

# MIOMI E FERTILITÀ

Alessandro Fasciani, Rodolfo Sirito, Mauro Costa

Ospedale Evangelico Internazionale, Genova

## EZIOPATOGENESI DEI MIOMI

I miomi sono **tumori monoclonali** originatisi da una singola cellula muscolare liscia. La loro formazione è associata a una alterata funzione, proliferazione e differenziazione di uno specifico sottogruppo di **cellule staminali somatiche (SSCs) miometriali sotto l'influenza di stimoli genetici e/o ormonali**. A oggi soltanto un limitato gruppo di ricerche è riuscito ad isolare cellule staminali somatiche miometriali nell'utero e nei miomi (Mas et al 2014) e recentemente l'accumulazione e il rimodellamento della matrice extracellulare (ECM) sono stati dimostrati essere eventi cruciali nella genesi del fibroma (Islam et al 2018).

Dati su familiarità, epidemiologia e disparità etniche nell'incidenza e presentazione clinica supportano il ruolo di fattori genetici nella genesi e nello sviluppo dei miomi uterini. Studi citogenetici ormai classici, infatti, hanno reperito anomalie cariotipiche nel 40-50% dei miomi e studi di predisposizione genetica hanno descritto un'associazione dei miomi uterini con tre specifici loci cromosomici: 10q24.33, 22q13.1 e 11p15.5 (Cha et al 2011). Inoltre studi su estese regioni di DNA hanno dimostrato specifiche alterazioni di associazione fra localizzazione genica e le dimensioni dei miomi (Aissani et al 2015); e più specificamente per quanto riguarda le anomalie genetiche rilevate nei singoli miomi, ricerche condotte con *Next Generation Sequencing* hanno dimostrato che questi possono essere suddivisi in **quattro principali sottoclassi in base alle loro peculiari alterazioni molecolari**: leiomiomi con mutazioni MED12, con inattivazione di FH, con overespressione di HMGA2 e con delezione di COL4A6-COL4A5, residuando una minima porzione di miomi senza uno specifico driver genetico (Mehine et al 2014).

**I fattori di rischio per la produzione di miomi**, al di là della predisposizione genetica, includono situazioni di prolungata ed elevata esposizione agli estrogeni e/o al progesterone, come **età precoce del menarca, sindrome dell'ovaio policistico, obesità e gravidanza in età tardiva**. In effetti **la più efficace stimolazione per la crescita dei miomi è l'azione combinata di estrogeni e progesterone**. Essi sembrano avere azioni complementari: l'estradiolo induce la crescita tramite il recettore ERα e il progesterone tramite i recettori PRA e PRB, con l'estradiolo che permette l'espressione dei recettori progestinici, che a loro volta controllano la proliferazione cellulare e la matrice extracellulare. Nonostante questo, i recettori ERs e PRs non sono espressi nelle cellule tumorali, evidenziando quindi un effetto paracrina.

Nel miometrio e nei miomi si è dimostrato un ruolo fisiopatologico di tutti i seguenti fattori di crescita: *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth*

*factor-a* (TGF- $\alpha$ ), *heparin-binding* EGF (HB-EGF), *acidic fibroblast growth factor* (aFGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *insulin-like growth factor* (IGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF) e TGF- $\beta$ . Inoltre nelle stesse sedi sono state dimostrate sia l'activina che la mio-statina (Ciarmela et al 2011).

Tentando una visione unificante alla luce dei dati attuali potremmo dire che **il movente iniziale dello sviluppo del mioma potrebbe essere un'alterazione genetica** come 1) un difetto ereditario della *fumarato hydratasi* (FH), la sindrome di Birt-Hogg-Dube (BHD), e la sclerosi tuberosa tipo 2 (TSC2), o 2) riarrangiamenti cromosomici come i semplici riarrangiamenti delle *high mobility group proteins* (HMGAs) e delle proteine di riparazione del DNA come RAD51B, o 3) mutazioni puntiformi nei *loci complex mediator* 12 (MED12). **Altri possibili fattori inizianti sono le modificazioni epigenetiche.** Sia le vie genetiche che quelle epigenetiche possono attivare cascate di trasduzione del segnale come Wnt/ $\beta$ -catenina o Wnt/MAPK. Inoltre possono essere implicati **altri fattori di progressione tumorale come gli ormoni steroidei** (estrogeni/progesterone) **o fattori di crescita** come i componenti della matrice extracellulare (ECM), **citochine e chemochine.** Infine il ruolo putativo della **transizione delle cellule staminali** a cellule tumorigene può avere un ruolo patogenetico. Altri fattori sono poi coinvolti (differenze etniche, obesità, diabete, etc) (Mas et al 2014).

## CLASSIFICAZIONE

Attualmente si utilizza la **classificazione FIGO** (Munro et al 2011) che descrive otto tipi di miomi, compresa una classe ibrida (associazione di due tipi di miomi). Poiché spesso sono presenti più miomi in localizzazioni diverse questa classificazione deve essere considerata imprescindibile per una corretta strategia terapeutica.

## MIOMI E INFERTILITÀ

A 50 anni la prevalenza dei fibromi è molto vicina al 70% nella popolazione generale e all'80% nelle donne africane. La prevalenza dei miomi nelle pazienti infertili è invece del 5-10%, ma quando si escludono le altre cause di infertilità, soltanto l'1-2 % delle pazienti ha miomi come unica possibile eziologia. L'età e l'infertilità sono entrambe associate alla presenza di miomi e nessuno degli studi pubblicati è stato disegnato correttamente per escludere l'effetto confondente dell'età sull'eziologia della infertilità dovuta ai miomi (Olive e Pritts 2010).

La maggior parte degli studi sui miomi come possibile causa di infertilità presenta una o più delle seguenti limitazioni:

- spesso manca l'esclusione di altre cause di sterilità;
- è probabile che miomi di grosso volume siano stati operati e non inclusi negli studi: la maggior parte degli studi include miomi < 5 cm;
- **classificazione e valutazione del coinvolgimento cavitario spesso inadeguate;**

- **nessuno studio ha esaminato la distanza tra endometrio e margine del mioma;**
- gli studi non distinguono casi con uno o più miomi. Un solo studio retrospettivo ha valutato l'impatto di un singolo mioma sui risultati della FIVET-ICSI praticata per fattore maschile severo, non trovando differenze tra pazienti con e senza miomi;
- non vengono valutati fattori confondenti: es. età, obesità, durata della infertilità, etc.

## QUALE DIAGNOSTICA?

Oltre alle dimensioni del mioma, è di capitale importanza **definire il coinvolgimento cavitario e lo spessore del miometrio residuo tra mioma e sierosa**. Come vedremo, analizzando i dati sull'effetto dei miomi, la definizione del coinvolgimento cavitario è il nodo cruciale di ogni successiva decisione terapeutica.

Nello studio del coinvolgimento cavitario (rispetto alla valutazione del patologo, che è il "gold standard") la RMN presenta sensibilità del 100% e specificità del 91%.

L'isteroscopia è sostanzialmente equivalente alla sonoisterografia. **La associazione a queste ultime dell'ecografia transvaginale 3D consente oggi un'ottima definizione di tutte le informazioni necessarie a una decisione clinica**. La isterosalpingografia è ormai ritenuta inadeguata e superata dalle tecniche più moderne (Carranza-Mamane et al 2015) .

## IMPATTO DEI MIOMI SULLA FERTILITÀ

Le pubblicazioni che valutano l'impatto dei miomi "in toto", non distinguendo la localizzazione, dimostrano nel complesso che la presenza di miomi diminuisce significativamente l'impianto (RR 0.821; 95% CI 0.722 to 0.932,  $P = 0.002$ ) e la *clinical pregnancy rate* (RR 0.849; 95% CI 0.734 to 0.982,  $P < 0.03$ ).

Tutte le meta-analisi e le revisioni sistematiche sono in accordo sul fatto che i miomi **sottosierosi** non hanno impatto sulla fertilità, mentre **i miomi sottomucosi hanno un impatto negativo su impianto** (RR 0.283; 95% CI 0.123 to 0.649,  $P = 0.003$ ), **gravidanza clinica** (RR 0.363; 95% CI 0.179 to 0.737,  $P = 0.005$ ), **rischio di aborto** (RR 1.678; 95% CI 1.373 to 2.051,  $P = 0.022$ ), **percentuale di bimbi nati** (RR 0.318; 95% CI 0.119 to 0.850,  $P < 0.001$ ). L'effetto è chiaro sebbene gli studi siano pochi e con numerosità limitata (Pritts et al 2009).

Considerando invece le metanalisi più recenti sull'effetto dei miomi **intramurali**, i risultati appaiono controversi. Sembra persistere un effetto negativo sull'impianto (RR 0.684; 95% CI 0.587 to 0.796,  $P < 0.001$ ) e sul tasso di gravidanza clinica (RR 0.810; 95% CI 0.696 to 0.941,  $P = 0.006$ ), ma non si trova

diminuzione della *live birth rate*. Il risultato non varia includendo le pazienti sottoposte a PMA. L'unico studio che evidenzia una diminuzione della LBR in FIVET è quello di Sunkara, ma nel campione esaminato non sono presi in considerazione l'età e il numero dei cicli di PMA praticati; inoltre limitando l'analisi alle pazienti al I ciclo di PMA non c'è differenza nei risultati (Sunkara et al 2010).

Se poi consideriamo nelle meta-analisi solo gli studi che includono un'adeguata valutazione della cavità uterina, l'impianto resta l'unica variabile significativamente alterata dalla presenza dei miomi intramurali.

Anche il tasso di aborto nelle pazienti con miomi intramurali sembra risultare aumentato in generale (RR 1.747; 95% CI 1.22 to 2.489,  $P = 0.002$ ), ma il dato torna non significativo quando si includono solo studi con valutazione adeguata del coinvolgimento cavitario.

In uno studio prospettico molto ben condotto (prevalutazione della cavità uterina, gruppi confrontabili per età e numero di cicli, NNT correttamente stabilito), in cui sono state confrontate pazienti con o senza miomi sottoposte a PMA, **la presenza di miomi intramurali non aggettanti in cavità non ha dimostrato effetti negativi statisticamente significativi sui tassi di gravidanze e sul numero di parti** (Somigliana et al 2011).

### SE C'È UN EFFETTO SULL'INFERTILITÀ QUALE POTREBBE ESSERE IL MECCANISMO?

Tutti i seguenti meccanismi sono stati ipotizzati: distorsione della cavità, maturazione endometriale alterata, alterazioni della vascolarizzazione (flusso al mioma inferiore al flusso miometriale, flusso nelle arterie uterine diverso negli uteri con miomi), interferenza con l'impianto, compressione dell'ostio tubarico, infiammazione dell'endometrio soprastante il mioma, alterazione della contrattilità uterina, tragitto più lungo per gli spermatozoi.

Quello che sembra oggi centrale nel definire l'impatto dei miomi è il ruolo della **zona giunzionale** (JZ, *Junctional Zone*) uterina. Si tratta di uno **strato miometriale sottoendometriale**, con densità diminuita nelle sequenze T2 in RM, ontogeneticamente correlata all'endometrio. La JZ ha un ruolo nella deciduallizzazione e invasione trofoblastica, e dà origine a tutta la attività peristaltica uterina, assumendo un ruolo funzionale importante nel trasporto dei gameti e nell'impianto. Essa evidenzia cambiamenti precoci al momento dell'impianto e risulta alterata in alcune patologie ostetriche con anomalia delle arterie spirali (Brosens et al 2010). In un elegante studio prospettico è stato dimostrato che le pazienti con miomi che mostrano elevata frequenza di contrattilità peristaltica uterina hanno una prognosi peggiore di quelle con bassa contrattilità (Yoshino et al 2010). Nel 2012 lo stesso gruppo ha poi dimostrato che dopo interventi di miomectomia la peristalsi si normalizzò in 14/15 pazienti e la gravidanza fu ottenuta in 6/15 pazienti (40%) (Yoshino et al 2012).

La presenza del fibroma altera anche la espressione di segnali del *pathway* PI3K/

PTEN/Akt nell'endometrio in fase medio secretiva con alterazione del bilanciamento tra proliferazione e apoptosi durante la finestra dell'impianto (Makker et al 2017).

## TERAPIA

In questa relazione gli aspetti terapeutici verranno sintetizzati, per non sovrapporsi alle relazioni specifiche successive.

### TERAPIA CHIRURGICA: LA MIOMECTOMIA MIGLIORA LA FERTILITÀ?

Disponiamo di pochi studi con numerosità limitata. Sono stati utilizzati due tipi di controlli:

- donne con miomi non operati;
- donne con infertilità inspiegata senza miomi.

Una meta-analisi dei piccoli studi disponibili sui miomi sottomucosi dimostra un apparente beneficio della miomectomia isteroscopica rispetto al non intervento in termini di percentuale di gravidanza (RR 2.034, 95% CI 1.081 to 3.826,  $P=0.028$ ).

Il tasso di gravidanza dopo miomectomia diventa sovrapponibile a quello delle pazienti senza miomi (Pritts et al 2009). Nel caso dei miomi intramurali i dati non dimostrano un chiaro vantaggio nelle pazienti operate rispetto alle non operate, salvo pazienti con miomi di grande volume in cui invece l'intervento aumenta la fertilità naturale e in FIVET (Bulletti et al 1999; Casini et al 2006).

Dal punto di vista della tecnica operatoria l'efficacia delle tecniche mini laparotomica e laparoscopica è sovrapponibile in termini di percentuale di gravidanza cumulativa. La via laparoscopica presenta vantaggi rispetto alla tecnica laparotomica in termini di tempi di guarigione, minor dolore postoperatorio, minor formazione di aderenze e incidenza di febbre, ovviamente se eseguita da un chirurgo esperto. Utilizzando la via addominale è importante eseguire un'incisione anteriore della parte uterina, per prevenire la formazione di aderenze. Per quanto riguarda la via isteroscopica c'è una scarsa evidenza che l'utilizzo di estrogeni, catetere di Foley o IUD sia efficace nella prevenzione delle aderenze intracavitarie (Carranza-Mamane et al 2015).

### TERAPIA MEDICA PER MIOMI NELLE PAZIENTI INFERTILI

Le terapie mediche sfruttano l'ormono-responsività dei miomi e agiscono essenzialmente controllando i sintomi, riducendo il volume del mioma e la perdita ematica mestruale, ma nessun farmaco è "curativo". I farmaci più usati sono i GnRH analoghi, gli inibitori della aromatasi, il mifepristone, i *selective estrogen receptor modulators* (SERMs) e i *selective progesterone receptor modulators* (SPRMs).

L'azione antiestrogenica e antiprogestinica non è ovviamente compatibile con la ricerca di gravidanza. I *trial* più recenti si sono concentrati sull'ulpristal acetato (UPA) che è un SPRM.

Sia UPA che analoghi del GnRH provocano diminuzione del volume del mioma. In genere la riduzione del volume del mioma con UPA si mantiene per 6 mesi, mentre con GnRH agonista la ricrescita comincia dopo 1 / 3 mesi e si torna al volume iniziale dopo 6 mesi.

Nelle serie PEARL-II e PEARL-III di Donnez et al, 21 donne che desideravano concepire hanno effettuato un trattamento con UPA. Dopo questo trattamento 19 sono state sottoposte a miomectomia, mentre per 2 la miomectomia non è stata necessaria. 15 hanno concepito (71%) e 2 hanno ottenuto la gravidanza evitando la chirurgia poiché la diminuzione di volume era stata significativa e la cavità non era più distorta. La proposta di Donnez è di trattare farmacologicamente con UPA tutti i miomi prima di qualsiasi tecnica chirurgica, con l'eccezione dei miomi intracavitari pedunculati e di quelli classe 1 FIGO inferiori ai 3 cm, che possono essere risolti direttamente in isteroscopia (Donnez et al 2014).

C'è un ruolo della dieta nelle pazienti portatrici di fibromi? Il consumo di alcol aumenta il rischio di sviluppare fibromi e alcune evidenze riportano un effetto protettivo sull'incidenza di fibromi da parte di una dieta più ricca in frutta, verdura e latticini (Wise et al 2011). Bassi livelli di vitamina D sono associati a un più alto numero di fibromi (Paffoni et al 2013) e la supplementazione di vitamina D potrebbe avere un'azione di riduzione del volume dei fibromi attraverso l'inibizione della COMT (Sharan et al 2011).

## **EMBOLIZZAZIONE DEI VASI UTERINI (UAE) E ALTRE TECNICHE**

Studi con RMN hanno evidenziato dopo UAE un'ischemia transitoria di endometrio e strati miometriali interni ed intermedi di corpo e fondo che migliora dopo 48-72 ore. Rispetto alla miomectomia si hanno minore tasso di gravidanze, maggior percentuale di aborti, e più complicanze ostetriche (evidenza II-3). Alcuni studi iniziali hanno evidenziato una diminuzione della riserva ovarica dopo UAE, specialmente in pazienti più anziane, diminuzione dell'endometrio, anomalie della cavità, fistole mioma-cavità.

In pazienti particolarmente difficili (pazienti sintomatiche non operabili o non rioperabili) uno studio prospettico senza controllo, in cui la UAE era eseguita con tecnica di preservazione della fertilità, ha indicato una diminuzione del volume dei miomi del 31%. La riserva ovarica non è risultata alterata, ma non si sono ottenute gravidanze successive nel sottogruppo che desiderava concepire. La cattiva prognosi di queste pazienti e la numerosità limitata non rendono questo studio molto informativo (Torre et al 2014).

Uno studio randomizzato controllato (Mara et al 2008) su 121 pazienti in cerca di gravidanza con miomi intramurali > 4 cm, ha messo a confronto la UAE (n = 58)

con la miomectomia (laparotomica o laparoscopica, a scelta del chirurgo) (n = 63). A due anni dalla fine della terapia il tasso di gravidanza era stato del 50% dopo UAE e del 78% dopo miomectomia. Il rischio relativo di aborto con UAE era stato più del doppio rispetto alla miomectomia. Lo studio ha due principali limitazioni: solo le pazienti chirurgiche sono state studiate con isteroscopia, la UAE non sempre era eseguita con tecnica di preservazione della fertilità e parte dei radiologi era in curva di apprendimento.

Negli anni più recenti sono state impiegate anche le seguenti tecniche: *Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation* (UPMWA), *MR imaging-guided focused ultrasound surgery* (MrgFUS), *Ultrasound-assisted laparoscopic cryomyolysis* e miolisi in radiofrequenza.

In 51 donne trattate con MrgFUS sono state ottenute 54 gravidanze, con tempo medio di concepimento di 8 mesi, 41% di percentuale di bambini nati per procedura, 28% aborto per gravidanza iniziata, 64% parto vaginale, 6.7% (1/15) parto pretermine, 2 casi di placenta previa (9%) (Rabinovici et al 2010).

Nel nostro centro, dal marzo 2017 utilizziamo per i fibromi intramurali la miolisi in radiofrequenza con approccio sia laparoscopico che isteroscopico o transvaginale; i dati preliminari dimostrano come questa tecnica sia sicura, efficace, eseguibile in regime di *day surgery*, e pertanto la rendono particolarmente indicata in pazienti affette da miomi uterini con desiderio di gravidanza a breve termine.

## CONCLUSIONI

Sintetizzando oggi potremmo dire che è consigliabile proporre un trattamento dei miomi a donne infertili o con aborti ricorrenti solo dopo aver valutato ogni singolo caso. **Dovremo trattare sicuramente i miomi sottomucosi e quelli intramurali di grandi dimensioni. Per il resto la gestione di attesa è sempre un'opzione possibile.**

La procedura chirurgica è abbastanza sicura, tuttavia presenta fattori di rischio anche per la fertilità o una successiva gravidanza, potendo ad esempio causare aderenze post-chirurgiche o il rischio di rottura d'utero.

Le terapie alternative non hanno a tutt'oggi superato né l'efficacia né i limiti della chirurgia (Zepiridis et al 2016), ma fra queste la più promettente è sicuramente la miolisi in radiofrequenza.

## Bibliografia

- Aissani B, Zhang K, Wiener H. Genetic determinants of uterine fibroid size in the multiethnic NIEHS uterine fibroid study. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2015;6(1):9-19
- Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Human Reproduction*, Vol.25, No.3 pp. 569-574, 2010
- Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999 Nov;6(4):441-5
- Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee, Cheung A, Sierra S,

- Carranza-Mamane B, Case A, Dwyer C, Graham J, Havelock J, Hemmings R, Liu K, Murdock W, Vause T, Wong B; Special Contributor, Burnett M; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Mar;37(3):277-88
- Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol.* 2006 Feb;22(2):106-9
  - Cha PC, Takahashi A, Hosono N, Low SK, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nature Genetics* 2011;43, 447-450
  - Ciarmela P, Islam MS, Reis FM, Gray PC, Bloise E, Petraglia F, Vale W, Castellucci M. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum Reprod Update.* 2011 Nov-Dec;17(6):772-90
  - Donnez J, Donnez O, Dolmans M-M. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertility and Sterility* Vol. 102, No. 3, September 2014
  - Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Human Reproduction Update* 2018 Jan 1;24(1):59-85
  - Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:73-85
  - Makker A, Goel MM, Nigam D, Mahdi AA, Das V, Agarwal A, Gautam A. Aberrant Akt Activation During Implantation Window in Infertile Women With Intramural Uterine Fibroids. *Reproductive Sciences.* 2017. Jan 1:1933719117737844
  - Mas A, Cervello I, Gil-Sanchis C, Simón C. Current understanding of somatic stem cells in leiomyoma formation. *Fertility and Sterility.* 2014; Volume 102, Issue 3, 613-620
  - Mehine M, Mäkinen N, Heinonen HR, Aaltonen LA, Vahteristo P. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing. *Fertility and Sterility.* Vol. 102, No. 3, September 2014
  - Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Apr;113(1):3-13
  - Olive DL, Pritts EA. Fibroids and reproduction. *Semin Reprod Med.* 2010 May;28(3):218-27
  - Paffoni A, Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Fedele L. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013. 98:e1374e1378
  - Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009 Apr;91(4):1215-23
  - Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA; MRgFUS Study Group. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertility and Sterility* 2010, 93, 199-209
  - Sharan C, Halder SK, Thota C, Jaleel T, Nair S, Al-Hendy A. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase. *Fertility Sterility.* 2011. Jan;95(1):247-53
  - Somigliana E, De Benedictis S, Vercellini P, Nicolosi AE, Benaglia L, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Hum Reprod.* 2011 Apr;26(4):834-9
  - Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2010 Feb;25(2):418-29
  - Torre A, Paillusson B, Fain V, Labauge P, Pelage JP, Fauconnier A. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms. *Hum Reprod* 2014;29:490-501
  - 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;94:1620-31
  - Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, Orisaka M, Asada H, Okuda S, Hori M, Furuya M, Onuki H, Sadoshima Y, Hiroi H, Fujiwara T, Kot-suji F, Yoshimura Y, Nishii O, Taketani Y. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. *Human Reproduction*, Vol.25, No.10 pp. 2475-2479, 2010
  - Yoshino O, Nishii O, Osuga Y, Asada H, Okuda S, Orisaka M, Hori M, Fujiwara T, Hayashi T. Myomectomy decreases abnormal uterine peristalsis and increases pregnancy rate. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012 Jan-Feb;19(1):63-7
  - Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC, Infertility and Uterine Fibroids, Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology (2016)



# **PATOLOGIE GINECOLOGICHE BENIGNE E DOLORE:**



come scegliere  
il meglio fra terapie  
mediche  
e chirurgiche

**MILANO**  
25 MAGGIO 2018

## **ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA**

*a cura di Alessandra Graziottin*

**8.00 - 8.45** Registrazione

**8.45 - 9.00** Apertura dei lavori

### **Lettura magistrale**

**9.00 - 9.30**

**L'adolescente con dolore ginecologico:  
quando la prima scelta è la terapia medica**

*Vincenzina Bruni (Firenze)*

*Introducono: Alessandra Graziottin (Milano)*

*e Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

**09.30  
11.00**

## **Il dolore mestruale e pelvico nella donna giovane: la prospettiva chirurgica**

*Moderatori: Filippo Murina (Milano) e Rodolfo Siritto (Genova)*

**9.30-9.50**

**Neuroanatomia pelvica e implicazioni chirurgiche**

*Marcello Ceccaroni (Verona)*

**9.50-10.10**

**Dolore pelvico nell'adolescente: quando la prima  
scelta è chirurgica**

*Mario Meroni (Milano)*

**10.10-10.30**

**I trigger anorettali del dolore pelvico**

*Aldo Infantino (Pordenone)*

**10.30-10.45**

**Discussione**

**10.45-11.00**

**Coffee Break**

### **Lecture magistrali**

**11.00  
12.00**

**11.00-11.30**

**Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino**

*Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

*Introducono: Alessandra Graziottin (Milano)*

*e Riccardo Torta (Torino)*

**11.30-12.00**

**Lettura magistrale**

**Endometriosi: il punto sul dolore e gli errori  
da non commettere**

*Edgardo Somigliana (Milano)*

*Introducono: Vincenzina Bruni (Firenze) e*

*Mario Meroni (Milano)*

**12.00  
13.15**

## **Endometriosi e dolore: come scegliere fra terapia medica e terapia chirurgica**

*Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano) e Aldo Infantino (Pordenone)*

**12.00-12.20**

**Strategie terapeutiche di nuova generazione  
e protezione della fertilità**

*Stefano Luisi (Siena)*

**12.20-12.40**

**Prevenzione delle complicanze nella chirurgia  
per endometriosi**

*Marcello Ceccaroni (Verona)*

**12.40-13.00**

**Endometriosi e sessualità, fra omissioni  
diagnostiche e opportunità terapeutiche**  
*Alessandra Graziottin (Milano)*

**13.00-13.15**

**Discussione**

**13.15-14.00** Lunch

## Lettura magistrale

14.00  
14.30

**14.00-14.30** Contraccezione estroprogestinica e sintomi mestruali: impatto sulla salute della donna  
*Franca Fruzzetti (Pisa)*  
 Introducono: *Alessandra Kustermann (Milano)*  
 e *Stefano Luisi (Siena)*

14.30  
15.40

## Fibromi uterini: strategie di personalizzazione terapeutica

*Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa) e Alessandra Graziottin (Milano)*

**14.30-14.50** Fibromi uterini e infertilità  
*Alessandro Fasciani (Genova)*

**14.50-15.10** Fibromatosi uterina: ruolo della miolisi in radiofrequenza  
*Rodolfo Sirito (Genova)*

**15.10-15.30** Fibromatosi uterina fra progetti di vita e bivi terapeutici  
*Alessandra Graziottin (Milano)*

**15.30-15.40** Discussione

15.40  
18.00

## Il dolore pelvico, vulvare e vaginale: prospettive terapeutiche

*Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano) e Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

**15.40-16.00** Dolore pelvico neuropatico, tra sistema nervoso centrale e cervello viscerale: quali terapie farmacologiche?  
*Riccardo Torta (Torino)*

**16.00-16.20** Dolore da candida, herpes e flogosi croniche vulvovaginali: dalla diagnosi ai protocolli terapeutici  
*Filippo Murina (Milano)*

**16.20-16.40** Dolore vulvo-vaginale, atrofia vulvo-vaginale e comorbidità sessuali, proctologiche, vescicali, sistemiche: terapie farmacologiche su indicazioni del Progetto Vu-Net  
*Alessandra Graziottin (Milano)*

**16.40-17.00** Dolore vulvare e disfunzione del pavimento pelvico: dalla semeiotica alle scelte fisioterapiche  
*Arianna Bortolami (Padova)*

**17.00-17.30** Discussione plenaria

**17.30-18.00** Conclusioni  
*Alessandra Graziottin (Milano), Rodolfo Sirito (Genova) e Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

**18.00** Test ECM

Prefazione	<i>Pag. 07</i>
Neuroanatomia pelvica e implicazioni chirurgiche	<i>Pag. 08</i>
Dolore pelvico nell'adolescente, quando la prima scelta è chirurgica	<i>Pag. 09</i>
I trigger anorettali del dolore pelvico	<i>Pag. 15</i>
Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino	<i>Pag. 21</i>
Endometriosi: nuove strategie terapeutiche e fertilità	<i>Pag. 27</i>
Prevenzione delle complicanze nella chirurgia per endometriosi	<i>Pag. 34</i>
Endometriosi e sessualità, fra omissioni diagnostiche e opportunità terapeutiche	<i>Pag. 35</i>
Contraccezione estroprogestinica e sintomi mestruali: impatto sulla salute della donna	<i>Pag. 40</i>
Miomi e fertilità	<i>Pag. 44</i>
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica - In singolo o multi-accesso	<i>Pag. 52</i>
Fibromatosi uterina fra progetti di vita e bivi terapeutici	<i>Pag. 56</i>
Dolore da candida, herpes e flogosi croniche vulvovaginali: dalla diagnosi ai protocolli terapeutici	<i>Pag. 61</i>
Vu-Net: Dati preliminari del primo Progetto italiano per lo studio e la formazione medica sul dolore vulvare	<i>Pag. 65</i>
Dolore vulvare e disfunzione del pavimento pelvico: dalla semeiotica alle scelte fisioterapiche	<i>Pag. 71</i>