

FIBROMATOSI UTERINA SINTOMATICA: COMBINAZIONE FRA TERAPIE BIOFISICHE E CHIRURGICHE

Rodolfo Siritto, Luana Calanni Fraccono, Alessandro Fasciani

Ospedale Evangelico Internazionale di Genova

Introduzione

A causa della loro incidenza e sintomatologia, i fibromi uterini costituiscono un importante onere sociale e sanitario e sono la principale causa di ricovero ginecologico, rappresentando l'indicazione per l'80% delle isterectomie. Anche altre opzioni di trattamento meno invasive come la miomectomia o l'embolizzazione dell'arteria uterina non evitano né il ricovero in ospedale con pernottamento, né l'anestesia generale con conseguenti possibili complicanze e ritardo per le pazienti nel tornare alla normale vita quotidiana.

Nonostante questo ed in assenza di dati chiari in letteratura sull'efficacia comparativa dei diversi trattamenti, a tutt'oggi casi simili in termini di sintomi e tipo di miomi possono essere trattati in modo diverso o talora opposto: terapia medica da parte di alcuni o chirurgia da altri (Stewart et al, 2018).

I sintomi sono strettamente legati al numero, posizione e dimensioni dei fibromi; quelli di piccole dimensioni, soprattutto se isolati e sottosierosi, decorrono spesso asintomatici. I disturbi più comuni comprendono sanguinamenti uterini anomali, dolore pelvico, infertilità, disturbi urinari e intestinali, per lo più da compressione.

Classicamente i fibromiomi vengono divisi in 3 categorie a seconda della loro posizione nel viscere uterino (intramurali se si trovano nello spessore del miometrio, sottomucosi se sporgono in cavità uterina, sottosierosi se modificano il profilo esterno dell'utero), anche se talvolta questa schematizzazione non specifica nel dettaglio le localizzazioni intermedie con relative differenze dal punto di vista clinico; per questo il recente sistema di classificazione FIGO prende in considerazione ogni tipo di localizzazione dividendo i fibromiomi in ben 10 diverse categorie (Munro et al, 2011).

Fibromatosi uterina sintomatica

In generale la fibromatosi uterina sintomatica è una condizione patologica che necessita di un intervento quando la terapia medica non abbia trovato indicazione o efficacia. Poiché in letteratura vi sono aree di incertezza riguardanti la gestione dei miomi, i rischi e i benefici di ogni opzione terapeutica dovrebbero essere discussi con la paziente valutando sia l'abilità dei chirurghi coinvolti, sia l'esperienza dei diversi centri nelle tecniche disponibili.

Le attuali strategie di gestione coinvolgono principalmente interventi chirurgici. Nella scelta del trattamento sono considerate variabili critiche l'età e il desiderio di gravidanza, o di evitare interventi chirurgici "radicali" come l'isterectomia. **La miomectomia può essere isteroscopica, laparotomica o laparoscopica.**

Recentemente sono stati utilizzati **approcci non chirurgici** quali: l'**embolizzazione dell'arteria uterina (EAU)**, la **chirurgia a ultrasuoni focalizzati** guidata dalla risonanza magnetica (MRgFUS) e la **termoablazione con radiofrequenza**.

Miomectomia

La **miomectomia isteroscopica** rappresenta la migliore opzione terapeutica per il trattamento dei fibromi sottomucosi poiché permette, oltre al miglioramento della sintomatologia clinica, anche il mantenimento dell'integrità della parete uterina. Inoltre, la resezione isteroscopica, rispetto alle tecniche tradizionali, è associata a tempi operatori più brevi, a una minore perdita ematica e a un minor rischio infettivo e di aderenze. La miomectomia isteroscopica rappresenta l'approccio ideale per il trattamento dei fibromi sottomucosi completamente endocavitari (G0), o con più del 50% del proprio volume in cavità uterina (G1) e generalmente minori di 5 cm di diametro. La maggior parte degli studi in letteratura ha mostrato che la miomectomia isteroscopica è una tecnica sicura ed efficace per il controllo dei disordini mestruali e per l'infertilità (Somigliana et al, 2007).

La **miomectomia laparoscopica** è percepita come più difficile da molti chirurghi ginecologici, ma va considerato che i suoi vantaggi sono reali sia in termini di morbilità post-operatoria che di recupero più rapido delle pazienti alla vita di tutti i giorni, senza differenze significative tra i risultati riproduttivi rispetto alla laparotomica. La presenza di miomi intramurali con dimensioni superiori ai 10 cm o la presenza di multipli fibromi localizzati in zone diverse dell'utero che determinerebbero la necessità di eseguire numerose incisioni sono controindicazioni generiche, legate per lo più all'esperienza del chirurgo e al tipo di tecnica utilizzata. Se si prevedono tempi operatori molto lunghi a causa delle dimensioni, della posizione o del numero dei fibromiomi la scelta laparotomica appare pertanto più appropriata. Il rischio di rottura dell'utero durante la gravidanza dopo miomectomia laparoscopica non sembra maggiore rispetto alla laparotomia e in grandi casistiche risulta essere inferiore all'1%, se l'isterotomia è stata riparata in maniera adeguata. L'uso dei morcellatori è routinario nella miomectomia laparoscopica e da sconsigliare in caso di sospetto di malignità per il rischio dei leiomiomi denunciato dalla *Food and Drug Administration* nel 2014 (Barral et al, 2017).

La **miomectomia con tecnica chirurgica laparotomica classica** è ancor oggi la più utilizzata, a seconda del numero dei fibromi presenti (superiore a 3), delle dimensioni degli stessi (superiore a 7 cm), nonché della sede a maggior rischio (miomi intramurali in prossimità degli osti tubarici o alcuni miomi infra-ligamentari che contraggano rapporto con i vasi e/o gli ureteri). Tutti gli elementi sopracitati rappresentano criteri di scelta a favore della tecnica classica. La laparotomia rappresenta l'intervento più invasivo per la paziente, con un tasso di complicanze postoperatorie maggiore rispetto alle tecniche mininvasive, e tempi di degenza e di ripresa più lunghi. La minilaparotomia rappresenta una valida alternativa alla miomectomia laparoscopica, soprattutto per gli operatori che hanno poca dimestichezza con le suture laparoscopiche. La minilaparotomia laparoscopicamente assistita è una tecnica usata spesso per evitare la morcellazione. I limiti della minilaparotomia, riportati in letteratura, sono principalmente legati alla posizione del mioma in regione istmica e posteriore, ai miomi di notevoli dimensioni (superiori ai 12 cm), all'obesità della paziente (BMI > 27), ai miomi infralegamentari e alle eventuali patologie annessiali concomitanti e non diagnosticate precedentemente (Donnez and Dolmans, 2016).

Approcci non chirurgici

L'**embolizzazione dell'arteria uterina** è stata utilizzata per la prima volta nel 1995 per il trattamento di fibromi uterini in donne che desideravano preservare l'utero. Il razionale di questa tecnica è indurre la necrosi ischemica di tutti i fibromi, mentre il miometrio rivascolarizza. La EAU è praticata dai radiologi interventisti iniettando all'interno delle arterie uterine un agente embolizzante con lo scopo di ridurre la sintomatologia legata ai fibromiomi. Sebbene questa tecnica sia altamente efficace nel trattamento dei sintomi (riduzione del sanguinamento e delle dimensioni del fibromioma), il rischio di re-intervento è alto: 15-20% dopo embolizzazione andata a buon fine e maggiore del 50% nei casi di embolizzazione incompleta.

L'impatto della EAU sulla riserva ovarica e l'esito riproduttivo sono fonte di preoccupazione comune (evidenze di minori percentuali di gravidanze e maggiori tassi di abortività in recenti studi randomizzati con confronto fra embolizzazione e miomectomia). Per questo **il desiderio di futura gravidanza rimane una controindicazione relativa**, in quanto la mancanza di dati in letteratura non garantisce un buon esito della gravidanza stessa (Torre et al, 2014). Una meta-analisi del 2013 ha evidenziato come nella EAU il tasso di complicanze è minore rispetto alle procedure chirurgiche, ma il rischio di re-intervento è più alto.

La **MRgFUS** è l'ablazione termica da ultrasuoni, che utilizza la risonanza magnetica per visualizzare il mioma e centrare l'area di intervento. L'energia ultrasonica è diretta verso un punto all'interno nel mioma con induzione di necrosi coagulativa (Masciocchi et al, 2017). In teoria, il danno al tessuto circostante è minimo ma, di fatto, l'impatto sulle strutture di miometrio sano contiguo non può essere escluso. Le principali limitazioni all'utilizzo di MRgFUS sono che:

- solo una frazione di pazienti con fibromi soddisfa i criteri di inclusione;
- la fertilità futura potrebbe essere compromessa;
- i costi sono alti per tecnologia e numero di medici e paramedici coinvolti nella metodica.

La letteratura è ancora scarsa su questo argomento e ulteriori studi sono necessari per valutare i margini di sicurezza (Kronche and David 2019).

Miolisi ad alta frequenza. Dal momento che i trattamenti attuali dei miomi uterini sono prevalentemente chirurgici e costosi, esiste un urgente bisogno di riuscire a trattare anche i fibromi intramurali o sottosierosi in maniera non invasiva, senza incisioni e salvando l'utero come accade da tempo per i sottomuosi, grazie all'isteroscopia. Idealmente, infatti, una gestione conservativa dei miomi uterini dovrebbe essere sicura, trattare i sintomi, ridurre il volume, preservare la fertilità e avere effetti a lungo termine sulla qualità della vita. Sebbene la recente letteratura avesse già indicato che **la miolisi con radiofrequenza (MRF)** potesse rispondere a questa esigenza, essendo considerata la più promettente dei trattamenti minimamente invasivi di leiomiomi sintomatici, il suo uso clinico non era ancora stato standardizzato con protocolli e criteri uniformi di selezione dei pazienti. Dal 2017 a oggi nel nostro centro abbiamo iniziato ad ablate i fibromi con radiofrequenza indifferentemente per via laparoscopica, isteroscopica e trans-vaginale eco-guidata previa sistematica biopsia (Fasciani et al, 2020).

L'evoluzione della MRF risiede oramai nella possibilità di potere scegliere per ogni singolo fibroma, sulla base della localizzazione e della dimensione, l'accesso che garantisca la via più breve possibile per raggiungere il suo centro. Potere usare un

solo ago-elettrodo indifferentemente per via laparoscopica, transvaginale o isteroscopica rende questa procedura, sia con approccio singolo che combinato, **capace di trattare in un unico intervento senza necessità di ricovero tutti i fibromi della classificazione FIGO.**

Inoltre, associare all'ablazione sia un tempo di endoscopia intracavitaria diagnostico-operativa che bioptico consente di ottenere **la certezza istologica**, una volta dominati i sintomi e i segni da fibromatosi, di non lasciare in situ elementi di malignità né endometriali né miometriali. In questo processo di personalizzazione di trattamento MRF, la riduzione del danno miometriale e delle complicanze possono essere ancora maggiori grazie ai nuovi supporti tecnologici, come l'utilizzo della ecografia con mezzo di contrasto CEUS e la localizzazione virtuale dell'ago-elettrodo (Turtulici et al, 2018).

Grazie a più di vent'anni di ricerca clinica e a queste recenti innovazioni **la via di prima scelta per eseguire la MRF è divenuta quella trans-vaginale**; la velocità e la semplicità di esecuzione la rendono infatti una pratica oramai ambulatoriale e in grado di trattare con efficacia e sicurezza la quasi totalità dei fibromi uterini.

Conclusioni

La **miolisi con radiofrequenza** può essere considerata una metodica valida nel trattamento dei fibromi sintomatici sia per sé, sia in associazione a terapie mediche o ad altri tempi chirurgici come l'isteroscopia e la laparoscopia operative. L'ablazione RF risulta essere indicata non solo come "terapia ponte" nel raggiungimento della menopausa in pazienti con più di 40 anni, ma anche come trattamento dei miomi che alterano lo stato di fertilità. La standardizzazione e l'ottimizzazione attuali della tecnica di MRF garantiscono infatti, senza necessità di ricovero e con la sicurezza di riscontro istologico, un buon controllo dei sintomi a lungo termine, la possibilità di cercare rapidamente una gravidanza e un rapido recupero alla vita di tutti i giorni.

Bibliografia

- Barral M, Placé V, Dautry R, Bendavid S, Cornelis F, Foucher R, Guerrache Y, Soyer P. 2017. Magnetic Resonance Imaging Features of Uterine Sarcoma and Mimickers. *Abdominal Radiology* 42(6):1762-72.
- Donnez J, Dolmans MM. 2016. Uterine Fibroid Management: From the Present to the Future. *Human Reproduction Update* 22(6):665-86.
- Fasciani A, Turtulici G, Siri G, Ferrero S, Siritto R. 2020. A Prospective Intervention Trial on Tailored Radiofrequency Ablation of Uterine Myomas. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Mar 12;56(3):122. doi: 10.3390/medicina56030122.
- Kronche T, David M. 2019. MR-Guided Focused Ultrasound in Fibroid Treatment - Results of the 4th Radiological-Gynecological Expert Meeting. *Rofo*. 2019 Jul;191(7):626-629. doi: 10.1055/a-0884-3143. Epub 2019 May 28.
- Masciocchi C, Arrigoni F, Ferrari F, Giordano AV, Iafate S, Capretti I, Cannizzaro E, Reginelli A, Ierardi AM, Floridi C, Angileri AS, Brunese L, Barile A. 2017. Uterine Fibroid Therapy Using Interventional Radiology Mini-Invasive Treatments: Current Perspective. *Medical Oncology* 34(4).
- Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. 2011. FIGO Classification System (PALM-COEIN) for Causes of Abnormal Uterine Bleeding in Nongravid Women of Reproductive Age. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 113(1):3-13.
- Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O. 2007. Fibroids and Female Reproduction: A Critical Analysis of the Evidence. *Human Reproduction Update* 13(5):465-76.
- Stewart EA, Lytle BL, Thomas L, Wegienka GR, Jacoby V, Diamond MP, Nicholson WK, Anchan RM, Venable S, Wallace K, Marsh EE, Maxwell GL, Borah BJ, Catherino WH, Myers ER. 2018. The Comparing Options for Management: PATient-Centered REsults for Uterine Fibroids (COMPARE-UF) Registry: Rationale and Design. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 219(1).
- Torre A, Paillasson B, Fain V, Labauge P, Pelage JP, Fauconnier A. 2014. Uterine Artery Embolization for Severe Symptomatic Fibroids: Effects on Fertility and Symptoms. 29(3):490-501.
- Turtulici G, Orlandi D, Dedone G, Mauri G, Fasciani A, Siritto R, Silvestri E. 2018. Ultrasound-Guided Transvaginal Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids Assisted by Virtual Needle Tracking System: A Preliminary Study. *International Journal of Hyperthermia* 0(0):1-8.