno studio brasiliano caso-controllo (62) ha individuato nella malattia di Chagas una possibile causa di sviluppo dei miomi, riportando una diagnosi della patologia più elevata tra le donne bianche multipare, colpite da questa infezione e successivamente sottoposte a una procedura chirurgica per mioma o altre condizioni ginecologiche tra cui il prolasso uterino.

In conclusione, non bisogna dimenticare di nominare le lesioni uterine, che sono considerate uno tra i fattori di rischio per lo sviluppo dei miomi, avendo meccanismi simili alla formazione di cheloidi e cicatrici ipertrofiche. Infatti, il rimodellamento di

matrice extracellulare e collagene durante il processo di guarigione è profondamente coinvolto in questo processo comune ad entrambe le condizioni; i fibromi uterini e i cheloidi contengono abbondanti quantità di glicosamminoglicani rispetto al normale miometrio e alla cute sana. Inoltre, anche la composizione dei proteoglicani risulta differente nei tessuti fibrotici, contenendo elevate quantità di versicano e scarse di decorina. Tutto questo giocherebbe un ruolo importante nell'espansione della fibrosi e nell'eccessivo deposito di matrice dovuto alla proliferazione cellulare, al segnale del TGF- β e alla formazione di fibrille di collagene.

Clinica e classificazione dei fibromi uterini

Nonostante la presenza di miomi uterini non sia mai associata alla mortalità, questa può rappresentare una causa di morbidità importante e peggiorare la qualità di vita delle donne affette.

I fibromi uterini, i più comuni tumori nelle donne in età riproduttiva, sono asintomatici in almeno il 50% dei casi.

Clinicamente si possono manifestare con una grande varietà di sintomi: disturbi del ciclo mestruale come menorragia, dismenorrea e sanguinamenti intermestruali; dolore pelvico non correlato alle mestruazioni; senso di pressione o peso addominale; aumento della frequenza minzionale e disturbi intestinali.

In più, si può avere una compromissione delle funzioni riproduttive che può contribuire a infertilità, ad aborti precoci o complicanze durante la gravidanza tra cui dolore, parto pretermine, malpresentazione fetale, necessità di ricorrere al parto cesareo ed emorragie post-partum.

Non è ancora noto il motivo per cui alcuni fibromi siano sintomatici mentre altri risultino quiescenti; si ritiene che il comportamento clinico sia determinato dalla grandezza, dal numero e dalla loro localizzazione a livello uterino anche se sono comunque necessarie altre ricerche per poter confermare con sicurezza la correlazione tra questi parametri e la clinica.

Approssimativamente circa il 62% delle donne con miomi sintomatici presenta multipli sintomi; si ricorda inoltre che le donne di etnia africana tendono ad avere più tumori sintomatici nel momento della diagnosi e presentando miomi più grandi e multipli.

Per di più, se i fibromi tendono a raggiungere un picco in età premenopausale per quanto riguarda la sintomatologia, questo decresce durante la successiva menopausa.

(25)

Principali segni e sintomi dei fibromi uterini

(Tabella 1)

Sanguinamenti uterini anomali (AUB)	<ul style="list-style-type: none"> • Menorragia • Metro-menorragia • Anemia sideropenica
Dolore pelvico	<ul style="list-style-type: none"> • Alterazione frequenza urinaria • Incontinenza urinaria • Idronefrosi • Costipazione • Tenesmo
Sintomi da compressione	
Alterazioni sessuali e riproduttive	<ul style="list-style-type: none"> • Dispareunia • Infertilità
Problematiche in gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> • Complicanze ostetriche (parto pretermine, emorragia post partum...) • Aborto spontaneo
Associazioni rare	<ul style="list-style-type: none"> • Ascite • Policitemia • Sindromi familiari
Degenerazione maligna	

Sanguinamenti anomali

Molto spesso un eccessivo sanguinamento mestruale è il solo sintomo riportato dalle donne con leiomiomi. Questo si presenta per di più con le caratteristiche cliniche della menorragia che può essere sufficientemente severa da indurre anemia da mancanza di ferro.

In un recente studio si è valutato che le donne con sanguinamenti anomali hanno un'alta probabilità di avere miomi o intramurali (58% vs 13%) o sottomucosi (21% vs 1%) rispetto alle donne asintomatiche. Però la mera presenza di miomi non necessariamente causa menorragia.

La fisiopatologia di questo sintomo non è ancora conosciuta anche se esistono diverse ipotesi a riguardo tra cui:

- Incremento della superficie endometriale;
- Aumento della vascolarizzazione dell'utero;
- Interferenza con la normale contrattilità uterina;
- Ulcerazione endometriale al di sopra dei leiomiomi sottomucosi;
- Compressione del plesso venoso a livello miometriale che porterebbe all'ectasia delle venule endometriali con conseguente congestione dell'area e sanguinamento mestruale profuso

Le donne che presentano metrorragia devono essere visitate per escludere altre patologie endometriali, dato che questo non è un sintomo caratteristico dei miomi.

Discorso a parte è riservato ai miomi sottomucosi in quanto possono causare sanguinamenti vaginali anomali in diversi modi. L'ipermenorrea può essere intensificata dalla presenza di endometriti, reperto istologico frequente nell'endometrio sovrastante i miomi sottomucosi. Inoltre possono provocare sanguinamenti anomali ulcerandosi o causando una distorsione o congestione dei vasi circostanti. Sebbene sia una circostanza rara, i miomi sottomucosi potrebbero anche prolapsare attraverso la cervice con conseguente sanguinamento profuso.

Una recente ricerca scientifica ha dimostrato come alla base di questi fenomeni ci sia una disregolazione di diversi fattori di crescita o dei loro recettori che hanno un effetto diretto sulla vascolarizzazione e angiogenesi. Questi cambiamenti possono essere responsabili delle anomalie vascolari a livello uterino che causano poi menorragia. Si ricorda che i miomi uterini comunemente regrediscono dopo la menopausa, caratterizzata da atrofia endometriale. Inoltre è stato riportato che le donne con miomi sottomucosi in post-menopausa sotto ormono-terapia presentano un rischio di sanguinamento uterino di 2 volte superiore alle donne senza patologia. (25)

Dolore pelvico

Il dolore pelvico o la sensazione di pressione a livello addominale sono sintomi molto comuni. Molto spesso il disagio addominale viene paragonato a quello che le donne provano durante la gravidanza a causa della crescita uterina. La localizzazione di questi sintomi ovviamente dipende dalla localizzazione dei fibromi; quindi, i miomi localizzati posteriormente possono causare dolore posteriore, mentre quelli anteriori disagio vescicale e un aumento della frequenza urinaria. I leiomiomi che raggiungono la pelvi possono provocare difficoltà urinarie, nella defecazione e dispareunia.

Il dolore acuto è normalmente associato con la torsione dei miomi pedunculati ma può anche presentarsi quando l'utero fibromatoso rimane rinchiuso nella pelvi.

Raramente miomi a livello del legamento largo causano dolore unilaterale al basso addome o al nervo sciatico. Se questi sono di grandi dimensioni ci si potrebbe aspettare anche una compromissione a respiratoria.

È importante da ricordare che il dolore pelvico è anche associato ad altre patologie tra cui gravidanza ectopica, rottura o torsione di cisti ovariche e la PID le quali devono sempre essere considerate come possibile diagnosi differenziale. Inoltre i miomi sono associati frequentemente all'adenomiosi, condizione molto difficile da diagnosticare soprattutto quando l'utero risulta distorto dalla presenza di fibromi. (25)

Sintomi da massa pelvica

La diagnosi di fibroma uterino è spesso sospettata sulla base della palpazione di contorno uterino ingrandito all'esame obiettivo. Per convenzione, la grandezza di un utero miomatoso è descritta in settimane mestruali e un utero di più di 12 settimane in grandezza può essere palpato all'esame obiettivo addominale.

Come si può immaginare, quando l'utero aumenta di dimensione insorge la sensazione di pressione pelvica che si può estendere anche agli organi adiacenti, in particolar modo al tratto urinario e al retto-sigma. A livello vescicale si possono registrare sintomi come aumento della frequenza urinaria o incontinenza mentre qualora vi fosse una compressione uni o bilaterale degli ureteri si potrebbero avere problemi a livello renale ed idronefrosi. (25)

Sintomi urinari

Pochi studi esaminano la correlazione tra sintomi urinari e miomi uterini. Questi sono conseguenza della pressione estrinseca sulla vescica o dalla parziale ostruzione ureterale.

In un lavoro di ricerca sono state studiate 40 donne che presentavano miomi molto grandi con sintomi urinari; queste sono state trattate per sei mesi con iniezioni di agonisti del GnRH e ne è risultato che nel 55% del totale si era verificata una riduzione del volume uterino. Procedendo con la terapia si è registrata anche una diminuzione dei sintomi come la frequenza urinaria, la nicturia e l'urgenza minzionale. Non è però ancora chiaro se questi effetti sono dovuti al trattamento vero e proprio oppure al decremento di volume dell'utero. (13)

Una classificazione facilmente riproducibile dei leiomiomi è di fondamentale importanza per correlare il quadro clinico delle pazienti con la diagnosi e per la decisione della terapia più adeguata.

In relazione alla loro localizzazione, i fibromi sono classicamente classificati in sottomucosi, intramurali e sottosierosi; questa semplice suddivisione correla con la presentazione clinica e indirizza verso misure terapeutiche diverse.

I leiomiomi possono formarsi a livello della superficie interna della parete uterina (sottomucosi), a livello della superficie esterna (sottosierosi), nello spessore della parete stessa (intramurali) o esternamente alla struttura uterina e collegati ad essa attraverso un lembo tissutale (peduncolati).

Attualmente il sistema classificativo più utilizzato è quello proposto dall'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) nell'ambito del sistema di classificazione dei sanguinamenti uterini. (63)

Prende in considerazione diversi aspetti:

- La localizzazione (segmento uterino superiore o inferiore, cervice anteriore, posteriore, laterale)
- Il numero delle lesioni
- Le dimensioni
- La relazione del leiomioma con l'endometrio e la sierosa uterina
- I sistemi classificativi già esistenti

Classificazione FIGO dei fibromi (adattata da Munro et Al 2011)

Sottomucosi (SM)	0	Peduncolato intracavitario
	1	<50% della massa in sede intramurale
	2	≥50% della massa in sede intramurale
Altri (O)	3	100% della massa in sede intramurale ma a contatto con endometrio
	4	100% della massa in sede intramurale
	5	Sottosieroso con ≥50% della massa in sede intramurale
	6	Sottosieroso con <50% della massa in sede intramurale
	7	Sottosieroso peduncolato
	8	Altri (specificare e.g. cervicali, parassiti)
Leiomiomi ibridi (interessanti sia l'endometrio sia la sierosa uterina)	Indicare 2 numeri separati da un trattino. Per convenzione il primo numero si riferisce al rapporto del leiomioma con l'endometrio (0-2) mentre il secondo al rapporto con la sierosa (3-8). Un esempio è riportato nel riquadri sottostanti	
	2-5	Sottomucoso e sottosieroso, con meno della metà del diametro all'interno della cavità endometriale e pelvica rispettivamente

Queste informazioni devono essere considerate alla luce di tre diversi livelli di classificazione: primario, secondario e terziario. Gli ultimi due sono utili per le possibili implicazioni cliniche e diagnostiche.

Il sistema di classificazione primario prevede il solo riconoscimento della presenza di uno o più leiomiomi indipendentemente dalla localizzazione, dimensione e numero. L'ecografia pelvica (transaddominale o transvaginale) è sufficiente per tale determinazione.

Il sistema di classificazione secondario prevede la distinzione tra leiomiomi interessanti la cavità endometriale (sottomucosi, SM) dagli altri (others, O) in quanto i primi sono ritenuti più frequentemente implicati nella genesi dei sanguinamenti uterini anomali.

Il terzo sistema di classificazione invece, caratterizza i leiomiomi SM oppure O in base al loro rapporto rispetto allo spessore del miometrio e alla sierosa uterina.

Quindi, sulla base di una classificazione numerica (da 1 a 8), si possono categorizzare come leiomiomi SM0 i leiomiomi peduncolati del tutto intracavitari, SM1 i miomi sottomucosi che invadono per meno del 50% lo spessore del miometrio ed SM2 quelli che invadono per più del 50% lo stesso spessore.

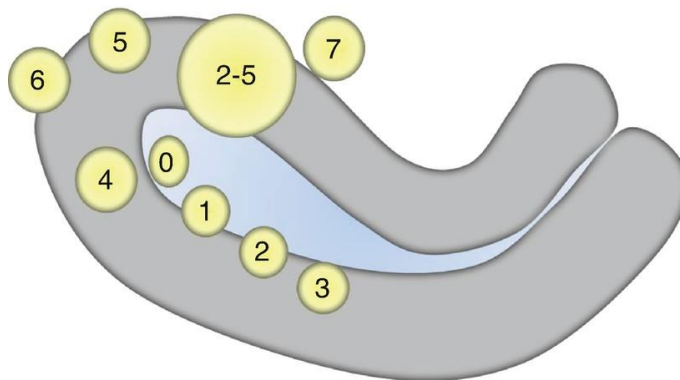
I numeri da 3 a 8 sono da riferire a tutti gli altri tipi di leiomiomi O. Il numero 3 sarà da riferire a leiomiomi del tutto intramurali con solo contatto con la porzione endometriale senza deformarla. Il numero 4 rispecchia le stesse caratteristiche del 3 ma senza contatto endometriale. Il numero 5 indica la presenza di un leiomioma sottosieroso occupante per più del 50% lo spessore miometriale e il numero 6 se lo invade per meno del 50%. Il numero 7 si riferisce a leiomiomi peduncolati esterni alla struttura uterina e il numero 8 indica tutte le altre forme non classificabili nelle precedenti categorie (incluse forme parassitarie che si distaccano completamente dalla struttura uterina ottenendo il supporto vascolare in altre sedi anatomiche).

Possono esistere anche forme "ibride" di leiomiomatosi in cui un mioma presenta caratteristiche comuni alla forma SM e alla forma O. In questi casi, il leiomioma sarà classificato con un numero della struttura terziaria riferito ai leiomiomi SM (0-2) e un numero riferito ai leiomiomi O (3-8), separati da un trattino.

Tra tutti, i fibromi intramurali sono i più frequenti. Si sviluppano nella tonaca muscolare della parete uterina con tasso di crescita del volume mediano stimato del 35% all'anno (64). La loro crescita può determinare sporgenze in cavità uterina e addominale. Oltre a questo, le donne colpite possono talvolta manifestare sanguinamenti mestruali intensi; ciò è in parte dovuto all'effetto ostruttivo sulla vascolarizzazione uterina che provoca l'ectasia delle venule endometriali e di conseguenza, le congestioni del miometrio ed endometrio possono causare sanguinamenti mestruali profusi (65).

I miomi intramurali possono aumentare la probabilità di infertilità e aborti in quanto la distorsione indotta dalla massa può interferire con l'impianto dell'embrione ed essere responsabile dell'ostruzione meccanica sia dell'ostio tubarico che del segmento tubulare intramurale. Per di più, è stato ipotizzato che i miomi intramurali possano causare contrazioni uterine ritmiche disfunzionali che ostacolano la motilità degli spermatozoi attraverso l'utero (66,67).

Dall'altra parte invece, i fibromi sottomucosi hanno la prevalenza più bassa (5-10% di tutti i miomi) e, a differenza degli altri due sottotipi, causano frequentemente sanguinamenti uterini anomali anche in caso di dimensioni ridotte (68). Rappresentano



una causa comune di dismenorrea e possono interferire con i processi riproduttivi, con potenziali aborti ricorrenti, nascita prematura e l'infertilità (69). I fibromi sottomucosi, inoltre, sono associati a menorragia, mestruazione prolungata e al conseguente rischio di anemia sideropenica. Molto spesso la rilevante menorragia è spesso l'unica manifestazione clinica (70). Per di più il sanguinamento eccessivo può essere dovuto alla presenza di endometrite nel tessuto sovrastante. Il dolore è invece raramente presente in pazienti con fibroma sottomucoso; quando si presenta, tende ad essere associato a torsione dei miomi peduncolati, dilatazione cervicale, degenerazione dei miomi rossi (associata alla gravidanza) (71).

Invece, i fibromi sottosierosi tendono a crescere prevalentemente al di fuori dell'utero; possono essere peduncolati e sporgere nella cavità pelvica o addominale. Tra le caratteristiche più importanti bisogna ricordare che possono raggiungere notevoli dimensioni prima di determinare sintomi e segni clinici. Questi si manifestano con

aumento della frequenza urinaria, incontinenza urinaria o svuotamento incompleto dovuti alla distensione e compressione della vescica o costipazione di nuova insorgenza e gonfiore addominale se la compressione è a livello intestinale.

Invece, quando il mioma raggiunge dimensioni considerevoli richiede un maggior afflusso sanguigno, che se non si verifica, può portare a ischemia e necrosi della massa stessa. A ciò ne consegue dolore acuto, che a volte richiede un'immediata esplorazione chirurgica. Vi è consenso generale sul fatto che i fibromi sottosierosi non compromettano la fertilità; quindi non dovrebbero essere rimossi chirurgicamente nonostante possano causare sintomi clinici rilevanti (72).

È importante sottolineare che al momento sono necessarie ulteriori indagini per classificare accuratamente i miomi. Fino ad ora, non ci sono dati sufficienti per suggerire quale delle varie classificazioni proposte (ESGE, STEP- W, FIGO) fornisca la migliore combinazione di accuratezza clinica e di ricerca.

Anatomia patologica

Tra i tumori mesenchimali dell'utero, le neoplasie del muscolo liscio sono le più frequenti.

I tumori benigni dell'utero che originano dal tessuto muscolare liscio, specialmente le varianti di leiomioma, mostrano un ampio spettro di elementi morfologici che spesso pongono il sospetto di malignità, entrando in diagnosi differenziale con leiomiosarcomi e tumori stromali endometriali, e sono quindi una fonte comune di problemi diagnostici. Fare una classificazione corretta è fondamentale poiché attualmente la prognosi della controparte maligna del fibroma uterino, il leiomiosarcoma, è infausta anche se confinata all'utero al momento della diagnosi. Inoltre esiste una continuità morfologica tra noduli benigni con ottima prognosi e neoplasie maligne con prognosi infausta, nonostante i trattamenti aggressivi, e tendenza alla metastatizzazione a distanza e alla recidiva.

Anche se la varietà di sottotipi istologici di leiomioma è ampia, sono tutti grossolanamente simili.

I miomi uterini sono in genere masse miometriali rotonde, ben circoscritte, non capsulate. Nel 75% dei casi si tratta di tumori multipli e tipicamente confinati al corpo dell'utero, meno del 2% sono cervicali. I leiomiomi sono sferici e di consistenza duro-

fibrosa; all'esame microscopico appaiono ben demarcati rispetto al miometrio circostante, da cui possono essere facilmente enucleati. Al taglio, le superfici appaiono di colore da bianco a marrone chiaro, con un motivo trabecolare a spirale, a volte con estese calcificazioni. Aspetto molto importante è gli aspetti istologici del leiomioma uterino possono mimare quelli del leiomiosarcoma e devono quindi essere riconosciuti dall'anatomopatologo (73).

Si differenziano diverse varianti in base alle caratteristiche istologiche ed al tipo di crescita (*tabella 2*).

Tabella 2 Classificazione istologica dei miomi	
Varianti istologiche dei leiomiomi	<ul style="list-style-type: none"> • A cellule fusate • Epitelioide • Mixoide • Cellulato • Cellulato emorragico • Mitoticamente attivo • Atipico
Varianti per tipo di crescita	<ul style="list-style-type: none"> • Diffuso • A invasione intravenosa • Benigno metastatizzante

I leiomiomi a cellule fusate rappresentano la variante più frequente. Normalmente sono composti da fasci intersecati di cellule muscolari lisce fusate, organizzate in un pattern fascicolare con abbondante citoplasma fibrillare eosinofilo. I nuclei sono allungati con estremità smussate o affusolate e presentano cromatina finemente dispersa e piccoli nucleoli. Le figure mitotiche di solito sono poco frequenti. Le lesioni tipiche sono identificate grazie alla loro conformazione nodulare e alla disposizione disordinata dei fasci di fibre muscolari lisce al loro interno, che non risultano allineate con miometrio circostante. I processi degenerativi sono frequenti. La degenerazione ialina è presente in oltre il 60%, in particolare nelle donne in post menopausa; oltre a questa si possono riscontrare la degenerazione cistica, degenerazione rossa, necrosi, degenerazione grassa e calcificazioni (74).

Esistono aree significative di emorragia, che tendono ad essere circoscritte e fortemente delimitate nell'utero allargato contenente leiomiomi multipli. La necrosi riscontrata nei leiomiomi è tipicamente di tipo infartuale; queste zone sono costituite da cellule muscolari lisce necrotiche e vasi sanguigni, spesso accompagnate da

emorragia. Alcuni miomi uterini presentano vasi cospicui, tra cui grandi arterie muscolari, arteriole e vene. La degenerazione cistica e la microcalcificazioni si verificano in circa il 4% dei casi. I margini della maggior parte dei leiomiomi sono microscopicamente circoscritti, ma alcuni tumori benigni si confondono con il miometrio circostante a volte in modo esteso (75).

La categoria dei leiomiomi epitelioidi comprende i leiomioblastomi, i leiomiomi a cellule chiare e i leiomiomi plessiformi. Sono solitari, appaiono come masse gialle o grigie e possono contenere aree di emorragia. Possono trovarsi in ogni parte dell'utero e presentano un diametro medio di 6-7 cm. Le cellule muscolari lisce dei leiomiomi epitelioidi sono rotonde o poligonali e hanno un citoplasma da eosinofilo a incolore. Possono avere vacuoli citoplasmatici perinucleari o può esserci un bordo perinucleare del citoplasma eosinofilo, sebbene il resto del citoplasma sia chiaro.

Il leiomioblastoma è composto da cellule rotonde con citoplasma eosinofilo che assomigliano a cellule lisce uterine fetali. Se il citoplasma risulta completamente chiaro, viene definito mioma a "cellula chiara". Le cellule possono contenere glicogeno, mentre la componente lipidica è minima e la mucina è assente. Il nucleo a volte viene spostato alla periferia della cellula con la caratteristica forma ad anello con castone.

Il leiomioma plessiforme è tipicamente microscopico e frequentemente multiplo. Nonostante si sviluppi tipicamente a livello del miometrio, occasionalmente può invadere l'endometrio. Le cellule neoplastiche sono caratterizzate da corde o nidi di cellule rotonde con quantità scarse o moderate di citoplasma. Tuttavia il comportamento di questa variante istologica è difficile da prevedere (75,76).

Gli altri istotipi invece sono decisamente più rari.

Come già sottolineato, la corretta classificazione è fondamentale, soprattutto per la diagnosi differenziale con il leiomiosarcoma a prognosi infausta.

Per quanto concerne il tasso di degenerazione neoplastica dei fibromiomi, non è ancora ben noto se i leiomiosarcomi e i tumori muscolari a malignità incerta (STUMP) originino prevalentemente dai fibromiomi; tuttavia la loro incidenza è comunque molto bassa (0.22-0.49%) e non esistono ancora criteri diagnostici certi (77).

Il leiomiosarcoma uterino appare come una grande massa solitaria con diametro maggiore mediamente di 10 cm. Appare sempre meno circoscritto rispetto al leiomioma e non può essere distinto dal miometrio adiacente. Al taglio la superficie risulta soffice con focali aree necrotiche ed emorragiche. Quando è epitelioidi, la consistenza può essere più morbida mentre, se è mixoide, può avere una superficie di taglio gelatinosa.

Al microscopio spesso si nota una crescita infiltrativa del miometrio, ma alcuni leiomiiosarcomi possono essere relativamente ben circoscritti.

In generale fare diagnosi di malignità nei tumori della muscolatura liscia dell'utero è relativamente semplice dato che i leiomiiosarcomi di solito mostrano una marcata atipia nucleare, un alto tasso mitotico e necrosi delle cellule tumorali.

Per fare diagnosi di leiomiiosarcoma a cellule fusate, sono necessarie una combinazione di due o tre delle seguenti caratteristiche: necrosi delle cellule tumorali, marcata atipia citologica da moderata a grave e/o ≥ 10 mitosi/10 campi ad alta potenza (HPF). Un leiomiiosarcoma epitelioido dovrebbe mostrare ≥ 4 mitosi / 10 HPF con necrosi delle cellule tumorali o atipia citologica moderata, mentre un leiomiiosarcoma mixoide può essere diagnosticato con la scoperta di necrosi delle cellule tumorali o marcata atipia citologica; in assenza di queste caratteristiche, ≥ 2 mitosi/10 HPF sono diagnostici di malignità. Si noti che la soglia per stabilire una diagnosi di leiomiiosarcoma mixoide è molto più bassa rispetto a quella utilizzata per diagnosi di leiomiiosarcoma a cellule fusate, quindi è importante campionare ampiamente qualsiasi tumore della muscolatura liscia, in particolare se mixoide, al fine di identificare le aree più mitoticamente attive. Inoltre, il campionamento può mostrare una crescita infiltrativa, un'invasione linfovaskolare o la presenza di componenti convenzionali e/o epitelioidi, che faciliteranno la diagnosi di neoplasie (73,75).

Importante è sottolineare che non tutti i tumori della muscolatura liscia uterina sono inclusi nelle classi di leiomiomi o leiomiiosarcomi; infatti l'attuale classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità indica che i tumori della muscolatura liscia uterina non diagnosticati in modo chiaro ed evidente come benigni o maligni dovrebbero essere definiti come STUMP. In generale gli STUMPs differiscono dai leiomiomi presentando alcune ma non tutte le caratteristiche istologiche dei leiomiiosarcomi. La diagnosi è posta quando è presente necrosi coagulativa senza un aumento dell'attività mitotica e atipia nucleare non diffusa; se è presente una conta mitotica di più di 15 figure mitotiche / 10 campi ad alto ingrandimento senza necrosi o atipia diffusa; se è presente atipia ma non c'è un incremento dell'attività mitotica o evidenza di necrosi coagulativa.(78)

Inquadramento diagnostico

Nei pazienti con sospetto di mioma uterino, devono essere escluse altre diagnosi quali tumori solidi di annessi (carcinomi endometriali, masse annessiali e pelviche), polipi endometriali, malformazioni uterine e adenomiosi. Queste ultime sono localizzazioni

miometriali della endometriosi, caratterizzate da ipertrofia reattiva del muscolo circostante, sono privi di pseudocapsula e quindi non enucleabili.

Per questo motivo, le tecniche di imaging sono fondamentali per determinare correttamente la presenza di miomi uterini e quindi pianificare il trattamento medico o chirurgico più appropriato.

Le procedure diagnostiche utilizzate includono l'ecografia, la risonanza magnetica e l'isteroscopia. La laparoscopia può essere utile per il completamento diagnostico finalizzato ad una asportazione mini-invasiva delle neoformazioni.

Ecografia

L'ecografia è la tecnica di prima linea per la valutazione dei miomi uterini, poiché rappresenta un mezzo ampiamente disponibile, veloce in ambito clinico ed è relativamente economico. Permette di caratterizzare in maniera ottimale il quadro clinico. Questa può essere eseguita a livello transvaginale o transaddominale.

L'ecografia tranvaginale (TVS) fornisce imaging ad alta risoluzione ed è disponibile nella maggior parte delle cliniche ginecologiche. Fornisce immagini dettagliate del mioma quando la sonda è posizionata in prossimità alla massa; è quindi possibile utilizzare l'ecografia ad alta frequenza (79).

L'imaging transaddominale invece, offre un ampio campo visivo, una maggiore profondità di penetrazione del segnale, flessibilità nel movimento del trasduttore e la capacità di esaminare altri organi addominali. Risulta molto più efficace dell'ecografia transvaginale per la visualizzazione di miomi sottosierosi e parassitari che si estendono nella cavità addominale e per valutare la presenza di tumori molto grandi.

L'ecografia transaddominale combinata con l'ecografia endocavitaria è la tecnica più utilizzata per il rilevamento, la mappatura e la caratterizzazione dei miomi (80).

Altra tecnica da citare è la sonoisterografia, anche conosciuta come HSE, che si avvale di soluzione salina sterile come mezzo di contrasto attraverso la cavità uterina. Se è associata all'utilizzo della TSV può essere in grado di identificare patologie dell'endometrio, miomi sottomucosi e aderenze. La combinazione delle diverse tecniche può essere anche efficace nella valutazione della localizzazione dei miomi sottomucosi, dell'ampiezza di adesione e dell'estensione della protrusione nella cavità uterina.

In ultimo l'eco color Doppler che permette di valutare la vascolarizzazione dell'organo, utile per distinguere tra masse solide e cistiche. Questo può essere anche utile in preparazione a trattamenti minimamente invasivi come l'embolizzazione delle arterie

uterine. Viene utilizzato per valutare l'estensione dei vasi intorno al mioma e per differenziare le masse dallo spessore del miometrio. In più, può essere estremamente efficace nella diagnosi differenziale dell'adenomiosi (80).

La valutazione dell'andamento dei vasi è utile anche nella diagnosi differenziale tra fibromi, masse annessiali o polipi endometriali. In genere una neoformazione annessiale solida presenta una vascolarizzazione diffusamente irregolare mentre un fibromioma, possiede una vascolarizzazione ad andamento prevalentemente pericapsulare. Questa caratteristica permette anche la distinzione con i polipi endometriali in cui si identifica facilmente un asse vascolare (81).

Per di più nella valutazione ecografica dei fibromi, i diametri di questi dovrebbero essere accuratamente misurati su tutti e tre i piani ortogonali al fine di eseguirne una stima volumetrica, che può essere particolarmente utile nella valutazione dell'accrescimento durante il follow-up.

Le limitazioni dell'ecografia, soprattutto di tipo transaddominale, sono date dal fatto che può essere meno efficace nella misurazione di un utero più grande di 300 mL di volume totale. Inoltre sarebbe meglio non utilizzarla quando sono presenti miomi multipli in quanto possono causare ombre che disturbano l'immagine.

Inoltre, parlando della sonoisterografia risulta una procedura invasiva potendo causare discomfort, sanguinamenti o infezioni. (80)

L'aspetto ecografico dei fibromi uterini è quello di una formazione rotondeggiante e solida, dai margini ben definiti, variabile da ipoecogena ad iperecogena, nell'ambito del miometrio o connesso a questo. In generale, sono caratterizzati da una struttura disomogenea dell'ecografia "a strisce" o "fascicolata" con ombreggiatura radiale (spesso indicata come effetto veneziano) (*figura 1*).

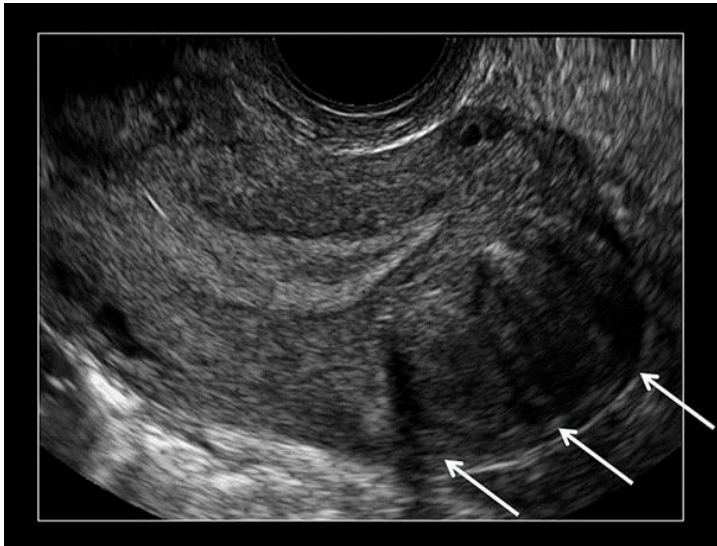


Figura 1. Immagine di ecografia transvaginale che mostra un fibroma fundico con una ecostruttura disomogenea caratterizzata da ombreggiatura radiale (freccie). (A.C. Testa, PhD et al. *Imaging techniques for evaluation of uterine myomas. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 34 (2016))

L'ecogenicità varia in relazione alla diversa quantità della componente muscolare liscia o connettivale, alla presenza di degenerazione grassa, ialina e calcificazioni; se il tessuto adiposo è la componente più rappresentata, il loro aspetto tende ad essere iperecogeno (82) (figura 2); possono talvolta essere rilevate, specialmente nelle donne in post menopausa, calcificazioni iperecogene o una capsula iperecogena dovuta alla deposizione di sali di calcio. Quando i leiomiomi sono di piccole dimensioni e isoecogeni rispetto al miometrio circostante, l'unico segno visibile all'ecografia può essere una protuberanza del profilo uterino (83). All'interno dei miomi inoltre, si possono riscontrare aree anecogene a contorni irregolari, da riferire a zone di necrosi colliquativa.

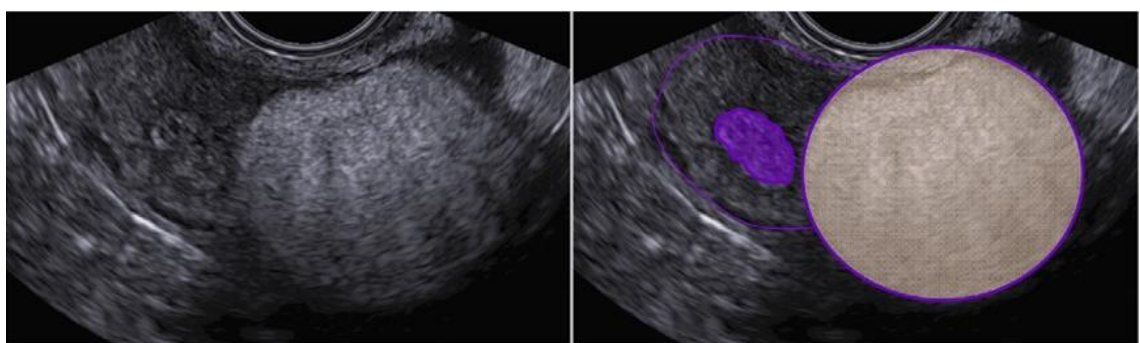


Figura 2. Immagini ecografiche transvaginali che mostrano un fibroma del fondo che appare iperecogeno a causa di iper-rappresentazione del tessuto adiposo. (A.C. Testa, PhD et al. *Imaging techniques for evaluation of uterine myomas. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 34 (2016))

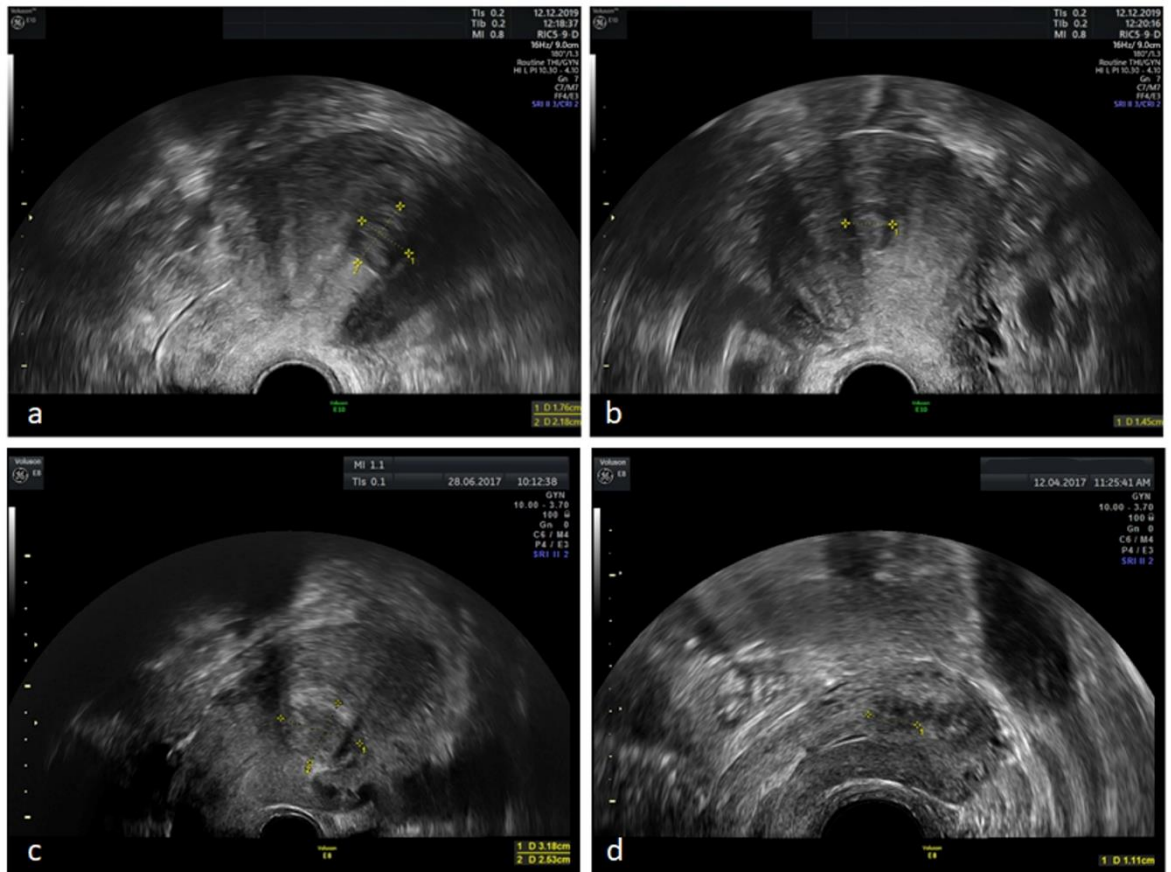


Figura 3. Esempi di mioma sottomucoso; a e b: stesso caso di mioma G0 all'ecografia bidimensionale visualizzato sul piano longitudinale dell'utero (a) e sul piano trasversale (b); c: altro caso di mioma sottomucoso G0; d: mioma sottomucoso G1.

Un altro utile strumento è dato dall'elastografia, metodica diagnostica basata su ultrasuoni in grado di valutare in modo non invasivo il grado di elasticità dei tessuti. Complementare all'ecografia da cui non può prescindere, permette di fornire dati e informazioni in tempo reale.

Ciò può consentire una distinzione più precisa dei miomi dal miometrio circostante. Per di più, può essere utile per superare la scarsa visualizzazione comunemente osservata della parete del mioma posteriore a causa dell'attenuazione acustica agli ultrasuoni convenzionali. L'elastografia può essere utilizzata anche per differenziare meglio le lesioni intrauterine: infatti, in virtù della struttura istologica, si è ipotizzato, che i polipi endometriali debbano apparire come lesioni molli, mentre i fibromi sottomucosi dovrebbero apparire come lesioni dure.

Facendo riferimento alle differenze tra i leiomiomi e i leiomioidi, nessuna tecnica di imaging può distinguere in modo affidabile tra loro perché entrambi sono masse focali all'interno dell'utero e presentano spesso una necrosi centrale. Inoltre, entrambi possono presentare parti ecogeniche miste e parti ecogene povere.

Attualmente, il rilevamento di un tumore miometriale uterino di grandi dimensioni con ecostruttura compatta disomogenea quindi con aree anecogene irregolari dovute a necrosi e assenza di "ecogenicità a strisce radiali" ed una vascolarizzazione irregolare, possono essere indicativi di lesioni maligne.

In generale però, sebbene la risonanza magnetica possa essere particolarmente di aiuto, una diagnosi definitiva è data solo dall'istologia (84).

Risonanza magnetica

La risonanza magnetica è attualmente considerata la tecnica d'immagine più accurata per l'individuazione e localizzazione dei leiomiomi. Grazie alla sua intrinseca proprietà di dimostrare chiaramente le masse tumorali e alla sua multiplanarietà, è una tecnica molto più sensibile rispetto all'ecografia. Permette inoltre, in virtù dell'ottima visuale dell'anatomia uterina, la classificazione di masse sottomuose, intramurali o sottosierose.

Tuttavia, rispetto agli ultrasuoni, la risonanza magnetica richiede più tempo, è più costosa e viene quindi utilizzata per casi selezionati. Tra le indicazioni alla RM per sospetto fibroma uterino, rientrano i casi in cui risulti dubbia l'origine anatomica (uterino vs. annessiale, intestinale...) o istologica (diagnosi differenziale con adenomiosi e tumori mesenchimali maligni) della massa. Inoltre, la risonanza magnetica è indicata come esame preoperatorio per l'embolizzazione e per procedure termoablativie dei fibromi uterini.

Un protocollo MRI standard dovrebbe includere sempre immagini pesate in T1 dell'intera pelvi acquisite sul piano assiale, immagini pesate in T2 dell'intera pelvi acquisite secondo il piano assiale o coronale, sequenze in diffusione (DWI) dell'intera pelvi acquisita sul piano assiale e immagini dell'utero ponderate T2 ad alta risoluzione acquisite su tre piani ortogonali secondo l'asse più lungo della cavità endometriale.

Le sequenze T2 pesate permettono di valutare le dimensioni dell'utero, il numero e la sede tumorale, la presenza di segni secondari come il versamento ascitico, l'idroureteronefrosi e la presenza di fenomeni degenerativi sovrapposti quali degenerazione cistica, ialina e mixoide. La degenerazione rossa risulta ben apprezzabile nelle sequenze T1 senza e con abbattimento del segnale adiposo.

Tipicamente i leiomiomi uterini senza degenerazione si presentano alla MR come masse ben circoscritte con un segnale che decresce d'intensità se paragonato al miometrio circostante nelle sequenze T2 pesate.

I miomi cellulari invece, data la grande presenza di cellule muscolari lisce con poco collagene, possono presentare un segnale di elevata intensità in T2.

Dall'altra parte qualora fosse presente degenerazione, le immagini sarebbero dotate di variabilità di apparenza nelle varie sequenze. Le calcificazioni e la degenerazione ialina sono caratterizzate da basso segnale in T2 e da un aspetto simile ai leiomiomi standard. Si ricorda invece che le aree cistiche non conferiscono segnale nelle varie sequenze.

I fibromi con necrosi coagulativa e ialina sono caratterizzati da un segnale d'intensità variabile in T1 e bassa in T2. Possono invece esibire un segnale inusuale i leiomiomi con degenerazione rossa: mostrano un'iperintensità periferica o diffusa nelle sequenze T1 pesate e un'intensità variabile con o senza ipointensità ai bordi della massa in quelle T2 pesate.

L'iperintensità in T1 è dovuta alle componenti proteiche del sangue. È stato ipotizzato che quando l'elevato segnale è isolato al bordo del leiomioma, le componenti del sangue sono confinati ai vasi trombizzati che circondano il tumore.

L'iperintensità in T2 a livello delle rime della massa invece, è dovuta alla pseudocapsula dei vasi linfatici dilatati, alle vene o all'eventuale edema. (85)

L'impiego del mezzo di contrasto per via endovenosa con la dose di 0.1 mmol/Kg dei chelati del gadolinio, rappresenta un passaggio fondamentale per la valutazione della vascolarizzazione, del tipo di enhancement, per documentare eventuali aree di necrosi e per l'individuazione della pseudo capsula periferica. 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.

La presenza di vaste aree di necrosi rappresenta un elemento di sospetto e sono infatti estesamente evidenti in lesioni quali STUMP o Sarcomi. Questi si caratterizzano per l'assenza di una chiara origine miometriale, la mancanza di una normale banda endometriale, l'intensità di segnale intermedia nelle immagini T2 pesate, l'eterogeneità del segnale pesata su T1, l'enhancement eterogeneo del contrasto, l'iperintensità su DWI, alti valori b 1000 e bassi valori di ADC (84)

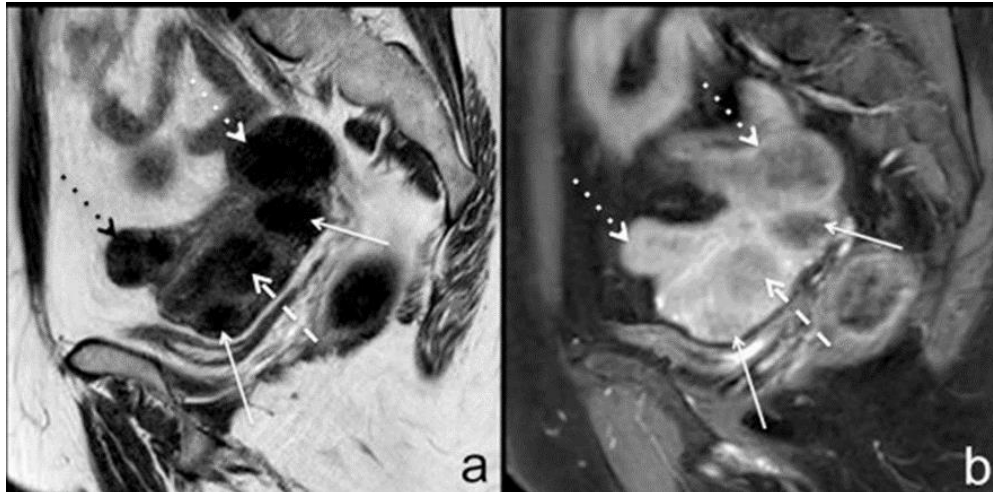


Figura 4. a) e b) Immagine sagittale turbo spin-echo pesata in T2 (a) e immagine con saturazione del grasso potenziata dal contrasto turbo-pesata in T1; (b) mostrano le caratteristiche tipiche della risonanza magnetica dei fibromi uterini (freccie). Le frecce continue indicano due fibromi intramurali e le frecce tratteggiate due fibroidi subserosali, mentre le frecce tratteggiate indicano un fibroma sottomucoso. Tutte le lesioni hanno forma rotonda e margini nitidi e mostrano omogeneità omogenea su immagini pesate in T2 e miglioramento del contrasto scarso o lieve. (A.C. Testa, PhD et al. Imaging techniques for evaluation of uterine myomas. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 34 (2016))

Isteroscopia

L'isteroscopia, con o senza biopsia, è diventata il gold standard per la valutazione della cavità uterina essendo un metodo affidabile e sicuro. Tuttavia è una metodica d'indagine invasiva che può causare discomfort alle pazienti. Tutto questo è stato confermato da diversi studi (86,87).

Tecnica che permette di confermare non solo la presenza di leiomiomi sottomucosi ma permette anche di analizzare alcuni fattori in vista di un eventuale trattamento chirurgico. Questi sono rappresentati dalla localizzazione del leiomioma, dalle dimensioni, dalla profondità di invasione del miometrio, dalla consistenza della massa tumorale, dalle caratteristiche dell'endometrio circostante e dalle eventuali patologie associate.

Miomi e fertilità

Nonostante siano presenti nel 5-10% delle donne infertili, rappresentano la causa di infertilità in solo il 5-10% di queste; questo significa che circa il 60% dei miomi può causare infertilità.

Le conseguenze sulla fertilità dovute alla presenza di fibromi possono essere attribuite a diversi meccanismi.

La distorsione della cavità uterina, rendendo anomalo il contorno endometriale, può potenzialmente compromettere l'impianto dell'embrione. Inoltre, la risalita degli spermatozoi può essere ostacolata da un utero allargato e fibrotico, mentre il dislocamento cervicale può impedire il passaggio dello sperma nel canale cervicale. La presenza di miomi può anche alterare la contrattilità uterina. Infine l'infiammazione cronica che ne consegue può aggiungersi alle cause di possibile infertilità.

È appurato che più il mioma uterino è vicino alla cavità endometriale peggiore è l'impatto sull'endometrio sovrastante. Infatti nell'area di endometrio vicino al mioma si ritrovano spesso aree di atrofia, ulcerazioni, iperplasia ghiandolare cistica, poliposi ed ectasia delle venule.

I miomi sottosierosi, sia sessili che peduncolati, non sembrano avere un impatto significativo sulla potenziale fertilità e la loro rimozione non ha dimostrato benefici in quel senso. L'effetto di quelli intramurali risulta controverso e sono necessari ulteriori studi per accertarsi di questo.

La prevalenza dei fibromi durante la gravidanza è di circa il 12%; contrariamente alle credenze tradizionali che affermavano che i miomi uterini tendessero a crescere durante questo periodo di vita come risultato degli alti livelli di estrogeni, recentemente si è evidenziato che la loro grandezza non aumenta significativamente e anzi, spesso, diventano più piccoli.

Il dolore è il più comune sintomo associato alla presenza di fibromi durante la gravidanza ed è dovuto probabilmente al rilascio di prostaglandine dovuto alla degenerazione dei miomi stessi. Come si può dedurre i miomi sono collegati anche ad una serie di eventi negativi nella gravidanza stessa e durante il parto, tra cui aborti, malpresentazione fetale, placenta previa, parto pretermine, emorragie post partum e parto cesareo (88,89).

Trattamento

La fibromatosi uterina non è una condizione che di per sé necessita sempre di un trattamento che è richiesto soltanto quando dà luogo ad una sintomatologia.

Esistono svariate opzioni terapeutiche per il trattamento dei leiomiomi uterini. Ovviamente le strategie di trattamento sono in genere personalizzate in base alla gravità dei sintomi, alle dimensioni e alla posizione del leiomioma, all'età della paziente e alla sua vicinanza cronologica alla menopausa, al desiderio della paziente di avere prole e quindi necessità di mantenere la fertilità. L'obiettivo della terapia è inoltre quello di alleviare i sintomi più invalidanti.

Da ricordare che per alcune donne con pochi o moderati sintomi la tecnica del “watchful waiting” può consentire il rinvio dell'intervento chirurgico, considerando anche che dopo la menopausa normalmente i sintomi migliorano e i miomi decrescono (71,90,91).

Una possibile opzione è data dalla terapia medica che si avvale di molteplici farmaci, principalmente degli analoghi del GnRH, SPMR (Selective Progesterone Receptor Modulator) e spirale medicale al Levonorgestrel.

In ultimo, una soluzione chirurgica definitiva è data dall'isteroscopia anche se la miomectomia viene comunemente eseguita soprattutto nelle donne che desiderano mantenere la fertilità. Più recentemente sono state sviluppate altre tecniche minimamente invasive, che includono l'embolizzazione dell'arteria uterina (UAE), la chirurgia a base di ultrasuoni focalizzati e guidati dalla risonanza magnetica (Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery, MRgFUS) e la miolisi.

Terapia medica

La terapia medica per leiomiomi uterini si avvale principalmente degli analoghi del GnRH e SPMR (Selective Progesterone Receptor Modulator).

Inoltre si è visto come gli antiinfiammatori non steroidei non risultino efficaci nelle donne con miomi.

Gli analoghi del GnRH sono peptidi sintetici strutturalmente analoghi all'ormone GnRH naturale rilasciato dal nucleo arcuato dell'ipotalamo. Gli agonisti del GnRH agiscono legandosi ai recettori del GnRH e inizialmente aumentano il rilascio di gonadotropine; questo è seguito dal fenomeno della desensibilizzazione a cui consegue una diminuzione dei recettori stessi e ad uno stato ipogonadotropico che simula la menopausa. Questa menopausa temporanea determina amenorrea, con un conseguente miglioramento dei livelli di emoglobina in quelle pazienti con anemia secondaria, e una riduzione del volume dei fibromiomi del 50% circa (92).

Gli effetti di questi farmaci sono limitati a causa degli effetti collaterali e dei rischi associati al loro utilizzo a lungo termine. La diminuzione del volume dei miomi uterini sembra essere dovuto alla diminuzione dei livelli di estrogeni e progesterone; altri meccanismi includono i fenomeni di degenerazione e necrosi ialina, una diminuzione della taglia o numero delle cellule leiomiomatose e un decremento dell'afflusso sanguigno all'utero.

Il problema dei GnRHA è che causano la menopausa nella donna trattata per cui non si possono dare alle donne giovani o desiderose di prole. Inoltre si è visto che, una

volta interrotta la terapia il fibroma torna a crescere, quindi questi farmaci funzionano solo temporaneamente.

Si è dimostrato che gli effetti collaterali compaiono in circa il 95% delle donne in trattamento; tra questi si annoverano le vampate, secchezza vaginale e cefalea frontale. Meno comuni sono invece le artralgie, mialgie, insonnia, depressione, diminuzione della libido ed edema. Nonostante questo però, solamente l'8% delle donne decide di sospendere la terapia a causa degli effetti collaterali.

Per diminuire il rischio di osteoporosi che questi farmaci possono causare si possono associare basse dosi di estrogeni o progestinici. Inoltre, per questo motivo, il loro utilizzo è limitato a massimo 3 – 6 mesi. Infatti, attualmente, gli agonisti del GnRH sono utilizzati principalmente come terapia preoperatoria, per la loro efficacia nel ridurre l'entità dell'anemia e le dimensioni del mioma (91).

I modulatori selettivi del recettore del progesterone (SPRM) rappresentano una nuova classe di ligandi del recettore del progesterone. Gli SPRM sono molecole in grado di legare i recettori del progesterone con effetto agonista, antagonista o misto in modo tessuto specifico.

Il progesterone ha una duplice azione sulla crescita dei miomi. Stimola la crescita sovra- regolando EGF e Bcl-2 e sotto-regolando l'espressione del fattore di necrosi tumorale alfa. Inibisce la crescita sotto-regolando l'espressione IGF-1 (93). Gli SPRMS come Asoprisnil inibiscono la proliferazione di cellule fibroidi in coltura e inducono l'apoptosi sovra-regolando la caspasi 3 e sotto-regolando Bcl-2. Ciò può comportare la soppressione della neovascolarizzazione, della proliferazione cellulare e della sopravvivenza di queste masse (94).

Asoprisnil è il primo SPRM a raggiungere uno stadio avanzato di sviluppo clinico per il trattamento dei fibromi uterini sintomatici e dell'endometriosi.

Dosi di 10-25 mg sono efficaci nel ridurre i miomi e nel sopprimere i sanguinamenti uterini senza avere effetto sugli estrogeni circolanti e senza causare sintomi dovuti alla diminuzione di questi. Presenta un'azione inibitoria sull'endometrio come risultato della soppressione dell'angiogenesi endometriale (91).

In seguito, molte molecole appartenenti a questa categoria sono state oggetto di studio ma, solo su due di queste, possediamo studi randomizzati controllati: Mifepristone e Ulipristal Acetato.

Quest'ultimo, in particolar modo, mostra grandi risultati tra le pazienti sintomatiche, mostrando un effetto restringente e un buon controllo della sintomatologia, con simile efficacia degli agonisti del GnRH ma venendo tollerato perché non provoca effetti collaterali in menopausa. È associato ad una diminuzione del dolore, del

sanguinamento e della grandezza dei miomi con valori che vanno dal 17 al 24%. Dall'altra però può essere associato ad assottigliamento o iperplasia endometriale anche se comunque sono necessari ulteriori studi per valutare ciò. Inoltre risulta utile anche come trattamento preoperatorio per un periodo di circa 3 mesi prima di eseguire l'isteroscopia di miomi di tipo 0-1 nella classificazione FIGO (95,96).

Il mifepristone (RU486) è stato utilizzato per più di 20 anni per multiple indicazioni cliniche. Recentemente è stato valutato come agente terapeutico potenziale per ridurre i miomi uterini; le dosi vanno da 5 mg a 50 mg per un periodo di 3 mesi. Il trattamento con questo farmaco ha dimostrato apportare beneficio in termini di riduzione dei sintomi correlati ai fibromi (97).

In conclusione, una possibilità per il trattamento medico dei leiomiomi è data dalla IUD medicata al Levonorgestrel. La riduzione della perdita di sangue mestruale che si ottiene con LNG- IUD è probabilmente il risultato del suo effetto soppressivo sulla replicazione endometriale con conseguente atrofia, mentre l'amenorrea è mediata da cambiamenti vascolari a livello endometriale, tra cui l'ispessimento dell'arteria pareti e la distruzione delle arteriole a spirale da parte della trombosi dei capillari.

È stato dimostrato che la LNG-IUS (Levonorgestrel Intrauterine-System) riduce significativamente il sanguinamento uterino nelle donne con menorragia, associata o meno a fibromatosi, mentre non ha effetto sulle dimensioni dei fibromi (98).

In una revisione sistematica del 2020 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 (22).

Terapia chirurgica

Oltre alle tecniche chirurgiche tradizionali, date dall'isterectomia e dalla miomectomia laparotomica, sono attualmente disponibili tecniche conservative e meno invasive, date principalmente dalla miomectomia laparoscopica.

Grazie allo sviluppo dell'endoscopia e all'introduzione dell'isteroscopia operativa, è stata offerta una nuova procedura conservativa ed efficace per il trattamento dei fibromi sottomucosi resecabili dall'interno dell'utero; quindi, la miomectomia resectoscopica è diventata, nel corso degli anni, la chirurgia mini-invasiva standard per la loro rimozione. Le indicazioni principali sono severe condizioni mediche come una grave anemia o ostruzione ureterale; l'approccio chirurgico può essere indicato anche nelle donne con sintomatologia ricorrente come dolore pelvico e addominale ed incontinenza che compromettono la qualità di vita (91)

La miomectomia laparoscopica è una procedura minimamente invasiva per il trattamento dei fibromi sintomatici nelle pazienti che desiderano preservare la fertilità. Sebbene eseguirla sia tecnicamente più complesso rispetto all'esecuzione della laparotomia tradizionale, offre numerosi vantaggi come un rapido recupero post-chirurgico e dolore postoperatorio inferiore rispetto alla miomectomia mini-laparotomica. Inoltre, mostra risultati sovrapponibili per quanto riguarda gli esiti di fertilità post-chirurgici e il rischio di ricorrenza della malattia (99). Tra gli altri vantaggi vi è la riduzione della perdita ematica intraoperatoria e un numero inferiore di trasfusioni necessarie rispetto alla miomectomia laparotomica tradizionale; per di più sembrano essere inferiori anche le aderenze postoperatorie. Se ne desume che un'accurata selezione di pazienti per questa procedura minimamente invasiva sembra consentire una bassa incidenza di complicanze e bassa incidenza di conversione in laparotomia (100,101).

La miomectomia laparoscopica dovrebbe essere proposta nelle donne con sintomi correlati al mioma, giovani e con desiderio di gravidanza. In generale, i criteri principali per la scelta della laparoscopia sono la dimensione e la localizzazione del mioma principale (69).

Mentre la resezione isteroscopica è indicata per piccoli miomi sottomucosi (con dimensioni <5 cm, tipicamente intracavitaria o sporgenti nella cavità uterina per oltre il 50% del volume totale), la miomectomia laparoscopica è indicata per le donne con un numero di fibromi totali inferiore di 5 e nessun mioma singolo > 15 cm (102).

Il tipo di approccio laparoscopico deve essere selezionato in relazione all'anamnesi chirurgica della paziente. Nelle donne con precedenti procedure non complicate e piccoli miomi, può essere adottato l'accesso ombelicale tradizionale. Attualmente gli approcci laparoscopici disponibili sono: approccio tradizionale che è utile nelle donne che hanno subito interventi non complicati e piccoli, approccio single-port, approccio mini-laparotomico laparoscopic-assisted.

Per quanto riguarda la miomectomia laparoscopica, questa tecnica consiste in tre principali step: distacco del fibroma dall'utero; ricostruzione uterina ed emostasi; e rimozione del fibroma dalla cavità addominale (103).

- Il miometrio che circonda il fibroma è infiltrato con una soluzione diluita di vasopressina per diminuire il sanguinamento. Si pratica un'incisione della sierosa e poi del miometrio. La direzione dell'incisione dipende dalle preferenze del chirurgo.
- Una volta raggiunto il piano di clivaggio, il fibroma sporge dalla cavità e può essere eseguita la completa enucleazione. La sutura viene eseguita utilizzando materiale in polidioxanone.

- Inoltre al posto che rimuovere il fibroma con incisione colpotomica, si può ricorrere alla morcellazione. Questa deve essere eseguita attentamente in quanto l'intestino e altri organi possono essere lesi. Al termine della procedura, si procede a irrigazione e ad una meticolosa emostasi. Si ricorda che una necrosi estesa del miometrio può predisporre a deiscenza uterina e a rottura durante una futura gravidanza.

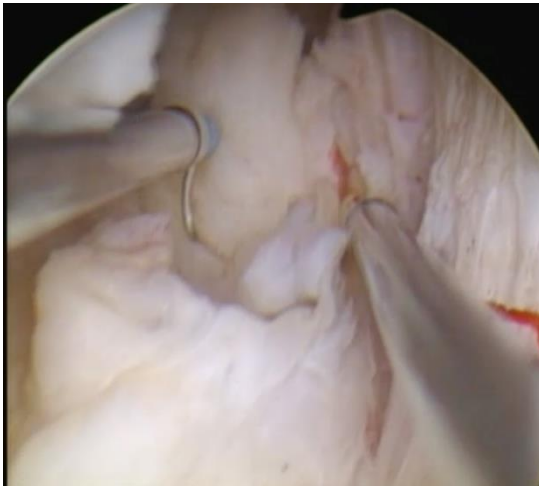


Figura 5. Miomectomia isteroscopica con resettoscopio utilizzando la tecnica dello "slicing". L'ansa è portata sempre dietro il mioma e la corrente è attivata durante il movimento di ritorno dell'ansa.

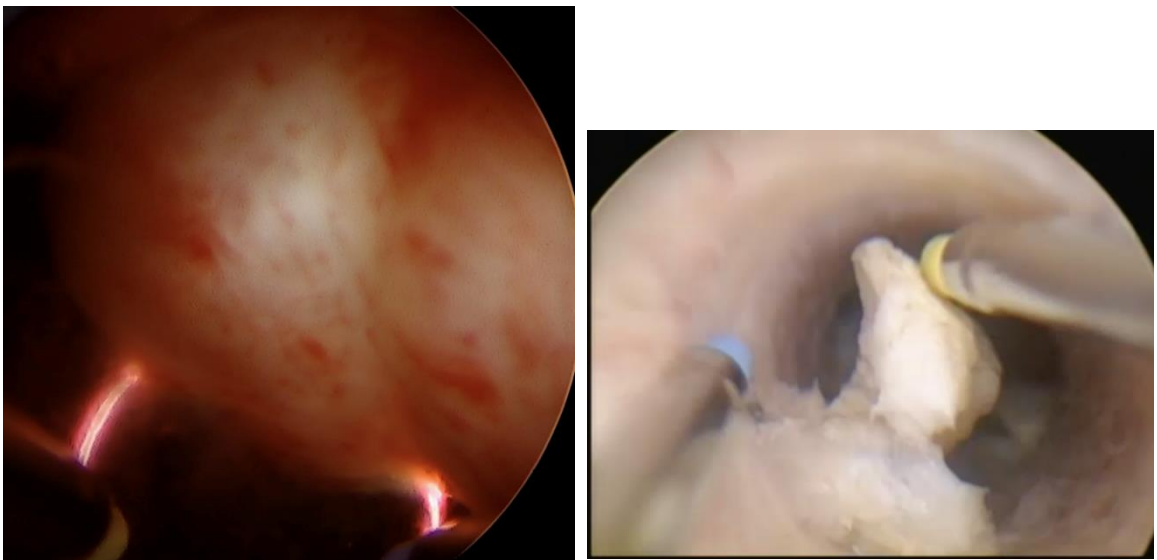


Figura 6. Estrazione dei frammenti del mioma dalla cavità uterina con l'uso dell'ansa diatermica.

Figura 7. L'ansa a lama fredda è inserita nel piano di clivaggio fra il mioma e la pseudocapsula con l'obiettivo di scollare meccanicamente il mioma dal miometrio.



Figura 8. Dopo che la componente intramurale è stata separata dal miometrio con l'ansa a lama fredda, l'ansa diatermica è utilizzata per completare lo slicing del mioma.

L'isterectomia invece è la sola tecnica che elimina definitivamente i sintomi dei fibromi uterini. Ovviamente questa metodologia non può essere utilizzata nelle donne che sono desiderose di prole. Possono essere utilizzati diversi tipi di approcci tra cui quello vaginale, laparoscopico, robotico e open. Le prime due sono le tecniche più utilizzate, in quanto sono associate ad una minor degenza ospedaliera e ad una migliore soddisfazione da parte della paziente. È associata ad un relativamente basso numero di complicazioni, basso tasso di rioperazioni per adesioni, prolapsi pelvici e fistole (2).



Figura 9. Frammenti di mioma sottomucoso asportato con resettoscopio.

Obiettivo dello studio

Negli anni sono state sviluppate alcune classificazioni per i miomi sottomucosi con l'obiettivo di prevedere la difficoltà e la complessità della miomectomia isteroscopica.

La classificazione più utilizzata è quella della Società Europea di Endoscopia Ginecologica (ESGE), proposta da Wamsteker e De Blok, nel 1993. Questa classificazione tiene conto solo del grado di penetrazione del mioma nel miometrio e non presenta una buona correlazione con la difficoltà della procedura chirurgica (103).

Nel 2005, Lasmar et al. hanno sviluppato una nuova classificazione per la miomectomia isteroscopica (dimensioni, topografia, estensione, penetrazione e parete [STEPW]) che utilizza 5 parametri per classificare i miomi sottomucosi (104).

Questa classificazione si distingue per una maggiore correlazione con complessità e grado di difficoltà tecnica nell'esecuzione della procedura, ed è direttamente correlata al tempo operativo, all'assorbimento del fluido e al tasso di complicanze ed è convalidata per prevedere la resezione completa o parziale dei miomi.

Da quando Lasmar et al. hanno pubblicato la classificazione STEPW, sono stati condotti altri studi di comparazione tra quest'ultima classificazione e quella ESGE. È stato dimostrato che un'accurata valutazione preoperatoria dei risultati è di fondamentale importanza per il trattamento; valutare solo il grado di penetrazione del mioma è insufficiente e la classificazione STEPW ha una maggiore correlazione con i risultati.

Nel 2011, Lasmar et al hanno pubblicato uno studio internazionale multicentrico con 465 casi di miomectomia isteroscopica e hanno mostrato una maggiore correlazione di questa classificazione nel prevedere la rimozione completa dei miomi sottomucosi. Gli autori hanno valutato anche la rimozione completa dei miomi sottomucosi, del bilanciamento del fluido e del tempo operativo (105).

Con questi tre dati è stato possibile valutare più accuratamente la complessità e la difficoltà della miomectomia isteroscopica e quindi sapere se c'è differenza tra le due classificazioni.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di sviluppare un nomogramma che prevede la probabilità di rimozione incompleta dei miomi sottomucosi in pazienti sottoposti a miomectomia isteroscopica.

Disegno dello studio

Sono stati raccolti in modo prospettico i dati di 571 pazienti consecutive sottoposte a miomectomia isteroscopica per miomi submucosi. Il periodo di reclutamento è iniziato l'1 Gennaio 2015 ed è terminato l'1 Gennaio 2020.

Le pazienti sottoposte a procedure isteroscopiche in un periodo precedente hanno formato il gruppo di generazione retrospettivo (n=424) per lo sviluppo di nomogrammi e coloro che sono state sottoposte a questa procedura hanno successivamente formato il gruppo di validazione prospettico (n =147) per confermare le prestazioni del modello.

Questo studio è stato registrato [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04400942) (NCT04400942).

Materiali e metodi

Prima dell'isteroscopia, le pazienti sono state sottoposte ad un'ecografia transvaginale per valutare la presenza e le caratteristiche dei miomi.

Le variabili pre e intraoperatorie associate alla resezione incompleta del mioma nella coorte di formazione sono state valutate mediante analisi di regressione logistica univariata.

I coefficienti beta di variabili significative nell'insieme di derivazione sono stati usati per generare il nomogramma, che è basato sulla conversione proporzionale di ogni coefficiente di regressione nella regressione logistica in una scala di 0-100 punti.

Le prestazioni predittive del nomogramma sono state misurate dall'indice di concordanza (C index) e dalla calibrazione con 1000 campioni di bootstrap per ridurre la distorsione dell'overfit.

La curva ROC è stata analizzata per calcolare il valore di cut off ottimale massimizzando l'indice di Youden per identificare le procedure ad alto rischio di resezione incompleta del mioma.

Risultati

Su 424 procedure isteroscopiche nella coorte di studio, c'erano 49 (11.6%) resezioni incomplete. Il 17.7% delle procedure è stato eseguito da medici in formazione specialistica in Ginecologia e Ostetricia, il 58.0% da medici specialisti in Ginecologia e Ostetricia e il 24.3% da medici specialisti in Ginecologia e Ostetricia esperti in chirurgia isteroscopica.

Le seguenti variabili (odds ratio; 95% CI) sono state associate indipendentemente alla resezione incompleta del mioma:

- procedura eseguita dai borsisti (5.228; 2.395-11.414)
- diametro maggiore del mioma ≥ 4 cm (4.410; 1.464-13.287)
- estensione del mioma intramurale $\geq 75\%$ (3.982; 1,725-9,194)
- volume uterino ≥ 50 cm³ 3.562; 1.473-8.616)
- numero di miomi > 2 (3.514; 1.294-10.252)
- presenza concomitante di adenomiosi (2.951; 1.179-7.389)
- precedente miomectomia laparotomica o laparoscopica (2.624; 1.006-6.844).

Non è stata riscontrata alcuna associazione significativa per:

- topografia del mioma uterino
- estensione della base del mioma
- precedente terapia ormonale di 3 mesi,
- fase del ciclo mestruale
- precedente parto vaginale o cesareo
- presenza concomitante di 1 o più polipi endometriali.

Il nomogramma derivante da variabili significative è caratterizzato da un **indice C** (95% CI) di 0,81 (0,78-0,85) e 0,80 (0,75-0,86) nel prevedere la resezione incompleta dei miomi nei gruppi di generazione e di validazione del nomogramma, rispettivamente.

Identificando un **valore limite di 77**, i valori predittivi positivi e negativi del nomogramma sono stati dell'81,2% (76,2%-83,4%) e l'88,9% (83,6%-95,2%) per la coorte di generazione del nomogramma e 84,6% (79,7%-88,4%) e il 90,2% (86,0%-95,7%) per la coorte di validazione.

Questo è il nomogramma che deriva dal nostro studio:

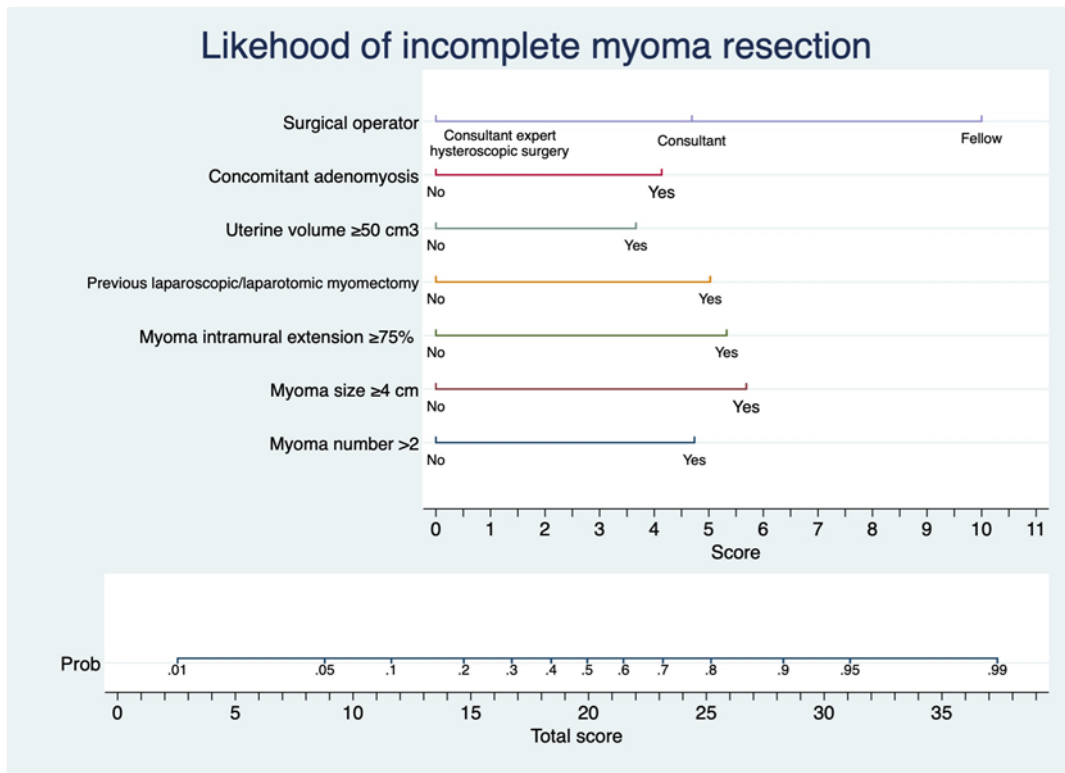


Figura 10: Nomogramma che deriva dall'analisi dello studio

Nello specifico, prende in considerazione:

1. L'esperienza dell' operatore chirurgico
2. La presenza di adenomiosi
3. Il volume uterino ≥ 50 cm³
4. Precedenti interventi di miomectomia laparotomica o laparoscopica
5. L'estensione del mioma intramurale $\geq 75\%$
6. La grandezza del mioma ≥ 4 cm
7. Il numero di miomi > 2

All'aumentare dello score per ogni variabile presa in considerazione aumenta il rischio di resezione incompleta. In particolare, si può notare come interventi eseguiti da medici in formazione specialistica in Ginecologia e Ostetricia comportino un aumento di ben 10 punti nel rischio di resezione incompleta dei miomi uterini.

Conclusioni

Alla luce dei risultati ottenuti, questo nomogramma può supportare i medici identificando pazienti ad alto rischio di resezione isteroscopica incompleta del mioma e quindi nel prevedere la buona riuscita dell'intervento.

BIBLIOGRAFIA

1. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017 Sep;124(10):1501–1512.
2. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Apr;149(1):3–9.
3. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstet Gynecol*. 2009 Mar;113(3):630–635.
4. Asada H, Yamagata Y, Taketani T, Matsuoka A, Tamura H, Hattori N, et al. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. *Mol Hum Reprod*. 2008 Sep;14(9):539–545.
5. Bulun SE, Imir G, Utsunomiya H, Thung S, Gurates B, Tamura M, et al. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 May;95(1-5):57–62.
6. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Mar;79(3):202–207.
7. Andersen J. Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas. *Semin Reprod Endocrinol*. 1996 Aug;14(3):269–282.
8. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: A review. *Int J Fertil Steril*. 2016 Mar;9(4):424–435.
9. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol*. 1997 Dec;90(6):967–973.
10. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2004 Jan 15;159(2):113–123.
11. Moroni RM, Vieira CS, Ferriani RA, Reis RM dos, Nogueira AA, Brito LGO. Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review. *BMC Womens Health*. 2015 Jan 22;15:4.
12. Morita N, Tanaka T, Hashida S, Tsunetoh S, Taniguchi K, Komura K, et al. Uterine leiomyoma in a 13-year-old adolescent successfully treated with laparoscopic myomectomy: A case report. *Medicine*. 2019 Dec;98(49):e18301.
13. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2007 Apr;87(4):725–736.
14. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;22(4):571–588.
15. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of uterine fibroids development. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 6;20(24).
16. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent advances in uterine fibroid etiology. *Semin Reprod Med*. 2017 Mar 9;35(2):181–189.

17. Velebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. *Obstet Gynecol.* 1995 Nov;86(5):764–769.
18. Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS, Dyson MT, Navarro A, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update.* 2015 Feb;21(1):1–12.
19. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun 23;2:16043.
20. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology.* 2010 Jun;151(6):2433–2442.
21. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BWJ. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD008994.
22. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Pattanittum P. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Nov 23;11:CD008994.
23. Lee BS, Nowak RA. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF beta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):913–920.
24. Othman E-ER, Al-Hendy A. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Aug;22(4):589–601.
25. Gupta S, Jose J, Manyonda I. Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Aug;22(4):615–626.
26. Ates O, Demirturk F, Toprak M, Sezer S. Polymorphism of catechol-o-methyltransferase and uterine leiomyoma. *Mol Cell Biochem.* 2013 Mar;375(1-2):179–183.
27. Wise LA, Radin RG, Kumanyika SK, Ruiz-Narváez EA, Palmer JR, Rosenberg L. Prospective study of dietary fat and risk of uterine leiomyomata. *Am J Clin Nutr.* 2014 May;99(5):1105–1116.
28. Styer AK, Rueda BR. The epidemiology and genetics of uterine leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Jul;34:3–12.
29. Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Young J, Gerthoux PM, Needham L, et al. Serum dioxin concentrations and risk of uterine leiomyoma in the Seveso Women’s Health Study. *Am J Epidemiol.* 2007 Jul 1;166(1):79–87.
30. Merrill RM. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. *Med Sci Monit.* 2008 Jan;14(1):CR24–31.
31. Ke L-Q, Yang K, Li J, Li C-M. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007692.
32. Arslan AA, Gold LI, Mittal K, Suen T-C, Belitskaya-Levy I, Tang M-S, et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review. *Hum Reprod.* 2005 Apr;20(4):852–863.
33. 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):1056–1063.

34. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer SA. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2703–2707.
35. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 1998 Sep;70(3):432–439.
36. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol*. 1990 Oct;94(4):435–438.
37. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon J-P, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Dec 16;105(50):19887–19892.
38. Baird DD, Kesner JS, Dunson DB. Luteinizing hormone in premenopausal women may stimulate uterine leiomyomata development. *J Soc Gynecol Investig*. 2006 Feb;13(2):130–135.
39. He Y, Zeng Q, Li X, Liu B, Wang P. The association between subclinical atherosclerosis and uterine fibroids. *PLoS One*. 2013 Feb 22;8(2):e57089.
40. van der Ven LT, Van Buul-Offers SC, Gloudemans T, Bloemen RJ, Roholl PJ, Sussenbach JS, et al. Modulation of insulin-like growth factor (IGF) action by IGF-binding proteins in normal, benign, and malignant smooth muscle tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Oct;81(10):3629–3635.
41. Radin RG, Palmer JR, Rosenberg L, Kumanyika SK, Wise LA. Dietary glycemic index and load in relation to risk of uterine leiomyomata in the Black Women’s Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2010 May;91(5):1281–1288.
42. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2006 May;12(5):542–551.
43. Tinelli A, Vinciguerra M, Malvasi A, Andjić M, Babović I, Sparić R. Uterine fibroids and diet. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 25;18(3).
44. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol*. 1999 Sep;94(3):395–398.
45. Atkinson C, Lampe JW, Scholes D, Chen C, Wähälä K, Schwartz SM. Lignan and isoflavone excretion in relation to uterine fibroids: a case-control study of young to middle-aged women in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2006 Sep;84(3):587–593.
46. Nagata C, Nakamura K, Oba S, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Association of intakes of fat, dietary fibre, soya isoflavones and alcohol with uterine fibroids in Japanese women. *Br J Nutr*. 2009 May;101(10):1427–1431.
47. Shen Y, Xu Q, Xu J, Ren ML, Cai YL. Environmental exposure and risk of uterine leiomyoma: an epidemiologic survey. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Dec;17(23):3249–3256.
48. Gao M, Wang H. Frequent milk and soybean consumption are high risks for uterine leiomyoma: A prospective cohort study. *Medicine*. 2018 Oct;97(41):e12009.
49. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, Kumanyika SK, Rosenberg L. A prospective study of dairy intake and risk of uterine leiomyomata. *Am J Epidemiol*. 2010 Jan 15;171(2):221–232.
50. Islam MS, Giampieri F, Janjusevic M, Gasparrini M, Forbes-Hernandez TY, Mazzoni L, et al. An anthocyanin rich strawberry extract induces apoptosis and ROS while decreases

- glycolysis and fibrosis in human uterine leiomyoma cells. *Oncotarget*. 2017 Apr 4;8(14):23575–23587.
51. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, Kumanyika SK, Boggs DA, Rosenberg L. Intake of fruit, vegetables, and carotenoids in relation to risk of uterine leiomyomata. *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec;94(6):1620–1631.
 52. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Sharan C, Rajaratnam V, et al. Green tea extract inhibits proliferation of uterine leiomyoma cells in vitro and in nude mice. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Mar;202(3):289.e1–9.
 53. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women’s Health Study. *Hum Reprod*. 2004 Aug;19(8):1746–1754.
 54. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, La Vecchia C, Chiantera V, Bulfoni A, et al. Alcohol consumption and risk of uterine myoma: A systematic review and meta analysis. *PLoS One*. 2017 Nov 27;12(11):e0188355.
 55. Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 1993 May 5;85(9):722–727.
 56. Wyshak G, Frisch RE, Albright NL, Albright TE, Schiff I. Lower prevalence of benign diseases of the breast and benign tumours of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. *Br J Cancer*. 1986 Nov;54(5):841–845.
 57. Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards JW, Jun H-J, Hibert EN, Wright RJ. Abuse in childhood and risk of uterine leiomyoma: the role of emotional support in biologic resilience. *Epidemiology*. 2011 Jan;22(1):6–14.
 58. Puder JJ, Freda PU, Goland RS, Ferin M, Wardlaw SL. Stimulatory effects of stress on gonadotropin secretion in estrogen-treated women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jun;85(6):2184–2188.
 59. Kawamura S, Kasagi F, Kodama K, Fujiwara S, Yamada M, Ohama K, et al. Prevalence of uterine myoma detected by ultrasound examination in the atomic bomb survivors. *Radiat Res*. 1997 Jun;147(6):753–758.
 60. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol*. 2001 Jan 1;153(1):11–19.
 61. Moore KR, Smith JS, Laughlin-Tommaso SK, Baird DD. Cervical neoplasia-related factors and decreased prevalence of uterine fibroids among a cohort of African American women. *Fertil Steril*. 2014 Jan;101(1):208–214.
 62. Murta EFC, Oliveira GP, Prado FDO, De Souza MAH, Tavares Murta BM, Adad SJ. Association of uterine leiomyoma and Chagas’ disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2002 Mar;66(3):321–324.
 63. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Apr;113(1):3–13.
 64. Mavrelou D, Ben-Nagi J, Holland T, Hoo W, Naftalin J, Jurkovic D. The natural history of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Feb;35(2):238–242.

65. Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. The vascular patterns in myomatous uteri. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1970 Nov;77(11):967–975.
66. Coutinho EM, Maia HS. The contractile response of the human uterus, fallopian tubes, and ovary to prostaglandins in vivo. *Fertil Steril*. 1971 Sep;22(9):539–543.
67. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update*. 2000 Dec;6(6):614–620.
68. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. 1981 Oct;36(4):433–445.
69. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1424–1430.
70. Clevenger-Hoeft M, Syrop CH, Stovall DW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol*. 1999 Oct;94(4):516–520.
71. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol*. 2004 Aug;104(2):393–406.
72. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4):1215–1223.
73. Oliva E. Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth muscle neoplasia. *Mod Pathol*. 2016 Jan;29 Suppl 1:S104–20.
74. Cramer SF, Horiszny J, Patel A, Sigrist S. The relation of fibrous degeneration to menopausal status in small uterine leiomyomas with evidence for postmenopausal origin of seedling myomas. *Mod Pathol*. 1996 Jul;9(7):774–780.
75. Clement PB. The pathology of uterine smooth muscle tumors and mixed endometrial stromal-smooth muscle tumors: a selective review with emphasis on recent advances. *Int J Gynecol Pathol*. 2000 Jan;19(1):39–55.
76. Prayson RA, Goldblum JR, Hart WR. Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients. *Am J Surg Pathol*. 1997 Apr;21(4):383–391.
77. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol*. 1994 Mar;83(3):414–418.
78. Böcker W. [WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics]. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 2002;86:116–119.
79. Dueholm M, Lundorf E, Olesen F. Imaging techniques for evaluation of the uterine cavity and endometrium in premenopausal patients before minimally invasive surgery. *Obstet Gynecol Surv*. 2002 Jun;57(6):388–403.
80. McLucas B. Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;22(4):627–642.
81. Leone FPG, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, et al. 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 Jan;35(1):103–112.
82. Johari B, Koshy M, Sidek S, Hanafiah M. Lipoleiomyoma: a rare benign tumour of the uterus. *BMJ Case Rep*. 2014 Oct 19;2014.
83. Wilde S, Scott-Barrett S. Radiological appearances of uterine fibroids. *Indian J Radiol Imaging*. 2009 Sep;19(3):222–231.

84. Thomassin-Naggara I, Dechoux S, Bonneau C, Morel A, Rouzier R, Carette M-F, et al. How to differentiate benign from malignant myometrial tumours using MR imaging. *Eur Radiol.* 2013 Aug;23(8):2306–2314.
85. Murase E, Siegelman ES, Outwater EK, Perez-Jaffe LA, Tureck RW. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics.* 1999 Oct;19(5):1179–1197.
86. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril.* 2001 Aug;76(2):350–357.
87. 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 Feb;73(2):406–411.
88. Laughlin SK, Herring AH, Savitz DA, Olshan AF, Fielding JR, Hartmann KE, et al. Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertil Steril.* 2010 Nov;94(6):2421–2423.
89. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Apr;198(4):357–366.
90. Vilos GA, Allaire C, Laberge P-Y, Leyland N, SPECIAL CONTRIBUTORS. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Feb;37(2):157–178.
91. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril.* 2007 Aug;88(2):255–271.
92. Kessel B, Liu J, Mortola J, Berga S, Yen SS. Treatment of uterine fibroids with agonist analogs of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril.* 1988 Mar;49(3):538–541.
93. Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009 Aug;21(4):318–324.
94. Ohara N, Morikawa A, Chen W, Wang J, DeManno DA, Chwalisz K, et al. Comparative effects of SPRM asoprisnil (J867) on proliferation, apoptosis, and the expression of growth factors in cultured uterine leiomyoma cells and normal myometrial cells. *Reprod Sci.* 2007 Dec;14(8 Suppl):20–27.
95. Ferrero S, Vellone VG, Barra F, Scala C. Ulipristal Acetate before Hysteroscopic and Laparoscopic Surgery for Uterine Myomas: Help or Hindrance? *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(4):313–325.
96. Ferrero S, Scala C, Vellone VG, Paudice M, Vitale SG, Cianci A, et al. Preoperative Treatment with Ulipristal Acetate before Outpatient Hysteroscopic Myomectomy. *Gynecol Obstet Invest.* 2020 Jan 15;85(2):178–183.
97. Sabry M, Al-Hendy A. Medical treatment of uterine leiomyoma. *Reprod Sci.* 2012 Apr;19(4):339–353.
98. 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 Mar;75(3):193–198.
99. Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 21;(10):CD004638.
100. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Takeda S. Influencing factors of adhesion development and the efficacy of adhesion-preventing agents in patients

- undergoing laparoscopic myomectomy as evaluated by a second-look laparoscopy. *Fertil Steril*. 2008 May;89(5):1247–1253.
101. Dubuisson JB, Fauconnier A, Fourchette V, Babaki-Fard K, Coste J, Chapron C. Laparoscopic myomectomy: predicting the risk of conversion to an open procedure. *Hum Reprod*. 2001 Aug;16(8):1726–1731.
 102. Flyckt R, Coyne K, Falcone T. Minimally Invasive Myomectomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(2):252–272.
 103. Agdi M, Tulandi T. Endoscopic management of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;22(4):707–716.
 104. R.B. Lasmar, P.R.M. Barrozo, R. Dias, M.A.P. Oiveira. Submucous fibroids: a new presurgical classification (STEP-w). *J Minim Invasive Gynecol*, 12 (2005), pp. 308-311
 105. R.B. Lasmar, Z. Xinmei, P.D. Indman, R.K. Celeste, A. Di Spiezio Sardo. Feasibility of a new system of classification of submucous myomas: a multicenter study. *Fertil Steril*, 95 (2011), pp. 2073-2077

Ringraziamenti

Eccomi finalmente al termine di questo lungo percorso, pieno di sfide ma anche ricco di emozioni e successi. Sono tante le conoscenze che ho fatto in questi anni, le amicizie che ho coltivato e i rapporti che ho stretto; vorrei dedicare questi ultimi pensieri alle persone che hanno sempre creduto in me e che mi hanno sostenuto sia nei momenti di difficoltà sia in quelli spensierati e felici. Ringraziamenti che spero non siano solo un punto d'arrivo, ma anche d'inizio verso nuovi importanti traguardi da condividere con tutte loro.

In primo luogo ringrazio il mio relatore, il Professor Ferrero Simone, per avermi dato la possibilità di partecipare a questo progetto di ricerca e di approfondire lo studio, e il mio correlatore, il Dottor Barra Fabio, per la sua disponibilità durante la stesura del lavoro.

Ringrazio la mia famiglia per essermi sempre stata accanto senza mai farmi mancare il sostegno e l'aiuto di cui avevo bisogno. Un grazie speciale ai miei genitori che non mi hanno mai impedito di rincorrere i miei sogni. Grazie per il vostro conforto, per i vostri consigli, per la fiducia che avete sempre riposto in me e per il vostro amore incondizionato. Grazie per non aver mai smesso di ricordarmi che gli ostacoli esistono solo per essere superati.

Grazie a mia cugina Barbara, che quasi come una sorella è sempre stata una delle mie più convinte sostenitrici.

Un grazie sincero ai miei compagni di corso e alle amiche che hanno intrapreso questo viaggio con me, con cui ho condiviso entusiasmo e fatiche; ad Alexandra, amica sincera che con grande pazienza non si è mai tirata indietro di fronte alle difficoltà, porgendomi aiuto quando ne avevo bisogno, condividendo con me tutti i momenti più belli e difficili di questi anni; a Silvia che fin dal primo anno è stata una spalla fedele su cui poter contare; ad Elena che con la sua spensieratezza ha reso più leggeri questi anni.

Grazie a Raffaella, che fin da piccola e nonostante la distanza, non ha mai smesso di incoraggiarmi nelle mie scelte e di essere la mia compagna di avventure; grazie per avermi strappato un sorriso anche nei momenti più difficili.

Grazie a Debora che nonostante i mille impegni è sempre riuscita a dedicarmi del tempo; grazie per avermi incoraggiato ed essere stata un esempio per la tua costanza e volontà.

Alle mie coinquiline, seconda casa e famiglia acquisita in cui ho potuto rifugiarmi in questi sei anni. Grazie per l'allegria che non avete mai fatto mancare e per aver sdrammatizzato i momenti più critici.

Grazie per avermi aiutata a crescere, a modellare il mio carattere e per aver reso questa esperienza unica.

Ad maiora