

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Scienze Ostetriche e Ginecologiche

Ciclo XXV

**Miomectomia laparoscopica: una nuova metodica
alternativa.**

Emisezione intracapsulare di voluminosi miomi.

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Alberto Bacchi Modena

Tutor:

Chiar.mo Prof. Bruno Ferrari

Dottorando Dott. Antonio Pezzuto

Indice

Introduzionepag 2

Materiale e metodi..... pag 14

Risultati.....pag 19

Discussione.....pag 20

Bibliografia.....pag 24

Introduzione

I fibromi uterini (miomi uterini) rappresentano le neoformazioni mesenchimali benigne che con maggior frequenza si incontrano nella patologia ginecologica.

L'incidenza non è nota, ma probabilmente è intorno al 5% della popolazione femminile. Rari prima dei 20 anni; per la lenta crescita si rendono in genere evidenti verso la quarta decade di vita con incidenza vicina al 20 /40% ^[1].

Le donne di razza africana presentano una frequenza tre volte maggiore delle donne di razza caucasica^[2].

Studi ecografici documentano la presenza di almeno un mioma nel 50% delle pazienti. Di queste pazienti, la sintomatologia è conclamata nel 10-35% di donne di razza caucasica e nel 30-50% di donne di razza africana^[2].

Da un punto di vista macroscopico le dimensioni dei miomi variano da qualche millimetro a decine di centimetri^[3]. Spesso presentano forma tondeggiante e sono costituiti da fibre di tessuto muscolare liscio con andamento concentrico a spirale e tessuto connettivo fibroso. Quest'ultimo tende a formare una pseudocapsula periferica, fissata al miometrio da ponti fibro-muscolari, di dimensioni ed andamento variabile. In molti casi è evidente un sottile spazio tra la pseudocapsula ed il mioma (spazio sottocapsulare)^[4].

I leiomiomi sono più spesso multipli, ma possono essere singoli. La loro localizzazione varia nel 97 % dei casi è a carico del corpo uterino e nel 3 % a carico della cervice).

I miomi si devono suddividere in base alla loro sede di origine in 3 classi:
1)intramurali; 2)Sottosierosi; 3)sottomucosi.

1. Fibromi intramurali: rappresentano il 70% dei casi e si sviluppano prevalentemente nello spessore della parete muscolare uterina, comportando, in rapporto al suo volume, una modificazione di forma e dimensione dell' utero.

2. **Fibromi sottosierosi:** rappresentano il 20% dei casi e tendono ad accrescersi, partendo sempre dalla parete uterina, sviluppandosi prevalentemente verso l'esterno, sotto la sierosa peritoneale. In tal caso l'utero presenta una alterazione della sua forma solo nella sede del fibroma. La base d'impianto è variabile: da ampia a pedunculata. In questo ultimo caso il mioma è in contatto con la parete uterina solo tramite un peduncolo (fibroma pedunculato) al cui interno si trovano i vasi che permettono la sua vascolarizzazione.
3. **Fibroma sottomucoso:** rappresenta il restante 10% dei casi. Il mioma si accresce partendo dalla parete uterina, verso l'interno della cavità endometriale. Si suddividono, in base al loro sviluppo endocavitario, in G0 (totale sviluppo endocavitario), G1 (sviluppo endocavitario >50%); G2 (sviluppo endocavitario <50%).

La crescita dei miomi è variabile e poco prevedibile, di regola è molto lenta, quando abbiamo un rapido aumento di volume potrebbe essere indicativo di malignità.

La possibilità che un fibroma possa degenerare in forma maligna (diventando così un sarcoma dell'utero) è rara (circa 1 su 1000); tale rischio può essere sospettato di fronte ad un rapido accrescimento di volume in occasione di controlli clinici o ecografici ^[5].

Esistono alcune varianti particolari che vengono definite "a basso grado di malignità", in quanto, all'esame istologico, vengono evidenziate alterazioni mitotiche in numero ben limitato (meno di 10 / 1000 mitosi moderatamente alterate).

Sono segnalati miomi a partenza da fibrocellule muscolari delle vene uterine o da un mioma uterino, con invasione progressiva delle vene iliache, della vena cava e talvolta delle cavità cardiache (leiomiomatosi intravenosa e intracardiaca) ^[6].

Sono eccezionali i fibromi “parassiti” , che hanno perso la connessione vascolare originale, acquisendone una succedanea, in genere dall’omento. Quest’ultimi casi sono in aumento in donne che sono sottoposte a precedente miomectomia laparoscopica. Si presuppone che piccoli pezzetti di miomi, dimenticati nel peritoneo durante la morcellazione, possano in casi particolari sviluppare una nuova neovascolarizzazione e legarsi al peritoneo parietale e viscerale e crescere lentamente nel corso di anni. Spesso questo avviene in pazienti che presentano anche focolai peritoneali superficiali di endometriosi^[6,7].

Fenomeni emorragici o di insufficiente apporto ematico, possono condurre a necrosi o a fenomeni di degenerazione cistica, ialina, mixomatosa e calcificazione. Quest ultimo fenomeno è più frequente in postmenopausa.

L’esatta eziologia della comparsa dei miomi rimane ancora sconosciuta. Infatti, lo sviluppo e la crescita di fibromi uterini sono influenzati da molteplici caratteristiche tra cui fattori di crescita autocrino e paracrino, anomalie genetiche, la razza, e l’esposizione di estrogeni ambientale connesso con l’età del menarca, l’obesità, e parità^[8].

Studi citogenetici hanno evidenziato la presenza di riarrangiamenti cromosomici clonali in oltre il 60 % dei miomi, più frequentemente a carico dei cromosomi 6,7, 12 e 14 , con la responsabilità di diversi loci genetici. All’ interno di un mioma, tutte le cellule sono identiche e hanno una singola origine monoclonale. Nei pazienti con miomi multipli, sono stati identificati anche cariotipi diversi ^[9-13]. Questo suggerisce che ogni fibroma potrebbe avere un’origine singola, sempre in paziente predisposta.

Il ruolo esercitato dagli ormoni sessuali è importante non solo per capire l’etiopatogenesi, ma anche per studiare una strategia terapeutica atta a ripristinare il benessere della donna e la sua salute. Il 17β estradiolo (E2) e il progesterone

(P4) agiscono sulla cellula miometriale, ed entrambi gli steroidi inducono, attraverso differenti vie, la crescita e la proliferazione delle cellule non solo tramite attività diretta, ma anche attraverso la liberazione di citochine, fattori di crescita, enzimi della matrice extracellulare^[14]. L'espressione dei recettori per E2 nel miometrio varia in funzione del ciclo mestruale: durante la fase follicolare predominano gli α rispetto ai β recettori e nei miomi l'E2 promuove l'espressione dei recettori per il P4^[15]. I recettori agli estrogeni sono presenti nel tessuto miomatoso in misura maggiore che nel miometrio normale^[15]. Le isoforme recettoriali del P4 sono superesprese nel mioma rispetto al miometrio normale. Anche il P4 come l'E2 aumenta l'espressione di diversi fattori di crescita tra cui Epidermal Growth Factor (EGF), Insulin Growth Factor 1 (IGF1) e IGF2, Transforming Growth Factor β (TGF β) e activina: essi stimolano la proliferazione delle cellule miometriali e diminuiscono l'apoptosi per inibizione del gene p53^[16.17].

Il rapporto promovente degli estrogeni sui miomi è dimostrato dalla assenza dei miomi prima della pubertà e dalla significativa riduzione del loro volume con la menopausa, in modo quasi costante. L'azione del progesterone sui miomi è stata evidenziata dalla loro tendenza all'aumento di volume nel primo trimestre di gravidanza, dall'aumento dell'attività mitotica delle cellule miomatose, in fase secretiva, (condizioni di maggior tasso di progesterone nel sangue) e dalla tendenza alla riduzione di volume in seguito a somministrazione di antiprogestini.

Tra la gravidanza e la fibromatosi esiste una correlazione inversa: maggiore la parità, minore il rischio; per contro, l'infertilità aumenta l'incidenza di tale patologia^[18]. Le donne obese sono più esposte, in virtù dell'iperestrogenismo. Il

fumo di sigaretta è associato a diminuzione del rischio per aumentato metabolismo degli steroidi ^[19]

La sintomatologia dipende molto dal numero e dalle dimensioni del mioma. Spesso la presenza di un fibroma può essere totalmente priva di sintomi soprattutto se piccole dimensione (fanno eccezione i miomi sottomucosi). In questi casi la diagnosi viene fatta in maniera del tutto casuale in occasione di visita ginecologica o ecografia. Il sintomo più frequente è il sanguinamento uterino anomalo presente in circa il 30% delle pazienti, in prevalenza in quelle con miomi sottomucosi, determinato dalle alterazioni meccaniche dell'endometrio indotte dal mioma. Spesso in caso di grandi miomi o di miomi multipli si hanno importanti metrorragie, resistenti alla terapia medica, e con anemia secondaria che provoca nella paziente astenia e può richiedere terapia marziale endovenosa e raramente trasfusioni ematiche.

I grandi miomi inoltre possono causare senso di peso pelvico, gonfiore, tensione e dolenzia addomino-pelvica, lombosacrale e anche pollachiuria compressiva. Quest'ultima è causata da miomi della parete anteriore, a livello basso o da miomi voluminosi a prevalente sviluppo anteriore. In caso di voluminosi miomi posteriori i sintomi sono prevalentemente intestinali per compressione sul retto con difficoltà alla defecazione.

Il dolore pelvico può essere causato dalla compressione dei grossi miomi sui visceri circostanti o anche dalla torsione di miomi peduncolati o da necrosi di miomi in rapida crescita, più frequente in gravidanza, e dall'espulsione dei miomi sottomucosi. I miomi peduncolati sottomucosi tendono ad essere espulsi con metrorragie profuse, eccezionalmente con rischio di inversione uterina.

Controversi sono i dati della letteratura relativi all'influenza dei miomi sulla fertilità, in rapporto alla loro localizzazione, alla dimensione ed al numero.

Non c'è evidenza che la rimozione di singoli miomi del diametro inferiore a 5 cm. , esclusi i sottomucosi, migliori la fertilità, anche se viene segnalato un aumento della fertilità dopo miomectomia laparoscopica. Sembra che alcuni miomi possano essere coinvolti nella poliabortività solo in caso di una netta deformazione della cavità uterina.

La presenza di fibromi molto voluminosi può talora già essere sospettata alla semplice palpazione dell' addome. L'esplorazione vaginale consente di apprezzare l'utero irregolarmente aumentato di volume, e di consistenza aumentata (data la consistenza dura dei fibromi). Non è sempre facile distinguere macroscopicamente un fibroma da una neoformazione annessiale (es. cisti ovarica). L'ecografia transaddominale e transvaginale ha permesso un affinamento diagnostico assolutamente preciso, definendo il numero, il volume e le localizzazioni dei miomi e chiarendo le diagnosi differenziali. Possono essere di aiuto la sonoisterografia per i miomi sottomucosi, e la RNM in casi particolarmente complessi. L'isteroscopia è indicata ogni volta che sia ritenuta necessaria la valutazione diretta della cavità uterina. L'ecografia permette la diagnosi differenziale da neoformazioni di altra origine, più spesso ovarica. In caso di indicazione ad una chirurgia di tipo conservativo, l'esecuzione di una mappatura dei miomi uterini è premessa per l'asportazione di tutti i nodi anche di piccole dimensioni, riducendo così la percentuale delle cosiddette recidive. Deve essere assolutamente dettagliata e scrupolosa in caso di chirurgia laparoscopica. Il mioma uterino appare come una neoformazione grossolanamente tondeggiante, a margini ben definiti, con una ecogenicità che può variare ampiamente in rapporto alla quantità di fibrocellule muscolari e di tessuto connettivo che lo compongono. La presenza di calcificazioni determina immagini fortemente iperecogene, mentre al contrario aree ipoecogene possono essere espressione di

processi di degenerazione cistica, ialina o mixomatosa. Pressoché costante è il segno del caratteristico “cono d’ombra” sottostante al mioma.

La diagnosi differenziale con la miomatosi intramurale e l’adenomiosi non sempre è possibile. L’immagine ecografica tipica dell’adenomiosi è rappresentata da un’area tondeggiante, con un nucleo centrale ipoecogeno e un alone periferico debolmente iperecogeno, per lo più senza cono d’ombra sottostante. In caso di localizzazioni multiple, si può avere l’aspetto tipico a “formaggio svizzero”. I sintomi e l’entità di sviluppo del fibroma condizionano l’approccio terapeutico. Il trattamento d’elezione è chirurgico, Le dimensioni e i sintomi da compressione pelvica, con o senza anemizzazione per presenza di menometrorragia, indirizzano immediatamente all’intervento chirurgico, e la terapia medica può essere sufficiente, spesso in modo temporaneo, per controllare la sintomatologia in attesa dell’intervento chirurgico ^[20]. Il solo trattamento medico è riservato ai casi in cui il mioma sia responsabile di irregolarità del ciclo mestruale, che non comporta importanti stati di debilitazione della donna. Il target della terapia medica è quello di abolire lo stimolo ormonale esercitato sul tessuto leiomatoso, cercando di controllare la tendenza all’emorragia, e, se necessario, per far fronte al dolore. Non ci si può aspettare però dalla terapia medica la regressione totale del fibroma. Per dominare la sintomatologia emorragica possiamo disporre di diverse categorie di farmaci.

La somministrazione di *contraccettivi* ormonali a basse dosi rispetto al placebo, come dimostrato da Friedman et al ^[20], non modifica le dimensioni del mioma, seppure il loro uso riduca la durata del bleeding mestruale (4.4 vs 5.8 giorni) con miglioramento del quadro ematologico e delle condizioni generali della donna.

I *progestinici*: sono particolarmente indicati nel bloccare la menometrorragia, e talora riescono anche a ridurre la sintomatologia dolorosa. Solitamente vengono

assunti per via orale (in forma di compresse) per 10-15 giorni a ciclo per più cicli, secondo l'indicazione del Ginecologo curante.

Gli *antagonisti del progesterone*, tra cui quello più studiato è il mifepristone, hanno dimostrato di ridurre il volume dell'utero ^[20,21]. Alla dose di 20 mg/die per 12 settimane, al trattamento con mifepristone segue una riduzione delle dimensioni e dei sintomi del fibroma. Tuttavia, in almeno 8% dei casi il trattamento è gravato da alterazioni della funzione epatica ^[22].

Danazolo è uno steroide sintetico, molto efficace nel controllare le menometrorragie ed inoltre, se la terapia è protratta per 4-6 mesi, può frenare l'ulteriore sviluppo del fibroma (o dell'utero fibromatoso). La sua azione è legata ai suoi effetti androgenici, progestinici e antiestrogenici: inibisce l'ovulazione, al suo uso segue una riduzione drastica dei livelli circolanti di E2 e di P4. Il danazolo attiva i recettori per gli androgeni con diminuzione di SHBG, e per il suo effetto progestinico e antiestrogenico induce un'atrofia endometriale. Gli svantaggi del danazolo sono riconducibili all'effetto androgenico causa di acne, aumento ponderale viscerale, irsutismo, alterazioni del profilo lipidico e glucidico, e all'effetto ipoestrogenico con vampate di calore, cefalea, sudorazione a cui non si associa rischio di osteoporosi per l'effetto androgenico. Tali effetti sistemici possono essere superati con una diversa via di somministrazione del farmaco come per esempio la via vaginale. Il trattamento con danazolo per via vaginale, ha dimostrato di ridurre l'entità delle metrorragie e delle perdite intermestruali, e di aumentare la concentrazione di emoglobina e il benessere della donna. Nonostante ciò, il suo uso è penalizzato da una scarsa compliance ^[23]. Recentemente, sono stati utilizzati anche dispositivi intrauterini (Intra Uterine Device, IUD) medicati con danazolo con i quali si aumenta l'aderenza al

trattamento, non essendo necessaria una quotidiana somministrazione vaginale del farmaco ^[24].

Valida alternativa è *lo IUD al levonorgestrel (LNG) (IUD/LNG)* che rilascia giornalmente 20 µg di principio attivo; la sua efficacia è attribuita all'effetto del LNG che si concentra a livello endometriale e miometriale senza rilevanti concentrazioni nel circolo ematico ^[25].

L'analogo del GnRH (GnRHa) inibisce, in circa 15 giorni, mediante una down regulation recettoriale la secrezione ormonale ovarica inducendo una menopausa iatrogena reversibile. L'azione del GnRHa si estrinseca anche nella modificazione di fattori angiogenetici ormono-dipendenti. La conseguente riduzione della perfusione del mioma induce ipoplasia delle cellule miometriali ^[26]. Il trattamento con GnRHa riduce il volume dei miomi del 77% entro 3 mesi, con miglioramento della crasi ematica per il cessare delle menometrorragie. La sua efficacia, tuttavia, permane solo a breve termine ^[27]. Giova sul benessere della donna il recupero dei valori di ematocrito ed è utile in situazioni critiche o in vista dell'intervento chirurgico come approccio neo-adiuvante. Questi effetti però non sono permanenti; infatti dopo la sospensione della terapia può ripresentarsi la precedente sintomatologia emorragica, ed inoltre può riprendere l'accrescimento dei fibromi. D'altra parte tale terapia non può essere protratta per un periodo molto lungo a causa dei fastidiosi sintomi di tipo menopausale. Gli effetti collaterali correlati all'uso del GnRHa sono rilevanti; al di là dei sintomi classici della menopausa, l'ipoestrogenismo è responsabile di un aumentato rischio di osteoporosi e patologie cerebro e cardiovascolari ^[28]. Va precisato che tali effetti secondari sono dovuti alla condizione di privazione estrogenica, che è l'effetto desiderato dalla terapia stessa ^[29]. Pertanto tale scelta terapeutica viene fatta o in vista di un intervento chirurgico prevalentemente resectoscopico (con l'

intento di favorire una riduzione di volume del fibroma per agevolare l'intervento), o in una paziente molto vicina alla menopausa per controllare le menometrorragie fino alla cessazione spontanea delle mestruazioni.

Le motivazioni che possono indurre ad una scelta chirurgica sono molteplici. Infatti la chirurgia si impone, nei casi di emorragie frequenti e abbondanti che non rispondono alla terapia medica; oppure nei casi in cui il volume cospicuo di un fibroma (o di un utero fibromatoso) crei dolore o disturbi da compressione di organi vicini (vescica e/o intestino) od uno stato di cattiva compliance della paziente. Ulteriore indicazione per la chirurgia è la necessità di rimuovere un fibroma che per la sua sede ostacola la fertilità^[30-32].

In merito alla terapia chirurgica vanno considerate diverse metodiche. **Isterectomia:** asportazione totale dell' utero. Tale scelta è più indicata nella paziente in età peri o postmenopausale, ed in quei casi più complessi, in cui un forte sovvertimento della struttura dell' utero a causa di miomi multipli e/o voluminosi può rendere pressochè impossibile una adeguata ricostruzione dell' utero stesso dopo la miomectomia. Una marcata fibromatosi uterina fa preferire spesso la chirurgia per via addominale ("laparoisterectomia" o "isterectomia per via laparotomica") dato il volume uterino aumentato. Un ginecologo esperto di chirurgia vaginale può peraltro, con l' esclusione ovviamente dei casi estremi, preferire la colpoisterectomia, preservando l'integrità della parete addominale.

Miomectomia: semplice asportazione di uno o più fibromi, conservando quindi l' utero. Tale scelta è abitualmente da privilegiare, a meno che la paziente non sia in età peri- o postmenopausale. La miomectomia può essere eseguita con varie tecniche chirurgiche (isteroscopia, laparoscopia, laparotomia).

La scelta della tecnica chirurgica tiene conto di più fattori: numero, grandezza e sede dei miomi, eventuale consistenza di un problema di fertilità, età della

paziente, eventuale altra patologia associata. Fibromi di diametro inferiore a 4 cm, dislocati verso l' interno della cavità uterina (intracavitari o sottomucosi) possono essere rimossi per via isteroscopica. Fibromi che si sviluppano prevalentemente verso la superficie esterna dell' utero (sottosierosi) possono più semplicemente essere rimossi per via laparoscopica . In altri casi fibromi di volume più cospicuo (>10cm) richiedono per la loro asportazione un intervento laparotomico, con apertura cioè della cavità addominale secondo la tecnica chirurgica tradizionale. Non va trascurato infine come fattore importante nella scelta del tipo di approccio chirurgico (laparotomia, laparoscopia, isteroscopia) la specifica esperienza dell' operatore in una determinata tecnica chirurgica.

La prima miomectomia addominale eseguita con successo risale al 1845 ad opera dei fratelli Washington e John Atlee in the *American Journal of Medical Science*. Washington, ha pubblicato la sua esperienza con 14 miomectomie addominali, vincendo il premio annuale della American Medical Association,^[33]. A cavallo del 20 ° secolo, la miomectomia addominale aveva un tasso di mortalità del 40%, contro il 6-7% per l'isterectomia addominale. A Victor Bonney va il merito di aver sostenuto e divulgare tale procedura nel 1920^[34].

Attualmente la tecnica di miomectomia laparotomica è diventata un intervento di routine e il suo rischio emorragico è sovrapponibile all'isterectomia addominale^[35].

I progressi nella chirurgia endoscopica hanno dimostrato la sua fattibilità, nonostante le difficoltà tecniche. La Miomectomia laparoscopica offre chiari vantaggi in termini medici, sociali ed economici, in quanto, non prevedendo l'apertura della parete addominale, si associa ad una netta diminuzione del dolore post-operatorio e tempi di recupero più brevi, e degenza ospedaliera di 2/3 giorni^[36].

Semm e Mettler (1980) hanno pubblicato i loro risultati primi miomectomia laparoscopica nel 1980^[37].

Attualmente il sanguinamento rimane ancora la complicazione maggiore in questo tipo di intervento, nonostante i numerosi progressi fatti. Ci sono prove limitate che misoprostolo, vasopressina, bupivacaina più adrenalina, acido tranexamico, matrice gelatina trombina, laccio emostatico peri-cervicale, e Mesna possano ridurre l'incidenza di tale complicanza.

Lo scopo del nostro studio è descrivere una tecnica laparoscopica finalizzata a ridurre l'emorragia intra e post-operatoria, soprattutto dei grossi miomi.

Materiali e metodi

Il nostro studio è stato condotto su 260 pazienti sottoposte ad intervento di miomectomia presso l' Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia del Presidio Ospedaliero di Fidenza-SanSecondo Parmense, dell' Ausl di Parma.

Le indicazioni e le tecniche chirurgiche sono state valutate per prendere in considerazione i vantaggi e i limiti della miomectomia laparoscopica. Le procedure utilizzate nel presente studio sono conformi alle direttive della Dichiarazione di Helsinki sulla sperimentazione umana. Nessuna specifica approvazione è stata richiesta dal comitato etico perché l'approccio laparoscopico è la chirurgia standard di procedura per la miomectomia nella nostra istituzione. Lo scopo del protocollo è stato accuratamente spiegato ai pazienti nella fase pre-intervento, ed il consenso scritto è stato ottenuto.

Le pazienti candidate all' intervento chirurgico sono state quelle che presentavano una importante sintomatologia emorragica mestruale, algica e di compressione che rendeva difficile la loro normale vita. Lo studio ecografico con sonda Trans vaginale e trans addominale, è stato eseguito da un ginecologo esperto, con lo scopo di determinare la presenza di pseudo capsula (come un anello bianco che circonda il mioma con vascolarizzazione periferica, chiamato 'anello di fuoco'), il numero, le dimensioni e la posizione dei fibromi, e per escludere le pazienti con sospetto di adenomiosi.

Le nostre pazienti non sono state sottoposte a profilassi con GnRH-a, perché pur riducendo le dimensioni del mioma minori, rendono la pseudo capsula del mioma difficilmente clivabile.

A tutte le pazienti è stata somministrata una dose profilattica di antibiotico: Cefazolina 2 g ev prima dell' intervento laparoscopico. È stato utilizzato un manipolatore uterino, per mobilitare meglio l'utero. Le miomectomie

laparoscopiche sono state eseguite in anestesia generale con intubazione orotracheale. Le laparoscopie sono state eseguite con un approccio standardizzato con quattro accessi: il primo trocar per l'ottica (10mm) e tre trocars ancillari (uno sovrapubico centrale 5 mm e due trocars laterali di 5 mm). Il trocar sovrapubico per una corretta manovrabilità durante l'Intervento è stato inserito 2 centimetri sopra il fondo dell'utero o del mioma; Il trocar sinistro durante l'intervento è stato cambiato a 15-20 mm per l'introduzione del morcellatore alla fine della procedura.

Durante la miomectomia non sono state eseguite iniezioni di sostanze ischemizzanti per ridurre il sanguinamento.

A questo punto per identificare la superficie del mioma, si è provveduto ad eseguire una diatermo coagulazione del miometrio a tutto spessore, nel suo punto centrale identificato da con 2 pinze atraumatiche poste in maniera simmetrica. La diatermo coagulazione deve essere eseguita in maniera longitudinale inizialmente della lunghezza massima di circa 1 cm sino ad identificare la pseudocapsula del mioma (Fig 1).

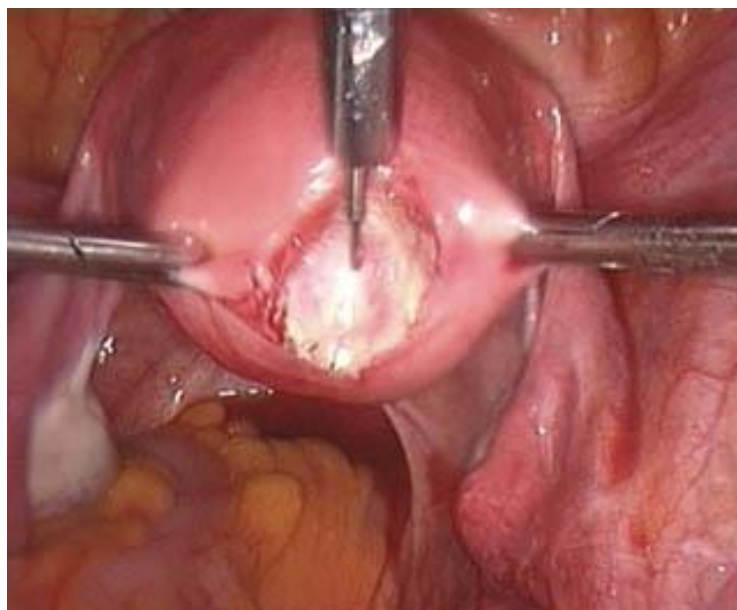


Fig1: diatermo coagulazione del miometrio.

Una volta che la pseudocapsula mioma è stata identificata, si espone con l'ausilio di pinze atraumatiche, per fornire una visione panoramica laparoscopica della pseudocapsula. Segue coagulazione della pseudocapsula con pinza bipolare, per prevenire i sanguinamenti del mioma, la vascolarizzazione del mioma proviene dalla pseudo capsula. Solo dopo aver coagulato la superficie della pseudo capsula con un taglio longitudinale si espone la superficie del mioma.

Questo passaggio può essere eseguito sia con semplice bisturi laparoscopico a lama fredda, con uncino monopolare, uncino a ultrasuoni o con ago bipolare. A nostro parere l'uso di un ago bipolare è il metodo più sicuro.

La nostra tecnica consiste nel tagliare il mioma a metà, dividendolo in due parti uguali, esercitando una importante trazione con pinze traumatiche su entrambi i bordi del mioma e continuando l'incisione alla base. Durante l'emissione è spesso necessario diatermo coagulare e successivamente incidere il miometrio creando una breccia uterina della lunghezza massima di circa 1/3-1/2 del diametro del mioma. Inoltre è importante, durante l'emissione del mioma, preservare la pseudo capsula, l'incisione con l'ago deve avvenire sui bordi del mioma molto superficiale per evitare tagli accidentali della stessa, che provocherebbero sanguinamenti. Ricordiamo infatti che la vascolarizzazione del mioma proviene dalla pseudocapsula, perciò cercare di coagularla man mano, preservandola mentre si esegue l'emissione del mioma, ci permette di ridurre il sanguinamento. È importante che l'incisione avvenga dal basso verso l'alto per prevenire lesioni accidentali dell'intestino che potrebbero avvenire in caso di tagli dal basso verso l'alto. In caso di un aumento (incidentale o voluto) dell'incisione della breccia uterina (miometrio e pseudo capsula) è necessaria una diatermo coagulazione con pinza bipolare a tutto spessore dei margini della

breccia. L'emissione è facilitata da una trazione eseguita sul mioma e non sul miometrio; che deve essere eseguita con pinze con una buona presa, disposte in modo simmetrico sulle due porzioni del mioma (Fig 2).

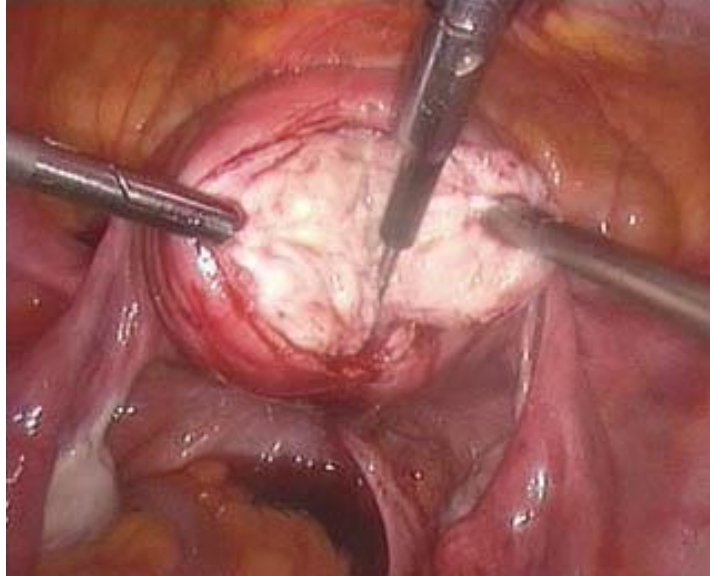


Fig 2: trazione su semisezione del mioma

L'emissione è inoltre facilitata dalla espulsione del mioma stesso da parte dell'utero, così come avviene nella miomectomia isteroscopica; consigliamo perciò di interrompere saltuariamente la trazione, sia per avere una buona panoramica della pelvi, sia perché questi momenti di pausa facilitano le contrazioni spontanee del utero e quindi l'espulsione del mioma (Fig 3).

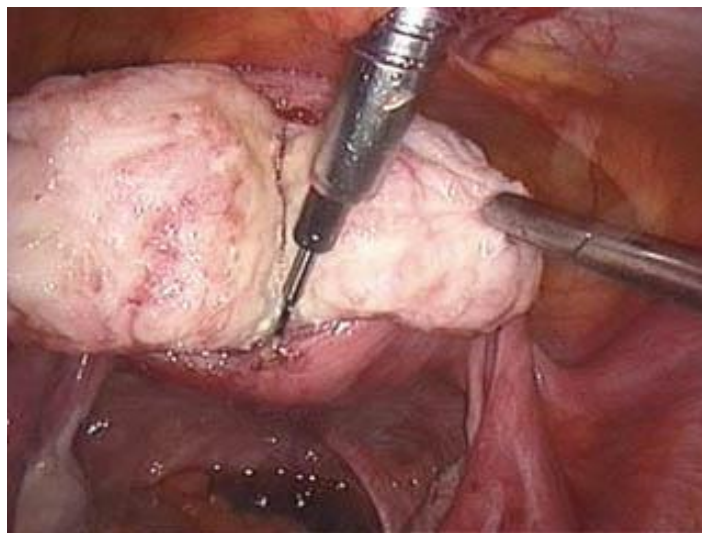


Fig 3: espulsione del mioma

A questo punto ci troviamo di fronte a due porzioni di mioma di volume nettamente ridotta rispetto il mioma originale (ad esempio in caso di un mioma di 10 cm di troveremo due emisezioni di 5 cm) senza aver superato la capsula e quindi raramente si raggiunge la cavità uterina e si riduce il sanguinamento perché si preserva la vascolarizzazione esterna della capsula del mioma. Quando si ha una completa emisezione del mioma e si raggiunge la capsula controlaterale, si afferra con pinza da presa da 5 mm o da 10mm una delle due porzioni anteriormente o posteriormente a secondo della localizzazione del mioma e con pinza bipolare e fobici si enuclea prima una poi l'altra porzione (Fig4-5).

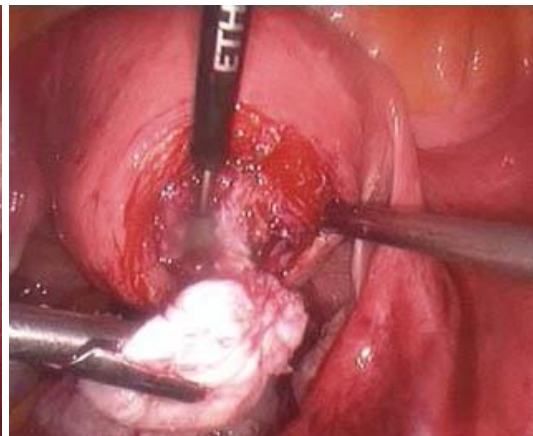
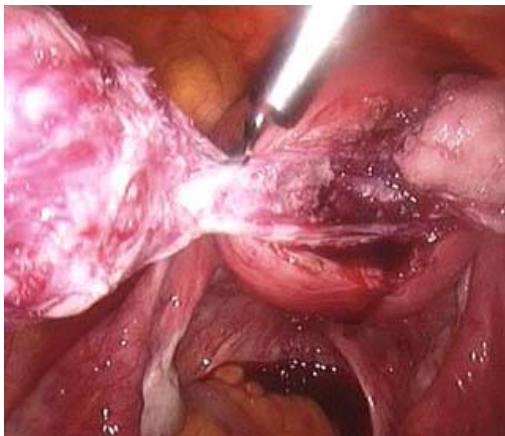


Fig 4, enucleazione emisezione

Fig 5, enucleazione emisezione

Tutto ciò sempre sotto diretto controllo visivo, questo è molto importante perché ci permette di verificare costantemente l'emostasi e controllarla. Una volta rimosso il mioma si esegue sutura della breccia mediante punti introflettenti sec. Tompkins con monofilamento PDS 2-0 montato su ago 3/8 o 1/2 cerchio a punta conica non tagliente di diametro consono alla necessità (CT, CT1, CT2). Il mioma viene estratto con morcellatore elettrico. L'analisi statistica è stata effettuata mediante l'uso del pacchetto statistico per le scienze sociali per Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Risultati

Delle 260 paziente, arruolate e sottoposte a miomectomia solo 140 rientravano nei criteri del nostro studio di pazienti con miomi a sviluppo prevalentemente intramurale. La media del diametro dei miomi è di $6,4 \pm 2,5$ (minimo di 4 max15) con 21 casi con diametro max >9 cm esattamente 13 casi di 10 cm, 3 di 11 cm, 2 di 12 cm e uno di 13cm ,uno di 14cm e uno di 15cm. Il numero medio dei miomi è di $2,19 \pm 1,9(1-13)$ con 10casi con più di 5 miomi. Emoglobina media preintervento è di $12,7 \pm 1,45$ g/dL e post intervento è di $11,2 \pm 1,5$ g/dL, $r:0.736$ Sig 0,000, p: 0.340 ns. La perdita ematica intra operatoria è stata di $346,61 \pm 269,18$ cc. La media della durata dell' intervento chirurgico è stata di $85,0 \pm 30,3$ minuti. I giorni di ricovero (incluso il giorno prima dell intervento) sono stati $3,16 \pm 0,75$. Solo in 2 casi c'è stata una complicanza emorragica post operatoria ($0,216 \pm 0,18$).

Abbiamo valutato e riscontrato una stretta correlazione tra Hb preintervento e post intervento ($r:0.736$ p $<0,01$) e questo indica una scarsa perdita ematica . La perdita ematica è risultata inversamente correlata con il numero di miomi r: -0.201 p < 0.01 ; invece sempre la perdita strettamente correlata con la durata dell intervento r: 0.0524 p < 0.005 , e il diametro massimo del mioma r: 0.41 p 0.01. Non esistono relazione tra il numero di miomi e la perdita ematica, sebbene il numero dei miomi è strettamente correlato alla durata dell'intervento r: 0.157 p <0.05 .

Discussione

La nostra metodica è stata ideata dal Dott Giuseppe Crovini alla fine degli anni 90, quando la laparoscopia incominciava a soppiantare la laparotomia come metodica chirurgica, ed incontrava molte resistenze nei chirurghi come scelta migliore nel poter toglier i fibromi uterini. Questa metodica anche oggi trova ancora ostruzione e non viene eseguita in tutti i centri ospedalieri italiani. Quali sono sempre stati i limiti oltre il quale, i più autorevoli laparoscopisti non consigliano spingersi ? Il volume dei miomi, di conseguenza l'abbondante perdita ematica ed il protrarsi dei tempi dell'intervento.

Effettivamente un mioma di dieci centimetri di diametro occupa buona parte della pelvi, per cui eseguendo la tecnica tradizionale con il myoma drill diventa difficile avere lo spazio per poterlo aggredire, anche perché il volume dell' utero potrebbe essere anche maggiore per la presenza di altri miomi. Bisogna ricordarsi inoltre che la visione in laparoscopia è bidimensionale e non tridimensionale, perciò solo chi ha una buona manualità ed esperienza potrà eseguire tale intervento, che comunque risulterà sempre molto impegnativo.

La tecnica da noi utilizzata nasce dall'osservazione che durante la miomectomia isteroscopica i miomi vengono espulsi dall' utero, grazie a contrazioni uterine spontanee e questo avviene senza grosso sanguinamento se il mioma viene separato a freddo dalla sua capsula. Il nostro scopo è stato di cercare di utilizzare l' espulsione spontanea dei miomi da parte dell' utero per via laparoscopica.

Quali sono i vantaggi della nostra tecnica rispetto a quella classica? Primo noi non utilizziamo vasocostrittori, che in molti paesi Europei non sono permessi e il loro accidentale passaggio intraematico se avviene in grande quantità può creare dei disturbi cardiocircolatori. Inoltre questi farmaci hanno un effetto passeggero e

possono mascherare dei foci di sanguinamento, che possono aumentare in modo dopo la sutura dell' utero, terminato l'intervento. Questa evenienza è molto rara quando si sutura senza l'uso di vasocostrittori, in cui almeno che non cedano i punti è difficile avere un emoperitoneo secondario. Inoltre Ci sono prove limitate che misoprostolo, vasopressina, bupivacaina più adrenalina, acido tranexamico, matrice gelatina trombina, laccio emostatico peri-cervicale, e Mesna possano ridurre il sanguinamento durante la miomectomia. B La bupivacaina e l'epinefrina si è visto che non riducono la perdita ematica intraoperatoria ^[38].

Il secondo punto che ci differenzia dalla tecnica usuale é che noi non utilizziamo mai a 10mm tire-bouchon laparoscopico, per enucleare il mioma. Secondo il nostro parere l'utilizzo di questo strumento sui grandi miomi è estremamente difficile e richiede solo una grande esperienza chirurgica per ridurre al minimo i sanguinamenti intraoperatori e i danni iatrogeni che si possono provocare con un uso poco attento di questo strumento. L'emissione di un mioma di 10 cm ci permette di avere la visione che avremmo con un singolo mioma di 5 cm che invece tutti i ginecologi, che eseguono laparoscopia, possono eseguire. Sempre la divisione del mioma in due parti uguali ci permette (anche se ha volte allunghiamo di poco il tempo dell' intervento) di poter preservare con facilità la sua capsula e quindi la sua vascolarizzazione riducendo al minimo il sanguinamento e ci permette di eseguire la sutura con calma e senza fretta. Inoltre con l'emissione e l'espulsione spontanea del mioma, possiamo preservare al massimo la pseudocapsula bloccando eventuali sanguinamenti utilizzando il coagulatore bipolare, questa buona visione ci permette di lavorare in sicurezza vicino ad aree critiche come gli angoli peritubarici, e nei miomi che arrivano alla mucosa ci permette di preservarla o creare delle aperture della stessa

minima. Pertanto questa metodica risulta molto didattica nei giovani che iniziando con miomi di 5 cm avranno una visuale come se il mioma fosse di 2.5 e grazie al ridotto sanguinamento potranno eseguire la sutura con calma e senza timore. Infatti la nostra casistica è stata eseguita su interventi eseguiti da tutti i nostri medici (11 tra medici che lavorano e lavoravano nella nostra struttura) e non da un solo operatore, questo a dimostrazione della sua facile eseguibilità.

Abbiamo cercato di confrontare i nostri dati con quelli presenti in letteratura e questa impresa non è stata semplice perché i dati sono molti contrastanti.

Se prendiamo come esempio lo studio multicentrico di Palomba et al ^[39] la durata media dei nostri interventi (85 m) è più bassa sia della minilaparotomia che è 95 m che della laparoscopia che è di 108 m. La nostra perdita ematica è (1.5 g/dl) è più alta di quella laparoscopica (0.8 g/dl) e si avvicina a quella della laparotomia 1.3g/dl.

Confrontando i nostri dati con lo studio Malzoni ^[40] la durata dei nostri interventi è maggiore 63 vs 85m, la perdita ematica è superiore 1.5 vs 0.9 g/dl, simile a quella della minilaparotomia (1.7 g/dl). I giorni di ospedalizzazione sono sovrapponibili in quanto il nostro dato di 3gg comprende il giorno prima dell'intervento e le nostre pazineti vengono dimesse circa 24 h dopo lo stesso. Altri studi parlano di 75 minuti di intervento con una perdita di 1.5g/dl

Da questi dati non si può affermare che la nostra tecnica sia la migliore in assoluto, cosa che in effetti noi non vogliamo asserire, soprattutto per quanto riguarda la durata del intervento che con l'emisezione potrebbe effettivamente essere un po' più lunga.

Uno studio approfondito delle dimensioni dei miomi degli studi descritti ci dice però che in tutti gli studi elencati il diametro massimo è di 9.5 cm, mentre nel nostro caso in ben 21 casi abbiamo dei miomi del diametro maggiore di 10cm,

inoltre in 10 casi il numero dei miomi tolti è maggiore di 5 mentre negli studi presi in esame il numero massimo di miomi è 5. Queste differenze tra il nostro e gli altri studi potrebbero spiegare come il tempo di intervento sia più lungo con la nostra tecnica rispetto a 2 dei tre articoli presi in esempio, e come la perdita sia maggiore rispetto a tutti e tre mentre il ricovero post operatorio è uguale.

Se analizziamo lo studio di Hyo Jin Yoon^[41], che prevede anche la miomectomia di grossi miomi (14 casi su 48) e pertanto si avvicina di più al nostro studio vediamo come a parità di tempo operatorio 85 m la loro tecnica sia gravata da maggiore perdite ematiche 2.2 g/dl, con 7 casi su 51(13%) di trasfusioni per emoperitoneo, mentre noi abbiamo avuto un solo grosso caso di anemia senza necessità di eseguire emotrasfusione.

In conclusione la nostra tecnica non vuole soppiantare la miomectomia laparoscopica classica, e non siamo neanche così superbi da pensare che sia la tecnica migliore, ma abbiamo voluto descriverla perché potrebbe essere una valida alternativa per aggredire i miomi di grosse dimensioni, e anche come primo approccio ai medici specializzandi che si affacciano per la prima volta alla chirurgia laparoscopica, perché grazie all' emisezione del mioma aumentiamo la visuale sul campo operatorio e possiamo ridurre le perdite ematiche.

Bibliografia

1. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol.* Aug 2004;104(2):393-406.
2. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* Jan 2003;188(1):100-7.
3. Schwartz SM. Epidemiology of uterine leiomyomata. *Clin Obstet Gynecol.* Jun 2001;44(2):316-26
4. Malvasi A, Tinelli A, Rahimi S, D'agnese G, Rotoni C, Dell'Edera D, Tsin DA, Cavallotti C. A three-dimensional morphological reconstruction of uterine leiomyoma pseudocapsule vasculature by the Allen-Cahn mathematical model. *Biomed Pharmacother* 2011a;65:359–363.
5. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol.* Mar 1994;83(3):414-8
6. Pezzuto A, Serboli G, Ceccaroni M, Ferrari B, Nardelli GB, Minelli LL. Two case reports of bowel leiomyomas and review of literature. *Gynecol Endocrinol.* 2010 Dec;26(12):894-6.
7. Pezzuto A, Pontrelli G, Ceccaroni M, Ferrari B, Nardelli GB, Minelli L. Case report of asymptomatic peritoneal leiomyomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Feb;148(2):205-6.
8. Buttram VC. Uterine leiomyomata--aetiology, symptomatology and management. *Prog Clin Biol Res* 1986;225:275-96.

9. Gattas GJ, Quade BJ, Nowak RA, Morton CC. 1999. HMGIC expression in human adult and fetal tissues and in uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 25:316–322.
10. Heim S, Nilbert M, Vanni R, Floderus UM, Mandahl N, Liedgren S, Lecca U, Mitelman F. A specific translocation, t(12;14)(q14-15;q23-24), characterizes a subgroup of uterine leiomyomas. *Cancer Genet Cytogenet.* 1988 May;32(1):13-7.
11. Havel G, Dahlenfors R, Wedell B, Mark J. Similar chromosomal evolution in a uterine stromomyosarcoma and in one of two leiomyomas from the same patient. *APMIS.* 1989 Feb;97(2):143-6.
12. Nilbert M, Heim S. Uterine leiomyoma cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer.* 1990 May;2(1):3-13
13. Ligon AH, Morton CC. Genetics of uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer.* Jul 2000;28(3):235-45
14. Brandon DD, 6. Bethea CL, Strawn EY, et al Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:78-85.
15. Brandon DD, Erickson TE, Keenan EJ, et al. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata. 7. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1876-81.
16. Maruo T, Ohara N, Wang J, et al. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. 8. *Hum Reprod Update* 2004;10:207-20.
17. Santoro N 9. , Isaac B, Neal-Perry G, et al. Impaired folliculogenesis and ovulation in older reproductive aged women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5502-9.

18. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70:432-9.
19. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Uterine myomas and smoking. Results from an Italian study. *J Reprod Med* 1996;41:316-20.
20. Friedman AJ, Thomas PP.. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol* 1995;85:631-5.
21. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, et al. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab*1993;76:513-7.
22. Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, et al. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogesterone RU486: dose-response effect.. *Fertil Steril* 1995;64:187-90.
23. Eisinger SH 18. , Meldrum S, Fiscella K, et al. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003;101:243-50.
24. Guerriero S, Paoletti AM, Ajossa S, et al. Influence of vaginal danazol on uterine and brain perfusion during hormonal replacement therapy. *Menopause* 2001;8:424-8
25. Igarashi J. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertil Steril* 2000;74:412-3.
26. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research (ICCR). *Fertil Steril* 1994;61:70-7.

27. Matta WH, Stabile I, Shaw RW, et al. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil Steril* 1988;49:1083-5.
28. Wang Y. Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin-releasing hormone agonist in cultured uterine leiomyoma cells. *Eur J Endocrinol* 2002;146:447-56.
29. Paoletti AM, Serra GG, Cagnacci A, et al. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analog treatment. *Fertil Steril* 1996;65:707-10.
30. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, et al. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod*. Jan 1998;13(1):192-7.
31. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, et al. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. Oct 1998;70(4):687-91.
32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril*. Sep 2004;82 Suppl 1:S111-6
33. Speert H. *Obstetrics and Gynecology in America: A History*. Chicago, Ill: American College of Obstetrics and Gynecology; 1980.
34. Hutchins FL Jr. Abdominal myomectomy as a treatment for symptomatic uterine fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Dec 1995;22(4):781-9.
35. LaMorte AI, Lalwani S, Diamond MP. Morbidity associated with abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol* 1993;82:897-900.

36. Di Gregorio A, Maccario S, Raspollini M. The role of laparoscopic myomectomy in women of reproductive age. *Reprod Biomed Online* 2002;4(Suppl 3):55–58.
37. Semm K, Mettler L. Technical progress in pelvic surgery via operative laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:121–127.
38. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;11:
39. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Marconi D, Tolino A, Manguso F, Mattei A, Zullo F A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: short-term outcomes. *Fertil Steril*. 2007 Oct;88(4):942-51.
40. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Iuzzolino D, Surico D, Reich H. Laparoscopy versus minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas: short-term and fertility results. *Fertil Steril*. 2010 May 1;93(7):2368-73.
41. Yoon HJ, Kyung MS, Jung US, Choi JS. Laparoscopic myomectomy for large myomas. *J Korean Med Sci*. 2007 Aug;22(4):706-12.