

Fibromatosi, IUD e controllo del ciclo. Indicazioni e limiti

Novella Russo

*Specialista in Ginecologia ed Ostetricia
Demetra Centro Medico - Grottaferrata
Clinica Valle Giulia - Roma*

Introduzione

La fibromatosi uterina, condizione assai frequente nella donna, ha un'incidenza che varia tra il 20 e il 50% all'età di 30 anni, epoca in cui spesso si rende necessario l'uso di un metodo contraccettivo. Si tratta di una patologia benigna che può avere un notevole impatto negativo sulla qualità di vita della donna per le alterazioni del ciclo mestruale, l'anemia ad essa collegata, la dismenorrea, il disagio fisico, psicologico e il danno sociale che comporta.

Appare dunque evidente l'importanza di una giusta scelta terapeutica che in prima istanza, secondo le linee guida nazionali e internazionali, deve essere medica e solo secondariamente chirurgica: si vedano le raccomandazioni del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Sambrook e Cooper 2005), della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO 2006) e le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence 2007 (Mayor 2007).

Dispositivo intrauterino al levonorgestrel

Il dispositivo intrauterino con 52 mg di levonorgestrel (LNG-IUS) assolve ampiamente alle necessità terapeutiche come dimostrato dalla disamina della letteratura internazionale (Arisi et Al 2014; Jiang et Al 2014; Lukkainen 2000; Zapata et Al. 2010).

Indicazioni

Il LNG-IUS è indicato nella terapia di:

- ❖ **flussi mestruali abbondanti (FMA);**
- ❖ **anemia sideropenica;**
- ❖ **fibromi uterini;**
- ❖ **iperplasia endometriale;**
- ❖ **adenomiosi;**
- ❖ **endometriosi;**
- ❖ **sanguinamenti anomali per disordini del sistema coagulativo.**

Flussi mestruali abbondanti

Nel 2012 Kaunitz e Inki pubblicano su Drugs una review sui rischi/benefici dell'impiego del LNG-IUS nei FMA. Ne viene dimostrata l'efficacia

da 15 studi randomizzati controllati e 8 studi osservazionali. Le conclusioni evidenziano come il LNG-IUS sia una valida opzione terapeutica per le donne con flussi mestruali abbondanti, comprese quelle con patologie organiche ad essi associate, fra cui la fibromatosi, in primis, o con disordini del sistema coagulativo.

Il LNG-IUS rilascia 20 mcg/die di progestinico in sede endometriale e assicura 5 anni di trattamento. La somministrazione locale determina una bassa concentrazione sistemica del progestinico che viene rilasciato in modo continuativo e costante ed evita una concentrazione plasmatica a picchi. **La concentrazione endometriale di LNG è di 808 +- 511pg/ml, mentre la quota circolante è di 0,1- 0,2ng/ml, contro i 1,7ng/ml del LNG assunto per via orale.**

Le indicazioni per le quali il LNG-IUS è stato registrato sono la contraccezione, il trattamento dei FMA, la protezione dall'iperplasia endometriale in corso di terapia ormonale sostitutiva con estrogeni.

Fibromatosi uterina

Gli estrogeni e i loro recettori sono fondamentali nella patogenesi dei leiomiomi. Anche il progesterone, al pari degli estrogeni, sembra avere un ruolo eziopatogenetico nella fibromatosi uterina. L'azione del LNG sull'endometrio porta a una down-regulation dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone con un evidente effetto antiproliferativo.

Numerosi sono i fattori coinvolti nella **crescita dei fibromi**:

- ❖ fattori genetici ed epigenetici;
- ❖ fattori ambientali e metabolici, legati alle componenti della matrice extracellulare, a citochine, chemochine e a numerosi fattori di crescita sui quali agiscono gli estrogeni e il progesterone.

Maruo et Al (2010) hanno dimostrato come il P e l'E2 agiscano in modo combinato nello stimolare la crescita dei miomi tramite l'induzione dell'espressione dell'Epidermal Growth Factor, EGF/EGF-R, a differenza di un modulatore selettivo del recettore del progesterone (SPRM), che agisce inibendo la proliferazione, stimolando l'apoptosi e sopprimendo la sintesi collagenica delle cellule di leiomioma in coltura. Il progesterone induce:

- una up-regulation dell'espressione dell'antigene nucleare PCNA (Proliferative Cell Nuclear Antigen), indicatore di proliferazione cellulare, nelle fibrocellule muscolari lisce dei leiomiomi uterini;
- una up-regulation sulla proteina Bcl-2, che inibisce la morte cellulare mediata da apoptosi .

Mutazioni dei fattori di crescita tali da alterare i circuiti regolatori possono interferire con il controllo dell'accrescimento cellulare e delle interazioni cellula-cellula, favorendo lo sviluppo di neoplasie. Rutanen et Al (1997) hanno dimostrato come la prolungata esposizione al LNG influenzi l'espressione genica dei fattori di crescita endometriali in vivo.

L'iperpressione di m RNAs codificanti per l'Insulin Growth Factor-II (IGF-II) e per l'IGF Binding Protein-1 che sopprime l'IGF-1mRNA fa supporre che il LNG possa inibire l'azione dell'IGF-1 sull'endometrio. L'IGF-1 modula e media l'azione degli estrogeni e la sua soppressione potrebbe essere uno dei meccanismi molecolari con cui il LNG-IUS induce l'effetto antiproliferativo endometriale.

Magalhães et Al (2007) ipotizzano che nel miometrio di uteri voluminosi vi possa essere presente un più marcato effetto inibitorio sull'IGF-1 da parte della IGFBP-1 rispetto a quello che si può riscontrare all'interno dei leiomiomi, il che rende ragione della diversa risposta che si ottiene. Il LNG-IUS determina anche un incremento nel numero di leucociti e di metalloproteinasi endometriali (MMP-3) che potrebbero essere responsabili degli episodi di spotting associati al suo utilizzo.

Menorragia idiopatica

Da non trascurare sono le modificazioni emodinamiche indotte dalla presenza in utero del LNG-IUS che, pur mantenendo invariato il flusso ematico nelle arterie uterine, **riduce il flusso subendometriale** e il flusso nelle arteriole spirali e nei capillari. Tale effetto potrebbe avere ripercussioni anche in sede miometriale.

Il LNG-IUS determina **una riduzione del flusso mestruale fino all'80%, un'atrofia endometriale, una riduzione statisticamente significativa del volume uterino in toto** delle donne con FMA con o senza miomi, ma, pur operando una riduzione volumetrica dei miomi uterini, questa non risulta statisticamente significativa. Magalhães et Al (2007) hanno condotto uno studio prospettico di coorte in modo da misurare il volume dell'utero e il volume dei miomi uterini in donne che utilizzavano il LNG-IUS per il trattamento della **menorragia idiopatica** (n=32) e della menorragia dovuta ai miomi (n=27), e di un gruppo di controllo che usava il dispositivo come metodo contraccettivo (n=28). I risultati hanno dimostrato come il volume uterino si sia ridotto in maniera significativa in entrambi i gruppi di pazienti menorragiche, ma non nel gruppo di controllo. Nel gruppo di donne con menorragia idiopatica, è stata osservata una riduzione media di 36.4+/-15.3 (S.D.) cm³ (da 127.1 cm³ a 90.7 cm³) (p=.041), e una maggiore e più significativa riduzione media di 63.6+/-19.0 (S.D.) cm³ (da 156.6 cm³ a 93 cm³) si è osservata nel gruppo di donne con miomi (p=.014). Nel gruppo di controllo, con uso a scopo contraccettivo, la riduzione del volume uterino medio è stata solo di 2.9+/-5.4 (S.D.) cm³ (da 70.3 cm³ a 67.4 cm³), e non è risultata statisticamente significativa (p=.085). Il volume medio dei leiomiomi si è ridotto di 5.2+/-3.1 (S.D.) cm³ (da 12.8 cm³ a 7.6 cm³) dopo 3 anni di utilizzo, ma questa differenza non era significativa. Anche Kriplani et Al (2012), in uno studio condotto su 104 pazienti, giunge alla stessa conclusione nel 2012. Interessante l'osservazione di Cho et Al (2008) che, a 12 mesi dall'inserimento del dispositivo, registra un'importante riduzione del volume uterino che poi subirà un lento incremento. A 36 mesi comunque il volume totale risultava ancora inferiore a quello iniziale.

Adenomiosi

Nelle pazienti affette da **adenomiosi** sulle quali è stato condotto lo studio, gli Autori suggeriscono di **anticipare la sostituzione del LNG-IUS** con un nuovo dispositivo dopo il terzo anno di utilizzo, in modo da mantenere l'efficacia del suo effetto nella riduzione volumetrica e dei sintomi. Braghetto et Al (2007) hanno riportato una riduzione del dolore legato all'adenomiosi e una riduzione dello spessore della zona giunzionale (24.2% di riduzione) nei 6 mesi di trattamento con il LNG-IUS.

Machado et Al (2013), in uno studio condotto su 60 pazienti in perimenopausa con fibromatosi uterina a contegno emorragico candidate all'isterectomia, hanno dimostrato come l'utilizzo del LNG-IUS permette di ridurre il numero di isterectomie ed è associato a una maggiore soddisfazione da parte delle pazienti rispetto al trattamento chirurgico. Anche Sesti et Al (2012), in uno studio randomizzato di confronto tra gli outcomes e la qualità di vita dopo intervento di isterectomia laparoscopica sopracervicale (LSH) o dopo inserimento di LNG-IUS in 72 donne affette da FMA, è giunto alla conclusione di come **il LNG-IUS possa essere considerato il trattamento di prima scelta nei FMA in donne che desiderino mantenere il flusso mestruale**. La LSH può essere considerata la migliore opzione chirurgica nelle donne non responsive ai trattamenti farmacologici. Un'ulteriore evoluzione nell'impiego del LNG-IUS è quello suggerito da Morelli et Al (2014), che propone l'inserimento intra-operatorio del LNG-IUS dopo intervento di miomectomia laparoscopica, in modo da ottenere un miglioramento più rilevante e rapido nel tempo dei parametri ematologici quali ferritina ed emoglobina.

Limiti all'impiego del LNG-IUS

I limiti all'impiego terapeutico del LNG-IUS sono dati dal riscontro di:

- ❖ una **stenosi serrata del canale cervicale** che ne renda impossibile l'inserimento;
- ❖ **miomi intracavitari o sottomucosi** che, deformando la cavità endometriale, ne ostacolano il passaggio e aumentano il rischio di perforazione uterina;
- ❖ **controindicazioni all'inserimento riportate in scheda tecnica**. In particolare non va utilizzata in caso di:
 - o **gravidanza;**
 - o **PID attuale o avvenuta da meno di 3 mesi;**
 - o **malattia sessualmente trasmessa in corso;**
 - o **sepsi post-aborto o puerperale;**
 - o **cervicite purulenta;**
 - o **sanguinamenti anomali non diagnosticati;**
 - o **patologia maligna dell'utero in corso;**
 - o **tumore maligno della mammella o del fegato;**
 - o **tubercolosi pelvica, dismorfismi uterini, LES con anticorpi antifosfolipidi, trombosi venosa o embolia polmonare in atto.**

Conclusioni

In conclusione, visto l'alto tasso di soddisfazione riportato dalle pazienti che lo utilizzano, il LNG-IUS resta il metodo di prima scelta nella terapia a lungo termine dei flussi mestruali abbondanti, come indicato anche dalle linee guida internazionali.

Bibliografia

- Arisi E, Bruni V, Di Spiezia Sardo A, Dubini V, Gubbini G, Parazzini F. Linee Guida italiane su l'efficacia e l'uso appropriato della contraccezione intrauterina Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics Dec 2014- vol 26-N.4
- Bragheto AM, Caserta N, Bahamondes L, Petta CA. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception*. 2007 Sep;76(3):195-9. Epub 2007 Jul 27
- Cho S, Nam A, Kim H, Chay D, Park K, Cho DJ, Park Y, Lee B. Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr;198(4):373.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.10.798. Epub 2008 Feb 21.
- Jiang W, Shen Q, Chen M, Wang Y, Zhou Q, Zhu X, Zhu X. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review *Steroids*. 2014 Aug;86:69-78. doi: 10.1016/j.steroids.2014.05.002. Epub 2014 May 14. Review.
- Kaunitz AM, Inki P. The Levonorgestrel Releasing Intrauterine System in Heavy Menstrual Bleeding. *A Benefit-Risk Review Drugs*. 2012 Jan 22;72(2):193-215. doi: 10.2165/11598960
- Kriplani A, Awasthi D, Kulshrestha V, Agarwal N. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Jan;116(1):35-8.
- Machado RB, de Souza IM, Beltrame A, Bernardes CR, Morimoto MS, Santana N. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: its effect on the number of hysterectomies performed in perimenopausal women with uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol*. 2013 May;29(5):492-5
- 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 leiomyom *Contraception*. 2007 Mar;75(3):193-8. Epub 2007 Jan 16.
- Maruo T, Ohara N, Yoshida S, Nakabayashi K, Sasaki H, Xu Q, Chen W, Yamada H. Translational research with progesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2010 Nov;82(5):435-41. doi: 10.1016/j.contraception.2010.05.006. Epub 2010 Jun 20.
- Mayor S. NICE says hysterectomy must be last option for heavy menstrual bleeding *BMJ*. 2007 Jan 27;334(7586):175.
- Morelli M, La Ferrera N, Gallo F, Venturella R, Di Cello A, Russo V, De Trana E, Albano A, Zullo F. [Use of progesterone-releasing intra-uterine system in menorrhagia relapse prevention after laparoscopic myomectomy]. *Minerva Ginecol*. 2014 Oct;66(5):461-7.
- Rutanen EM, Salmi A, Nyman T. mRNA expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) is suppressed and those of IGF-II and IGF-binding protein-1 are constantly expressed in the endometrium during use of an intrauterine levonorgestrel system. *Mol Hum Reprod*. 1997 Sep;3(9):749-54.
- Sambrook A.M, Cooper K. RCOG guidelines on menorrhagia- Time for an update? *Current Obstetrics & Gynaecology* (2005) 15,382-386
- Sesti F, Piancatelli F, Pietropolli A, Ruggeri V, Piccione E Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System versus laparoscopic supracervical hysterectomy for the treatment of Heavy Menstrual Bleeding : a randomized study *Journal of Women's Health* vol 21,n 00, 2012
- Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) Raccomandazioni per l'approccio diagnostico-terapeutico ai Flussi Mestruali Abbondanti *Italian Journal of Gynaecology and Obstetrics* Vol 18-n.4 Ottobre-Dicembre 2006
- Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception*. 2010 Jul;82(1):41-55.

Alessandra Graziottin

(a cura di)

ATTI E
APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

FIBROMATOSI UTERINA, DALL'A ALLA Z

**anemia, dolore, comorbidità
e strategie terapeutiche**

MILANO 21 OTTOBRE 2016

 **Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

8.15 - 8.45 **Registrazione**

8.45 - 9.00 **Introduzione e saluti**

9.00 11.50

FIBROMATOSI UTERINA: IMPLICAZIONI PER LA SESSUALITÀ, LA FERTILITÀ E LA SALUTE IN LIFE-SPAN

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Rodolfo Sirito (Genova)

Discussant: Anna Maria Paoletti (Cagliari)

9.00 - 9.30 **Fibromatosi uterina: implicazioni su salute e sessualità**
Alessandra Graziottin (Milano)

9.30 - 9.50 **Anemia sideropenica: il lato oscuro della fibromatosi**
Audrey Serafini (Milano)

9.50 - 10.10 **Miomi e fertilità**
Mauro Costa (Genova)

10.10 - 10.30 **Gravidanza e parto nella donna con fibromatosi**
Enrico Ferrazzi (Milano)

10.30 - 10.50 **Fibromatosi in menopausa: come affrontarla?**
Marco Gambacciani (Pisa)

10.50 - 11.10 **La donna e i fibromi: le domande cruciali in ambulatorio chirurgico**
Stefano Uccella (Varese)

11.10 - 11.20 **Discussione**

11.20 - 11.50 **Coffee break**

11.50 15.00

TERAPIE MEDICHE DEI MIOMI

Moderatori: Claudio Crescini (Milano), Marco Gambacciani (Pisa)

Discussant: Franca Fruzzetti (Pisa)

11.50 - 12.10 **Ruolo dei progestinici nella fibromatosi**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12.10 - 12.30 **Contraccezione e miomi: ruolo dei regimi estesi**
Franca Fruzzetti (Pisa)

12.30 - 12.50 **Fibromatosi, IUD e controllo del ciclo. Indicazioni e limiti**
Novella Russo (Roma)

12.50 - 13.10 **Ulipristal acetato nella fibromatosi**
Nicoletta Biglia (Torino)

13.10 - 13.30 **Discussione**

13.30 - 14.30 **Lunch**

14.30 - 15.00 *Lettura:*
Fibromatosi uterina: ruolo della radiologia interventistica (HIFU)
Franco Orsi (Milano)
Presenta: Alessandra Graziottin (Milano)

**FIBROMATOSI UTERINA:
TERAPIE CHIRURGICHE**

Moderatori: Fabio Landoni (Milano), Mario Meroni (Milano)

Discussant: Nicoletta Biglia (Torino)

- 15.00 - 15.20** **Fibromatosi e adenomiosi: strategie diagnostiche e terapeutiche**
Marcello Ceccaroni (Verona)
- 15.20 - 15.40** **Miomectomia isteroscopica: quando, a chi, perché**
Claudio Crescini (Milano)
- 15.40 - 16.00** **Miomectomia laparoscopica: le trappole da evitare**
Mario Meroni (Milano)
- 16.00 - 16.20** **Morcellement laparoscopico: insidia o vantaggio?**
Fabio Landoni (Milano)
- 16.20 - 16.40** **L'isterectomia laparoscopica: i semafori rossi da rispettare**
Rodolfo Siritò (Genova)
- 16.40 - 17.00** **Isterectomia per fibromatosi. Perché no**
Federica Scrimin (Trieste)
- 17.00 - 17.20** **Fibromatosi e dolore, dalla patofisiologia ai fattori iatrogeni**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 17.20 - 17.40** **Discussione plenaria**
- 17.40 - 18.15** **Conclusioni e Take Home Message**

INDICE

Prefazione e ringraziamenti	pag. 05
La classificazione dei miomi uterini	pag. 08
Fibromatosi uterina: implicazioni per la salute e la sessualità	pag. 12
Anemia da carenza di ferro e fibromatosi	pag. 23
Miomi e fertilità	pag. 28
Gravidanza e parto nella donna con fibromatosi	pag. 37
Fibromatosi in menopausa: come affrontarla?	pag. 43
La donna e i fibromi: le domande cruciali in ambulatorio chirurgico	pag. 46
Ruolo dei progestinici nella fibromatosi	pag. 51
Contracezione e miomi: ruolo dei regimi estesi	pag. 57
Fibromatosi, IUD e controllo del ciclo. Indicazioni e limiti	pag. 60
Ulipristal acetato nella fibromatosi	pag. 65
Il ruolo della radiologia interventistica – High Intensity Focused Ultrasound, HIFU – nella fibromatosi	pag. 71
Fibromatosi e adenomiosi: strategie diagnostiche e terapeutiche	pag. 86
Miomectomia isteroscopica: quando, a chi, perché	pag. 92
Miomectomia laparoscopica: le trappole da evitare	pag. 98
Morcellamento laparoscopico: insidia o vantaggio?	pag. 104
L'isterectomia laparoscopica: i semafori rossi da rispettare	pag. 111
Isterectomia per fibromatosi. Perché no	pag. 116
Fibromatosi e dolore, dalla patofisiologia ai fattori iatrogeni	pag. 122