

Fibromatosi e adenomiosi: strategie diagnostiche e terapeutiche

Marcello Ceccaroni, Roberto Clarizia, Stefano Scarperi

International School of Surgical Anatomy

Dipartimento per la Tutela della Salute e della Qualità di Vita della Donna

Direttore: M. Ceccaroni

Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona

Introduzione

La sequela sintomatologica che accompagna adenomiosi e fibromatosi appare spesso composta da insiemi intersecati che rendono la diagnosi differenziale, il più delle volte, difficoltosa.

Dismenorrea, menometrorragia, dispareunia, low back pain sono sintomi comuni a entrambe le patologie. Ugualmente comune può essere l'aspetto ecografico agli occhi di un ecografista di I livello, inducendo a un affrettato mistreatment o, meglio (Vercellini et Al 2015), a un "low value care" per la patologia: come può essere considerato un trattamento medico con estroprogestinico per la fibromatosi o un trattamento escissionale chirurgico per un'adenomiosi uterina diffusa.

Eppure la **diagnosi istologica della adenomiosi** appare ben precisamente definita come presenza di:

- ❖ **ghiandole e stroma endometriale nel contesto del miometrio;**
- ❖ **iperplasia delle cellule muscolari lisce;**
- ❖ **approfondimento oltre la linea giunzionale endo-miometriale per oltre 2,5 mm (Udwela et Al 2000).**

Pistofidis e colleghi (2014) hanno proposto una classificazione dell'adenomiosi che viene suddivisa in diffusa (circa 54% dei casi), focale (circa il 28% dei casi), sclerotica (circa il 13% dei casi) e cistica (circa il 4% dei casi).

Approccio anatomico-chirurgico alla miomectomia

La filosofia che anima l'International School of Surgical Anatomy, ovvero un approccio anatomico alla chirurgia mini-invasiva delle patologie ginecologiche, è ampiamente applicabile alla miomectomia laparoscopica.

Al di là della perizia tecnica ed ergonomica richiesta per affrontare questa procedura, una conoscenza anatomica delle strutture vascolari, nervose, linfatiche, degli spazi e delle fasce che sottendono i visceri di cui esse sono tributarie, è spesso indispensabile.

Basti solo pensare all'esempio di un fibroma istmico anteriore che

si estende nello spazio vescico-cervico-vaginale. Sicuramente l'approccio isterotomico trasversale, più che classicamente verticale, sarà fondamentale per la successiva sutura intracorporea. Per non trovarsi in difficoltà e non creare danni iatrogeni alla vescica sarà però necessario lo sviluppo dello spazio paravescicale mediale, mono o bi-lateralmente, nonché del setto vescico-cervico-vaginale.

Stesso esempio, specularmente, per un voluminoso mioma istmico posteriore, per l'asportazione del quale possono essere richiesti l'apertura e lo sviluppo dello spazio pararettale mediale di Okabayashi e del setto-retto-vaginale, per isolare e mettere in sicurezza l'uretere e il retto.

L'esercizio anatomico-chirurgico più challenging è forse però rappresentato dal mioma infralegamentario. Se la sua estensione in senso medio-laterale diventa imponente, è necessario isolare e scheletrizzare i vasi e i nervi viscerali contenuti nel parametrio laterale e posteriore, partendo dall'apertura e dallo sviluppo dello spazio pararettale mediale di Okabayashi e laterale di Latzko, per poi eseguire un'ureterolisi in sicurezza, a volte sino allo sbocco in vescica (Ceccaroni et Al 2013). Se il mioma infralegamentario riceve importanti tributarie parametriali arteriose, è necessario isolare e legare l'arteria uterina all'origine o suoi rami collaterali (ipertrofici per neoangiogenesi) parametriali.

Trattamento dell'adenomiosi uterina: alternative chirurgiche conservative

Il crescente desiderio di prole riportato dalla donna con adenomiosi uterina (spesso associata a endometriosi profonda e alle problematiche sociali che ad essa si accompagnano, una su tutte la ricerca di una gravidanza in età sempre più avanzata) ha aumentato la richiesta di sviluppo di **tecniche mini-invasive e conservative** per il trattamento della sintomatologia associata ad essa.

Già dal 2005, l'**ablazione termica con radiofrequenza (RFA)** si è dimostrata tecnica di semplice esecuzione e buona efficacia nel trattamento della sintomatologia associata a fibromi uterini, con buoni outcome anche sulla riduzione volumetrica degli stessi (Bergamini et Al 2005; Ghezzi et Al 2007).

Nella nostra recente esperienza (Scarperi et Al 2015), a donne in premenopausa con adenomiosi nodulare sintomatica che non rispondeva a terapia ormonale, farmaci antinfiammatori non steroidei, progestinici o contraccettivi orali, è stato offerto il trattamento con ablazione termica da RFA secondo il seguente protocollo.

I nostri **criteri di inclusione** sono stati: donne che non desiderano gravidanza, ma assolutamente rifiutano l'isterectomia. I criteri di **esclusione** sono stati: chirurgia uterina pregressa, patologia maligna ginecologica negli ultimi 5 anni, malattia infiammatoria pelvica, test di coagulazione

anormali, allattamento al seno, gravidanza in corso.

Tutte le pazienti sono state informate dei potenziali rischi e benefici della RFA e delle opzioni chirurgiche alternative, ed è stato ottenuto un consenso informato scritto per la procedura chirurgica vagliata dal comitato etico locale. Il work-up preoperatorio comprendeva una valutazione ecografica transvaginale del numero, delle dimensioni e della posizione delle localizzazioni di adenomiosi nodulare. Le valutazioni ultrasonografiche sono state ripetute a 3, 6, 9, e 12 mesi dopo la procedura. L'impatto sui sintomi è stato valutato chiedendo alle pazienti di utilizzare la scala analogica visiva (VAS), per misurare l'intensità della dismenorrea al basale e ai 4 follow-up.

La radiofrequenza (RF) si basa su un sistema di erogazione che consiste in un generatore di radiofrequenza operante a 460 kHz, potenza massima di 250 W, gamma di temperatura da 15 a 125 °C. Il generatore visualizza la temperatura della punta dell'ago, le caratteristiche di impedenza del tessuto e la durata della procedura. Il sistema è collegato tramite un cavo flessibile a un ago da 25 centimetri di lunghezza, diametro 14-gauge, con una punta esposta (l'elettrodo primario è chiamato "Starburst") e 7 rebbi estensibili (elettrodi secondari) all'estremità distale. I rebbi sono progettati per racchiudere il tessuto bersaglio quando vengono distribuiti lateralmente con un movimento manuale che produce una superficie sferica di necrosi coagulativa, con un diametro massimo di 5 centimetri. Gli elettrodi secondari possono essere estratti parzialmente o completamente, a seconda del diametro massimo della lesione. Quattro dei 7 rebbi hanno una termocoppia sulle loro punte, consentendo il monitoraggio in tempo reale delle temperature del tessuto circostante. Il generatore RF produce una tensione tra l'elettrodo RF attivo e l'elettrodo dispersivo. La RFA di adenomiomi uterini è stata eseguita accedendo alla cavità addominale con tecnica laparoscopica standard (ago di Veress e trocar ombelicale), con la paziente in anestesia generale.

In tutti i casi trattati, la **conferma istologica di adenomiosi** è stata condotta su un campione di tessuto ottenuto mediante ago-biopsia (16-gauge, 150 mm).

La punta dell'ago RF viene inserita nella stessa traccia dell'ago-biopsia e introdotta all'interno del bersaglio sotto guida ecografica e laparoscopica simultanea. La temperatura standard della RFA era 98 °C. Dopo il trattamento, il percorso dell'ago è stato coagulato durante il ritiro del dispositivo RF per assicurare l'emostasi (track-ablation). L'ablazione è stata eseguita su tutti i noduli di adenomiosi rilevati con l'ecografia.

Durante il periodo di studio, 23 pazienti consecutive sono state arruolate e sottoposte a laparoscopia per sospetta adenomiosi uterina nodulare. Otto donne sono state escluse a causa della concomitante endometriosi pelvica o evidenza istologica di leiomioma alla biopsia.

Il numero mediano di adenomiomi nodulari trattati per paziente è stato di 1 (range, 1-2). Il volume basale mediano dell'adenomioma nodulare dominante era di 60 cm³ (range 18-128). La posizione dell'adenomiosi era posteriore in 8 casi (53%), anteriore in 4 casi (27%) e fundica in 3 casi (20%). Il tempo operatorio variava da 15 a 40 min (mediana, 22 min). Non sono state riportate complicanze post-operatorie. Tutte le pazienti sono state ospedalizzate durante la notte e dimesse in prima giornata post-operatoria.

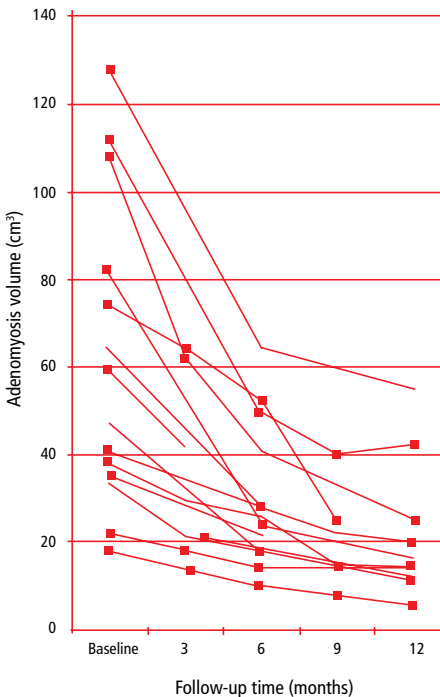
Il tempo mediano di follow-up è stato di 9 mesi (range, 3-12). Il punteggio medio del dolore da dismenorrea valutato con VAS era 9 (range, 7-10). Il volume mediano di adenomiosi nodulare e la riduzione mediana del volume durante il periodo di follow-up sono riportati nella **tabella 1**. La **figura 1** mostra le variazioni di volume dell'adenomiosi dopo RFA.

Tabella 1

	Baseline	3 Mes	6 Mes	9 Mes	12 Mes
Volume dell'adenomioma (cm ³)	60.0	40.8*	30.3*	24.2*	20.8
Riduzione volumetrica (%)	0	32.4*	49.4*	59*	63.3

*riduzione statisticamente significativa rispetto alla baseline

Figura 1



Riduzioni significative nel punteggio riportato sulla scala VAS per la dismenorrea sono state riportate a 3,6 e 9 mesi, ciascuna rispetto alla precedente valutazione, assestandosi su una **riduzione media del 71.3% a 12 mesi**.

Discussione

Diverse opzioni mediche sono state proposte per l'**adenomiosi sintomatica**. La terapia medica, se tollerata, può essere utile per alleviare i sintomi. Tuttavia, la sospensione della stessa sovente esita in una recidiva sintomatologica. Nuovi approcci terapeutici, mini-invasivi, sono oggi richiesti per le pazienti che non rispondono alla terapia medica o per quelle con controindicazioni assolute. L'età, i sintomi, il desiderio di fertilità, il sito e l'estensione della lesione, nonché l'abilità del chirurgo, sono tutti fattori che devono essere considerati nella scelta della procedura appropriata.

Le nuove opzioni terapeutiche proposte consistono in:

- ❖ **ablazione endometriale;**
- ❖ **resezione/asportazione di adenomiomi;**
- ❖ **elettrocoagulazione laparoscopica del miometrio con corrente bipolare o laser;**
- ❖ **legatura dell'arteria uterina;**
- ❖ **embolizzazione dell'arteria uterina;**
- ❖ **chirurgia con ultrasuoni focalizzati a guida con risonanza magnetica (MRgFUS).**

Non esistono a oggi linee guida basate sull'evidenza per quanto riguarda il trattamento dell'adenomiosi con metodi mini-invasivi, perché l'esperienza si basa soprattutto sul trattamento dei fibromi uterini, piuttosto che dell'adenomiosi, e gli studi pubblicati hanno periodi di follow-up esigui. **Inoltre la cicatrice isterotomica dopo necrosi coagulativa richiede una "convalescenza" di almeno 4 mesi**. Non vi sono dati a lungo termine sull'outcome gravidico (specie in termini di rotture d'utero) delle sopracitate tecniche.

Conclusioni

I risultati del nostro studio pilota suggeriscono che la RFA è un approccio chirurgico promettente per il trattamento conservativo dell'adenomiosi uterina nodulare. Il gruppo di studio piccolo e la mancanza di lungo periodo di follow-up sono i principali limiti dello studio, e non ci permettono di trarre conclusioni definitive circa l'efficacia della RFA anche in termini di outcome gravidici. Sicuramente il dato sulla sintomatologia e sulla riduzione volumetrica risulta degno di menzione e di ulteriori approfondimenti clinico-scientifici.

Bibliografia

- Bergamini V, Ghezzi F, Cromi A, Bellini G, Zanconato G, Franchi M. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation: a new approach to symptomatic uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:768-773.
- Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G, Ruffo G. Neuro-anatomy of the posterior parametrium and surgical considerations for a nerve-sparing approach in radical pelvic surgery. *Surg Endosc.* 2013 Nov;27(11):4386-94. doi: 10.1007/s00464-013-3043-z. Epub 2013 Jun 20. PubMed PMID: 23783554.
- Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Scarperi S, Bolis P, Franchi M. Midterm outcome of radiofrequency thermal ablation for symptomatic uterine myomas. *Surg Endosc.* 2007;21:2081–2085.
- Pistofidis G, Makrakis E, Koukoura O, Bardis N, Balinakis P, Anaf V. Distinct types of uterine adenomyosis based on laparoscopic and histopathologic criteria. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(2):113-8. PubMed PMID: 24779231.
- Scarperi S, Pontrelli G, Campana C, Steinkasserer M, Ercoli A, Minelli L, Bergamini V, Ceccaroni M. Laparoscopic Radiofrequency Thermal Ablation for Uterine Adenomyosis. *JLS.* 2015 Sep-Dec;19(4). pii: e2015.00071. doi: 10.4293/JLS.2015.00071. PubMed PMID: 26648676; PubMed Central PMCID: PMC4653579.
- Uduwela AS, Perera MA, Aiqing L, Fraser IS. Endometrial-myometrial interface: relationship to adenomyosis and changes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2000 Jun;55(6):390-400. Review. PubMed PMID: 10841317.
- Vercellini P, Giudice LC, Evers JL, Abrao MS. Reducing low-value care in endometriosis between limited evidence and unresolved issues: a proposal. *Hum Reprod.* 2015 Sep;30(9):1996-2004. doi: 10.1093/humrep/dev157. Epub 2015 Jul 3. Review. PubMed PMID: 26141710.

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