

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato in Scienze Ostetriche e Ginecologiche

IL RUOLO DEI MIOMI UTERINI NELL'INFERTILITA' E
L'EFFICACIA DEI TRATTAMENTI CONSERVATIVI:
RISULTATI DI UN'ANALISI SISTEMATICA E CRITICA
DELLA LETTERATURA.

Relatore: Chiar.mo Prof. Francesco Coppola

Tesi di Dottorato

Dott. Mariacristina Ottoboni

SOMMARIO

INTRODUZIONE.....	3
PARTE I: RUOLO DEI LEIOMIOMI NELL'INFERTILITA'.....	4
1. I LEIOMIOMI.....	4
2. MIOMI ED INFERTILITA'.....	8
3. REVIEW SISTEMATICA E CRITICA DEGLI STUDI CLINICI SULL'EFFETTO DEI MIOMI UTERINI NEI TRATTAMENTI DI RIPRODUZIONE ASSISTITA.....	10
3.1 Razionale dello studio.....	10
3.2 Materiali e metodi.....	11
3.3 Analisi dei dati.....	15
3.4 Risultati.....	18
3.5 Discussione.....	31
3.6 Conclusioni.....	33
4. MIOMI E GRAVIDANZA.....	34
4.1 Epidemiologia.....	34
4.2 Diagnosi.....	35
4.3 Cambiamenti del mioma durante la gravidanza.....	36
4.4 Effetti del mioma sulla gravidanza.....	38
4.5 Miomectomia in gravidanza.....	39
PARTE II: EFFICACIA DEI TRATTAMENTI CONSERVATIVI.....	41
5 MIOMECTOMIA E FERTILITA'.....	41
6 MIOMECTOMIA LAPAROTOMICA.....	43
6.1 Cenni storici.....	43
6.2 Preparazione preoperatoria.....	43
6.3 Tecnica chirurgica.....	44
6.4 Cure post-operatorie.....	45
6.5 Complicanze.....	45
7. Outcome riproduttivo della miomectomia laparotomica.....	47
7.1 Metodologia.....	47
7.3 Risultati.....	48
.....	53
7.4 Discussione.....	53
8. MIOMECTOMIA LAPAROSCOPICA.....	54
8.1 Cenni storici.....	54
8.2 Lo strumentario.....	55
8.3 Problematiche anestesilogiche.....	56
8.4 Selezione delle pazienti.....	57
8.5 Tecnica operatoria.....	58
8.6 Controindicazioni e complicanze.....	58
9. OUTCOME RIPRODUTTIVO DELLA MIOMECTOMIA LAPAROSCOPICA.....	60
9.1 Razionale dello studio.....	60
9.2 Metodologia.....	61
9.3 Risultati.....	62
9.4 Discussione.....	67
10. MIOMECTOMIA ISTEROSCOPICA.....	69

10.1 Cenni storici.....	69
10.2 Scelta del resettoscopio.....	69
10.3 Sistema d'irrigazione.....	70
10.4 Valutazione pre-chirurgica e classificazione.....	71
10.5 Modalità chirurgiche.....	72
10.6 Preparazione preoperatoria.....	74
10.7 Complicanze.....	75
10.8 Il periodo postoperatorio.....	77
10.9 Vantaggi del trattamento isteroscopico.....	77
11. OUTCOME RIPRODUTTIVO DELLA MIOMECTOMIA ISTEROSCOPICA.....	79
11.1 Razionale dello studio e metodologia.....	79
11.2 Risultati e discussione.....	82
12. EMBOLIZZAZIONE DELLE ARTERIE UTERINE.....	84
12.1 Cenni storici.....	84
13.2 Selezione delle pazienti.....	84
13.3 Anatomia e tecnica operativa.....	85
13.4 Risultati.....	87
13.5 Complicanze.....	88
12. OUTCOME RIPRODUTTIVO DELL'UAE.....	91
12.1 Metodologia.....	91
12.2 Risultati e discussione.....	91
CONCLUSIONI.....	92
BIBLIOGRAFIA.....	94

INTRODUZIONE

I miomi uterini sono i più comuni tumori solidi della pelvi femminile, insorgono in circa il 25% delle donne in età riproduttiva. Si riscontrano frequentemente in donne desiderose di prole e che consultano centri specializzati per la procreazione medico assistita. In considerazione della tendenza, indotta dai mutamenti sociali, a posporre l'età delle gravidanze e del fatto che il riscontro dei fibromi aumenta nella quarta decade di vita, è probabile che la prevalenza dei miomi associati ad infertilità sia in aumento e quindi il clinico sia sempre più di frequente obbligato a scegliere condotta ed eventuali terapie. L'incidenza di questo tipo di lesioni nelle donne infertili senza alcun altro evidente motivo di infertilità è stato stimato tra l'1% ed il 2,4% (Buttram, 1981; Verkauf, 1992). Inoltre, l'attuale diffusione dell'ecografia pelvica transvaginale consente la diagnosi di miomi uterini non facilmente rilevabili al solo esame ginecologico, contribuendo ulteriormente all'aumento della prevalenza fin ad ora stimata di questa patologia.

Per definire delle linee guida nella pratica clinica e, più in particolare nella consulenza di una coppia con difficoltà riproduttive, dovremmo poter rispondere ad alcuni quesiti:

Esiste una relazione causale tra miomi ed infertilità?

La sede dei miomi influenza la possibilità di gravidanza, l'impianto dell'embrione ed il buon esito della stessa?

In donne infertili, la miomectomia è vantaggiosa per l'outcome della ricerca prole naturale o medico assistita?

La relazione tra leiomiomi ed infertilità, fulcro del problema, rimane un tema dibattuto, cui non è stata data ancora una definitiva risposta, mancando in letteratura studi randomizzati e multicentrici condotti con tutti gli accorgimenti su cui si fonda l'*Evidence Based Medicine*.

Il confronto dell'*outcome* riproduttivo in donne sottoposte a FIVET con e senza miomi e in donne infertili miomectomizzate può fornire evidenze indirette circa l'impatto dei fibromi uterini sulla fertilità.

La revisione sistematica della letteratura ed una metanalisi condotta quando gli studi considerati siano sufficientemente omogenei possono aiutare nel chiarificare i termini del problema e nel fornire delle risposte utili al clinico per valutare i singoli casi.

PARTE I: RUOLO DEI LEIOMIOMI NELL'INFERTILITA'

1. I LEIOMIOMI

I fibromi uterini, detti anche leiomiomi o semplicemente miomi, sono tumori benigni costituiti da cellule di origine miometriale. Rappresentano la neoplasia più comune del tratto genitale femminile ed una frequente indicazione all'isterectomia.

Sono clinicamente rilevabili in circa 1 ogni 4 donne in età riproduttiva (Robbins, 1999), tuttavia questa potrebbe essere una sottostima della loro reale prevalenza, tanto che dallo studio condotto nel 1990 da Cramer e Patel sui pezzi operatori di donne isterectomizzate, risulta sia del 77 %.

L'eziopatogenesi di queste lesioni non è stata ancora ben chiarita. La predisposizione genetica, così come le concentrazioni di ormoni steroidei e di fattori di crescita, svolgono un ruolo nella formazione e nell'aumento di dimensioni di questi tumori.

Townsend ha dimostrato l'origine monoclonale del mioma, in quanto tutte le sue cellule possiedono un'identica forma di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Recenti studi di genetica e citogenetica hanno evidenziato alcune aberrazioni cromosomiche (chr 6, 7, 12 e 14) alla base della disregolazione di geni che potrebbero essere coinvolti nello sviluppo di miomi (Ligon, 2001). Inoltre l'incidenza dei fibromi è stata dimostrata essere significativamente maggiore nelle donne nere rispetto alle bianche (Faerstein, 2001) ed una certa familiarità è di frequente riscontro.

Numerose caratteristiche ormonali e riproduttive, oltre ad abitudini di vita, sono state considerate come possibili fattori di rischio o protettivi per lo sviluppo dei leiomiomi. I dati dei diversi studi non sono sempre sovrapponibili, ma tutti gli autori paiono concordi nell'associare un aumentato rischio di questa patologia benigna alla maggiore esposizione agli estrogeni (quindi età precoce del menarca, menopausa tardiva, nulliparità, elevato body mass index) ed una discutibile protezione conferita dal fumo di sigaretta e dall'uso di contraccettivi orali (Faerstein, 2001; Parazzini, 1996; Vollenhoven, 1990).

Il raro riscontro di miomi prima del menarca, la loro crescita durante l'età fertile, soprattutto durante la gravidanza, e la tendenza a regredire con la menopausa è un'indicazione dell'influenza degli estrogeni sulla crescita dei nodi fibromatosi.

I recettori estrogenici sono presenti in numero quasi doppio sulle cellule del mioma rispetto a quelle del miometrio normale.

I leiomiomi uterini appaiono come tumori ben circoscritti, rotondeggianti, di colore bianco-grigiastro e consistenza elastica; sono dotati di una densa capsula e spesso presentano grossi vasi in superficie, mentre al centro la vascolarizzazione è scarsa, comportando frequenti fatti di necrosi e degenerazione calcifica.

Istologicamente gli elementi costitutivi sono in parte rappresentati da fibrocellule muscolari lisce, orientate in varie direzioni, ed in parte da stroma fibroso, che tende essere sempre più importante con la crescita del mioma e la progressiva atrofia della componente muscolare.

Il miometrio circostante al nodo tumorale può presentare caratteristiche di ipertrofia, che, se diffusa, dà all'utero un aspetto fibromatoso; anche l'endometrio talvolta è soggetto a modificazioni dovute alla presenza dei miomi. Per lo più si evidenzia uno strato di congestione e di edema della mucosa, che talora si presenta ispessita ed iperplastica; tale situazione è dovuta all'eccesso di estrogeni che non raramente si associa.

I leiomiomi possono essere singoli o multipli, variare in dimensione da piccoli noduli a grandi masse occupanti l'intera pelvi. La sede più frequente è il corpo uterino (95%) e solo raramente sono localizzati a livello della cervice (5%) (Pescetto, 1992).

A seconda dello strato uterino ove i nodi evolvono si distinguono miomi:

sottosierosi, sessili o peduncolati, quando si sviluppano appena sotto la sierosa;

intramurali, se crescono nello spessore del miometrio;

sottomucosi, sessili o pedunculati, quando sporgono nella cavità uterina, sollevando la mucosa endometriale, talora provocandone l'atrofia e la necrosi.

La degenerazione ialina o calcifica è un'evenienza relativamente frequente, mentre quella sarcomatosa è assai rara. L'incidenza di malignità è stimata essere tra 0,1% e 0,5%, più facilmente nella sesta decade di vita e comunque dopo la menopausa (Novak e Woodruff, 1974; Vollenhoven, 1990).

La sintomatologia e la sua severità dipendono generalmente dalle dimensioni, dalla sede, dalla posizione e dal numero dei miomi. Circa il 20% di queste lesioni rimangono silenti e sono scoperte in occasione di una visita o di un'ecografia pelvica di controllo.

I sintomi attribuibili ai fibromi possono essere classificati in tre categorie distinte: sanguinamenti uterini anomali, dolore e senso di peso pelvico, difficoltà riproduttive.

Il pattern mestruale più caratteristico delle donne con miomi è di quello menorragico (30-40%). L'abbondante perdita ematica porta sovente ad anemia sideropenica severa ed invalidante, condizionando notevolmente le abitudini di vita delle pazienti e obbligando alla terapia. Le menometrorragie sono particolarmente accentuate nel caso di nodi sottomucosi che talora si ulcerano, mentre se la sede è intramurale si manifestano in prevalenza menorragie dovute all'incapacità dell'utero di contrarsi regolarmente al termine del flusso mestruale.

Il senso di peso pelvico cresce quando il volume dell'utero è aumentato; a questa fastidiosa percezione possono associarsi sintomi più specifici se il viscere uterino comprime altre strutture: pollachiuria, minzione urgente, stipsi, sub-occlusioni intestinali, idronefrosi ne sono alcuni esempi. Episodi di dolore acuto sono possibili sia nel caso di miomi sottomucosi che il miometrio cerca di espellere con contrazioni violente, sia nel caso di fenomeni di necrosi o torsione di miomi sottosierosi.

Le difficoltà riproduttive correlate alla presenza dei miomi sono variegata e possono manifestarsi in ogni momento della gravidanza, dal concepimento all'espletamento del parto. Rimando ai prossimi capitoli per una trattazione più approfondita delle relazioni tra miomi ed infertilità.

La diagnosi dei fibromi è spesso sospettata sulla base della palpazione di un utero aumentato di volume e con contorni irregolari durante la visita ginecologica; la conferma è fornita all'esame ultrasonografico. La risonanza magnetica dà una migliore visualizzazione dei singoli miomi, ma il costo dell'esame non è giustificato per lo studio routinario di lesioni che non presentano carattere di malignità.

Al fine di approfondire lo studio della cavità uterina in donne portatrici di miomi sintomatici (con menorragie o infertilità), può essere utile l'isterosonografia o l'isterosalpingografia. Queste due ultime tecniche diagnostiche rivestono un ruolo particolarmente rilevante nella ricerca delle cause di infertilità, potendo indagare la regolarità della cavità uterina, la pervietà tubarica e potendo fornire indicazioni utili al chirurgo sul tipo di miomectomia più opportuna.

Isteroscopia e laparoscopia sono utilizzate più come strumenti terapeutici che diagnostici nel caso di miomi dell'utero. Lo studio istologico rimane l'unico certo nei rari casi dubbi. La terapia dei leiomiomi uterini deve essere individualizzata tenendo conto della sintomatologia, del volume del nodo, dell'età della paziente, del suo desiderio di prole e dello stato psicologico.

Tre sono fondamentalmente le strade percorribili: osservazione, terapia medica e terapia chirurgica.

L'osservazione sarà indicata quando non vi siano sintomi, non sia dimostrata la tendenza alla rapida crescita del mioma o l'età della donna faccia presumere un'imminente menopausa. Si può quindi sorvegliare l'evoluzione con controlli clinici ed ecografici seriati.

La terapia medica ha soprattutto lo scopo di controllare le menometrorragie e la dismenorrea che i fibromi possono provocare. La somministrazione di progestinici è particolarmente indicata, eventualmente in associazione ad antifibrinolitici, nelle donne in età pre-menopausale, con piccoli miomi e menometrorragie, nel tentativo di arrivare alla menopausa evitando l'intervento. Gli analoghi sintetici dell'ormone ipotalamico che regola la dismissione della gonadotropina (GnRH-agonisti), così come alcuni steroidi androgenici (Danazolo, Gestrinone) sono indicati come trattamento negli stati di anemia severa dovuta ai sanguinamenti uterini eccessivi o come terapia neo-adiuvante prima della miomectomia.

La terapia chirurgica può essere radicale (isterectomia) o conservativa (miomectomia). Ovviamente il desiderio di conservare la capacità riproduttiva assume ruolo prioritario nella scelta del tipo di intervento, mirando alla conservazione dell'intero apparato riproduttivo, alla più completa eliminazione delle cause di infertilità e alla minima invasività. Le opzioni sono più dettagliatamente spiegate nei successivi capitoli.

2. MIOMI ED INFERTILITA'

L'ipotesi di un'associazione causale fra miomi uterini e difficoltà riproduttive deriva da numerose considerazioni fisiopatologiche ed evidenze anatomopatologiche (Buttram, 1981).

E' stata suggerita una correlazione con disturbi ovulatori. Tale ipotesi poggia sul riscontro di anomalie endometriali, che vanno dall'atrofia all'iperplasia, in concomitanza con la presenza di fibromi. Tuttavia non esistono studi che dimostrino una maggiore incidenza di anovulazione in donne con fibromi rispetto ai controlli.

E' ragionevole supporre che i leiomiomi possano interferire negativamente sul trasporto gametico alterando il percorso spermatico nella cavità uterina da essi deformata o disregolando la contrattilità miometriale che dovrebbe facilitarne il trasporto. Nodi cervicali possono comprimere il canale cervicale o alterare la posizione della cervice provocando la cattura dello sperma nel fornice vaginale posteriore. I nodi cornuali possono ostruire l'ostio tubarico e, come anche i miomi infralegamentari, alterare il decorso delle tube, determinando così un ostacolo all'incontro dei gameti.

La difficoltà di annidamento ed impianto può essere dovuta a più fattori, comprendenti l'atrofia endometriale causata da miomi sottomucosi, l'aumentata contrattilità miometriale e le alterazioni della vascolarizzazione. Queste ultime sono dimostrate dall'osservazione di congestione e rallentamento del circolo sanguigno nei miomi e nel tessuto circostante rilevabile con l'iniezione locale di Xenon (Forssman, 1976).

Alcune delle suddette cause sono state proposte anche per spiegare la maggiore incidenza di aborti riscontrata nelle donne con fibromi (Vercellini, 1992). L'interruzione spontanea della gestazione potrebbe essere l'esito dell'accresciuta irritabilità e contrattilità uterine, sia per la tendenza al rapido aumento volumetrico e quindi alla degenerazione, sia per l'alterazione dell'attività ossitocica. Il diminuito apporto ematico alla placenta ed al feto causato dall'ostruzione del circolo possono essere alla base di iposviluppo fetale e portare in ultimo a parti prematuri o ad aborti spontanei.

Altre importanti complicanze che si possono verificare in donne gravide portatrici di miomi sono infezioni di nodi sottomucosi, malpresentazioni fetali, ostruzioni del canale del parto ed emorragie.

A sostegno di una correlazione causale fra miomi e difficoltà riproduttive c'è l'osservazione che un numero significativo (43%) di donne gravide con miomi uterini presenta una storia di sterilità prima della gravidanza (Hasan, 1990).

Inoltre è riportata la presenza di un'elevata percentuale di donne con pregressa sterilità (27-40%) nella serie di pazienti miomectomizzate di Buttram e Reiter. In realtà nella maggior parte di queste pazienti erano presenti (o non erano stati indagati) altri fattori d'infertilità, oltre al mioma.

Dagli studi di Buttram e Reiter del 1981 così come da quello di Verkauf del 1992, emerge che il fibroma come unico isolato fattore di sterilità è apparentemente infrequente (1-2,4%).

Un'altra via per indagare la relazione tra miomi ed infertilità è di stimare l'influenza della presenza del mioma sull'*implantation rates*. La fecondazione in vitro propone un buon modello per evidenziare questa influenza, escludendo altri fattori come quello tubarico o maschile e fornendo la possibilità di confrontare l'impianto di embrioni della stessa "qualità". Dobbiamo sottolineare che uno studio così condotto non indaga l'effetto dei miomi sulla migrazione spermatica e sul trasporto dell'ovocita e del prodotto del concepimento.

La prova indiretta e lampante dell'impatto negativo di leiomiomi sulla fertilità potrebbe essere fornita dall'incremento della stessa dopo miomectomia.

3. REVIEW SISTEMATICA E CRITICA DEGLI STUDI CLINICI SULL'EFFETTO DEI MIOMI UTERINI NEI TRATTAMENTI DI RIPRODUZIONE ASSISTITA

3.1 Razionale dello studio

A lungo si è dibattuto circa la possibilità dei leiomiomi uterini di interferire sul trasporto dei gameti o sull'impianto della blastocisti e, quindi, sull'opportunità di rimuoverli per favorire la fertilità.

Tuttavia in letteratura sono riportate svariate opinioni in merito e gli studi condotti raggiungono spesso conclusioni contrastanti o statisticamente non significative. Quando i fibromi siano interamente o per la maggior parte endocavitari, un forte razionale supporta l'impiego della chirurgia, anche perché spesso si associano flussi menorragici. Inoltre, i miomi interamente sottomucosi sono facilmente asportabili isteroscopicamente; la bassa morbilità e l'efficacia di tale trattamento permettono di raggiungere il generale consenso a questa procedura anche per incrementare la fertilità.

Al contrario, le linee di condotta divergono quando i nodi siano asintomatici e prevalentemente intramurali o sottosierosi. In queste circostanze, il ginecologo deve fronteggiare un vero e proprio dilemma: suggerire una chirurgia conservativa (laparotomica o laparoscopica) con morbilità e rischio di aderenze pelviche, oppure promuovere la condotta osservazionale?

La recente possibilità di ricorrere alla laparoscopia per la rimozione di determinati miomi potrebbe far pendere l'ago della bilancia verso un approccio più interventista; tuttavia la riduzione della morbilità operatoria e dei costi non devono da soli indurre ad un incremento delle miomectomie se non vi sia una convincente evidenza dell'efficacia del trattamento in termini di miglioramento della fertilità. Oltretutto il rischio di aderenze esiste anche dopo la celioscopia e la rottura d'utero in gravidanza è una possibile complicanza da non sottovalutare.

La domanda alla base di questo studio è: "Possono i miomi uterini influenzare, peggiorandola, la fertilità?"

Sebbene esistano variegate teorie sui meccanismi patogenetici di tale influenza, tuttavia nessuna è stata scientificamente provata e nell'era in cui le decisioni del clinico si fondano sull'evidence-based medicine, la validità dei trattamenti richiede sia una teoria patogenetica plausibile sia buoni dati oggettivi.

Poiché numerose sono le variabili influenzanti la fertilità di coppia, per quantificare l'impatto dei miomi su di essa è necessario cercare di eludere i fattori confondenti. Gli studi caso-controllo possono essere utili nel confrontare l'*outcome* riproduttivo delle donne con e senza miomi quando queste siano sottoposte a riproduzione medico-assistita. Considerando solo le coppie infertili sottoposte a trattamenti per l'ottenimento della gravidanza, si escludono fattori d'infertilità che si potrebbero associare al mioma (fattore maschile, fattore tubarico, fattore cervicale, insufficienza gonadica). Poiché non è facile reclutare un campione sufficientemente ampio da raggiungere la significatività statistica, il nostro obiettivo è quello di unire i risultati di tutti gli studi pubblicati fino a Dicembre 2002 che confrontino l'*outcome* riproduttivo della riproduzione medico assistita in donne che presentino o meno miomi uterini.

3.2 *Materiali e metodi*

Il principale obiettivo di ricerca della presente review quantitativa è la valutazione dell'effetto dei miomi uterini sui risultati della fertilizzazione in vitro. Obiettivo secondario è quello di evidenziare gli stessi risultati dopo miomectomia.

Abbiamo adottato diverse strategie per identificare tutta la letteratura medica pubblicata in lingua inglese relativa ai risultati dei trattamenti di riproduzione assistita in donne con miomi. La ricerca delle pubblicazioni è stata effettuata per mezzo di Medline, Embase e Pubmed, utilizzando come parole chiave *myomas, uterus, fertility, assisted reproduction, reproductive outcome, IVF*. Ulteriori studi sono inoltre stati identificati attraverso la revisione sistematica delle bibliografie degli articoli attinenti all'argomento.

Tra gli articoli raccolti sono stati selezionati quelli presentanti studi controllati il cui obiettivo era di confrontare gruppi di donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita con o senza miomi uterini. Il periodo preso in esame è compreso tra il 1° Gennaio 1990 ed il 31 Dicembre 2002.

Sono stati esclusi gli studi in cui la ricerca della gravidanza fosse spontanea.

Tabella 1 Criteri di inclusione edesclusione per la selezione degli studi.

Criteri d'inclusione	Criteri di esclusione
Studio comparativo	Gravidanza cercata spontaneamente.
Gruppo di studio: donne sottoposte a riproduzione medico assistita con	Precedente trattamento chirurgico dei miomi.

diagnosi ecografica o endoscopica di leiomioma uterino.
 Gruppo di controllo: donne sottoposte a riproduzione medico-assistita senza miomi.

Dei 26 studi selezionati, 15 sono stati considerati eleggibili. Nelle tabelle di seguito sono riportate le pubblicazioni escluse e le principali caratteristiche degli studi ritenuti validi per le metanalisi.

Tabella 2 Elenco degli studi esclusi. ART =assisted reproductive technology

Autore, anno di pubblicazione	Motivo dell'esclusione
Wang, 2001	Gravidanze spontanee
Nawroth e Foth, 2002	Lettera all'editore
Healy, 2000	Dati presentati in altro studio di Eldar- Geva
Pritts, 2001	Review
Donnez, 2002	Review
Fernandez, 2001	Non presentato gruppo di controllo
Isaksson, 2002	Solo esiti della gravidanza
Schattman, 2002	Review, non nuovi casi
Inovay, 1999	Un solo caso
Bernard, 2000	Solo gravidanze spontanee
Varasteh, 1999	Non chiari i dati su ART

Tabella 3 Principali caratteristiche degli studi inclusi.

Autore	Anno pubbl.	Tipo di studio	Gruppi	Num pz	Età media in anni (range)	Numero	Mioma Tipo	Diametro (cm)	Tipo di controllo	Risultati	Altri fattori infertilità	Anni di infertilità (range)
Seoud	1992	Retrosp	Miomi	11	37,1±4,1	NR	10SS 1 IM	3,1±1,6	Infertili e miomectomizzate	PR parti/ciclo	Si	NR
			Miomectomizzate	47	36,1±1,9		17,1%SM					
			Controlli	1357								
Narayan	1994	Prosp	Miomectomie ISC	27	36,6±4,9		SM		Infertili, già sottoposte ad ART senza successo	PR AR Parti	Si	7±4,90 5±3,57
			Controlli senza miomi	73	34,5±4,6							
Farhi	1995	Retrosp	Miomi	46	34,0±4,5	NR	28SS/IM; 18 SM	NR	Infertilità tubarica	PR IR AR	Si (tubarica)	6,1±4,5 (1-17)
			controlli	50	33,5±4,1							
Seracchioli	1997	Retrosp	Miomi	54	34,4±3,3	1,8±0,8	NR		Infertili sottoposte a FIVET	PR IR AR		
			Miomectomia LPT	45	35,3±3,9	2,6±1,7	IM,SS					
			Miomectomia LPS	24	33,9±4,2	2,1±1,1	IM,SS					
			Miomectomia ISC	16	34,1±3,8	1,4±0,5	SM					
			Controlli senza miomi	779								
Ramzy	1998	retrosp	Miomi	39	33,9±4,2	(1-2)	11 IM,28 SS	3,5±0,92	Infertili matchate per età	PR IR AR	Si	8,7±4,9 9,2±5,1
			Controlli	367	34,1±3,8							
Stovall	1998	Prosp	Miomi	91	35,8±4,1	1,8	86 IM,5 SS	(0,5-5,4)	Infertili matchate per età	PR; DR;IR	Si	NR
			controlli	91	35,9±3,4							
Eldar-Geva	1998	Retrosp	Miomi	88	35,4	(1-3)	33SS;46IM; 9SM	(2,4-4,5)	Infertili	PR DR AR	Si	NR
			Controlli	249	(25-42)							
Rinehart	1999		Miomi	24	36,0	1,5(1-5)	IM	2,35	Infertili	PR; IR	NR	NR
			Controlli	24	(<39)			(0,5-3,2)				
Autore	Anno pubbl.	Tipo di studio	Gruppi	Num pz	Età media in anni	Numero	Mioma Tipo	Diametro (cm)	Tipo di controllo	Risultati	Altri fattori infertilità	Anni di infertilità (range)

(range)												
Dietterich	2000	Retrosp	Miomi Controlli	9 11	44,1±4,1 41,5±4,5	2,8(1-6)	18 IM,7 SS	1 o 2	Infertili riceventi ET di età avanzata Infertili	PR IR	Si	NR
Jun	2001	Retrosp	Miomi Controlli	141 406	36,9±4,0 34±4,2		88% IM			PR DR e AR	Si	NR
Surrey	2001	Retrosp	Miomi Controlli	73(cicli) 327(cicli)	(36-42) (37-43)		IM	(2-3)	Infertili matchate per età	PR IR DR	NR	NR
Hart	2001	Prosp	Miomi Controlli	86 290	36,4±3,9 34,6±3,9	1,8±0,8	IM	(1-5)	Infertili con simili cause di infertilità	PR IR DR	Si	
Yarali	2002	Retrosp	Miomi Controlli	108 324	36 35,6	(1 -8)	73 IM,35 SS	<10	Coppie infertili per fatt maschile	PR IR AR	Si (maschile)	
Ng	2002	Prosp	Miomi Controlli	77 312	37 35	(2-6)	IM, SS. No SM	2,1	Infertili,	PR Parti AR IR	Si	5,0
Check	2002	Prosp	Miomi Controlli	61 61	36,6±4,5 36,6±4,5	2,1	IM	1,5	Infertili matchate per età al primo ciclo IVF	βHCG PR AR DR	Si	NR

PR= pregnancy rate; IR= implantation rate; AR= abortion rate; SS= sottosierosi; SM=sottomucosi; IM= intramurali; pz= paziente; NR= non riferito; ET embro-transfert; prosp=prospettivo; retrosp=retrospettivo; IVF=*in vitro fertilization*; ISC=isteroscopica; LPS= laparoscopica; LPT= laparotomica; ART=riproduzione medico-assistita.

Ove vi fosse omogeneità negli obiettivi e nelle modalità dello studio è stata condotta una metanalisi. Per ogni studio comparativo è stata creata una tabella di contingenza (2X2), riportando il numero di donne rimaste gravide o di gravidanze a termine nei due gruppi (con miomi e senza miomi). E' stata poi calcolata l'Odds Ratio (OR) con il relativo intervallo di confidenza (CI) al 95% (Epi Info 6.0, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1994). Per la combinazione dei dati ricavati è stato scelto il metodo di Mantel-Haenszel (Mantel & Haenszel, 1959). Le differenze fra gli studi comparativi (eterogeneità statistica) sono state valutate con il metodo di Breslow-Day (Breslow-Day, 1980).

3.3 Analisi dei dati

Per le caratteristiche dettagliate degli studi si faccia riferimento alla tabella 3. Dei 15 studi atti a valutare l'influenza dei miomi sull'outcome riproduttivo con tecniche di riproduzione assistita, 5 sono prospettici; tutti includono un gruppo di controllo, nessuno è randomizzato. Tre studi presenti in letteratura evidenziano l'outcome della riproduzione assistita in donne miomectomizzate ed in precedenza infertili comparate a donne senza miomi (Seoud, 1992; Seracchioli, 1997; Narayan, 1994).

In 7 studi le pazienti sono confrontate per età ed in 5 il gruppo di controllo è scelto proprio in base all'età delle donne appartenenti al gruppo di studio. Nel complesso si nota la tendenza del gruppo con miomi ad avere un'età lievemente maggiore del gruppo di controllo. Escludendo due studi (Rinehart, 1999; Surrey, 2001), in tutti gli altri viene descritta la presenza di altri fattori di infertilità, quali endometriosi, fattore tubarico, fattore maschile; le condizioni sono considerate sovrapponibili e le differenze tra il gruppo di studio ed il controllo non significative. In 3 studi è stata riportata la durata dell'infertilità precedente. Nove studi considerano esclusivamente il primo ciclo di trattamento, mentre gli altri segnalano il numero di cicli per paziente e talvolta il numero totale degli embrioni trasferiti. In tutti gli studi le procedure della riproduzione medico assistita sono analizzate come possibili variabili influenzanti l'outcome riproduttivo, senza tuttavia evidenziare significative discrepanze tra le pazienti con miomi ed i controlli.

Sono stati inclusi nell'analisi studi in cui fossero adottate tecniche di riproduzione assistita diverse (fertilizzazione in vitro con embryo-transfer, *intracytoplasmic sperm*

injection, trasferimento intra-tubarico di gameti o zigoti), comunque sempre descritte nel dettaglio. E' stato anche incluso uno studio in cui le donne considerate ricevevano ovociti da donatrici più giovani (Dietterich, 2000). In un solo studio la gravidanza era cercata spontaneamente per tre mesi; dopo questo periodo, se la ricerca fosse stata infruttuosa, si sarebbero adottate tecniche di riproduzione medico-assistite (Narayan, 1994).

Tre autori focalizzano l'attenzione sull'età delle pazienti e le suddividono in sottogruppi (Ramzy, 1998; Stovall, 1998; Surrey, 2001). Solo Surrey riscontra una significativa diminuzione della fertilità (*implantation rate*) nel sottogruppo di donne con miomi intramurali selezionando le pazienti <40 anni.

Le caratteristiche dei miomi sono riportate in modo più o meno dettagliato nei diversi studi. Solo due autori (Farhi, 1995; Eldar-Geva, 1998) considerano nodi che deformano la cavità uterina, mentre gli altri preferiscono indagare l'effetto di fibromi intramurali e/o sottosierosi e di dimensioni relativamente ridotte (<5 cm). La presenza di tali nodi è infatti alla base dei più frequenti quesiti e dubbi clinici. Jun analizza l'effetto della sede e delle dimensioni dei fibromi sul *pregnancy rate*, senza riuscire a raggiungere risposte statisticamente significative.

I risultati sono espressi principalmente come *pregnancy rate*, *implantation rate* e *delivery rate*.

Di seguito è riportata la tabella con i risultati degli studi considerati.

Tabella 4 Risultati degli studi eletti per le metanalisi.

Autore	Anno pubbl.	Tipo di studio	Gruppi	Num pz	Num di cicli	PR (%)	IR (%)	AR (%)	DR (%)
Seoud	1992	Retrosp	Miomi	11	24	41,6		20,8	20,8
			Miomectomizzate	47	123	30,6		13,7	16,9
			Controlli	1357	2018	29,0		17,4	19,0
Narayan	1994	Prosp	Miomectomie	27		48,2		23,1	
			ISC						
			Controlli senza miomi	73		26,0		15,8	
Farhi	1995	Retrosp	Miomi	46	140	22,1	6,5	36	60
			controlli	50	127	25,1	9,7	25	75
Seracchioli	1997	Retrosp	Miomi	54	96	26	10,8	32	
			Miomectomia LPT	45	80	20	7,8	31	
			Miomectomia LPS	24	37	29,7	11,3	27,3	
			Miomectomia ISC	16	22	22,7	8,1	40	
			Controlli senza miomi	779	1482	28,1	13,1	14,6	
Ramzy	1998	retrosp	Miomi	39	39	38,5	12,5	20,0	
			Controlli	367	367	33,5	13,8	15,5	
Stovall	1998	Prosp	Miomi	91	91	37,4	13,8	11,8	33,0
			controlli	91	91	52,7	19,7	8,3	48,4
Eldar-Geva	1998	Retrosp	Miomi	88	106	22,6	9,7	33,3IM	
			Controlli	249	318	30,1	15,8	16,3	
Rinehart	1999		Miomi	24		20,1	6,9		
			Controlli	24		29,2	9,4		
Dietterich	2000	Retrosp	Miomi	9	9	55,9	33,3		
			Controlli	11	11	63,6	32,4		
Jun	2001	Retrosp	Miomi	141	141	30,5		18,6	79,1
			Controlli	406	406	41,6		13,0	84,0
Surrey	2001	Retrosp	Miomi	73	73	50,7	20,2		91,9
			Controlli	327	327	54,7	34,3		93,7
Hart	2001	Prosp	Miomi	86	86	23,3	11,9		15,1
			Controlli	290	290	34,1	20,2		28,3
Yarali	2002	Retrosp	Miomi	108	77	31,2	10,7	8,3	
			Controlli	324	271	33,2	11,2	6,6	
Ng	2002	Prosp	Miomi	77	77	26,0	13,8	25,0	75,0
			Controlli	312	312	23,7	14,4	9,5	90,5
Check	2002	Prosp	Miomi	61	61	34,4		33,3	22,9
			Controlli	61	61	47,5		20,7	37,7

Pz= pazienti; retrosp= retrospettivo; prosp= prospettico; PR= pregnancy rate; IR= implantation rate; DR= delivery rate; AR= abortion rate; IM= miomi intramurali; SS= miomi sottosierosi

3.4 Risultati

L'analisi dei dati è stata effettuata considerando gruppi omogenei di studio e valutando l'*outcome* riproduttivo espresso come numero di gravidanze e di parti per ciclo di trattamento di procreazione assistita (stimolazione ovarica, pick-up degli embrioni e loro trasferimento dopo fecondazione in vitro) e numero di parti per gravidanza riportato nelle pubblicazioni sopra descritte. Sono state condotte diverse metanalisi, considerando separatamente i diversi tipi di nodi di mioma (intramurali, sottomucosi e sottosierosi). Nelle tabelle e nelle figure qui di seguito sono riportati i risultati dell'analisi.

Tabella 5 Common Odds Ratio e relativo intervallo di confidenza al 95% dei risultati riproduttivi in donne con e senza miomi sottoposte a fecondazione in vitro.

Tipo di mioma	Outcome riproduttivo	Numero di studi considerato	Common Odds ratio	Intervallo di confidenza 95%	Braslow-Day Test (p)
SS, IM, SM	Gravidanze/cicli	14	0.7700	0.6578-0,9013	0.4294
	Parti/cicli	14	0.6485	0.5440-0.7731	0.8605
	Parti/gravidanze	14	0.4406	0.3239-0.5992	0.6968
SS, IM	Gravidanze/cicli	14	0.7965	0.6797-0.9333	0.3192
	Parti/cicli	14	0.6758	0.5687-0.8029	0.9414
	Parti/gravidanze	14	0.5076	0.3678-0.7005	0.9651
SM	Gravidanze/cicli	2	0.2919	0.1181-0.7219	0.9461
	Parti/cicli	2	0.2700	0.0925-0.7878	0.7940
	Parti/gravidanze	2	0.5	0.1035-4.1535	0.4963
SS	Gravidanza/cicli	2	1.1009	0.6396-1.8949	0.7981
	Parti/cicli	2	1.0381	0.5846-1.8433	0.7292
	Parti/gravidanza	2	0.8121	0.2512-2.6257	0.6351
IM	Gravidanze/cicli	7	0.7073	0.5553-0.9009	0.5040
	Parti/cicli	7	0.6317	0.4874-0.8187	0.5251
	Parti/gravidanza	7	0.5073	0.3009-0.8555	0.9422

SS=sottosierosi; SM sottomucosi; IM= intramurali

Tabella 6 Common Odds ratio e relativo intervallo di confidenza dei risultati riproduttivi con tecniche di riproduzione assistita in donne miomectomizzate confrontate con donne senza miomi.

Gruppo di studio	Controlli	Outcome riproduttivo	Numero di studi	Common Odds Ratio	Intervallo di confidenza	Breslow-Day Test (p)
Miomectomizzate	Infertili senza miomi, sottoposte ad ART	Gravidanze/pz	3	0.7955	0.5639-1.1223	0.0008
Miomectomizzate	Infertili senza miomi, sottoposte ad ART	Parti/pz	3	1.2782	0.9247-1.7670	0.0001
Miomectomizzate	Infertili senza miomi, sottoposte ad ART	Parti/gravidanze	3	0.3250	0.1981-0.5333	0.5850

ART= assisted reproductive technology

-

Se consideriamo la fertilità di donne con ogni tipo di fibroma (intramurali, sottosierosi, sottomucosi) confrontate con donne sottoposte agli stessi trattamenti di procreazione assistita ma senza miomi, il tasso di gravidanza è diminuito nel primo gruppo, presentando una *Common Odds Ratio* (*cOR*) di 0.77 [CI al 95% 0.658-0.901]. La distribuzione dei valori ottenuti dai singoli studi appare discretamente omogenea ($p=0.429$) (Fig. 1).

In questo stesso gruppo anche il *delivery rate* appare significativamente diminuito nelle donne con miomi rispetto ai controlli senza miomi, presentando una *cOR* di 0.44 [CI al 95% 0.324-0.522], con un *Breslow-Day test* indicante omogeneità degli studi ($p=0.697$) (Fig. 2). Tra tutte le donne gravide con leiomiomi, i due terzi (0.75 CI al 95% 0.70-0.80) partorirono regolarmente.

Analizzando gli stessi *outcome* riproduttivi nelle donne con miomi senza componente sottomucosa (sottosierosi e/o intramurali), rileviamo un tasso di gravidanza lievemente aumentato rispetto alle donne con tutti i tipi di miomi, ma ancora diminuito rispetto alle donne senza lesioni uterine (IM e/o SS *cOR* 0.796 [CI al 95% 0.680-0.933]) (Fig. 3). La stessa tendenza si evidenzia considerando il numero di parti nelle donne con miomi non deformanti la cavità: la *cOR* dei 14 studi considerati è di 0.676 [CI al 95% 0.569-0.803]; il *Breslow-Day test* indica una buona omogeneità degli studi ($p=0.941$) (Fig.4). Nel gruppo di pazienti con miomi non deformanti la cavità il *delivery rate* è di 76% [CI al 95% 0.70-0.80].

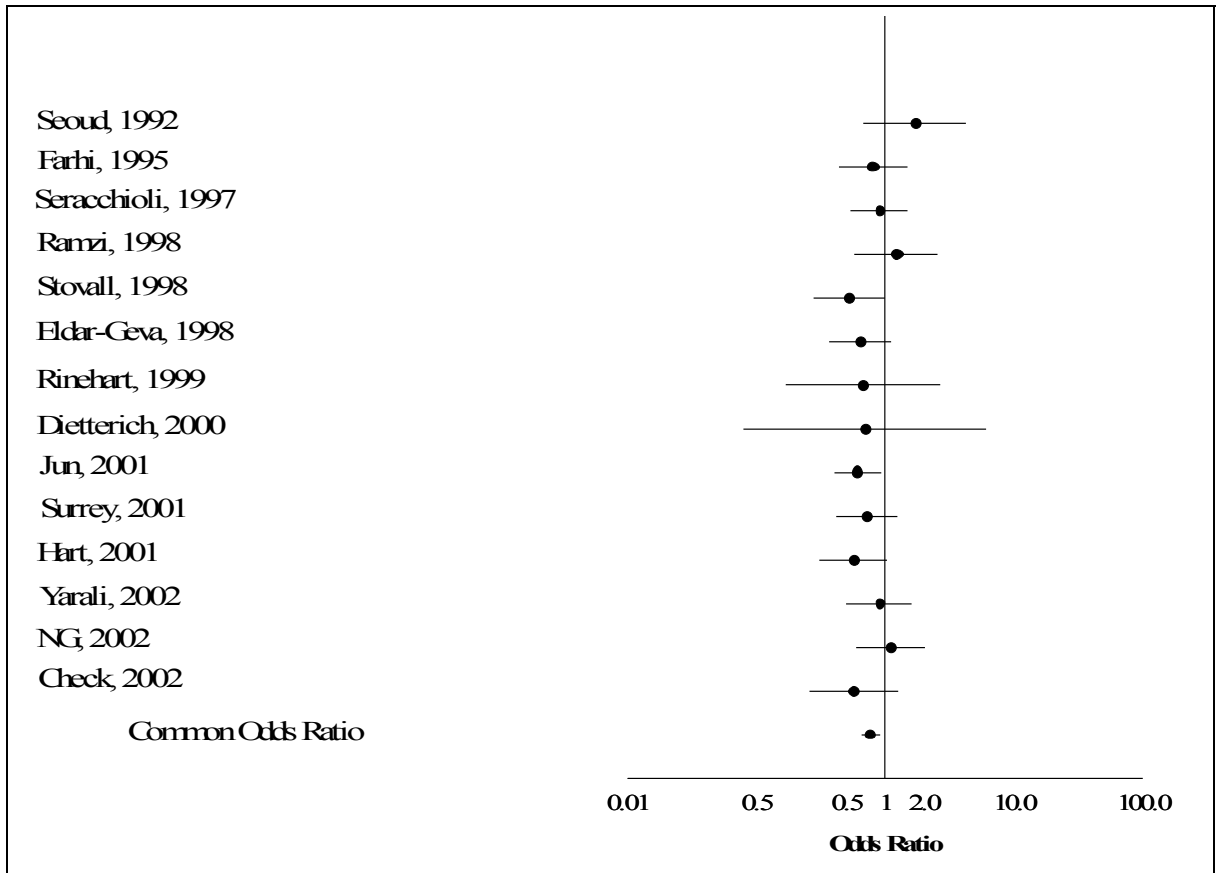
Il *pregnancy rate* risulta significativamente ridotto negli studi in cui vengano presi in considerazione i soli miomi deformanti la cavità (Farhi,1995; Eldar-Geva, 1998). La *cOR*

del tasso di gravidanze è di 0.292 [CI al 95% 0.118-0.722]; questi due studi paiono concordi nell'affermare la diminuita fertilità causata dai miomi sottomucosi ($p=0.946$) (Fig. 5). Anche il *delivery rate* di tale gruppo di donne appare ridotto (66%, CI al 95% 0.22-0.95], tuttavia il campione di donne preso in considerazione appare numericamente molto ristretto (Fig. 6).

Solo due studi considerano separatamente le donne portatrici di nodi esclusivamente sottosierosi (Eldar-Geva, 1998; Yarali, 2002). Dai dati riportati in tali pubblicazioni, si definisce la mancata influenza dei nodi sottosierosi sulla fertilità (cOR 1.101 [CI al 95% 0.640-1.895]) (Fig. 7). Anche il *delivery rate* non risulta modificato dalla presenza dei miomi sottosierosi (cOR 1.04 [CI al 95% 0.585-1.483]) (Fig. 8). I due studi riportano dati omogenei (Breslow-Day test rispettivamente di $p=0.798$ e $p=0.729$). L'81% [CI al 95% 0.59-0.94] delle gravide con miomi sottosierosi considerate partoriva regolarmente. Dall'analisi dei 7 articoli in cui pazienti con nodi intramurali sono confrontate con donne senza miomi, si evidenzia una ridotta probabilità di gravidanza dopo fecondazione in vitro e trasferimento dell'embrione nel gruppo con miomi (cOR 0.707 [CI al 95% 0.555-0.901]) (Fig. 9). In questo caso l'omogeneità degli studi non è spiccata ($p=0.504$), ma è comunque significativa. In aggiunta la percentuale di parti nelle donne con miomi intramurali rispetto alla controparte senza miomi, risulta ulteriormente diminuita (cOR 0.6317 [CI al 95% 0.487-0.819]) (Fig. 10).

La valutazione degli studi in cui sia indagato l'*outcome* riproduttivo in donne miomectomizzate sottoposte a FIVET, non ha portato a risultati significativi. Gli studi appaiono disomogenei sia nei propositi sia nei risultati. Pare non esista differenza tra le donne miomectomizzate ed i controlli senza miomi per quanto riguarda il numero di gravidanze ed il numero di parti per paziente, ma gli studi appaiono estremamente disomogenei ($p<0.001$).

Figura 1 Overview di studi comparativi confrontanti le gravidanze ottenute dopo IVF in pazienti con miomi versus pazienti senza miomi.



Common Odds Ratio 0.77 [CI al 95% 0.658-0.901]. Breslow-Day test di eterogeneità P=0.429

I cerchi rappresentano le *Odds Ratio* e le linee orizzontali gli intervalli di confidenza al 95%.

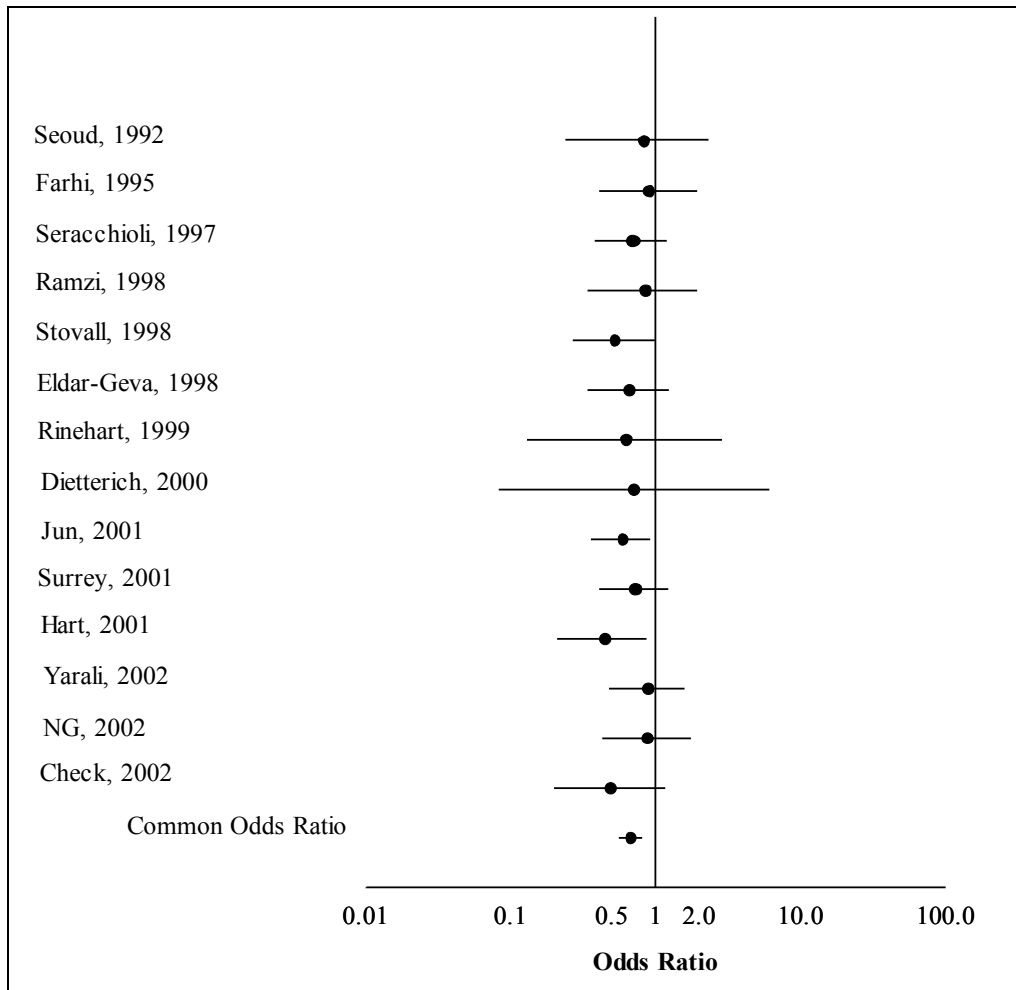
Figura 2 Overview di studi comparativi confrontanti le gravidanze a termine dopo IVF in pazienti con miomi versus pazienti senza miomi.



Common Odds Ratio 0.44 [CI al 95% 0.324-0.522]. *Breslow-Day test di eterogeneità* $P=0.697$

I cerchi rappresentano le *Odds Ratio* e le linee orizzontali gli intervalli di confidenza al 95%.

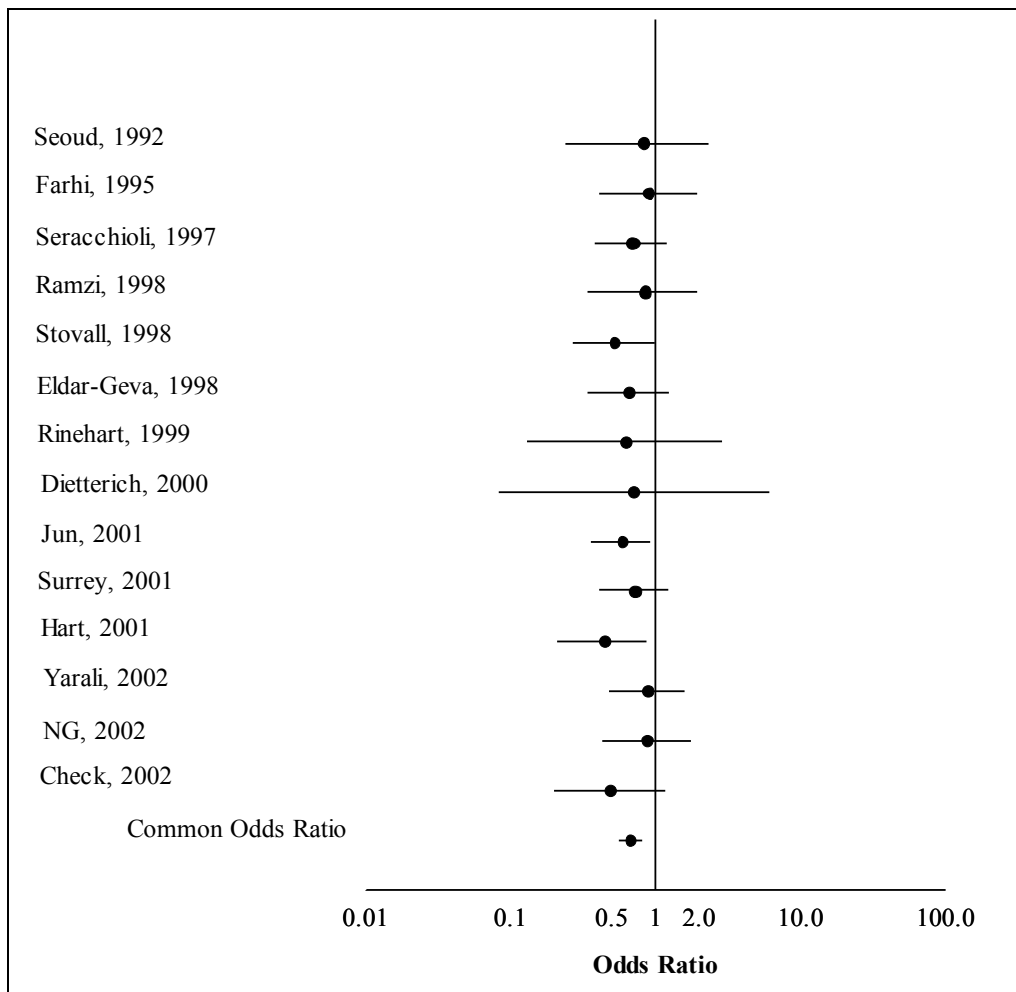
Figura 3 Overview di studi comparativi confrontanti le gravidanze a termine dopo IVF in pazienti con miomi intramurali e/o sottosierosi versus pazienti senza miomi.



Common Odds Ratio 0.796 [CI al 95% 0.680-0.933]. Breslow-Day test di eterogeneità P=0.312

I cerchi rappresentano le *Odds Ratio* e le linee orizzontali gli intervalli di confidenza al 95%.

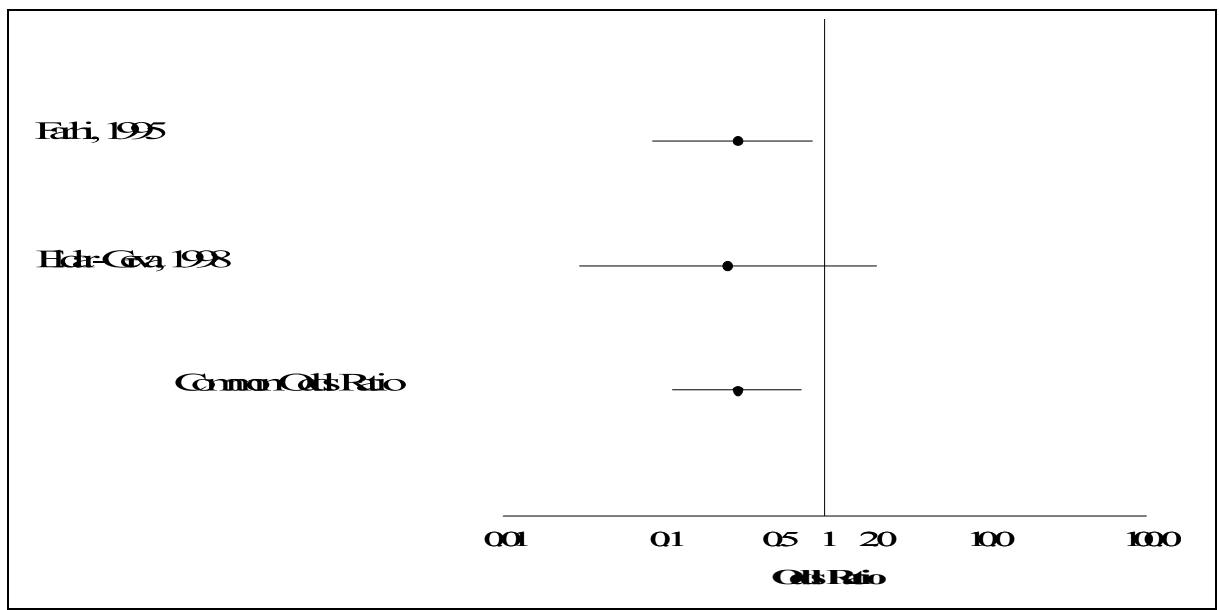
Figura 4 Overview di studi comparativi confrontanti le gravidanze a termine dopo IVF in pazienti con miomi intramurali e/o sottosierosi versus pazienti senza miomi.



Common Odds Ratio 0.676 [CI al 95% 0.569-0.803]. *Breslow-Day test di eterogeneità* $P=0.941$

I cerchi rappresentano le *Odds Ratio* e le linee orizzontali gli intervalli di confidenza al 95%.

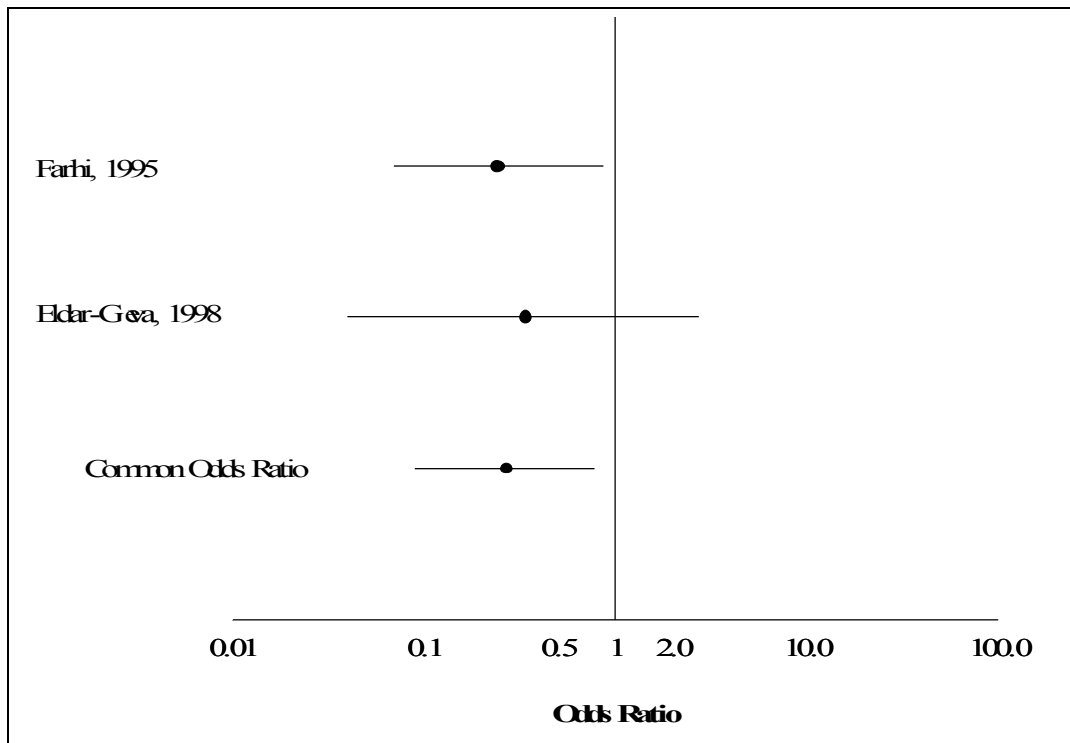
Figura 5 Overview di studi comparativi confrontanti le gravidanze ottenute dopo IVF in pazienti con miomi sottomucosi versus pazienti senza miomi.



Common Odds Ratio 0.292 [CI al 95% 0.118-0.722]. *Breslow-Day test di eterogeneità* $P=0.946$

I cerchi rappresentano le *Odds Ratio* e le linee orizzontali gli intervalli di confidenza al 95%.

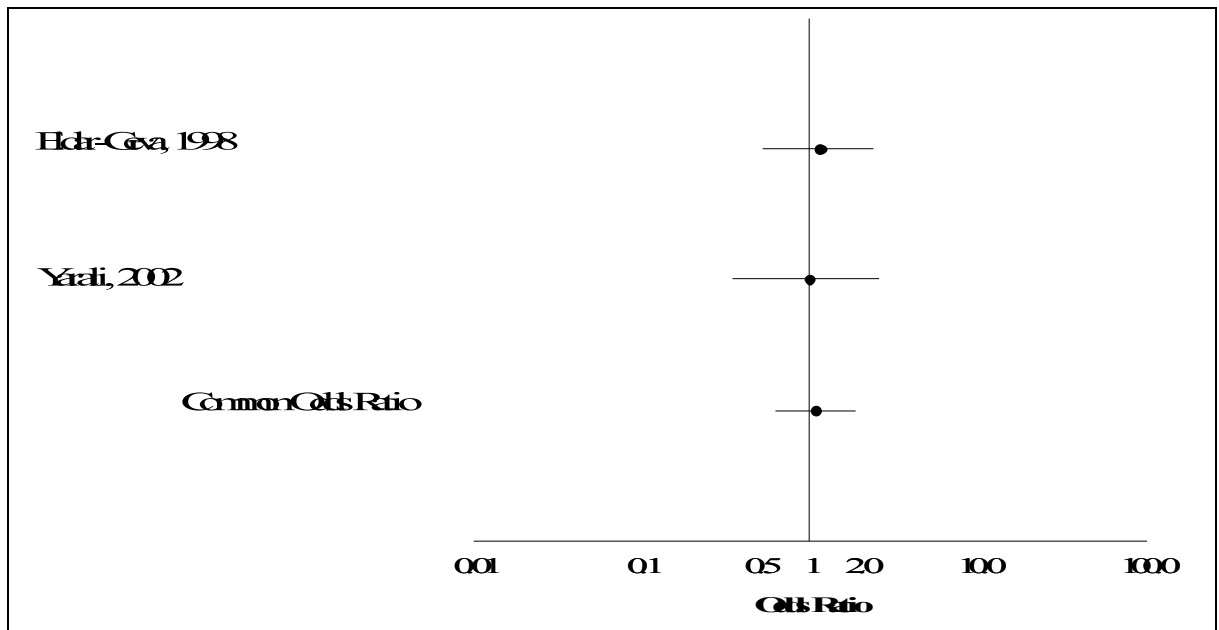
Figura 6 Overview di studi comparativi confrontanti le gravidanze a termine ottenute dopo IVF in pazienti con miomi sottomucosi versus pazienti senza miomi.



Common Odds Ratio 0.270 [CI al 95% 0.092-0.788]. *Breslow-Day test di eterogeneità* $P=0.794$

I cerchi rappresentano le *Odds Ratio* e le linee orizzontali gli intervalli di confidenza al 95%.

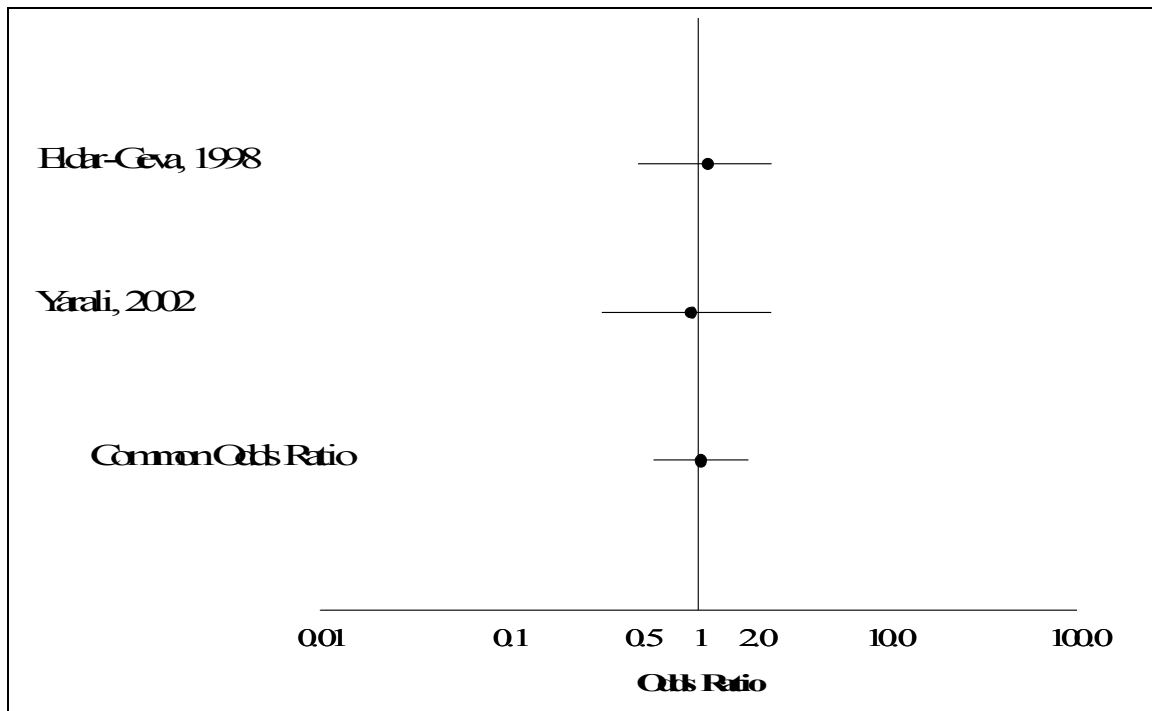
Figura 7 Overview di studi comparativi confrontanti le gravidanze ottenute dopo IVF in pazienti con miomi sottosierosi versus pazienti senza miomi.



Common Odds Ratio 1.101 [CI al 95% 0.640-1.895]. Breslow-Day test di eterogeneità $P=0.798$

I cerchi rappresentano le Odds Ratio e le linee orizzontali gli intervalli di confidenza al 95%.

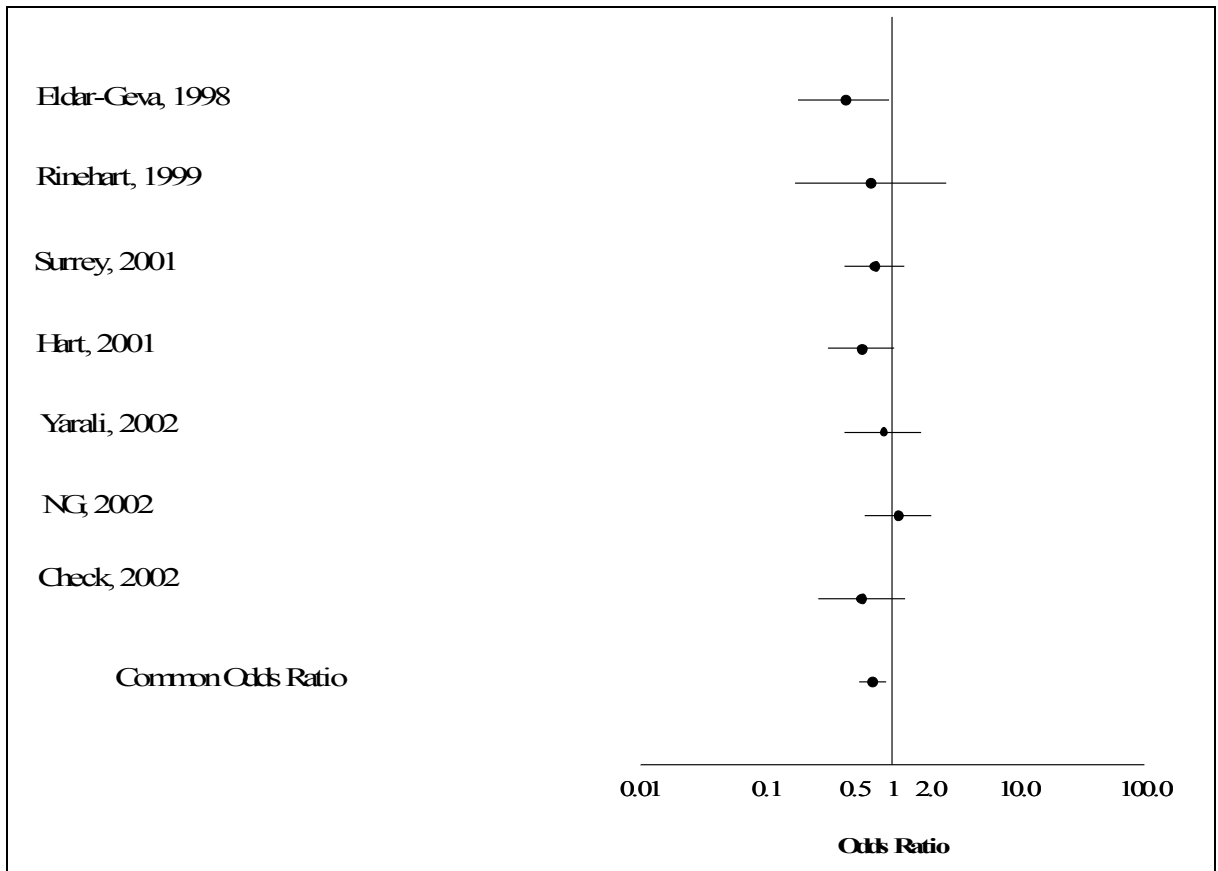
Figura 8 Overview di studi comparativi confrontanti le gravidanze a termine ottenute dopo IVF in pazienti con miomi sottosierosi versus pazienti senza miomi.



Common Odds Ratio 1.040 [CI al 95% 0.585-1.483]. *Breslow-Day test di eterogeneità* $P=0.729$

I cerchi rappresentano le *Odds Ratio* e le linee orizzontali gli intervalli di confidenza al 95%.

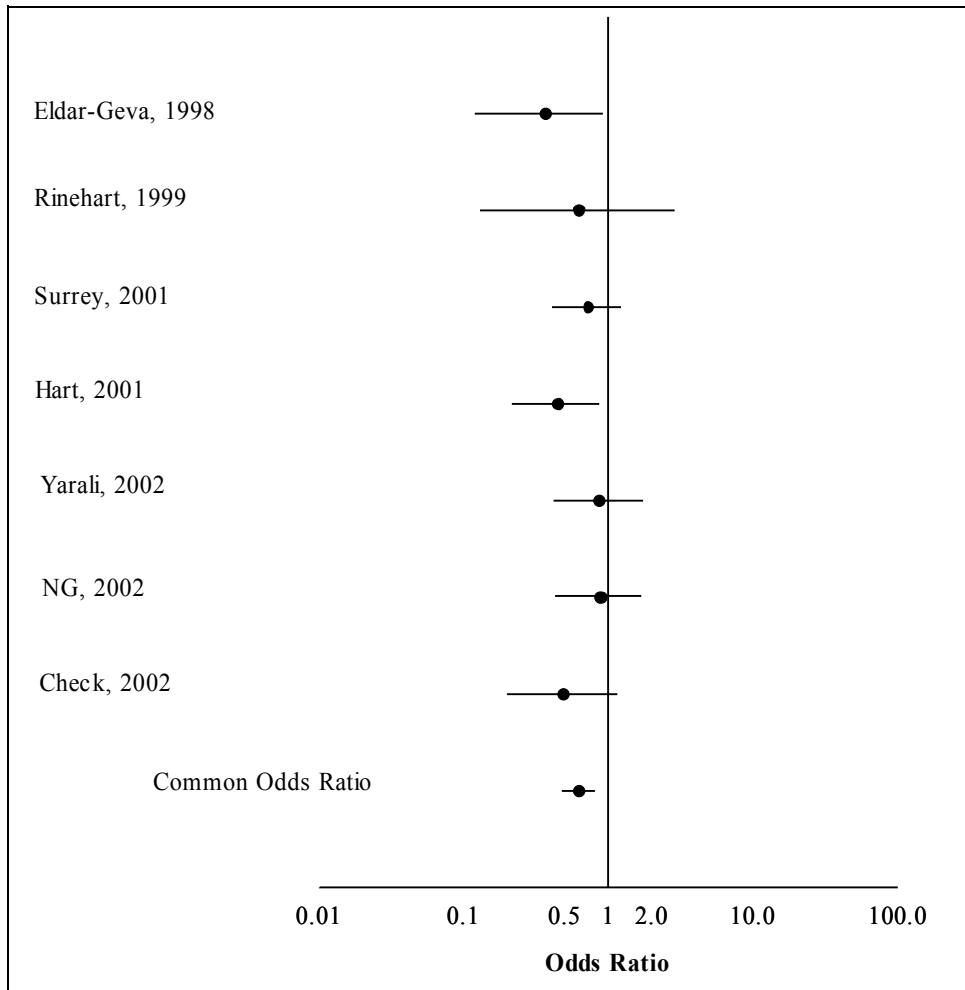
Figura 9 Overview di studi comparativi confrontanti le gravidanze ottenute dopo IVF in pazienti con miomi intramurali versus pazienti senza miomi.



Common Odds Ratio 0.707 [CI al 95% 0.555-0.901]. *Breslow-Day test di eterogeneità* $P=0.504$

I cerchi rappresentano le *Odds Ratio* e le linee orizzontali gli intervalli di confidenza al 95%.

Figura 10 Overview di studi comparativi confrontanti le gravidanze a termine ottenute dopo IVF in pazienti con miomi intramurali versus pazienti senza miomi.



Common Odds Ratio 0.632 [CI al 95% 0.487-0.819]. *Breslow-Day test di eterogeneità* $P=0.525$

I cerchi rappresentano le *Odds Ratio* e le linee orizzontali gli intervalli di confidenza al 95%.

3.5 *Discussione*

Le opinioni cliniche che emergono dalla letteratura circa l'influenza dei leiomiomi uterini sulla fertilità sono ampiamente varie e di carattere altamente speculativo. E' quindi importante valutare con senso critico e buona metodologia gli studi presentati fino ad oggi al fine di giungere ad una decisione clinica basata sulle evidenze.

Gli studi pubblicati sono principalmente osservazionali; l'obiettivo è quello di imbastire delle ipotesi e di evidenziare i fattori associati ai miomi maggiormente influenti sulla fertilità. I pochi studi sperimentali sviluppano tali ipotesi e non sempre forniscono risposte che riescano a supportare le decisioni del clinico.

Non sono presenti studi randomizzati, che sappiamo essere quelli più significativi.

Per valutare l'effetto dei leiomiomi sulla fertilità spontanea sarebbe utile condurre uno studio prospettico comparativo che confronti donne con miomi e donne senza miomi che desiderino prole. Uno studio così condotto non esiste in letteratura.

Per valutare l'efficacia della miomectomia lo studio ottimale sarebbe uno prospettico randomizzato che confronti chirurgia e condotta osservazionale. Anche questo tipo di lavoro non è presente in letteratura.

La presente analisi si fonda su 15 studi comparativi non randomizzati, 5 prospettici e gli altri retrospettivi.

I risultati presentati dai singoli studi raramente raggiungono la significatività statistica. Dai primi lavori si era evidenziata una diminuita fertilità solo per le donne portatrici di miomi deformanti la cavità uterina (Farhi, 1995; Eldar-Geva, 1998). In un secondo tempo, l'attenzione è stata focalizzata sui nodi che non deformano la cavità ed in particolare su quelli intramurali. I risultati di metanalisi condotte fino al 2001 (Pritts, 2001; Donnez, 2002) riportano una diminuzione significativa del *pregnancy rate e dell'implantation rate* solo per i nodi deformanti la cavità. Il nostro studio coinvolge studi comparativi successivi a tali metanalisi. Il nostro campione è più numeroso e maggiormente focalizzato su lesioni intramurali. Questo giustifica i diversi risultati ottenuti.

Nel confrontare donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita con e senza miomi (considerando insieme intramurali, sottosierosi e sottomucosi) si ha una prima indicazione sull'effetto di tali lesioni sull'*outcome* riproduttivo. Le donne con miomi hanno maggiori difficoltà riproduttive rispetto ai controlli e l'esito della gravidanza è peggiore (la proporzione di gravidanze con esito favorevole è inferiore nelle pazienti con

lesioni uterine). L'effetto in senso peggiorativo sulla fertilità risulta più evidente quando si scorporino dal gruppo di studio le pazienti con miomi sottomucosi ed intramurali. I miomi sottomucosi risultano quelli che maggiormente riducono la probabilità di gravidanza dopo riproduzione assistita. I dati provengono da due soli articoli, ma l'esperienza diretta del clinico conferma l'opportunità di enucleare le lesioni sottomucose che verosimilmente interferiscono con l'impianto dell'embrione.

La possibilità di asportarli per via endoscopica incoraggia ulteriormente la condotta interventista nelle pazienti desiderose di prole.

La metanalisi condotta per valutare l'*outcome* riproduttivo delle tecniche di riproduzione medico-assistita in donne con miomi sottosierosi versus i controlli senza miomi esprime con chiarezza la completa ininfluenza di tali lesioni sulla fertilità. Sarà opportuno optare per la chirurgia quando i nodi siano molto voluminosi e si manifestino con una sintomatologia compressiva.

Per quanto riguarda i leiomiomi a sviluppo prettamente intramurale l'indicazione alla chirurgia è ancora dibattuta tra i clinici ed in letteratura. Secondo il nostro studio, la presenza di tali nodi peggiora i risultati della procreazione medico assistita.

Questo risultato farebbe propendere per una condotta interventista nelle donne infertili portatrici di miomi intramurali. Tuttavia esistono importanti ragioni per cui si debba evitare la miomectomia in donne infertili. Le aderenze, le infezioni intra e postoperatorie, la perdita ematica abbondante sono esempi di complicanze operatorie, che sono assolutamente da evitarsi in pazienti desiderose di prole.

A questo proposito sarebbe utile verificare l'*outcome* riproduttivo in donne con miomi prima e dopo la miomectomia, sempre escludendo gli altri possibili fattori di infertilità. Con questo scopo sarebbe auspicabile condurre uno studio comparativo randomizzato con l'obiettivo di confrontare la condotta osservazionale versus quella interventista in donne sottoposte a fecondazione in vitro.

Purtroppo studi comparativi con questi obiettivi non esistono in letteratura. I soli studi comparativi sui risultati della FIVET dopo miomectomie in donne senza patologia uterina non permettono di condurre a conclusioni significative.

L'unico possibile approccio per definire l'*outcome* riproduttivo dopo miomectomia è quello di valutare il *pregnancy rate* in donne precedentemente infertili. I risultati presenti in letteratura si riferiscono unicamente a gravidanze cercate spontaneamente.

Per quanto riguarda il decorso delle gestazioni ottenute con fecondazione in vitro in donne con e senza miomi, non abbiamo molte indicazioni dagli studi analizzati.

Valutando il numero di gravidanze che han dato esito favorevole, si conferma la tendenza dei miomi a peggiorare il decorso della gravidanza.

3.6 Conclusioni

Basandoci sull'analisi condotta, le pazienti infertili portatrici di leiomiomi uterini presentano un *outcome* riproduttivo dopo trattamenti per la procreazione assistita diminuito rispetto a donne infertili senza miomi. Suddividendo i diversi tipi di nodi abbiamo verificato che quelli sottosierosi non influenzano né l'esito della fertilizzazione né quello della gestazione. Diversi i risultati, invece, per i nodi intramurali e sottomucosi, che risultano avere un effetto significativamente negativo sulla fertilità.

Ulteriori studi prospettici osservazionali sono necessari per definire l'esatto effetto dei fibromi uterini sulla fertilità, specialmente confrontando con controlli fertili. Il gruppo di controllo deve essere scelto con cura per evitare i fattori confondenti (età, altri fattori d'infertilità o di sterilità).

Studi controllati randomizzati atti alla valutazione dell'effetto della miomectomia possono indicare il ruolo giocato dai miomi nell'infertilità inspiegata.

Per confermare i risultati ottenuti da quest'analisi sarebbe utile uno studio randomizzato controllato che confronti la condotta osservazionale e quella interventista per i miomi intramurali.

I risultati riproduttivi in donne con nodi sottomucosi appaiono ridotti rispetto ai controlli e spingono pertanto alla scelta chirurgica con una maggior decisione. Tuttavia anche in questo caso sarebbe opportuno confermare il miglioramento della fertilità dopo miomectomia isteroscopica mediante uno studio randomizzato controllato.

4. MIOMI E GRAVIDANZA

4.1 Epidemiologia

L'incidenza di miomi uterini durante la gravidanza è stimata essere tra lo 0,9% ed il 3,9%. Data la relativa infrequenza, il problema si pone quando i fibromi siano riscontrati dopo il concepimento. Il quesito clinico mira ad appurare l'impatto che il mioma ha sulla gravidanza, oltre alla possibilità di effettuare la miomectomia mantenendo un buon margine di sicurezza per il protrarsi della gestazione e per la conservazione delle capacità riproduttive per futuro desiderio di prole.

Sebbene sia stata a lungo radicata la convinzione dell'aumento delle dimensioni dei fibromi sotto l'influenza dell'alto tasso di estrogeni durante la gestazione, i recenti studi che esaminano la storia naturale dei miomi in gravidanza sono scarsi e non giungono univocamente a questa conclusione.

L'incidenza dei sintomi correlati alla degenerazione del mioma è bassa.

Il parto prematuro avviene in circa 15-20% delle donne con miomi; lo scarso sviluppo fetale nel 10%; la malpresentazione del feto alla nascita nel 20% (Phelan, 1995). In un ampio studio condotto su più di 6000 gravide, Coronado et al. (Coronado, Marshall e Schwartz, 2000) segnalano l'incidenza di complicazioni nelle donne con miomi di 1,9 volte maggiore (95% CI, 1,6-2,2) rispetto alle donne senza miomi. Le complicanze riscontrate più di frequente includono algie, sanguinamenti nel primo trimestre, polidramnios, rottura prematura delle membrane ed aborto. Quest'ultima grave complicanza è maggiormente associata a nodi di mioma sottomucosi ed a nodi di volume > 200cc.

La localizzazione dei nodi costituisce un elemento prognostico importante. Se il mioma è situato vicino all'inserzione della placenta è associato ad un aumentato rischio di sanguinamento, distacco di placenta e rottura prematura delle membrane.

La miomectomia in gravidanza è raramente indicata, anche se in casi selezionati è stata effettuata con successo.

L'aumentato rischio abortivo è stato attribuito all'incremento delle contrazioni uterine, alla degenerazione ed alla crescita del mioma. Comunque a nessuno di questi potenziali meccanismi è stata associata in modo chiaro la perdita della gravidanza.

I fibromi uterini non sono solo associati a complicanze durante la gestazione, ma anche a complicanze durante il travaglio e l'espletamento del parto. In particolare si verificano

travagli laboriosi (OR 1,9 [95% CI, 1,3-2,7]), malpresentazioni (OR 4,0 [95%CI, 3,0-5,2]) e taglio cesareo (OR 6,4 [95% CI, 5,5-7,5]).

Inoltre, le donne portatrici di miomi sono risultate essere più soggette ad isterectomia dopo l'espletamento del parto, come maggiormente esposte al rischio di sepsi post-partum (Exacoustos e Rosati, 1993).

Solo uno studio ha confrontato l'outcome neonatale dei figli di donne con e senza miomi, osservando un minor Apgar a 5 minuti, un minore peso alla nascita e una maggior frequenza di malformazioni nei neonati la cui madre era portatrice di fibromi (Coronado et al, 2000).

Nella serie di Buttram e Reiter del 1981, su un totale di 1941 pazienti sottoposte a miomectomia, la percentuale di aborti scese dal 41% al 19% dopo la chirurgia.

4.2 Diagnosi

Il sospetto diagnostico di mioma uterino sorge durante l'esplorazione vaginale, quando si apprezzi un utero non solo cresciuto in volume per la gravidanza in atto, ma anche di consistenza aumentata. La superficie uterina diviene irregolare alla palpazione quando vi siano miomi intramurali/sottosierosi. L'esame ecografico conferma il sospetto clinico o identifica miomi che sfuggono alla visita ostetrica.

I criteri diagnostici ultrasonografici di leiomiomi uterini durante la gravidanza sono i seguenti:

1. Diametro >3 cm
2. Forma sferoidale
3. Deformazione del miometrio
4. Ecostruttura differente rispetto a quella miometriale
5. Disomogeneità degli echi interni
6. Cono d'ombra dietro alla struttura
7. Flussimetria Doppler positiva intorno alla massa

Non di rado il mioma mima una contrazione uterina. Per distinguere le due diverse condizioni è utile ricorrere al Color-Doppler, che evidenzia la presenza di vasi intorno al mioma, mentre è silente nel caso di una contrazione miometriale.

Nel primo trimestre di gravidanza i fibromi uterini possono essere confusi con tumori di pertinenza ovarica (benigni o maligni); anche il corpo luteo gravidico può suscitare dubbi diagnostici.

Il corno di un utero bicorni può simulare un mioma.

4.3 Cambiamenti del mioma durante la gravidanza

Durante la gravidanza si verifica un significativo aumento della sintesi di estrogeni e progesterone. Si dovrebbe quindi verificare un incremento del volume dei miomi uterini associato all'aumento dei livelli sierici degli ormoni sessuali. Tuttavia, basandosi sulle pubblicazioni presenti in letteratura, soltanto il 10-20% dei leiomiomi crescono nei loro diametri durante la gravidanza (Aharoni, 1988; Strobel, 1994).

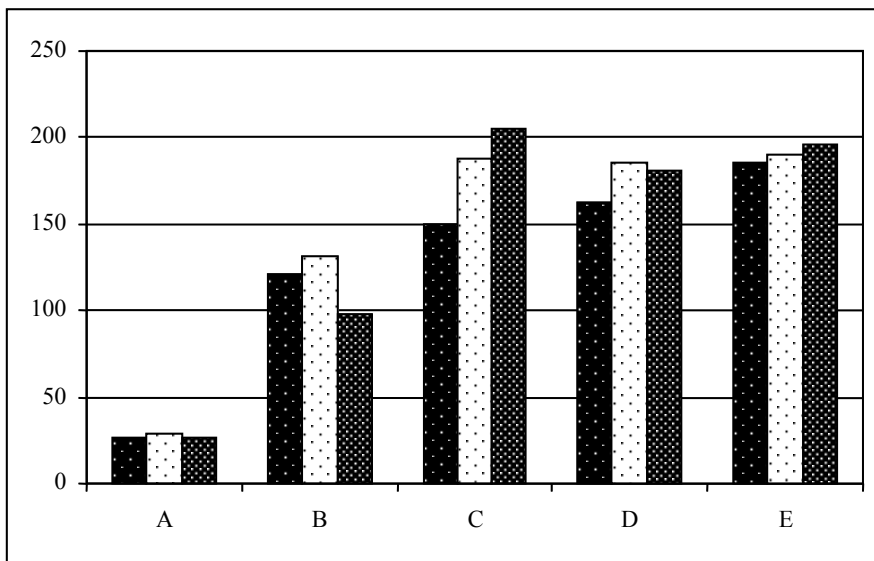
Nello studio prospettico di Aharoni furono seguite 29 pazienti gravide, cui erano stati diagnosticati ecograficamente uno o più fibromi tra la settima e la ventesima settimana di gravidanza. Furono sottoposte ad esame ultrasonografico ogni 3-8 settimane durante la gestazione e tredici furono indagate anche sei settimane dopo il parto.

Il dato registrato fu il volume dei miomi; vennero inoltre riportati tre casi di severe algie pelviche che richiesero l'ospedalizzazione, ma nessuna complicanza ostetrica, né neonati di basso peso alla nascita.

L'aumento del volume dei fibromi osservati avvenne nel 22% dei casi e mai più del 25% del volume iniziale. Nel 19% dei casi si verificò una riduzione dello stesso (sempre <20%). Circa il 60% dei nodi non subì variazioni di volume nel corso della gravidanza (modificazioni di $\pm 10\%$ non furono considerate significative).

Delle 13 donne esaminate dopo sei settimane dal parto, 8 mostrarono un utero aumentato in volume, ma nel cui contesto non era evidenziabile alcun mioma. Solo in due delle altre 5 donne fu riscontrato l'aumento del volume rispetto alla prima misurazione. Di seguito è riportato il grafico relativo ai cambiamenti di volume dall'inizio della gravidanza, al suo termine e dopo sei settimane dal parto nei cinque casi riportati da Aharoni e coll.

Figura 11 Rappresentazione delle modificazioni volumetriche dei miomi durante la gravidanza in 5 pazienti (A-E)



Alla stessa conclusione giungono anche altri due autori di studi analoghi: Muram e Strobel.

Muram e coll. seguirono 89 donne gravide con miomi identificati tra la decima e la ventesima settimana gestazionale. Solo in sei di queste si verificò l'aumento delle dimensioni del mioma, che ritornò in ogni modo alle dimensioni originarie dopo sei settimane dal parto in cinque pazienti.

Nello studio prospettico più recente di Strobel furono coinvolte 209 pazienti gravide con miomi (tra le 12600 sottoposte ad ecografia, quindi incidenza miomi in gravidanza di 1,6%). Il gruppo di studio fu composto di 134 casi, suddiviso in base al diametro ed al numero di miomi (singolo o multiplo). I risultati ottenuti dimostrano la crescita dei miomi nel 14,9% dei casi durante la gravidanza. I nodi di diametro >5 cm aumentarono in modo significativamente maggiore ai nodi più piccoli. I miomi singoli più facilmente non venivano visualizzati all'ecografia di controllo post partum.

Rosati et al. verificarono con maggiore frequenza la crescita dei miomi in gravidanza (32%), forse anche perché le misure erano confrontate con i valori pre-gravidici.

In ultimo è doveroso segnalare il caso riportato da Donnez et al.: una donna di 29 anni rimasta gravida con un mioma intramurale di 7 cm manifestò edema degli arti inferiori e dispnea a 25 settimane di gestazione. La risonanza magnetica rivelò la crescita a dismisura del mioma, che aveva raggiunto i 22 cm. Fu organizzata la miomectomia addominale in considerazione della sintomatologia manifestata dalla donna ed il rischio

di compromissione del feto. L'intervento riuscì ed il taglio cesareo elettivo fu organizzato a 35 settimane (♀ 2280 g).

4.4 Effetti del mioma sulla gravidanza

Sebbene i leiomiomi siano soggetti a scarsa crescita in gravidanza, sono comunque associati a diverse complicanze durante la gestazione, il travaglio ed il parto. Esistono svariati studi in letteratura che attribuiscono ai leiomiomi alcune complicanze della gravidanza. Purtroppo la maggioranza di questi studi prende in considerazione un campione molto ristretto, spesso singoli casi, e raramente viene considerato un gruppo di controllo.

Una pubblicazione del 2000 prese in esame un ampio campione di donne dello stato di Washington e incluse un gruppo di controllo di dimensioni apprezzabili.

Tale studio retrospettivo di popolazione (Coronado et al, 2000) si pose come obiettivo l'analisi dell'associazione tra i leiomiomi dell'utero e le caratteristiche della gravidanza, del parto e l'outcome neonatale.

I dati furono raccolti dai certificati di nascita e dalle cartelle cliniche degli ospedali per i parti singoli di neonati vivi nel periodo 1987-1993.

Il gruppo di studio si componeva di 2065 donne con miomi uterini e fu confrontato con un gruppo randomizzato di controllo di 4243 donne sulla cui cartella non erano stati segnalati miomi.

L'analisi dei dati fu condotta in modo estremamente accurato, cercando di eliminare tutti i fattori confondenti mediante l'analisi multivariata.

Variabili come l'età materna, la razza, i precedenti tagli cesarei, l'aumento di peso materno in gravidanza, il fumo di sigaretta, il diabete e l'ipertensione furono indagati ed esclusi come fattori confondenti per mezzo di una regressione logistica multivariata. Le sole variabili che modificavano il rischio furono inserite nell'analisi di regressione logistica.

Le complicanze della gravidanza si verificarono nel complesso il doppio delle volte nel gruppo coi miomi rispetto ai controlli (40.44% vs 24.86%; OR 1.87, 95% CI 1.59, 2.20). Tra di esse vi furono sanguinamenti nel primo trimestre, distacco di placenta, polidramnios, e rottura prematura delle membrane.

Le complicanze del travaglio e del parto si verificarono nel 50.61% dei casi nel gruppo di studio e nel 30.73% dei controlli (OR 1.90, 95% CI 1.65, 2.18).

Nel 58.31% dei casi e nel 17.51% dei controlli fu necessario il taglio cesareo (OR 6.39, 95% CI 5.46, 7.50)

Vi è inoltre significatività statistica nel minore punteggio Apgar, malformazioni e minore peso alla nascita.

Questo studio accredita i dati precedentemente proposti da altri gruppi, che però avevano raccolto i dati su campioni decisamente più piccoli. Tra tutti ricordiamo lo studio retrospettivo di Patrizia Vergani su 167 pazienti confrontate con la popolazione generale. L'unica complicanza che raggiunge la significatività statistica, essendo più di frequente eseguito nelle donne con i miomi, risulta essere il taglio cesareo (23.4% vs 12.1%, $p < 0.001$).

4.5 Miomectomia in gravidanza

Raramente vi è una reale ed urgente indicazione alla miomectomia in gravidanza.

Esistono tuttavia degli sporadici casi riportati in letteratura che accertano la possibilità di svolgere tale intervento con buoni risultati.

La decisione di intervenire deve essere riservata ai soli casi in cui il mioma sia peduncolato, di un diametro di almeno 5 cm o con l'evidente tendenza alla rapida crescita. Al contrario si deve evitare l'enucleazione di nodi intramurali che necessitino di un'ampia incisione del miometrio, per l'elevato rischio di profuso sanguinamento e di necessità di un'isterectomia.

Da tenere in particolare considerazione sono i cambiamenti strutturali del viscere uterino durante la gravidanza: la consistenza e la vascolarizzazione del miometrio fanno presumere una maggiore facilità al sanguinamento e la successiva difficoltà alla cicatrizzazione.

Considerando la tendenza del mioma a diminuire in volume nel post-partum, sarebbe opportuno attendere fino al ristabilirsi del normale volume uterino e solo in quel momento valutare la necessità della miomectomia, anche in previsione di una successiva nuova gravidanza.

I casi riportati in letteratura riguardano principalmente situazioni eccezionali in cui la chirurgia si è resa necessaria dall'inconsueta crescita del mioma, dalle sue dimensioni o dal sospetto diagnostico di malignità.

Nel gruppo di Glavind vennero effettuate 11 miomectomie in 76 donne gravide con miomi. L'*outcome* della gravidanza risultò sovrapponibile nei due gruppi (miectomizzate

e non): 82% parti e 18% aborti spontanei. Delle pazienti sottoposte ad intervento descrisse tre casi nel dettaglio. Il primo caso riguardava una donna di 35 anni, primigravida, sottoposta a laparotomia a 12 settimane gestazionali per l'enucleazione di sette miomi di diametro fino a 10 cm e di una cisti endometriosa di 6 cm; la gravidanza esitò in un parto vaginale a termine. Nel secondo caso descriveva una trentasettenne, gravida 2 para 1, operata per dolori addominali dovuti a due miomi in necrosi; la gravidanza esitò in un taglio cesareo per sproporzione feto-pelvica. Il terzo caso riportato ebbe esito infausto: una trentacinquenne primigravida sottoposta ad intervento per una massa pelvica in rapida crescita perse la gravidanza in atto.

L'intervento fu sempre programmato a cavallo tra il secondo ed il terzo mese di gestazione; tra i due gruppi di studio non emersero grandi differenze, se non che i nodi delle miomectomizzate risultavano significativamente più grandi dei controlli.

Un altro caso riportato in letteratura è quello descritto da Donnez nel 2002: una ventinovenne già cesarizzata si presentò all'attenzione del ginecologo con un mioma di 7 cm e una storia di infertilità nei mesi precedenti. Programmata la miomectomia, la paziente rimase gravida. Si tentò di seguire una condotta osservazionale, ma a 25 settimane di gestazione il mioma aveva raggiunto i 22 cm, provocando gravi compressioni pelviche e severi disturbi circolatori. Fu decisa la miomectomia laparotomica; la massa pelvica asportata pesava 2,250 kg. La donna proseguì la gravidanza in ospedale e il taglio cesareo fu programmato a 35 settimane, permettendo la nascita di una bambina sana di 2,280 kg.

Anche la piccola serie di Celik del 2002 confermò gli stessi risultati: cinque donne gravide con miomi sintomatici furono miomectomizzate intorno alla diciassettesima settimana gestazionale e poi strettamente monitorate. Il parto, espletato in tutte le pazienti con taglio cesareo, fu programmato tra la trentasettesima e la quarantesima settimana. La conclusione cui gli autori giunsero è che la miomectomia durante la gravidanza può essere effettuata, quando sia necessario. In generale, comunque, la vediamo sconsigliata. Allo stesso modo sempre più rari sono i tentativi di risolvere il "problema miomi uterini" durante il taglio cesareo. Infatti il rischio di complicanze post-operatorie cresce in maniera esponenziale; l'emorragia e la coagulazione intravasale disseminata sono due complicanze troppo gravi per permettere di allungare i tempi operatori e le perdite ematiche di un cesareo.

Cobellis et al. (2001) descrivono la possibilità di trattare miomi non multipli e di medie dimensioni con l'elettrocuterizzatore durante il taglio cesareo. Questa metodica favorisce l'involuzione naturale dei nodi dopo la gravidanza.

PARTE II: EFFICACIA DEI TRATTAMENTI CONSERVATIVI

5 MIOMECTOMIA E FERTILITA'

Negli anni '80 l'isterectomia era l'intervento chirurgico più frequente nelle donne statunitensi; tuttavia negli ultimi anni cambiamenti socioculturali hanno favorito scelte di vita diverse che impongono un diverso approccio del chirurgo. L'ampia e prolungata scolarizzazione provoca il ritardo dell'ingresso nel mondo lavorativo con conseguente tendenza a posticipare matrimonio e maternità. L'evoluzione dei metodi contraccettivi ha permesso questo ritardo. Tuttavia la fertilità femminile crolla drammaticamente con l'avanzare dell'età, sia per caratteristiche intrinseche del sistema riproduttivo, sia per l'aumentato tempo di esposizione ad una serie di rischi, quali l'endometriosi, le infiammazioni pelviche, disfunzioni ipotalamo-ipofisarie, alterazioni ovulatorie, leiomiomi dell'utero.

La scelta della miomectomia in alternativa all'isterectomia quando vi sia un desiderio di prole futura deve mirare non solo all'eliminazione della patologia, ma anche alla ricostruzione dell'utero, tale da offrire le maggiori opportunità per la futura gravidanza. L'efficacia della miomectomia in donne infertili è a tutt'oggi oggetto di dibattito. Dai risultati di numerosi studi osservazionali emerge che circa la metà delle pazienti sottoposte a miomectomia ottiene dopo l'intervento una gravidanza.

Nei casi in cui i nodi siano interamente o prevalentemente intracavitari, la frequenza di sintomatologia associata (menorragie) ed un forte razionale anatomo-clinico sostengono la necessità della rimozione chirurgica. In tali casi la via isteroscopica ha raggiunto larghi consensi in termini di sicurezza ed efficacia.

Nei casi di nodi sottosierosi ed intramurali in pazienti infertili altrimenti asintomatiche, non è facile rispondere al quesito se sia più vantaggiosa una miomectomia (laparotomica o laparoscopica) o piuttosto la semplice attesa.

Numerosi studi hanno indagato l'*outcome* riproduttivo dopo miomectomia; la gran parte di questi sono analisi retrospettive, condotte spesso su un campione ristretto di casi e valutando diverse variabili dei miomi (posizione, sede, numero, dimensioni), delle pazienti (età, parità, durata dell'infertilità) e delle eventuali tecniche di riproduzione assistita.

Confrontare i dati riportati dalle diverse casistiche non è sempre facile per l'eterogeneità delle informazioni riportate. Tuttavia il pregnancy ed il delivery rate delle donne precedentemente infertili e sottoposte a miomectomia esprime la comune tendenza a crescere dopo l'intervento.

Il pregnancy rate globale emerso da queste pubblicazioni oscilla tra il 9,6 ed il 76,9%, mostrando un'ampia discrepanza di risultati. Per avere una visione più chiara dell'effetto della chirurgia è necessario considerare separatamente gruppi omogenei di studio. Con tale obiettivo analizzeremo i risultati delle diverse tecniche chirurgiche emergenti dall'analisi della letteratura in lingua inglese degli ultimi 12 anni.

6 MIOMECTOMIA LAPAROTOMICA

6.1 Cenni storici

La prima miomectomia addominale eseguita con successo risale al 1844, quando W.L. Atlee, durante un'operazione di enucleazione di cisti ovarica, rimosse un fibroma peduncolato. Solo verso la metà del secolo scorso si valorizzò la miomectomia rispetto all'isterectomia, evidenziandone anche l'utilità nelle donne ancora desiderose di prole. L'eccessiva perdita ematica e la conseguente alta mortalità hanno scoraggiato l'impiego della miomectomia sino agli ultimi decenni del XX secolo, quando il migliorarsi delle tecniche operatorie ha permesso di considerare miomectomia ed isterectomia procedure equivalenti.

Il rischio di recidiva è ancora un motivo di perplessità sull'utilizzo della miomectomia; si è stimato che la ricorrenza dei miomi sia del 15-30% (Candiani, 1991; Buttram, 1981). Tuttavia non tutte le recidive devono essere trattate chirurgicamente. L'attuale bassa morbilità perioperatoria giustifica la libera scelta tra le due tecniche.

6.2 Preparazione preoperatoria

E' necessario un adeguato *counseling* pre-operatorio che chiarisca la possibilità di conversione della miomectomia in isterectomia se si dovesse verificare un'emorragia incontrollabile. L'asportazione in toto del viscere uterino può essere infatti una misura salva-vita nei rari casi in cui non sia possibile l'adeguata emostasi. Se tale evenienza non fosse accettata dalla paziente, non può essere proposta la miomectomia addominale. Un'accurata visita ginecologica permette di verificare posizione, dimensioni, mobilità e rapporti reciproci di fibromi ed utero.

L'esame ultrasonografico chiarirà le caratteristiche ed il numero dei fibromi.

Nel caso i nodi di mioma siano di dimensioni notevoli o presentino caratteri di malignità può essere opportuno un approfondimento diagnostico con la risonanza magnetica.

E' essenziale stabilire il desiderio di prole della paziente che si stia per sottoporre a miomectomia. L'età maggiore di 35 anni, la presenza di nodi multipli, elevati livelli di FSH ed una storia passata di infertilità sono fattori prognostici negativi per una futura gravidanza.

La possibilità di dover ricorrere a tecniche di procreazione medico assistita, anche dopo la buona riuscita della miomectomia, dovrebbe essere menzionata prima della chirurgia.

Poiché un'ampia percentuale di donne con miomi ha cicli menometrorragici (30%), di frequente riscontro è lo stato anemico, che deve essere corretto prima della seduta operatoria. La terapia marziale, eventualmente unita alla somministrazione di analoghi del GnRH o a progestinici, è da consigliarsi. Il trattamento con gli analoghi del GnRH, oltre a ridurre il flusso mestruale, diminuisce sia il volume che la vascolarizzazione dell'utero e dei miomi.

La profilassi antibiotica perioperatoria evita le complicanze infettive.

6.3 Tecnica chirurgica

Un'incisione addominale bassa e trasversale, secondo Pfannenstiel o Maylard, consente nella maggior parte dei casi un'adeguata visualizzazione del viscere uterino. Può essere necessaria un'ampia incisione longitudinale quando siano note importanti aderenze o quando l'utero sia notevolmente aumentato di volume.

L'iniziale osservazione diretta della pelvi mira a riconoscere i rapporti topografici dei visceri e dei vasi. Successivamente si focalizza l'attenzione sul viscere uterino, identificando i siti di distorsione e appurando sede e posizione dei nodi da escindere.

La maggioranza degli autori promuove un'unica incisione verticale anteriore della parete miometriale. L'incisione della parete uterina posteriore è correlata ad un aumentato rischio di aderenze, deve quindi essere evitata soprattutto nelle donne desiderose di una futura gravidanza (Buttram, 1981; Tulandi, 1993).

L'escissione dei miomi deve essere il più possibile completa e con il costante controllo dell'emostasi.

I ripetuti lavaggi ed il minimo maneggiamento della sierosa diminuiscono il rischio della formazione di aderenze.

La meticolosa sutura di tutte le brecce uterine è di somma importanza, per evitare che vi siano perdite ematiche, ematomi intraparietali e aumentato rischio di rottura d'utero in una futura gravidanza. Generalmente viene impiegata una sutura a più strati in Vicryl 2-0 per il miometrio. Se è stata raggiunta la cavità, l'endometrio dovrà essere suturato come strato singolo. Il perimetrio deve essere chiuso con Vicryl 3-0 o 4-0. Al crescere del numero delle suture nello strato sieroso, aumenta il rischio di formazione di aderenze. Per prevenire la loro formazione sono adottati numerosi accorgimenti, tra cui l'utilizzo di strumenti che consentano contemporaneamente di incidere e di controllare l'emostasi dei piccoli vasi (elettrobisturi), l'uso di fili riassorbibili per le suture e la diminuzione del

numero delle stesse, la continua irrigazione con soluzione fisiologica ed il posizionamento di banderelle di Interceed o Intergel.

La massima attenzione va riservata al controllo dell'emostasi; l'utilizzo di tecniche microchirurgiche, la compressione meccanica dei vasi e l'iniezione di vasocostrittori può essere di supporto a questo riguardo.

Nelle donne desiderose di prole, durante la seduta operatoria, devono inoltre essere indagate ed eventualmente trattate le possibili cause di sterilità.

6.4 Cure post-operatorie

Le cure post-operatorie prevedono il controllo del dolore pelvico, previo utilizzo di analgesici, la precoce mobilizzazione ed alimentazione.

La terapia antalgica prevede l'impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei secondo protocolli variabili nei diversi centri. Oltre a controllare i dolori, tale terapia diminuisce il rischio di formazione di aderenze.

Le pazienti normalmente si mobilizzano il mattino seguente la chirurgia, mentre viene applicato un peso sulla ferita nelle ore successive all'intervento.

La dieta è inizialmente liquida e devono essere sorvegliate diuresi e defecazione, per escludere possibili complicanze coinvolgenti visceri pelvici.

Non è infrequente rilevare nel periodo post-operatorio un rialzo termico anche a 38-38,5 °C. Tende risolversi spontaneamente ed è dovuto alla necrosi dei tessuti uterini o al sangue raccolto nella pelvi.

Il controllo dell'emocromocitometrico dopo circa 10 ore dall'intervento evita di misconoscere perdite ematiche eccessive o la formazione di ematomi intraaddominali.

Molti autori riconoscono nella miomectomia addominale la soluzione per le donne con fibromi uterini sintomatici ancora desiderose di prole. E' consigliabile attendere almeno 3-6 mesi prima di un nuovo concepimento, onde permettere la completa cicatrizzazione delle brecce miometriali.

6.5 Complicanze

Le complicanze più frequenti sono il rialzo termico nell'immediato postoperatorio e l'eventuale necessità di trasfusioni di emazie concentrate. Per evitare quest'ultima evenienza, ricordiamo l'importanza di partire da un buon assetto marziale pre-operatorio. Il rischio tromboembolico può essere fugato con la somministrazione di eparina a basso peso molecolare alle pazienti con fattori di rischio noti o di età >40 anni. L'isterectomia è tra le complicanze più temibili, ma ad oggi poco frequente. Quando al fibroma sia associata adenomiosi, l'incisione della parete uterina può comportare il sanguinamento irrefrenabile, che inevitabilmente porta ad isterectomia. La legatura delle arterie iliache interne può essere d'aiuto in questo caso. Il rischio di recidiva del mioma è tanto più alto quanto più numerosi sono i nodi escissi e quanto più giovane è la paziente. Tale rischio è stato stimato essere tra il 15 ed il 30 %. Vavala et al. (1997) ha descritto una significativa diminuzione del volume uterino e del rischio di recidiva dopo terapia con analoghi del GnRH per tre mesi dopo l'intervento. Una possibile complicanza a lungo termine è la rottura d'utero in gravidanza, che però è un'evenienza più frequente dopo miomectomia laparoscopica. E' tuttora dibattuta la necessità di ricorrere al taglio cesareo in donne che hanno subito una miomectomia.

7. OUTCOME RIPRODUTTIVO DELLA MIOMECTOMIA LAPAROTOMICA

7.1 Metodologia

Le pubblicazioni prese in esame risalgono al periodo tra il 1° Gennaio 1990 ed il 31 Dicembre 2002, escludendo così studi condotti in tempi in cui non erano rispettati alcuni principi di microchirurgia. La ricerca delle pubblicazioni in lingua inglese è stata condotta tramite Medline, Pub-Med ed Embase utilizzando come parole chiave: leiomyomas, uterus, abdominal myomectomy, infertility, pregnancy outcome. Sono inoltre state valutate le bibliografie delle pubblicazioni ritenute interessanti e di alcuni testi specialistici.

Gli studi selezionati sono quelli in cui è espresso il desiderio di prole delle pazienti miomectomizzate e i risultati sono presentati come proporzione di donne precedentemente infertili che hanno concepito dopo l'intervento.

Particolare attenzione è stata dedicata a variabili che potessero influire sui risultati, quali: l'età delle pazienti, la durata dell'infertilità, la coesistenza di ulteriori fattori d'infertilità, misure atte alla prevenzione delle aderenze post-chirurgiche, la durata del follow-up. Dall'iniziale analisi dei 323 titoli e degli *abstracts* condotta per escludere gli articoli ritenuti non pertinenti od inutili, sono stati infine selezionati 19 studi. Di questi cinque sono stati esclusi. Uno studio di Seracchioli e coll., pubblicato sugli "Annals of New York Academy of Science", è stato escluso in quanto la ricerca della gravidanza dopo la miomectomia è avvenuta esclusivamente con FIVET. Questa condizione si discosta dall'approccio degli altri studi considerati, in cui si proponeva la riproduzione assistita in modo non sistematico.

Lo studio di Smith ed Uhlir non rispondeva completamente alle richieste di questa review, in quanto non era esplicitata con chiarezza l'infertilità precedente alla miomectomia nelle pazienti che hanno poi cercato la gravidanza (32 pazienti desideroso di prole dopo la miomectomia, ma quante infertili?).

Lo studio di Nezhat (1991) non esprimeva con chiarezza i dati delle pazienti desiderose di prole e quello di Dubuisson (1991) proponeva una durata del follow-up troppo breve (1-3 mesi).

I dati sull'effetto della miomectomia nelle pazienti infertili devono quindi provenire da 15 studi.

Le caratteristiche degli studi, delle pazienti, degli interventi attuati, dei miomi trattati, del tipo d'infertilità sono elencati nelle tabelle a seguire.

Tabella 7 Studi esclusi.

Autore, anno pubblicazione	Motivo dell'esclusione
Smith ed Uhlir, 1990	Numero di infertili non noto
Nezhat, 1991	Dati nebulosi su pazienti infertili
Dubuisson, 1991	Follow-up breve
Seracchioli, 1997	Ricorso sistematico a FIVET

7.3 Risultati

Nelle tabelle riportate di seguito sono riassunte le principali caratteristiche degli studi, del tipo di intervento, delle pazienti coinvolte nelle 15 pubblicazioni ritenute eleggibili per lo studio della fertilità dopo miomectomia laparotomica in pazienti precedentemente infertili.

Tabella 8 Principali caratteristiche degli studi sulla miomectomia addominale e delle donne sottoposte a tale intervento.

Autore	Anno Pubbl.	Tipo di studio	Numero di pazienti	Età media (range)	Numero di infertili miomectomizzate	Anni di infertilità (range)	Altri fattori infertilità
Verkauf	1992	Retrosp	31	NR	24	6.5	21 Si; 3 No
Fayez	1993	Retrosp	148	(25-43)	38	NR	No
Dempsey Gehlbach	1993	Retrosp	37	34.0 (27-42)	37	3.0 (1-19)	Si
Liu	1993	Prosp	8	31.5 (25-43)	8	(2-7)	No
Tulandi	1993	Prosp	26	33.4±1.4 (26-40)	26	3.1±0.8	No
Vollenhoven	1993	Prosp	13	34.0 (27-42)	13	1.0	No
Abramovici	1994	Prosp	10	(24-34)	10	>1.5	No
Nezhat	1994	Retrosp	57	37.7 (29-46)	14	NR	Si
Sirijusing	1994	Retrosp	103	32.7 (21-42)	38	NR	14 No 24 Si
Acien Quereda	1996	Retrosp	80	30.9±4.5 (18-43)	20	4.3±3.2 (1-11)	Si
Sudik	1996	Retrosp	67	32.0±4.3	67	NR	No
Kuhlman	1997	Retrosp	61	33,3 (28-42)	37	4	18 Si
Vercellini	1999	Retrosp	138		138	2.7±1.6	No
Li	1999	Retrosp	51	33.7±0.7 (25-44)	30	5.9±5.2	No
Seracchioli	2000	Prosp	65	33.97±4.79 (21-42)	65	3.67±1.72	No

NR= non riferito; retrosp=retrospettivo; prosp= prospettico.

Tabella 9 Principali caratteristiche dei miomi e delle procedure attuate.

Autore	Numero miomi/pz (range)	Sede miomi	Diametro miomi (cm) (range)	Misure anti-aderenziali	Ulteriori interventi su organi riproduttivi
Verkauf	NR	IM,SS	NR	Corticosteroidi destrano antiistaminici	Sì
Fayez	NR	NR	NR	Ringer lattato	No
Dempsey					
Gehlbach	3.0 (1-17)	SS,IM,SM	NR	Corticosteroidi, Destrano, interceed,eparina	Sì
Liu	NR	3	SM,IM	NR	No
Tulandi	3.3±1.8	SS,IM	NR	Ringer lattato	No
Vollenhoven	3.1	NR	NR	NR	No
Abramovici	NR	NR	NR	NR	No
Nezhat	NR	SS,IM,SM	NR	Interceed	Sì
Sirijusing	NR	SS,IM,SM	NR	Sì	NR
Acien	-	SS,IM,SM	8.5±3.9	Destrano	Sì
Querela			(2-16)	Interceed	
Sudik	(1->5)	SS,IM,SM	>1	Destrano Interceed Ringer lattato	No
Kuhlmann	NR	NR	NR	NR	Sì
Vercellini	(1->5)	SS,IM	(3->7)	Interceed	Sì
Li	(1->4)	SS,IM	6 (1-17)	Interceed Corticosteroidi	NR
Seracchioli	2.75±1.98	SS,IM,SM	NR	Interceed destrano	NR

Pz=pazienti; NR= non riferito; SS=sottosierosi; SM= sottomucosi; IM= intramurali

Tabella 10 Outcome riproduttivo post-miomectomia laparotomica.

Autore	Mesi di follow-up (range)	Gravidanze tra le infertili		Totale gravidanze	
		Num	%	Num	%
Verkauf	42 (4-112)	14/24	58	-	-
Fayez Dempsey	12	24/38	63	NR	NR
Gehlbach	12	19/37	51	-	-
Liu	12	6/8	75	-	-
Tulandi	12	16/25	64	-	-
Vollenhoven	12	6/12	50	-	-
Abramovici	NR	5/10	50	-	-
Nezhat	11 (3-24)	4/14	29	-	-
Sirijusing	- (24-120)	14/38	37	34/103	33
Acien Querela	77±41 (4-144)	10/20	50	27/40	67
Sudik	- (6-114)	39/67	58	-	-
Kuhlman	>12	11/37	30	25/61	41
Vercellini	41 (9-103)	76/138	55	-	-
Li	12.6 (3-60)	13/30	43	29/51	57
Seracchioli	12	33/59	56	-	-
TOTALE		290/557	52	115/255	45

Otto studi valutano la capacità riproduttiva solo in soggetti infertili, sette in tutte le donne desiderose di prole. Nessuno studio è comparativo e solo cinque sono prospettici. La numerosità del campione preso in esame è altamente variabile (8-148), il numero medio di pazienti incluse negli studi è 65 e di pazienti infertili di 38.

In tutti gli studi in cui viene riportata, l'età media è >di 30 anni (media di 33,5 anni). In 9 studi l'unica causa d'infertilità prima della miomectomia è il fibroma, viceversa in 5 coesistevano altri motivi di ridotta capacità riproduttiva (fattore tubarico, maschile, endometriosi).

In tutti gli studi la miomectomia è stata effettuata per via laparotomica; in alcuni sono stati riferiti interventi ulteriori che favorissero la fertilità (tuboplastica, enucleazione cisti ovariche, lisi di aderenze) e l'impiego di misure che diminuissero il rischio di aderenze post-operatorie (posizionamento di membrane di Interceed, somministrazione di corticosteroidi, utilizzo di lattato o destrano). La somministrazione pre-operatoria di GnRH-analoghi viene riportata in nove studi. A questo proposito segnaliamo lo studio di

Kuhlmann (Kuhlmann et al.,1997) come esempio di studio, piuttosto laborioso, il cui obiettivo primo non fu tanto di valutare la miomectomia di per sé, quanto di confrontarla con il trattamento con gli analoghi del GnRH.

I dettagli sul numero ed il diametro dei miomi spesso mancano; la sede è per lo più intramurale o sottosierosa, talvolta anche sottomucosa.

I risultati sono riportati nella Tabella 10 e nella Figura 12. La durata del follow-up ha un range molto ampio (da 3 a 144 mesi), la sua media è maggiore di un anno in quasi tutti i casi.

Il *pregnancy rate* relativo alle infertili varia dal 29% (Nezhat) al 75% (Liu), mentre quello di tutte le pazienti dal 33% di Sirijusing al 67% di Ancien e Quereda.

Il numero totale di gravidanze ottenuto tra le pazienti infertili è di 290/557 (52% [CI al 95% 0.478-0.562]), tra tutte le pazienti sottoposte a miomectomia negli studi considerati è di 115/255 (45%).

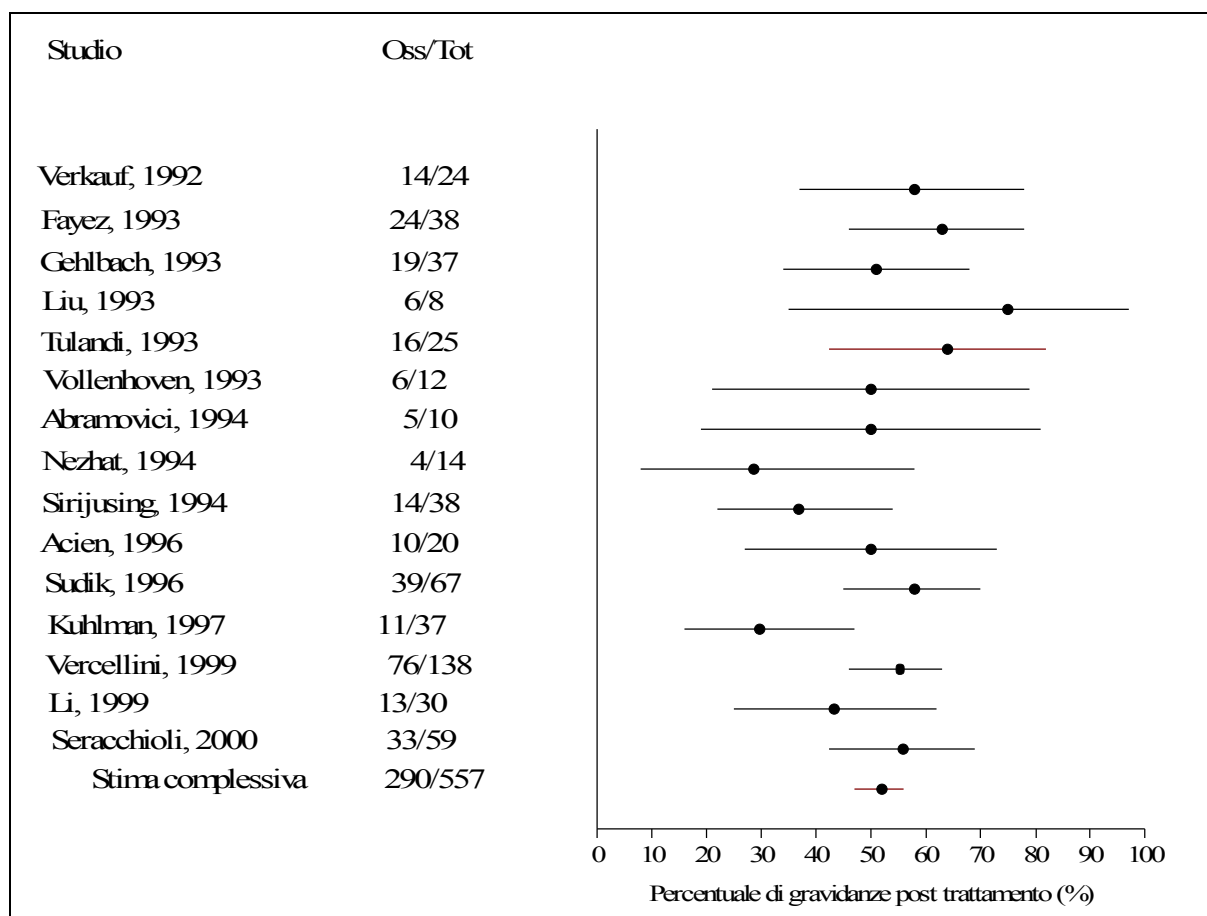
Per ottenere dei risultati più omogenei, eludendo soprattutto l'influenza di altri possibili fattori di infertilità oltre al mioma, può essere utile considerare solo gli studi prospettici.

Il *pregnancy rate* tra le infertili risulta essere in tali studi sempre maggiore del 50% (57% [CI al 95% 0.483-0.671]).

Tabella 11 Risultati negli studi prospettici.

Autore	Gravidanze tra le infertili	
	Num	%
Liu	6/8	75
Tulandi	16/25	64
Vollenhoven	6/12	50
Abramovici	5/10	50
Seracchioli	33/59	56
TOTALE	66/114	58

Figura 12 Percentuali di gravidanza dopo miomectomia laparotomica in pazienti infertili desiderose di prole.



I cerchi rappresentano le frequenze e le linee gli intervalli di confidenza al 95%.

7.4 Discussione

La dimostrazione dell'utilità della miomectomia laparotomica come trattamento dell'infertilità non è ancora disponibile. Sarebbe necessario uno studio randomizzato che confronti la miomectomia con l'atteggiamento osservazionale come controllo. Tuttavia, non solo non esistono studi randomizzati, ma neppure studi comparativi o di coorte. La qualità delle evidenze che emergono da serie di casi e studi retrospettivi è scarsa e alta è la probabilità di incorrere in bias e grossolani errori di interpretazione. L'eterogeneità del campione e la numerosità dei fattori influenzanti l'infertilità rappresentano un ulteriore ostacolo alla chiara definizione della soluzione. Ogni studio tende a sottolineare un aspetto del problema (l'età, la durata dell'infertilità, le caratteristiche dei miomi escissi, l'impiego di trattamenti medici adiuvanti o neoadiuvanti)

La necessità di condurre una review della letteratura nasce proprio dal desiderio di proporre una linea di condotta diagnostica e terapeutica basata sull'evidenza. L'analisi di queste quindici pubblicazioni suggerisce che l'efficacia della miomectomia in donne con infertilità altrimenti inspiegabile è buona, raggiungendo valori di pregnancy rate che si avvicinano al 60% entro un anno dopo la chirurgia.

Questi risultati sono decisamente migliori rispetto a quelli ottenuti in donne con altri fattori d'infertilità, in cui l'outcome riproduttivo è ridotto di circa il 20%. Inoltre questo risultato è maggiore di quello osservato in coppie con infertilità inspiegata seguite senza essere trattate.

Nell'analisi di queste pubblicazioni rientrano principalmente dati riguardanti il trattamento di nodi intramurali o sottosierosi, escludendo quindi le lesioni deformanti la cavità uterina e più direttamente imputate di peggiorare l'outcome riproduttivo.

Non è chiaro se il numero, il diametro, la sede delle lesioni trattate possa influenzare il *pregnancy rate* post-operatorio.

In conclusione pur non potendo dare una risposta basata sulle evidenze, possiamo suggerire di valutare adeguatamente una donna infertile che presenti oltre a miomi uterini anche altri fattori in grado di diminuire la capacità riproduttiva.

Tuttavia sarebbe utile un confronto randomizzato tra miomectomia e condotta osservazionale.

8. MIOMECTIONIA LAPAROSCOPICA

8.1 Cenni storici

La puntualizzazione delle indicazioni, il perfezionamento della tecnica endoscopica, l'impiego della videoendoscopia e la realizzazione di uno strumentario altamente perfezionato hanno prima riproposto e poi imposto all'attenzione del ginecologo la laparoscopia operatoria come tecnica di prima scelta nel trattamento di determinati aspetti di patologia ginecologica.

I vantaggi degli interventi in corso di laparoscopia possono essere così sintetizzati:

1. unificazione del tempo diagnostico con quello terapeutico;
2. riduzione delle complicanze post-operatorie;
3. disagi minimi per la paziente;
4. ospedalizzazione più breve;

5. costi ridotti.

Va ricordato, inoltre, che la chirurgia laparoscopica tratta gli organi pelvici nel loro ambiente protetto. L'umidità, l'assenza di contaminazioni ed il trattamento atraumatico dei tessuti, sono fattori che vengono rispettati con la chirurgia endoscopica. Adesiolisi ed incisioni sono effettuate con minor sanguinamento rispetto al trattamento laparotomico. Tali vantaggi ne fanno probabilmente l'approccio di prima scelta a condizione che l'operatore sia esperto nella chirurgia laparoscopica, ne conosca i limiti e sappia virare tempestivamente verso la chirurgia laparotomica qualora questa sia richiesta.

8.2 Lo strumentario

Il primo requisito per la laparoscopia è l'induzione di un adeguato pneumoperitoneo, che determina una distensione della parete addominale ed un allontanamento delle anse intestinali. I moderni apparecchi erogano gas (CO₂) in quantità costante (1 litro al minuto alla pressione di 50 mmHg) e contemporaneamente misurano la pressione intraddominale.

Il gas viene insufflato in cavità peritoneale mediante l'ago di Verres introdotto attraverso una breccia in zona periombelicale, in quantità variabile da individuo ad individuo (3-5 litri). Quando l'ago viene introdotto in cavità addominale in maniera corretta, la pressione di erogazione non supera i 30 mmHg; nei casi in cui la pressione superi tale valore, sarà necessario procedere al controllo del corretto posizionamento dell'ago.

Il sistema ottico è costituito da un telescopio, contenente un sistema di lenti e di fibre ottiche per la trasmissione della luce, che viene introdotto in cavità addominale attraverso una camicia metallica posizionata con l'ausilio di un tre quarti (trocar) a punta conica o piramidale, allargando la breccia precedentemente effettuata per l'introduzione dell'ago. Una fonte di luce da 150-250 W trasmette la luce al telescopio attraverso il cavo di fibre ottiche o di cristalli liquidi. La natura fredda de tale luce evita danni agli organi pelvici e non infastidisce l'operatore.

Prima dell'esplorazione la paziente verrà posta in posizione di Trendelenburg moderata, allo scopo di favorire lo spostamento della massa intestinale cranialmente. Sarà inoltre introdotta in cavità uterina una canula che consenta la mobilizzazione del viscere e che servirà anche per l'esecuzione della cromosalpingoscopia.

Indispensabile è l'istituzione di altre due vie sovrapubiche, in zone avascolari identificate per transilluminazione nel cosiddetto "triangolo di sicurezza", per l'introduzione dei vari strumenti operatori.

Lo strumentario operatorio di base si giova di una serie di pinze, forbici ed altri strumenti con caratteristiche ben precise; essi hanno generalmente un diametro di 5 mm e sono introdotti attraverso la seconda e la terza via d'accesso laparoscopico. Alcuni di essi hanno un diametro variabile sino ai 15 mm.

Gli strumenti di prensione devono avere un'estremità molto fine in modo da consentire prensioni selettive, morsi atraumatici, ma non lisci o dentati per organi non fragili (ovaio, omento), devono essere utilizzabili per la dissezione; devono avere un sistema di bloccaggio in posizione statica, grazie ad una cremagliera facilmente apribile ed infine avere la possibilità di collegamento elettrico.

Per la miomectomia sono disponibili particolari set operatori. Il set di Semm si compone di tre strumenti: un cilindro tranciante, una pinza a grossi denti ed un tirebouchon.

Indispensabili per la laparoscopia operatoria sono inoltre i seguenti strumenti:

1. apparecchiature per aspirazione e lavaggio, per consentire l'evacuazione di raccolte ematiche o purulente, ma soprattutto un lavaggio continuo della pelvi per operare nelle migliori condizioni possibili;
2. elettrocoagulatore mono e/o bipolare. Il bipolare consente un lavoro con minori rischi di danni a strutture suscettibili (ureteri, intestino, vescica). La coagulazione tissutale viene così ottenuta per effetto termico.
3. Strumenti laser con accessori per uso endoscopico. Gli strumenti laser, soprattutto CO2 laser e YAG-laser, sono stati utilizzati nella chirurgia endoscopica sia per la coagulazione sia per la sezione sia per la vaporizzazione dei tessuti. L'esperienza sulla utilizzazione dei laser in laparoscopia non è tuttora molto sviluppata per l'alto costo delle attrezzature e per la necessità di diversi tipi di laser per coprire tutte le necessità terapeutiche, comportando, tra l'altro un notevole incombro in sala operatoria.

8.3 Problematiche anestesilogiche

Le problematiche anestesilogiche in corso di laparoscopia sono legate essenzialmente a due ordini di fattori: il pneumoperitoneo e la posizione di Trendelenburg, soprattutto quando l'intervento si prolunga.

Per tale motivo è necessaria da parte dell'anestesista una profonda conoscenza delle modificazioni fisiopatologiche cardio-respiratorie che si vengono a determinare:

1. Ipercapnia dovuta alla diffusibilità del gas CO₂ utilizzato; venendo riassorbito a livello peritoneale determina variazioni di pH e di PCO₂ durante l'intervento;
2. Riduzione del rapporto ventilazione/perfusione dovuta ad una ridotta mobilità del diaframma nella paziente curarizzata, secondaria all'aumentata pressione intraddominale ed alla posizione di Trendelenburg;
3. Riduzione dell'indice cardiaco e contemporaneo aumento compensatorio delle resistenze sistemiche arteriolari dovuto ad una diminuzione del ritorno venoso per la compressione intraddominale dei grossi vasi;
4. Aumentata facilità di reflusso gastro-esofageo.

Le controindicazioni anestesilogiche assolute a tale tipo di intervento sono rappresentate dalla grave insufficienza cardiaca, respiratoria e dalla ipertensione intracranica, mentre si deve presentare particolare prudenza nei casi di pregresso pneumotorace spontaneo e di enfisema polmonare.

8.4 Selezione delle pazienti

Vengono in genere proposti come limite all'indicazione laparoscopica i miomi di diametro maggiore di 5 cm e di un numero superiore a 4, per le difficoltà che si possono verificare durante l'estrazione e la sutura della breccia uterina. L'intervento per via laparoscopica inevitabilmente comporta l'allungarsi dei tempi operatori, non è opportuno programmare miomectomie multiple e di difficile esecuzione (nodi intramurali) per il rischio di complicanze anestesilogiche ed emorragiche.

Nelle donne desiderose di prole è opportuno proporre la miomectomia laparoscopica, quando ve ne siano le indicazioni, per il minor rischio di formazione di aderenze pelviche rispetto alla miomectomia addominale. La breccia uterina si cicatrizzerà nel giro di circa sei mesi, consentendo la ricerca di prole e il normale svolgersi sia della gravidanza sia del parto. Il rischio di rottura d'utero durante il travaglio e l'espletamento del parto non impone l'esclusione delle donne desiderose di prole dal trattamento laparoscopico di miomi uterini.

Numerosi autori suggeriscono il trattamento pre-operatorio con GnRH-agonisti, con la duplice finalità di ridurre le dimensioni ed il sanguinamento in corso di intervento.

8.5 Tecnica operatoria

La tecnica più semplice consiste nella coagulazione e nella sezione del peduncolo per i miomi sottosierosi a piccola base di impianto, mentre per quelli sessili sottosierosi o intramurali viene prima incisa la parete uterina ed il mioma viene enucleato secondo il piano di clivaggio senza arrivare ad aprire la cavità uterina.

Per l'incisione viene adoperato un coagulatore di Semm o una semplice forbice. Per i miomi più voluminosi vi è da alcuni autori applicato un cappio.

Il mioma enucleato viene estratto o attraverso la breccia ombelicale, mediante la sostituzione momentanea dell'ottica, o viene sezionato mediante microforbice e viene estratto attraverso la stessa breccia, o mediante l'allargamento di una breccia sovrapubica viene inserito un morcellatore che riduce il nodo in frammenti.

La breccia uterina viene poi suturata con Vycril 3-0 per evitare indebolimenti della parete o prevenire il rischio di aderenze.

Dopo lavaggi ripetuti ed accurata emostasi si può passare al controllo della pervietà tubarica con la salpingocromoscopia, ovvero l'iniezione di mezzo di contrasto colorato (blu di metilene) attraverso l'ortostatica inizialmente posizionata nell'utero, e verifica del passaggio del colorante in cavità addominale.

L'intervento si conclude con la sutura delle vie ombelicale e sovrapubiche.

8.6 Controindicazioni e complicanze

A parte le controindicazioni anestesilogiche, le uniche reali controindicazioni all'intervento in laparoscopia, sono le occlusioni intestinali, l'ileo, un imponente emoperitoneo.

Si discute se le flogosi pelviche debbano essere considerate controindicazioni all'esecuzione della laparoscopia; secondo la maggioranza degli autori sono invece una indicazione tranne in caso di peritonite.

L'obesità impone solo l'uso di un ago più lungo per indurre il pneumoperitoneo ed un'erogazione di gas in quantità maggiore di quella normalmente richiesta.

Per quanto riguarda le complicazioni, la laparoscopia, come tutte le procedure chirurgiche, ne può presentare diverse, alcune delle quali gravi, che possono mettere in pericolo la vita della paziente.

Le numerose statistiche presentate in letteratura mostrano comunque una bassa morbilità ed una mortalità pressoché nulla per le indagini laparoscopiche eseguite per problemi diagnostici: la maggior frequenza delle complicanze si ha nei casi di errori nelle indicazioni o di inadeguata selezione delle pazienti.

Le complicazioni più frequenti sono:

Lesioni vasali: avvengono per lo più durante l'introduzione dell'ago e/o del trequarti. Di solito si tratta di piccoli vasi, che lesi, comportano la formazione di ematomi della parete addominale. Grave invece è il caso di lesione di grossi vasi (iliaci, aorta, vena cava). Pertanto perché ciò non avvenga, si deve effettuare un adeguato pneumoperitoneo, esercitare una valida coartazione sulla parete addominale al momento dell'inserimento degli strumenti, che vanno spinti obliquamente in avanti ed in basso, verso il centro della pelvi.

Lesioni intestinali: se determinate dall'ago, e quindi minime, non necessitano di riparazione. Al contrario, se causate da traquarti, si dovrà ricorrere alla laparotomia. Ciò può accadere in caso di aderenze di anse intestinali al peritoneo parietale: anche in questo caso un adeguato pneumoperitoneo ed una tecnica d'esecuzione corretta riducono il rischio.

Embolia gassosa: assai temibile. Si verifica in caso di lesione vascolare. Utile il test della "siringa salina" prima dell'erogazione del gas: una volta posizionato l'ago da pneumoperitoneo, vi si iniettano con una siringa 10-20 ml di soluzione fisiologica, che poi verrà riaspirata. Se l'ago è ben posizionato in cavità addominale, allora l'aspirazione non avviene; se invece si recupera buona parte della soluzione si deve sospettare di essere in uno spazio saccato o nello spessore della parete addominale.

Enfisema parietale: consiste nell'insufflazione di gas nello spessore della parete addominale. Provoca fastidi più che veri e propri pericoli.

Pneumotorace: evento eccezionale. Si verifica in casi di inoculazione di gas in cavità toracica.

Infezioni: grazie ai progressi dell'asepsi, la comparsa di infezioni post-laparoscopiche non è un evento frequente (0,7-3,3 /1000) e quasi mai di seria entità. Si tratta generalmente di modeste infezioni nella zona di incisione.

9. OUTCOME RIPRODUTTIVO DELLA MIOMECTOMIA LAPAROSCOPICA

9.1 Razionale dello studio

Le indicazioni per la miomectomia laparoscopica nelle donne in età riproduttiva sono simili a quelle per la miomectomia laparotomica ed includono menorragia, dolore pelvico, infertilità primaria o secondaria. I vantaggi in termini di costi e di compliance all'intervento sono indubbi, ma non sempre è possibile ricorrere alla laparoscopia. Le limitazioni di questa metodica sono dettate dal tipo e dal numero di miomi da enucleare, dai lunghi tempi operatori, dalla difficoltà di suturare la parete uterina.

In numerosi studi si è valutato l'impiego di questa procedura nelle donne desiderose di prole. Se inizialmente la tendenza del chirurgo era di preferire la più classica via laparotomica per il timore di gravi complicanze durante la gravidanza, attualmente la laparoscopia diagnostica ed operativa è considerata la tecnica d'elezione per risolvere situazioni di infertilità.

Il principale rischio evidenziato è la rottura d'utero, che è stimata verificarsi in circa l'1% delle gravidanze dopo tale intervento (Dubuisson, 2000). L'incidenza della stessa complicanza dopo miomectomia laparotomica o taglio cesareo pare essere minore; tuttavia la maggiore attenzione rivolta a tale complicanza dopo LPS potrebbe essere alla base di un bias. Le problematiche tecniche sono la probabile causa di queste rotture:

l'inadeguata o assente sutura dopo l'enucleazione di un nodo sottosieroso e l'eccessivo impiego dell'elettrocauterizzazione ne sono esempi. Poiché la sutura è un momento cruciale dell'intervento laparoscopico dato le elevate difficoltà tecniche, è stata proposta una mini-laparotomia per completare la chiusura della breccia uterina (Nezhat, 1994). Un'altra possibile via è quella di ricorrere alla laparoconversione quando non sia possibile concludere l'intervento con la sola endoscopia. Nella serie riportata da Darai nel 1997, su 143 laparoscopie 41 esitarono in laparoconversioni per il diametro (>7cm) o il numero (>5) dei nodi, per emorragia intraoperatoria o per adenomiosi.

I casi di rottura d'utero riportati in letteratura sottolineano che tale complicanza presenta il massimo rischio nel periodo a cavallo tra il secondo ed il terzo trimestre di gestazione se la miomectomia è avvenuta per via laparoscopica (Harris, 1992; Dubuisson et al., 1995; Friedman et al., 1996; Arcangeli e Pasquarrete, 1997; Pelosi III e Pelosi, 1997), ovvero durante il parto, se la donna è stata sottoposta in precedenza a miomectomia laparotomica.

Seinera considerò incoraggianti i suoi risultati sull'esito delle gravidanze successive a miomectomia laparoscopica. Monitorò 65 gravidanze incorse in 54 pazienti precedentemente miomectomizzate: nessuna rottura d'utero fu registrata e la tecnica fu considerata sicura per il mantenimento delle capacità riproduttive. Purtroppo non valutò la probabilità di concepire dopo tale intervento, non esplicitando il desiderio di prole e la situazione riproduttiva delle donne coinvolte nello studio (Seinera, 2000).

Dall'analisi della letteratura nel periodo tra il 1° Gennaio 1990 ed il 31 Dicembre 2002, si nota il crescente interesse su indicazioni, tecnica chirurgica ed esiti della miomectomia laparoscopica.

9.2 Metodologia

La nostra attenzione è stata volta a quegli studi in cui fosse analizzato l'*outcome* riproduttivo dopo miomectomia laparoscopica in donne precedentemente infertili. Dalla ricerca sono emerse diverse centinaia di articoli, tra cui però erano presenti numerose review e studi descrittivi. L'ulteriore opera di filtratura ha evidenziato 21 articoli potenzialmente eleggibili. Di seguito sono riportate in tabelle le pubblicazioni escluse con le relative motivazioni:

Tabella 12 Studi esclusi per *outcome* riproduttivo dopo miomectomia laparoscopica.

Autore, anno pubbl.	Motivo di esclusione
Kuhlmann, 1997 Seinera, 2000	Solo due laparoscopie Non specificato il numero di pazienti desiderose di prole
Nezhat, 1994	Considerato nel gruppo laparotomico (LPS+ Mini LPT)
Nezhat, 1999 Dubuisson, 2000 Sudik, 1995	Non espresso <i>pregnancy rate</i> . Non specificato il numero di infertili. Incluso nel gruppo laparotomico (scarsi dati su LPS)
Seracchioli, 1997 Dubuisson, 1991	Ricerca prole esclusivamente con FIVET Scarsi dati su pazienti infertili; follow-up <12 mesi
Bulletti, 1999	Non indicazioni su caratteristiche miomi e pazienti. Confuso.
Fauconnier, 2000	Dati sovrapponibili a Dubuisson (2000). Focalizzato su rischio di aderenze.

9.3 Risultati

Nelle tabelle di seguito sono riportati i risultati evidenziati negli 11 studi ritenuti eleggibili per la valutazione dell'efficacia della miomectomia laparoscopica in pazienti precedentemente infertili e desiderose di prole.

Tabella 13 Principali studi analizzanti l'outcome riproduttivo della miomectomia laparoscopica.

Autore	Anno Pubbl.	Tipo di studio	Num pz infertili	Età (range)	Mesi di Follow-up (range)	Altri fattori infertilità	Diametro (cm)	Mioma Tipo	Numero	PR Globale (%)	Esito gravidanza	PR Solo mioma (%)	PR Altri fatt inf (%)
Dubuisson	1996	Prosp	21	37,4±3,3	≥12	12 Sì	6,2	SS,IM,SM	2	7 (33,3)	3 PE 4 TC	4 (44,4)	3 (25)
Hasson	1992	Retrosp	17	(25-51)	10,9 (2-36)	No	(3-16)	SS,IM	(1-9)	12 (71)	6 PE 2TC 2 Ab 2 in corso		
Miller	1996	Prosp	40	-	-	No	(4-10)	SS,IM	<5	30 (75)	26 PE+TC		
Darai	1997	Retrosp	44	32,5	NR	15 Sì	5,4 (max)	SS,IM	1,5 (1-4)	17 (38,6)	8 PE 3 TC 6 Ab	14 (48,2)	3 (20)
Seinera	1997	Retrosp/ osservaz	30	-	-		4,2 (3-8)	SS,IM	1,1 (1-4)	5 (16,7)	5 TC		
Ribeiro	1999	Retrosp	26	36,4 (28-39)	NR	3 Sì	6 (4-13)	SS,IM		17 (65,4)	6 PE 8 TC		
Campo	1999	Prosp	24	33,9±4,3 (25-42)†	13 (6-32)	NR	4,8±1,7 (3-10)	SS,IM	2,9±2,1 (1-8)	13 (54,1)	6 PE 5 TC 2 Ab		
Autore	Anno Pubbl.	Tipo di studio	Num pz infertili	Età (range)	Mesi di Follow-up (range)	Altri fattori infertilità	Diametro (cm)	Mioma Tipo	Numero	PR Globale (%)	Esito gravidanza	PR Solo mioma (%)	PR Altri fatt inf (%)

Dubuisson	2000	Retrosp	81	35±4	30,5±17,6 (4-73)	57 Sì	4,5 1,9	SS,IM	2,0 1,4	43 (53,1)	NR	17 (70,8)	26 (45,6)
Seracchioli	2000	Prosp	56	34,4 (21-42)	30,6±16,9	No	NR	SS,IM	2,94 1,5	30 (53,6)	7 PE 13 TC 7 Ab 3 in corso	30 (53,6)	-
Rossetti	2001	Prosp/ osservaz	29	36 (32-42)	42 (10-96)	9 Sì	5,42±3, 68	SS,IM	2,3	19 (65,5)	4 PE 11 TC 4 Ab	16 (80)	3 (33,3)
Dessolle	2001	Retrosp	88	36,1±2,1 (25-43)	27,3±7	44 Sì	6,2±1,8 (3-11)	SS,IM	1,7±0,6 (1-4)	42 (47,7)	24 PE 10 TC 10 Ab	32 (72,7)	10 (22,7)
TOTALE			456	35,5	25,72					235 (51,5)			

† Dati relativi a 60 donne coinvolte nello studio, non tutte infertili.

Anche per la miomectomia laparoscopica, come per quella laparotomica, gli studi risultano ampiamente eterogenei per conduzione e finalità. Gli studi randomizzati (Seracchioli, 2000; Campo, 1999) si pongono come obiettivo rispettivamente il confronto tra miomectomia laparotomica e laparoscopica, e l'impiego o meno degli analoghi del GnRH prima della seduta operatoria. Non esiste uno studio comparativo tra *outcome* riproduttivo in donne infertili sottoposte a miomectomia laparoscopica e semplicemente osservate.

In quest senso si è mosso Bulletti (Bulletti et al., 1999), confrontando tre gruppi di pazienti infertili sottoposte a LPS esplorativa: I) donne con miomi non trattate chirurgicamente, II) donne miomectomizzate e III) donne senza miomi.

La scelta delle miomectomizzate non è avvenuta in modo randomizzato, ma seguendo dei criteri definiti dal chirurgo. Il *pregnancy rate* riportato per i tre gruppi è rispettivamente: I) 11%, II) 42% e III) 25%. Questi risultati comproverebbero la buona efficacia della chirurgia. Tuttavia lo studio risulta a tratti nebuloso.

Nella prima serie analizzata da Dubuisson tra il 1990 ed il 1993, i risultati furono confortanti, dimostrando che la tecnica laparoscopica eguaglia quella laparotomica anche per miomi 5 cm di diametro. Fu raggiunto un *pregnancy rate* di 44,4% nelle donne il cui unico fattore di infertilità era il mioma. Delle sette gravidanze ottenute, quattro esitarono con un taglio cesareo.

Nella successiva e più ampia serie presentata dal gruppo di Dubuisson nel 2000, è riportata l'intera casistica delle miomectomie laparoscopiche effettuate tra il 1986 ed il 1996 presso il loro centro di Parigi. L'attenzione fu focalizzata sulle 81 donne desiderose di prole dopo l'intervento; seguite per un periodo di 30-17,6 mesi (range 4-73), le pazienti furono divise in due gruppi in base alla presenza o meno di altri fattori di infertilità oltre al mioma. Questa fu considerata la variabile che influenza significativamente l'esito della ricerca di prole. Al contrario né l'età (35-44 anni) né la durata dell'infertilità (44-33 mesi) furono considerate fattori modificanti l'*outcome* riproduttivo. La probabilità di concepimento risultò essere massima tra i 3 ed i 12 mesi dopo l'intervento. Secondo tale studio la laparoscopia propone quindi un'alternativa valida ed efficace alla laparotomia per miomi non troppo numerosi e di dimensioni contenute (<8 cm). Tuttavia solo uno studio comparativo potrebbe dare una risposta fondata su evidenze quantificabili.

Uno studio di questo tipo fu condotto dal gruppo di Seracchioli (Seracchioli et al, 2000); 131 pazienti in età riproduttiva (21-42 anni) con una storia d'infertilità altrimenti inspiegata (24-120 mesi) furono destinate a miomectomia laparoscopica o laparotomica

in modo randomizzato. I due gruppi si presentarono omogenei per età, durata dell'infertilità, caratteristiche dei miomi. I risultati sulla fertilità e sulla gravidanza dopo l'intervento non evidenziarono differenze significative, permettendo così di considerare il trattamento endoscopico equiparabile a quello laparotomico anche per miomi di volume ≥ 5 cm.

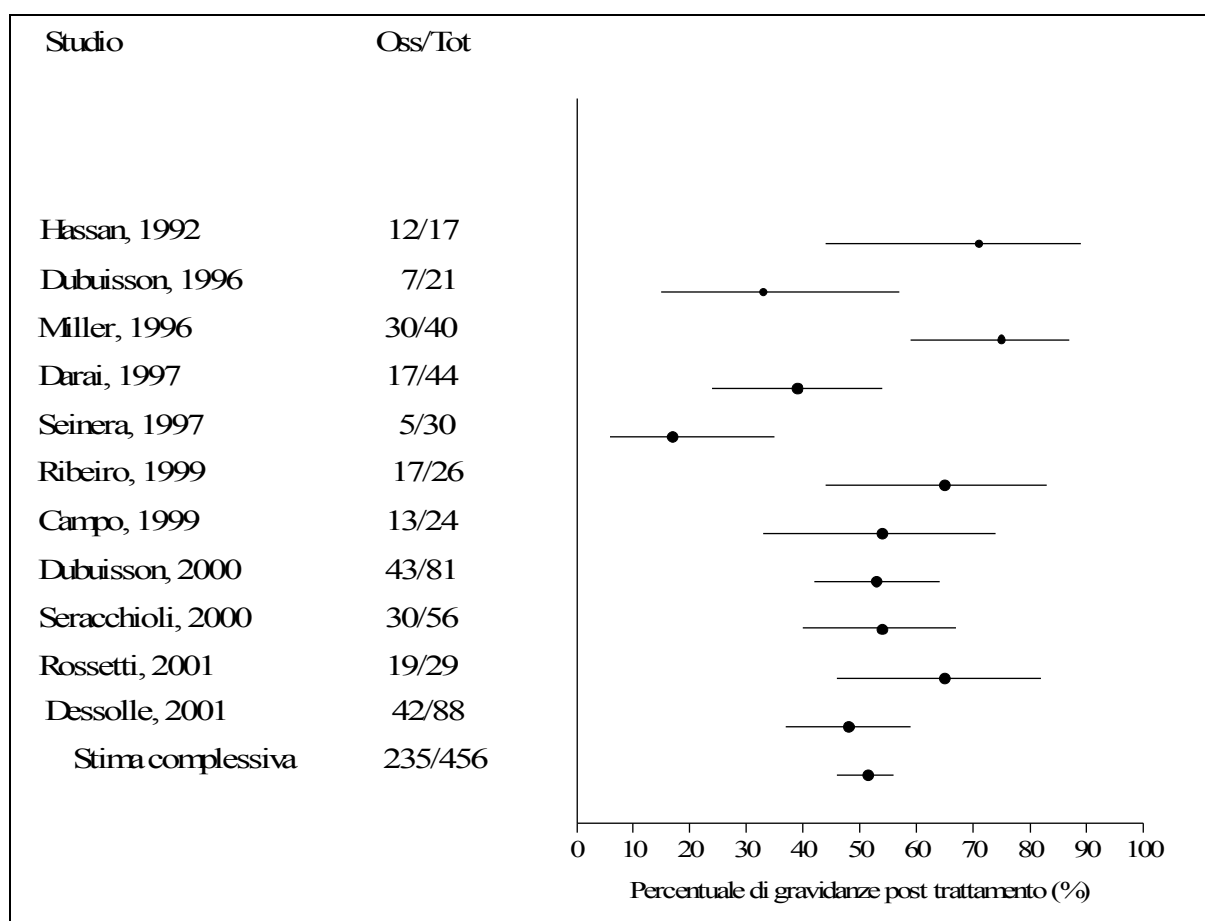
Darai nella sua serie del 1997 rilevò l'importanza della presenza di ulteriori fattori d'infertilità oltre al mioma, riducendo il *pregnancy rate* da 48,2% al 20%. Nella stessa serie confrontò la fertilità e l'esito della gravidanza in donne sottoposte alla sola laparoscopia e coloro che subirono una laparoconversione. Ottenne valori di *delivery rate* significativamente diversi, ed una tendenza a maggiori difficoltà riproduttive nelle donne sottoposte a laparoconversione (PR 43,2% versus 23,1%). Tuttavia lo stesso autore giustifica queste differenze con il numero ed il diametro minore dei fibromi enucleati per via celioscopica.

Dallo studio retrospettivo di Dessolle (Dessolle, 2001) si evincono i fattori che possono determinare la riduzione delle capacità riproduttive. Individuarono nelle caratteristiche delle pazienti (età, durata dell'infertilità, tipo d'infertilità-uni/multifattoriale-) i determinanti dell'*outcome* riproduttivo dopo la miomectomia. Nessuna donna che avesse superato i 40 anni ed i 3/4 delle pazienti >35 anni riuscirono a concepire.

Nel complesso questi 11 studi presentano un *pregnancy rate* di 51,5% [CI al 95% 0.468-0.562]. Per una visualizzazione di tali risultati si faccia riferimento alla figura 13.

Risultano quindi dati sovrapponibili a quelli ottenuti dagli studi sull'*outcome* riproduttivo dopo miomectomia laparoscopica.

Figura 13 Percentuali di gravidanza dopo miomectomia laparoscopica in pazienti infertili desiderose di prole.



I cerchi rappresentano le frequenze e le linee gli intervalli di confidenza al 95%.

9.4 Discussione

Come già evidenziato in precedenza rischi connessi alla tecnica endoscopica, ed in particolare la rottura d'utero, devono essere valutati attentamente prima di optare per questa procedura. Nella scelta della tecnica operatoria devono essere sempre molto chiari i limiti di questa tecnica. Sebbene alcuni chirurghi si siano dimostrati abili nel trattamento endoscopico anche di nodi di mioma di notevoli dimensioni (>8 cm) e di ampia numerosità, deve essere ricordato l'allungamento della seduta operatoria e la difficoltà di cicatrizzazione della parete uterina.

Riteniamo valide le indicazioni per cui debba essere condotto un attento counseling alla donna infertile che sia portatrice di miomi, in modo da non promuovere inutili sedute operatorie laparoscopiche solo perché relativamente poco invasive.

Nel caso in cui si decidesse di intervenire si propone un limite di 7 cm di diametro ed un numero di massimo 5 nodi da enucleare per scegliere la miomectomia laparoscopica. Un

importante fattore prognostico dell'*outcome riproduttivo* è inoltre la coesistenza di altri fattori d'infertilità.

10. MIOMECTOMIA ISTEROSCOPICA

10.1 Cenni storici

Diverse tecniche sono state impiegate per rimuovere i fibromi sottomucosi con l'aiuto delle procedure isteroscopiche endochirurgiche.

Nel 1976 Neuwirth ed Amin descrissero i primi cinque casi di escissione di miomi sottomucosi con l'endochirurgia isteroscopica. Usarono un isteroscopio standard con destrano 70 al 32% per la distensione della cavità uterina. Dopo l'escissione, i fibromi furono rimossi dalla cavità uterina con pinze ad anelli e, in un caso, dopo averli ridotti in frammenti. Per un'altra paziente fu necessario intervenire con l'isterectomia addominale. La resezione del peduncolo può anche essere eseguita con l'elettroscopio ad alta frequenza o il laser Nd:YAG, che lascia il fibroma ancora da rimuovere.

Una tecnica più elegante fu introdotta da Neuwirth nel 1978; usò un elettroscopio urologico ad alta frequenza a singolo canale di 8 mm per "radere" il fibroma dalla parete uterina.

Nel 1987 Hallez et al. descrissero l'impiego di un resettoscopio a flusso continuo per una migliore visualizzazione, non usarono Hyskon, ma una soluzione di glicina all'1,5% per la distensione della cavità uterina. La tecnica con il resettoscopio a flusso continuo e la distensione della cavità con liquido a bassa viscosità è stata ora largamente accettata come metodo di scelta per la resezione transcervicale dei fibromi sottomucosi.

10.2 Scelta del resettoscopio

Come in tutte le forme di chirurgia i principi fondamentali che regolano l'intervento sono generalmente accettati, ma la maggior parte dei chirurghi apporta variazioni, secondo preferenze soggettive.

Sono disponibili diversi tipi e grandezze di resettoscopio per la miomectomia.

Generalmente si utilizza un isteroscopio standard fornito di una guaina resettoscopica di 9 mm di diametro a flusso continuo, di un'ansa a U a 90° per la resezione dei miomi ed a 45° per le loro aree fundiche o basali, di un meccanismo passivo manuale e di un'ottica di 4 mm a 0°, 12°, 30° da usarsi secondo le preferenze dei chirurghi.

Questa combinazione consente all'operatore di ottenere l'esatta profondità di resezione, un controllo ottimale della dinamica dei liquidi ed una sicurezza ulteriore in quanto a riposo l'ansa resectoscopica sta all'interno della camicia esterna con una riduzione del rischio di trauma accidentale nella cavità uterina.

Qualunque sia la scelta del resectoscopio, non v'è dubbio che operare mediante un monitor a colori ad alta risoluzione con una microvideocamera montata direttamente sull'oculare stia diventando il *modus operandi* standard, visti i considerevoli vantaggi per la comodità dell'operatore.

10.3 Sistema d'irrigazione

La chirurgia isteroscopica può essere realizzata solo ottenendo un'adeguata visualizzazione all'interno dell'utero, ciò presuppone che la mucosa endometriale sia distesa. La cavità uterina può essere distesa con un fluido ad alta o a bassa viscosità, come per la chirurgia convenzionale.

Il fluido ad alta viscosità usato per la distensione è destrano 70 al 32% in destrosio al 10% in acqua (Hyskon), come originariamente descritto da Neuwirth (1978) e successivamente da altri autori per la resezione intrauterina. Questo fluido ha il vantaggio, importante quando si usi un resectoscopio a singolo flusso, di non mischiarsi con il sangue, ma anche lo svantaggio di far eventualmente malfunzionare l'elemento lavorante e gli elettrodi in seguito alla "caramellizzazione" del destrano. La quantità di Hyskon infuso nella cavità uterina dovrebbe essere limitata a 500 ml; McLucas (1991) ha riportato edema polmonare, coagulopatia ed anafilassi come complicanze della distensione con Hyskon durante endochirurgia isteroscopica.

Attualmente sia in Europa sia negli Stati Uniti sono impiegati liquidi a bassa viscosità perché più facili da usare e da controllare nella loro dinamica. I fluidi usati sono il sorbitolo al 4%, la soluzione di mannitolo/sorbitolo o la glicina all'1,5%. Quest'ultima è leggermente ipotonica con osmolarità di 200 mmol/l, una volta assorbita viene metabolizzata a serina e ad acido glicolico, che in casi di considerevole assorbimento può provocare un quadro clinico riferibile ad encefalopatia (Hoekst et al., 1983). Tuttavia i sintomi di maggior riscontro in caso di avvenuto assorbimento sono nausea, vertigini, ammoniemia, sovraccarico cardiovascolare di liquidi (Madsen, 1965).

Per quanto riguarda il sistema d'irrigazione, si usa un'unità irrigazione/aspirazione che offre un buon controllo della distensione uterina impedendone un eccessivo aumento e rendendo il monitoraggio dell'assorbimento di liquidi relativamente semplice.

La messa a punto della pompa varia di qualche grado da paziente a paziente, ma le cifre tipiche sono una pressione di distensione di 100-125 mmHg, una pressione di aspirazione di -50 mmHg ed una velocità di flusso superiore a trecento ml/min. Il sistema è regolato in modo tale da avere la minima pressione di distensione che dia una visione adeguata del fondo uterino e delle aree cornuali (per ridurre l'assorbimento di liquidi) e la minima pressione di aspirazione sufficiente per liberare la cavità uterina dai frammenti e necessaria per riassorbire la soluzione urologica diffusa nell'utero.

Quando si debbano affrontare i problemi di un'insufficiente distensione o di una visione precaria, è importante sapere che la prima è controllata dalla pressione d'irrigazione e la seconda dalla pressione di aspirazione.

Il meccanismo di perfusione/aspirazione può essere regolato da due apparecchiature: l'isteromat (costoso) e la pompa di Quinones (prodotta da Storz).

Tutti questi metodi d'irrigazione implicano un flusso variabile a pressione continua dei liquidi di distensione.

10.4 Valutazione pre-chirurgica e classificazione.

Prima di decidere riguardo al trattamento endochirurgico di uno o più miomi sottomucosi, una valutazione prechirurgica deve essere effettuata. Tale valutazione comprende la determinazione delle dimensioni, del numero, della localizzazione dei miomi e della loro quota di estensione intramurale. L'isteroscopia diagnostica permette di accertare le possibilità di successo del trattamento endochirurgico e determina l'estensione intramurale osservando l'angolo tra l'inserzione del fibroma nella parete uterina e il miometrio; è da tenere presente che tale angolo è attenuato dal passaggio dell'endometrio che ricopre il fibroma e la cavità uterina.

Lo studio prechirurgico della cavità uterina e dei miomi che la deformano è effettuato oggi tramite l'isterosonografia, esame poco invasivo e costoso, che permette la determinazione sia dell'angolo tra fibroma e miometrio, sia la distanza minima del fibroma dal perimetrio. Questi due dati sono fondamentali per la decisione chirurgica. Per poter confrontare i risultati del trattamento, il centro d'isteroscopia in Harlem, il Netherlands, ha introdotto una classificazione poi adottata anche dalla Società Europea di

Isteroscopia che distingue i miomi sottomucosi in tre tipi in base alla loro estensione intramurale:

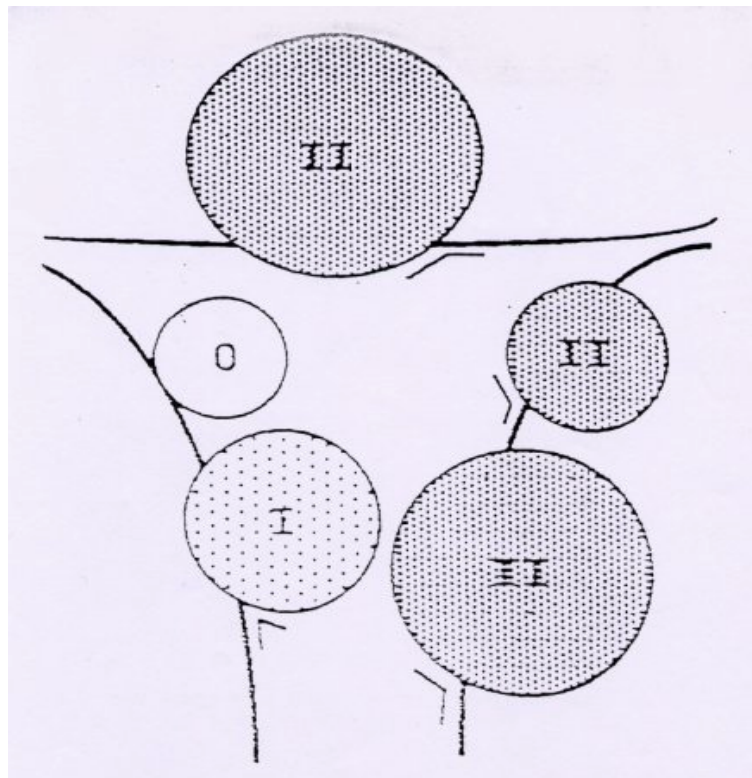
Tabella 14 K.Wamsteker, 1990 Hysteroscopy Training Centre NL, Spaarne Hospital, Harlem, The Netherlands

Tipo	Estensione intramurale
0	Nulla
1	<50%
2	>50%

Il tipo 0 è peduncolato, mentre i tipi 1 e 2 sono sessili.

Nei casi di una profonda principale estensione intramurale deve essere fatta un'ecografia per mappare i fibromi e per essere in grado di stabilire le possibilità di trattamento endochirurgico e la tecnica da usare.

Figura 14 Diagramma della cavità uterina con i tre tipi di mioma secondo la classificazione della Società Europea di Isteroscopia



10.5 Modalità chirurgiche

Le tecniche per la resezione isteroscopica dei miomi sottomucosi peduncolati e per quelli sessili presentano delle differenze.

Miomi peduncolati. I piccoli miomi peduncolati possono essere asportati tagliando il peduncolo con l'isteroscopio operativo e le forbici, l'elettrodo ad alta frequenza o il laser Nd:YAG.

Il peduncolo dei grossi fibromi non dovrebbe essere tagliato prima di aver diminuito in dimensioni il fibroma in quanto, dopo la resezione del peduncolo, è molto difficile ridurre in frammenti il fibroma.

La tecnica migliore prevede, in anestesia locale o generale, l'endoresezione transcervicale con un resettoscopio di 7-8 mm di diametro per i piccoli fibromi sottomucosi e di 9 mm per quelli più voluminosi.

Dopo la dilatazione dell'orifizio uterino interno, viene inserito il resettoscopio nella cavità uterina, che viene lavata sino ad ottenere una chiara visione. Prima di iniziare la resezione i grandi vasi superficiali e quelli del peduncolo possono essere coagulati con l'ansa metallica e la corrente coagulante. La resezione viene effettuata ponendo l'ansa dietro al fibroma, attivando quindi la corrente di taglio e facendo indietro l'ansa stessa finché il frammento resecato non sia completamente staccato dal fibroma.

Visualizzando la zona di contatto tra fibroma e parete uterina si evita una resezione alla cieca ed il danneggiamento dell'orifizio uterino interno.

La base del peduncolo dovrebbe essere resezionata con molta cautela al fine di non danneggiare l'endometrio circostante. In caso di sanguinamento la base del peduncolo può essere coagulata. La rimozione dei frammenti di fibroma resecati può essere eseguita in diversi modi: con l'ansa metallica ad alta frequenza, attraverso la guaina più esterna, indietro l'intero resettoscopio, con una pinza ad anelli o da polipo, con una curette, attraverso la guaina più interna per mezzo dell'inversione del flusso del fluido di distensione dopo aver rimosso l'elemento lavorante ed avere connesso il flusso in entrata al rubinetto della guaina più esterna.

Miomi sottomucosi sessili. La resezione dei miomi sessili vede un'ulteriore distinzione. I fibromi sottomucosi con estensione intramurale <50% richiedono l'uso del resettoscopio e, nella pratica di alcuni chirurghi, la laparoscopia simultanea. La resezione della parte intracavitaria del mioma è identica alla tecnica descritta per i miomi peduncolati. Per resecare la porzione intramurale deve essere identificato il piano di clivaggio fra il fibroma e la sua capsula: il tessuto fibroso è biancastro e nodulare, mentre il tessuto della capsula è grigio e liscio. Il tessuto fibroso deve essere separato dalla capsula per essere sicuri della completa rimozione del fibroma.

Il tessuto fibroide intramucoso lasciato in sede può venire riassorbito a causa della necrosi o può essere espulso dalla cavità uterina dalle contrazioni miometriali, nel qual caso deve essere resecato in un secondo tempo.

I fibromi con estensione intramurale >50% più difficili da trattare con la resezione isteroscopica, possono richiedere la ripetizione dell'intervento per la completa rimozione del mioma.

Studi sperimentali condotti da Donnez e collaboratori (1990) indicano che in questi casi il trattamento laser Nd:YAG o la sua combinazione con l'endoresezione sembrano ottenere migliori risultati.

I frammenti resecati devono sempre essere inviati per l'esame istologico, in quanto la degenerazione sarcomatosa non è diagnosticabile macroscopicamente.

La durata della miomectomia isteroscopica oscilla generalmente tra i 15 ed i 30 minuti. Questa varia seconda il grado d'estensione intramurale del nodo, aumentando in modo rilevante in caso di miomi prevalentemente extracavitari.

La durata inoltre dipende anche dall'esperienza del chirurgo e dalla presenza di patologie addizionali, quali i polipi endometriali.

10.6 Preparazione preoperatoria.

La somministrazione preoperatoria di farmaci in grado di ridurre lo spessore dell'endometrio, il volume e la vascolarizzazione dei miomi è tuttora controversa.

Le tre classi di farmaci sono i progestinici, il danazolo e i GnRH agonisti. Questi ultimi rappresentano il trattamento d'elezione, nonostante il costo elevato del loro impiego.

L'intervento deve essere programmato circa 4-6 settimane dall'inizio della terapia. Le preparazioni sono disponibili come spray nasale o come iniezione intramuscolo a lento rilascio.

I vantaggi degli analoghi del GnRH consistono in un'eccellente atrofia dell'endometrio, nella riduzione delle ghiandole e della vascolarizzazione dell'endometrio, con un sostanziale calo del rischio di sanguinamento durante l'intervento che diviene più semplice e veloce. La riduzione del trofismo endometriale rende minore l'assorbimento del liquido di distensione. La sospensione preoperatoria del ciclo può favorire inoltre il ripristino di un normale assetto marziale nelle pazienti menorragiche. La diminuzione di volume dei miomi risulta essere pari al 20-70%, questo permette il trattamento endochirurgico anche per nodi voluminosi.

Gli analoghi del GnRH sono farmaci dotati di pochi effetti collaterali rispetto al Danazolo e si possono somministrare in dose unica, annullando il rischio di decalcificazione od osteoporosi che si verifica solo in seguito a trattamenti protratti. Tuttavia possono essere indotti sintomi di tipo menopausale, come hot flushes, ma raramente sono di severa entità.

10.7 Complicanze

Le complicanze potenziali della miomectomia isteroscopica intra/post-operatorie sono elencate nella seguente tabella:

Tabella 15 Complicanze intra e post operatorie della miomectomia isteroscopica.

Intraoperatorie	Postoperatorie
Perforazione uterina	Infezioni
Sovraccarico di liquidi	Emorragia secondaria
Emorragia primaria	Mortalità
Embolia gassosa	

La **perforazione uterina** è potenzialmente la più severa di tutte le complicanze degli interventi isteroscopici, in quanto può essere associata al sovraccarico di liquidi, al trauma del tratto gastrointestinale, del genitourinario e dei grossi vasi, causando così peritonite, fistole ed emorragie profuse. E' altamente correlata all'esperienza dell'operatore e può essere di difficile evidenziazione; un assorbimento repentino di liquidi, così come una rapida distensione dell'addome della paziente, dovrebbe insospettire il chirurgo ed imporre la soluzione della perforazione prima del prosieguo dell'intervento. Se alla perforazione si associa un'emorragia, l'emostasi può essere ottenuta con la sutura laparoscopica o con la diatermia, evitando quindi la laparotomia. Se, d'altro canto, la perforazione avviene con l'impiego del resettoscopio, le strutture adiacenti all'utero saranno probabilmente danneggiate; in questi casi è d'elezione un'immediata laparotomia.

Il **sovraccarico di liquidi** è dovuto all'assorbimento dei liquidi di distensione uterina, all'entrata in circolo nelle vene uterine o all'assorbimento peritoneale successivo alla fuoriuscita transtubarica. Il quadro clinico che si presenterà è caratterizzato da scompenso cardiaco, ipotensione arteriosa, iponatriemia, segni neurologici, emolisi, coma fino all'exitus; per questa ragione risulta evidente l'importanza della sorveglianza del deficit di liquidi. Il monitoraggio si esegue ad intervalli regolari ed esistono linee di

condotta severa per permettere di individuare precocemente il sovraccarico di liquidi, consentendo quindi l'interruzione dell'intervento prima che la paziente sia in pericolo.

Tabella 16 Linee di condotta per il monitoraggio del deficit di liquidi durante l'isteroscopia, usando soluzioni acquose non elettrolitiche.

Volume assorbito (ml)	Effetti	Azione
<1000	Ben tollerato	Continuare l'intervento
1000-2000	Modica iponatriemia	Completare l'intervento al più presto
>2000	Grave iponatriemia	Sospendere l'intervento

E' possibile identificare pazienti ad alto rischio per il sovraccarico di liquidi: donne con utero fibromiomaso, con tube pervie ed il cui endometrio non sia stato pretrattato per l'intervento; l'aumentato rischio è anche riferibile alla maggiore durata della seduta operatoria.

L'**embolia gassosa** è un evento raro, ma assai pericoloso. Può avere luogo quando una vena pervia viene esposta all'aria in presenza di una pressione atmosferica maggiore della pressione venosa. Questa situazione si presenta quando il piano dell'intervento è situato superiormente a quello cardiaco ed è particolarmente rischiosa quando la paziente respiri spontaneamente; tale ragione induce a preferire tecniche anestesologiche fondate su una ventilazione a pressione positiva. Anche le apparecchiature possono causare un'embolia gassosa, quindi le pompe di irrigazione dovrebbero sempre impiegare un sistema valvolare che trattenga l'aria.

Le complicanze postoperatorie sono l'emorragia e l'infezione.

L'**emorragia** è rara quando il miometrio non venga resezionato troppo in profondità, cioè oltre i 3-4 mm nello strato subendometriale. I rischi maggiori di emorragia sono legati alla perforazione uterina e dei visceri adiacenti all'utero; questi sono strettamente correlati all'esperienza del chirurgo e definiscono, insieme al sovraccarico di liquidi, la mortalità dovuta all'isteroscopia.

La vera incidenza dell'**infezione** postoperatoria dopo la miomectomia isteroscopica non è nota, principalmente perché tende ad essere diagnosticata per ragioni cliniche successive alla dimissione della paziente. I sintomi ed i segni che indirizzano verso la diagnosi di sepsi intrauterina o pelvica includono febbre, dolore, persistente emorragia uterina,

morbilità uterina ed altri sintomi generali aspecifici. Per scongiurare questo rischio è indicata la profilassi antibiotica perioperatoria.

La mortalità è legata principalmente ad eventi gravi non riconosciuti e quindi non trattati tempestivamente, quali il sovraccarico di liquidi e la perforazione di un viscere addominale con conseguente profusa emorragia. Sono strettamente dipendenti all'abilità ed all'esperienza del chirurgo.

10.8 Il periodo postoperatorio

La miomectomia isteroscopica viene attualmente effettuata in regime di *Day Hospital* o comunque con una degenza che non supera le 24 ore e la convalescenza ha breve durata. Alla base di una degenza postoperatoria prolungata vi sono complicanze intraoperatorie o condizioni patologiche concomitanti. L'intervento è normalmente seguito da sanguinamento soprattutto nelle prime 12-24 ore e da perdite ematiche vaginali.

Il trattamento postoperatorio con estrogeni per intensificare la riepitelizzazione non è raccomandato; tuttavia se è stata fatta una miomectomia multipla ed esiste il rischio che si formino sinechie uterine, può essere utile un controllo isteroscopico dopo il primo o secondo ciclo mestruale dopo l'operazione per separare l'eventuale tessuto cicatriziale tra i due piani.

10.9 Vantaggi del trattamento isteroscopico

Nel passato gli unici trattamenti validi per i miomi erano l'isterectomia e la miomectomia per via laparotomica. Tali procedure transaddominali, confrontate con l'isteroscopia, sono associate a più lunghi tempi operatori, a maggiori perdite ematiche, a più frequenti infezioni, al rischio di formazione di aderenze e alla necessità di cesareo elettivo in caso di gravidanza. Inoltre, a vantaggio della resezione isteroscopica, sono la riduzione dei costi operatori e soprattutto il beneficio ben più rilevante in termini di diminuzione della durata del ricovero ospedaliero e dei costi di degenza. I vantaggi economici, inoltre continuano una volta che la paziente sia stata dimessa, quando un rapido ritorno

all'attività lavorativa è associato ad una riduzione di spese dell'assistenza mutualistica.

(Brill, 1995)

Inoltre, la paziente alla quale venga proposta la sola miomectomia isteroscopica, avrà un decorso postoperatorio meno traumatico anche dal punto di vista psicologico.

11. OUTCOME RIPRODUTTIVO DELLA MIOMECTOMIA ISTEROSCOPICA

11.1 Razionale dello studio e metodologia

Come abbiamo già visto, i miomi sottomucosi sono quelli cui è correlato il maggior rischio di infertilità. La scelta della rimozione di tali nodi nelle donne desiderose di prole che tardano a procreare è condotta ormai approvata. Inoltre i miomi sottomucosi sono quelli che più facilmente divengono sintomatici. L'anemizzazione dovuta a cicli menometrorragici è condizione da scongiurare prima dell'instaurarsi della gravidanza. Nella letteratura in lingua inglese pubblicata tra il 1990 ed il 2002 sono identificabili con i principali motori di ricerca 48 articoli rispondenti alle parole chiave *hysteroscopic myomectomy* ed *infertility*. Escludendo le review e gli articoli descrittivi sono stati evidenziati 20 scritti; di questi 8 sono stati esclusi con le motivazioni riportate in tabella:

Tabella 17 Studi esclusi dalla valutazione dell'outcome riproduttivo dopo miomectomia isteroscopica.

Autore, anno pubbl.	Motivi di esclusione
Malik, 2000	Diverse patologie uterine trattate con LPS e/o ISC. N
Indman, 1993	Non specificato numero di infertili e relativo outcome riproduttivo.
Emanuel, 1999	Non specificato numero di infertili e relativo outcome riproduttivo.
Hart, 1999	Non specificato numero di infertili e relativo outcome riproduttivo.
Narayan, 1994	Ricerca prole esclusivamente con ART.
Derman, 1991	Non specificato outcome riproduttivo delle pazienti infertili.
Liang, 2000	Due casi.
Wamsteker, 1993	Non specificato numero di infertili ed outcome riproduttivo.

ART= riproduzione medico assistita.

Tabella 18 Studi presentanti l'outcome riproduttivo dopo miomectomia isteroscopica.

Autore	Anno Pubbl.	Tipo di studio	Num pz infertili	Età (range)	Mesi di Follow-up (range)	Altri fattori infertil	Mioma Diametro (cm)	Tipo	Num	PR Globale (%)	Esito gravidanza	PR Solo mioma (%)	PR A fatt inf (%)
Loffer	1990	Retrosp	12	35 (24-38)	>12	NR	>1,5	SM	NR	8 (53,3)	7 PE 1 GEU	NR	NR
Donnez	1990	Retrosp	24	34 † (23-40)	>8	No	NR (large)	SM	NR	16 (66,6)	15 PE 1 TC	16/24 (66,6)	-
Valle	1990	Retrosp	16	32,6 † (21-49)	NR	No	3,2 † (1,5-9,5)	SM	NR	10 (62)	8 PE+TC 2 Ab	10 (62)	
Corson	1991	Retrosp	13	40,1±7,1 (25-66) †	17 † (>8)	NR	NR	SM	NR	10 (76,5)	8 PE 2 Ab		
Goldenberg	1995	Retrosp	15	32,5±4,2	12,0±4,2 (6-21)	No	(3-6)	SM	NR	7 (46,6)	6 PE 1 in corso	7/15 (46,6)	
Hallez	1995	Retrosp	32	45 (25-70) †	>6	NR	(1-6,5) †	SM	NR	18 (56,2)	18 PE+TC		
Preutthipan	1998	Retrosp	12	39,5 (26-66) †			(1-5)	SM		2 (16,7)			
Giatras	1999	Retrosp	41	40,2±6,7 (28-44)		No	(10-60)	SM		25 (60,9)	23 PE+TC 2Ab	25/41 (60,9)	
Varasteh	1999	Retrosp (gr.controllo)	36	37,2±0,7	67,9±6,4	Si	-	SM	NR	19 (53)	13 PE		19/36 (53)
Autore	Anno Pubbl.	Tipo di studio	Num pz infertili	Età (range)	Mesi di Follow-up (range)	Altri fattori infertilità	Mioma Diametro Num (cm)	Tipo	Num	PR Globale (%)	Esito gravidanza	PR Solo mioma	PR A. fatt infertil

												(%)	(%)
Vercellini	1999	Retrosp	40	37	41	No	<5	SM	NR	15	9 PE		
										(38)	5TC		
Bernard	2000	Retrosp	31	35	>12	17 Si	2	SM	1,4	11	1Ab,1 IVG	7/14	4/17
				(22-44)		(+LPS)	(1-5)		(1-4)	(35,5)	7 PE	(50)	(23,5)
											3Ab		
Fernandez	2001	Retrosp	59	36,6±4,6	40±24,6	35 Si	2,45±	SM		16	1 PPT	10/24	6/35
					(18-120)		1,3			(27,1)	6 PE/TC	(41,6)	(17,1)
											8Abs		
TOTALE			331							157	1GEU,Abt	65/118	29/88
										(47,4)		(55)	(32,9)

† Valori riferiti a tutte le pazienti trattate, non solo le infertili desiderose di prole.

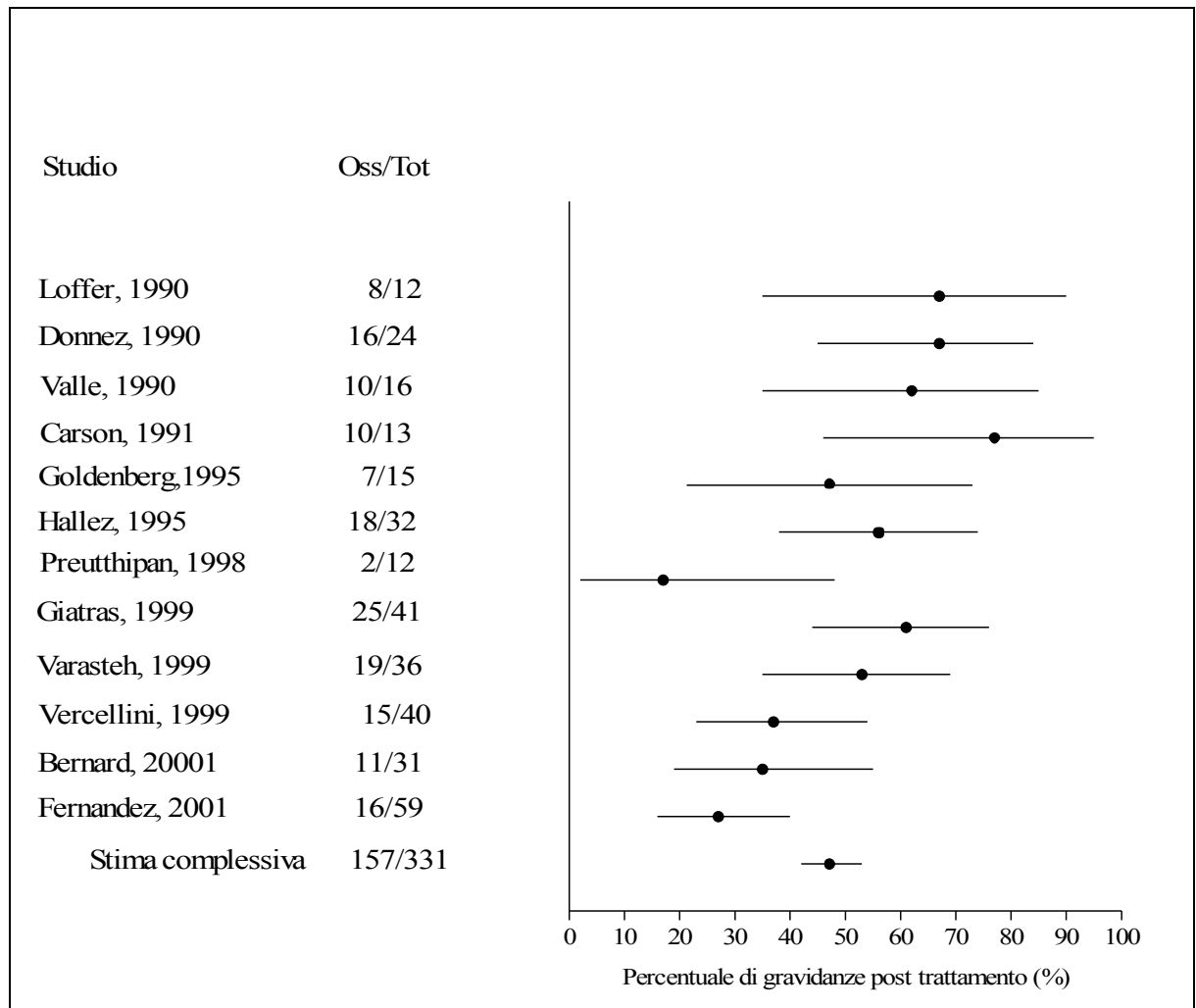
Retrosp=retrospettivo; SM=sottomucoso; PE=parto eutocico; TC=taglio cesareo; Ab=aborto; Abs=aborto spontaneo; Abt=aborto terapeutico; PPT=parto pre-termine; GEU=gravidanza extrauterina

11.2 Risultati e discussione

I 12 studi considerati eleggibili sono tutti retrospettivi, solo uno presenta un gruppo di controllo (Varasteh, 1999). Non in tutti gli studi l'obiettivo principale fu quello di valutare l'*outcome* riproduttivo. Goldenberg fu il primo a valutare tale risultato per confrontare la metodica isteroscopica con quella laparoscopica nelle donne infertili e desiderose di prole. Raggiungendo, nel suo piccolo campione (15 pazienti), un *pregnancy rate* di 46,7%, concludeva che l'escissione isteroscopica di miomi sottomucosi è equivalente alla miomectomia laparotomica ed, anzi, è da preferirsi in quanto presenta minore invasività e morbilità (Goldenberg, 1995). La stessa conclusione fu presentata quattro anni dopo da Giatras e collaboratori. In tale pubblicazione le pazienti furono anche divise per gruppi di età, sottolineando che i migliori risultati si ottengono nelle pazienti giovani (PR 90,9% in pz <34 anni versus PR 50% in pz >40 anni). Le dimensioni del mioma, invece, non influenzano il futuro concepimento (Giatras, 1999). Varasteh suggerì al contrario che i risultati migliori si ottengono proprio dopo la resezione di miomi di diametro >3 cm, mentre dopo miomectomia di nodi più piccoli il *pregnancy rate* ed il *live birth rate* non si discosta significativamente da quello di un gruppo di controllo con cavità uterina regolare. In questo studio alcune pazienti si erano appoggiate ad un programma di riproduzione medico-assistita dopo l'isteroscopia. Nello studio di Vercellini la probabilità di gravidanza dopo l'intervento non risultava essere influenzata dal tipo di mioma resecato (peduncolato, sessile od intramurale). Il confronto col *pregnancy rate* successivo alla miomectomia addominale (PR post-ISC 38% versus PR post-LPT 61%) suggerirebbe l'opportunità di abbinare all'isteroscopia la laparoscopia diagnostica nelle donne infertili e desiderose di prole. Questo permetterebbe di correggere patologie pelviche ignorate e non trattabili con la sola isteroscopia. Vercellini pose inoltre in rilievo il netto miglioramento del rischio abortivo in 5 pazienti: dal 73% al 17% post-operatorio (p=0.046).

Nella serie di Bernard le pazienti furono trattate, quando necessario, per correggere altri fattori d'infertilità. Non furono evidenziate differenze statisticamente significative tra il gruppo con infertilità inspiegata ed il gruppo con altri fattori oltre al mioma né per il *pregnancy rate* (50% versus 23,5%), né per il *delivery rate* (50% versus 11%). Purtroppo, lo stesso autore sottolineò che il non raggiungimento della significatività statistica potrebbe essere dovuto alla scarsa numerosità del campione.

Figura 15 Percentuali di gravidanza dopo miomectomia isteroscopica in pazienti precedentemente infertili desiderose di prole.



I cerchi rappresentano le frequenze e le linee gli intervalli di confidenza al 95%.

Nel complesso il risultato complessivo che emerge da questi studi proporrebbe un valore limitato della miomectomia isteroscopica per le pazienti infertili (PR 47,4% [95% CI 0.419-0.529]). Tuttavia dobbiamo riconoscere ancora una volta l'ampia eterogeneità degli studi e la frequente influenza di altri fattori d'infertilità coesistenti al mioma.

Considerando i dati relativi alle sole pazienti con infertilità inspiegata, verificiamo un *pregnancy rate* di 55% [95% CI 0.457-642]. Questo valore risulta più vicino a quello ottenuto dopo miomectomia laparotomica e laparoscopica.

I benefici migliori sembrano essere raggiunti quando i nodi di mioma siano >3-5 cm di diametro, forse perché in questi casi il fibroma è l'unico elemento che impedisce il concepimento.

12. EMBOLIZZAZIONE DELLE ARTERIE UTERINE

12.1 Cenni storici

La prima documentazione dell'embolizzazione di vasi pelvici a scopi ostetrici e ginecologici appare in letteratura nel 1979 per controllare un'emorragia postpartum (Heaston, 1979). Da quel momento la tecnica fu usata per trattare sanguinamenti postpartum, dopo taglio cesareo e dopo aborti, per gravidanze ectopiche, per emorragie post-chirurgiche, malformazioni artero-venose e come profilassi in interventi ginecologici ad alto rischio di sanguinamento. I successi riferiti negli articoli sono buoni (85-100% degli interventi con esito positivo).

Tra la fine degli anni '80 e l'inizio dei '90, il Dottor Ravinia con i suoi collaboratori notò che le pazienti sottoposte ad embolizzazione come trattamento in preparazione alla miomectomia o per emorragie pelviche, manifestavano una riduzione delle dimensioni dei fibromi ed un concomitante miglioramento dei sintomi. Il gruppo iniziò ad offrire l'embolizzazione delle arterie uterine come primo trattamento dei nodi di mioma all'inizio degli anni '90 e pubblicò le prime piccole serie di risultati su *Lancet* nel 1995. I primi dati raccolti si riferiscono ad un gruppo di 16 pazienti di età compresa tra i 34 ed i 48 anni sottoposte all'embolizzazione per fibromi molto sintomatici o già miomectomizzate (Ravinia, 1995).

Una casistica più ampia fu presentata nel 1997 dallo stesso gruppo di lavoro e da altri (Ravinia, 1997; Goodwin, 1997; Kirsh, 1998; Bradley, 1998)

13.2 Selezione delle pazienti

Uno studio completo delle pazienti candidate all'embolizzazione delle arterie uterine prevede la stretta collaborazione del ginecologo di riferimento e del radiologo interventista. Generalmente le donne cui si propone questo trattamento desiderano un'alternativa non-chirurgica all'isterectomia o alla miomectomia. La sintomatologia riferita deve essere direttamente attribuibile ai fibromi, la cui presenza deve essere accertata con esami ultrasonografici (ecografia transvaginale e transaddominale). In aggiunta all'ecografia può essere opportuno lo studio dell'architettura uterina mediante la

risonanza magnetica, che è in grado di distinguere meglio lesioni imputabili ad adenomiosi; d'altronde un'indagine con la metodica del color-Doppler fornisce informazioni su aspetti che la risonanza magnetica non è in grado di indagare. Le pazienti dovrebbero essere sottoposte ad un accurato studio anamnestico ed obiettivo da parte del ginecologo di riferimento. Vanno escluse tutte le patologie maligne, sia dell'endometrio sia del parenchima uterino. Per esempio donne con sanguinamenti intermestruali devono subire una biopsia endometriale per escludere iperplasia o neoplasia endometriale. Il cancro dell'endometrio è raro in donne giovani con cicli regolari, per cui è ragionevole non effettuare la biopsia a scopo preventivo. La stessa linea di condotta può essere seguita per l'esclusione di lesioni maligne del miometrio; il leiomioma è relativamente raro, non è indicata la biopsia routinaria delle lesioni prima dell'embolizzazione delle arterie uterine per trattare le stesse. Solo nel caso di nodi il cui volume aumenta molto rapidamente è indicata la biopsia pre-trattamento. La sede del fibroma è un importante elemento da valutarsi, in quanto, nelle casistiche fino ad oggi descritte, sono stati riportati casi di espulsione vaginale di nodi sottomucosi con conseguenti infezioni pelviche e peritoniti dovute alla giacenza nella pelvi di nodi sottosierosi peduncolati necrotizzati. Per queste pericolose conseguenze è opportuno rimuovere i miomi sottomucosi e sottosierosi peduncolati mediante altre tecniche chirurgiche. Tra le controindicazioni all'embolizzazione delle arterie uterine sono menzionate la gravidanza, infezioni pelviche o vasculiti attive, storia di irradiazione pelvica, lesioni pelviche maligne, coagulopatie, allergie severe ed insufficienza renale severa. La valutazione laboratoristica può essere limitata all'emocromocitometrico nelle pazienti che sanguinano. Diversi studi hanno dimostrato che non sono necessarie né batterie di esami ematochimici né colture, se non vi siano specifiche indicazioni del caso.

13.3 Anatomia e tecnica operativa

L'effetto dell'embolizzazione bilaterale delle arterie uterine è differente sul tessuto del mioma e sul miometrio normale. Questo comporta una significativa diminuzione delle dimensioni del fibroma, senza provocare effetti avversi al miometrio. Tale risposta differente può essere spiegata dalla diversa vascolarizzazione dei due tessuti. Generalmente i fibromi sono nutriti dalle sole arterie uterine e questo li rende vulnerabili all'embolizzazione. Inoltre il calibro di questi vasi risulta aumentato proprio per la

presenza dei nodi, permettendo un più facile accesso con le microsferi. Al contrario la circolazione uterina è mantenuta da una ricca rete di collaterali provenienti dalle arterie ovariche e da anastomosi vaginali. L'ischemia uterina è stata osservata dopo l'embolizzazione delle arterie uterine, ma la circolazione è stata ripristinata nel corso di una settimana.

La programmazione dell'intervento deve stabilita in funzione del ciclo mensile: si deve evitare che la paziente sia gravida, quindi è opportuno selezionare i giorni tra la fine delle perdite mestruali e l'ovulazione. Sarà inoltre opportuno aspettare almeno 3-6 settimane da un precedente trattamento chirurgico, anche laparoscopico od isteroscopico, rispettando il periodo di convalescenza di ogni intervento.

L'embolizzazione arteriosa viene eseguita in sala operatoria in regime di *day surgery*, prevede la cateterizzazione dell'arteria femorale (generalmente destra) in anestesia locale e sedazione endovenosa. Sotto controllo fluoroscopico si cateterizzano successivamente entrambe le arterie uterine. Tale operazione può essere resa difficoltosa dall'alterazione dell'anatomia vascolare dei fibromi, nel qual caso può essere necessario l'utilizzo di microcateteri. Accertato il corretto posizionamento della punta dei cateteri previa iniezione di mezzo di contrasto, si procede con l'iniezione di microsferi di materiale inerte fino ad ottenere la devascularizzazione dell'utero. Completata l'embolizzazione, si deve comprimere manualmente il sito di accesso femorale. La procedura dura tra i 40 ed i 120 minuti. Dopo circa 30 minuti la paziente avverte un forte dolore ischemico al basso ventre, controllabile con un'adeguata terapia antalgica generalmente basata sulla somministrazione di oppioidi.

Sono stati testati diversi tipi di materiale inerte, tra cui spiccano le microsferi di alcol polivinile (PVA) del diametro di 300-700 μ m. Tali particelle sono lisabili e tendono a distribuirsi nei vasi di calibro maggiore di 0,3 mm. Tuttavia, sebbene siano state riscontrate nei vasi superficiali dell'utero e nelle arterie ovariche, la circolazione risulta comunque garantita da ampie collaterali nella quasi totalità dei casi.

La dose di radiazioni somministrata durante l'UAE è di circa 6000 cGy e la dose assorbita dal parenchima ovarico di circa 20 cGy, pari allo 0,4% della dose di castrazione.

I costi sono decisamente inferiori rispetto alle altre tecniche chirurgiche per la rimozione dei miomi ed in particolare se la confrontiamo con la miomectomia laparotomica. Tale risparmio risulta principalmente dal minor periodo di degenza ospedaliera.

13.4 Risultati

Alla fine del 1999 si stima siano state eseguite più di 6000 embolizzazioni di cui 4000 negli USA, 1000 in Francia e 1000 in Inghilterra. Nel triennio successivo si sono raggiunte le 25000 embolizzazioni per miomi uterini. Le pubblicazioni a riguardo sono ormai numerose ed i risultati ottenuti nei diversi centri sostanzialmente sovrapponibili. L'efficacia del trattamento, intesa come buona o completa risoluzione dei sintomi strettamente correlati al fibroma, è stimata essere di 85-94%. Numerosi studi hanno mostrato l'importanza dell'embolizzazione bilaterale, documentando la completa mancanza di risposta al trattamento quando fosse stata coinvolta una sola arteria uterina. Nella tabella qui di seguito sono elencati i principali studi effettuati fino ad oggi:

Tabella 19 Risultati dei principali studi effettuati sull'UAE per il trattamento di fibromi uterini.

Autore, anno pubbl.	N° pz	% pz completa remissione	% ↓ vol
Ravinia, 1995	16	68%	20-80%
Ravinia, 1998	157	93%	66%
Goodwin, 1999	59	92%	48,80%
Kirsch, 1998	53	88-94%	46%
Walker, 1998	88	80%	NR
Pron, 1998	24	79%	NR
Spies, 1999	50	80-95%	78%
Brunereau, 2000	58	90%	23%°
Vashisht, 2000	21	78%	40%°
Chrisman, 2000	66	85%	NR°
McLucas, 2001	98	88%	52%
Andersen, 2001	30	96%	68 %°
Pelage, 2001	80	90%	NR
Walker-Pelage, 2002	400	97% soddisfatte	?
Messina, 2002	26	84,2% persistenza di algie 87,5% persistenza di menorragie	41%

↓ vol= riduzione volumetrica; pz= pazienti

La risoluzione delle menorragie è riportata nel 86-90% dei casi sin dal primo ciclo dopo l'intervento. Anche il miglioramento del senso di peso pelvico, dei disturbi urinari e del gonfiore addominale raggiunge successi simili (85-96% delle pazienti). La riduzione del volume sia dell'intero utero sia del solo fibroma è stata documentata in diversi studi, in

cui un attento follow-up ultrasonografico è stato condotto per periodi variabili. La diminuzione delle dimensioni è del 40-50% per l'utero e del 44-61% per il fibroma. Sebbene siano necessari ulteriori studi che confermino i buoni risultati a lungo termine, sono stati riportati pochi casi di recidive.

I vantaggi dell'embolizzazione delle arterie uterine rispetto alla chirurgia tradizionale constano in un minor rischio operatorio, più breve ospedalizzazione, potenziale mantenimento della fertilità, possibilità di trattare contemporaneamente tutti i miomi dell'utero.

Tra gli svantaggi dobbiamo sottolineare il rischio di misconoscere una lesione maligna, il carattere palliativo e non curativo del trattamento, l'esposizione a radiazioni (la dose assorbita dal parenchima ovarico è di circa 20cGy).

Al momento non sono ancora state universalmente stabilite le indicazioni all'embolizzazione; le candidate sono donne con miomi sintomatici che non desiderano o non possono affrontare né miomectomia né isterectomia. Può essere inoltre un'alternativa ragionevole per le pazienti in cui altri interventi siano stati inefficaci.

13.5 Complicanze

Sebbene l'embolizzazione delle arterie uterine (UAE) sia una procedura minimamente invasiva, non è completamente scevra di rischi e di complicanze minori e maggiori.

I decessi riportati in letteratura in seguito ad UAE sono casi sporadici e legati a complicanze settiche o tromboemboliche. Vashisht descrive una serie di 21 pazienti e l'esito fatale in un caso: una donna trattata per un'infezione del tratto urinario dopo l'embolizzazione delle arterie uterine, venne dimessa e presto nuovamente ricoverata con dolori addominali acuti, sepsi e coagulazione intravascolare disseminata. L'isterectomia con annessiectomia bilaterale rivelò un utero infetto con un mioma sottomucoso necrotizzato. Il decesso avvenne dopo 25 giorni dall'UAE per shock settico ed insufficienza multiorgano.

Un altro caso, riportato da Lanocita et al. durante una conferenza nel settembre 1999, descrive il decesso di una paziente a seguito di tromboembolismo polmonare (citato da Goodwin, 2001).

Altre gravi complicanze sono legate alle procedure angiografiche (occlusione bilaterale delle arterie iliache, reazioni allergiche al mezzo di contrasto), all'espulsione di miomi con una componente sottomucosa, ad infezioni e perforazioni uterine, a sindromi sistemiche.

Infezioni pelviche che non rispondano a terapia antibiotica e che necessitino di isterectomia ricorrono circa nello 0,5-1% dei casi. Sono stati riportati tre casi di perforazione uterina e uno di disfunzione sessuale.

Complicanza più frequente è l'espulsione di miomi necrotici dalla vagina (5%); non sempre la dilatazione cervicale ne permette il passaggio, sarà quindi necessario l'intervento del ginecologo con dilatazione e *cuirettage* o con isteroscopia per evitare che si infetti all'interno della cavità uterina. La necrosi e l'espulsione del mioma possono avvenire anche dopo molto tempo dal trattamento e la paziente si presenta con forte dolore addominale, eventualmente associato a febbre o sanguinamento settimane o mesi dopo l'intervento. Il rischio di questa complicanza è strettamente correlato alla posizione dei nodi, essendo quasi esclusivamente coinvolti quelli con componente sottomucosa; sarà quindi utile valutare l'opportunità di questa procedura per tali miomi, preferendo il trattamento isteroscopico.

La sindrome sistemica definita come PES (Postembolization Syndrome) è di comune riscontro dopo l'UAE e consiste nella comparsa di febbre moderata, leucocitosi e malessere. Tende a risolversi in una settimana e normalmente viene trattata con una terapia antibiotica.

L'amenorrea successiva al trattamento è un evento riscontrato in circa il 5% dei casi; più di frequente questa si risolve in pochi mesi. Tuttavia non è esclusa la possibilità di migrazione accidentale di microsfele attraverso anastomosi con le arterie ovariche, compromettendo la vascolarizzazione delle ovaie e comportando insufficienza gonadica. I casi di menopausa precoce sono rari, ma da tenere in considerazione nella scelta dell'UAE in donne fertili ancora desiderose di prole dopo il trattamento.

Tra le possibili complicanze transitorie dev'essere inoltre citata la necrosi monolaterale del piccolo labbro, dovuta all'embolizzazione accidentale dell'arteria pudenda interna (Yeagley, 2002). Nel caso riportato non vi erano evidenze di infezione e la risoluzione è avvenuta in quattro settimane.

Il più ampio studio che pone in rilievo la frequenza e la severità delle complicanze dopo UAE per fibromi uterini è stato condotto da Spies su 400 casi. Non riporta né decessi né gravi complicanze permanenti. Una paziente fu isterectomizzata in seguito un grave sanguinamento vaginale durante l'espulsione del mioma quattro mesi dopo l'UAE. In un'altra paziente fu diagnosticato un leiomiosarcoma dopo diciotto mesi dall'intervento. In totale furono registrate 42 donne con complicanze di varia entità (10,5%); di queste 34 si manifestarono nei primi 30 giorni.

E' in corso la valutazione della procedura su un campione più ampio (circa 3000 pazienti), con l'obiettivo di chiarificare l'outcome dei trattamenti disponibili per i leiomiomi. A tutt'oggi i dati sono insufficienti per permettere un confronto tra UAE ed altre condotte terapeutiche, soprattutto per la mancanza di dati a lungo termine. In particolare l'attenzione va a quelle donne che desiderano preservare la fertilità: l'indicazione a questo tipo di trattamento deve essere accuratamente vagliata, giacché i dati sulle gravidanze dopo UAE sono ristretti a scarse casistiche.

12. OUTCOME RIPRODUTTIVO DELL'UAE

12.1 Metodologia

Dalla ricerca della letteratura in lingua inglese, emergono pubblicazioni circa casi sporadici di gravidanze ottenute dopo embolizzazione delle arterie uterine.

Le prime casistiche si riferiscono ad embolizzazioni effettuate con indicazioni diverse da leiomiomi uterini (malformazioni artero-venose, patologie del trofoblasto, placenta previa, placenta accreta). Prendendo in considerazione solo le gravidanze successive alle UAE attuate per il trattamento di miomi uterini, raccogliamo 51 casi tra il 1998 e la fine del 2002.

Tabella 20 Studi condotti sull'outcome riproduttivo dell'UAE per miomi.

Autore	Anno	Numero di gravidanze	PE	TC	Ab	Note
Bradley	1998	1				NR esito gravidanza
Ravinia	2000	12	3	4	5	
Vashisht	2001	1		1		
Ciraru	2001	5	2	1	2	1 AT
Vignron						1 AS
Mc Lucas	2001	17	3	7	5	2 NR esiti gravidanza
Goldberg	2002	2		2		
Walker	2002	13	8	1	4	2AS
Totale		51	16	16	16	3 1GEU 1IVG

PE parto eutocico; TC taglio cesareo; Ab aborto; AS aborto spontaneo; AT aborto terapeutico; GEU gravidanza extrauterina; IVG interruzione volontaria di gravidanza.

Solo nella casistica di Walker e Pelage è espresso il desiderio

di prole in 24 delle 400 donne considerate. Di queste 10 (41,7%) riuscirono a concepire; furono inoltre descritte tre ulteriori gravidanze in pazienti che non cercavano attivamente prole. L'impostazione degli studi condotti, mira maggiormente a valutare l'esito delle sporadiche gravidanze che seguono l'UAE, piuttosto che definire l'efficacia di tale trattamento nella ricerca del concepimento. La giustificazione di questo approccio nasce dal fatto che il desiderio di prole è ancora dai più considerato un criterio di esclusione all'impiego dell'embolizzazione per il trattamento dei miomi uterini.

12.2 Risultati e discussione

Se consideriamo nell'insieme l'esito delle gravidanze otteniamo circa 1/3 di esiti infastiti (16 casi di aborto spontaneo, terapeutico, volontario o di GEU). Nei restanti due terzi delle pazienti si è verificato un parto (1/3 previo TC ed 1/3 per via vaginale).

Nella popolazione generale possiamo considerare un rischio di aborto spontaneo di circa 10-15% sul totale della gravidanze e circa 22% di tagli cesarei. Si evidenzia quindi la tendenza ad una maggiore incidenza di entrambe le situazioni nella popolazione sottoposta al trattamento embolizzante. Dobbiamo però sottolineare che l'età materna riportata negli studi sull'embolizzazione è sopra la media della gravide, essendo generalmente compresa tra i 35 ed i 40 anni.

Non è segnalato il tempo intercorso tra la procedura e la ricerca o il raggiungimento del concepimento.

Anche il rischio di malpresentazione fetale sembra aumentato dopo l'UAE (Goldberg et al, 2002), raggiungendo il 22% (contro il 5% della popolazione generale). Tale problematica potrebbe essere influenzata dalla presenza di nodi miomatosi residui. Le stesse proporzioni sono riportate per i parti pre-termine.

Il numero limitato di gravidanze dopo embolizzazione delle arterie uterine verificabile in letteratura può portare ad un'erronea valutazione della reale situazione.

Anche il rischio delle emorragie post-partum sembra aumentato dopo il trattamento; una minore capacità di contrazione del miometrio potrebbe essere alla base di questo problema.

Dal momento che numerose donne sono state sottoposte a questa procedura (si stima siano 6000), è verosimile supporre che esistano numerosi casi non ancora riportati in alcuna pubblicazione. Tuttavia, prima che l'UAE possa essere consigliata come una procedura sicura per le donne desiderose di prole, sono necessari altri studi.

Allo stato attuale delle evidenze, dobbiamo ritenere che le pazienti che vanno incontro ad una gravidanza dopo l'UAE sono sottoposte ad un rischio aumentato di parto pre-termine, taglio cesareo, malpresentazioni fetali ed emorragie post-partum.

CONCLUSIONI

Lo scopo di questa tesi è stato quello di indicare una linea di condotta fondata sulle evidenze nel trattamento dell'infertilità in donne con miomi.

Nella prima parte del lavoro abbiamo considerato gli studi presenti in letteratura per cercare di dare una risposta al primo quesito che ci si era posti: “ *Esiste una relazione causale tra miomi ed infertilità?* ”. Con tale obiettivo abbiamo considerato gli studi

comparativi che confrontassero i risultati riproduttivi in donne infertili sottoposte a trattamenti di riproduzione assistita con miomi e senza miomi.

Tra i 14 studi considerati eleggibili abbiamo condotto una metanalisi per quantificare le eventuali differenze esistenti tra il gruppo di studio e quello di controllo. E' emersa una diminuita fertilità nelle donne con miomi rispetto ai controlli.

Supponendo che tipi diversi di miomi abbiano un differente impatto sulla fertilità, abbiamo ripetuto le metanalisi creando dei sottogruppi di studio in base al tipo di mioma. I risultati evidenziano ancora una diminuita fertilità in donne portatrici di miomi sottomucosi ed intramurali. Al contrario i miomi sottosierosi non comportano differenze nell'*outcome riproduttivo* dopo FIVET.

Da questi risultati se ne potrebbe dedurre un'indicazione all'enucleazione dei nodi di mioma intramurali e sottomucosi in donne desiderose di prole ed infertili. Tuttavia dobbiamo considerare gli effetti della miomectomia in tali casi.

Nella seconda parte della tesi abbiamo cercato di dare una risposta a quest'ultimo quesito. La mancanza di studi randomizzati comparativi in letteratura sottrae valore alle indicazioni che possiamo dedurre.

La miomectomia (laparotomica, laparoscopica ed isteroscopica) presenta dei rischi e delle possibili complicanze che non vanno sottovalutati soprattutto in donne desiderose di prole. Dalle reviews della letteratura condotte e presentate nei capitoli 7, 9, 11 evidenziamo una probabilità di gravidanza successiva all'intervento che si avvicina al 50%. Questo valore non è particolarmente promettente, ma indica comunque un miglioramento delle capacità riproduttive nelle donne precedentemente infertili.

Gli studi raccolti indicano la necessità di considerare come fattori prognostici caratteristiche delle pazienti indipendenti dai miomi. L'età, la presenza di altri fattori d'infertilità, la durata della stessa sono elementi che definiscono in modo ineluttabile la prognosi riproduttiva delle nostre pazienti.

L'embolizzazione delle arterie uterine rimane ancora una metodica non sufficientemente sicura per essere impiegata in pazienti desiderose di prole.

In conclusione esprimiamo ancora una volta la necessità di studi randomizzati prospettici comparativi per valutare l'impatto dei miomi sulla fertilità ed il valore aggiunto della miomectomia per la ricerca di prole in donne infertili.

BIBLIOGRAFIA

1. Acien P. and Quereda F. *Abdominal myomectomy: results of a simple operative technique*. Fert Steril 1996; 65(1): 41-51.
2. Aharoni A., Reiter A., Golan D., Paltiely Y. And Sharf M. *Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal study*. BJOG 1988; 95: 510-513.
3. Al-Fozan H., Dufort J., Kaplow M., Valenti D. and Tulandi T. *Cost analysis of myomectomy, hysterectomy and uterine artery embolization*. AJOG 2002; 187(5): 1401-1404.
4. American Society for Reproductive Medicine *Myomas and reproductive function*. 2001
5. Arcangeli S. and Pasquarette M.M. *Gravid uterine rupture after myolysis*. Obstet Gynecol 1997; 89: 857.
6. Bajekal N. and Li T.C. *Fibroids, infertility and pregnancy wastage*. Hum Reprod Update 2000; 6(6): 614-20.
7. Benson C.B., Chow J.S., Chang-Lee W., Hill J.A. and Doubilet P.M. *Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identify by sonography in the first trimester* J Clin Ultrasound 2001; 29(5): 261-4.
8. Bernard G., Darai E., Poncelet C., Benifla J.L. and Madelenat P. *Fertility after hysteroscopic myomectomy: effect of intramural myomas associated*. Eur J Obstet Gynecol Repr Bioch 2000; 88 (1): 85-90.
9. Bonnamy L et al. *Sonohysterography: a prospective survey of results and complications in 81 patients*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 102:42-7.
10. Bradley S.H., Stackhouse D.J., Matthews M.L. and Marshburn P.B. *Uterine artery embolization for symptomatic uterine myomas*. Fertil Steril 2000; 74(5): 855.
11. Broder M.S., Goodwin S., Chen G., Tang L.J., Costantino M.M., Nguyen M.H., Yegul T.N. and Erberich H. *Comparison of long-term outcomes of myomectomy and uterine artery embolization*. Am Coll Obst Gyn 2002; 100: 864-868.
12. Bulletti C., De Ziegler D., Polli V. and Flamigni C. *The role of leiomyomas in infertility*. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1999; 6(4): 441-5.
13. Buttram V.C. e Reiter R.C. *Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management*. Fert Steril 1981; 36(4): 433-47.

14. Campo S. and Garcea N. *Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using GnRH-analogues*. Hum Repr 1999; 14(1): 44-8.
15. Candiani G. et al. *Risk of recurrence after myomectomy*. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98 (4): 385-9.
16. Celik C, Acar A, Cicek N, Gezginc K, Akyurek C. *Can myomectomy be performed during pregnancy?* Gynecol Obstet Invest 2002; 53(2): 79-83.
17. Check J.H., Choe J.K., Lee G. and Dietterich C. *The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as a prospective matched control study*. Hum Repr 2002; 17 (5): 1244-8.
18. Cittadini Gattuccio, Sala e Palermo *La sterilità umana* Cofese edizioni 1990.
19. Cobellis L., Florio P., Stradella L., De Lucia E., Messalli E.M., Petraglia F. and Cobellis G. *Electro-cautery of myomas during caesarean section-two case reports*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 102: 98-9.
20. Coronado G.D., Marshall L.M. e Schwartz S.M. *Complication in pregnancy, Labor and Delivery with uterine leiomyomas: a population-based study*. Obstetrics and Gynecology 2000; 95(5): 764-9.
21. Corson L.S. e Brooks P.G. *Resectoscopic myomectomy*. Fertil Steril 1991; 55: 1041-1044.
22. Darai E., Dechaud H., Benifla J.L., Renolleau C., Panel P. and Madelenat P. *Fertility after laparoscopic myomectomy: preliminary results*. Hum Reprod 1997; 12(9): 1931-4.
23. Derman SG, Rehnstorm J, Neuwirth RS *The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas*. Obstet Gynecol 1991; 77 (4): 591-4.
24. Dessolle L., Soriano D., Poncelet C., Benifla J.L., Madelenat P. and Darai E. *Determinants of pregnancy rate and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy for infertility*. Fert Steril 2001; 76 (2): 370-4.
25. DeWaay D.J., Syrop C.H., Nygaard I.E., Davis W.A. and Van Voorhis B.J. *Natural history of uterine polyps and leiomyomata* Obstet Gynecol 2002; 100(1): 3-7.
26. Di Gregorio A., Maccario S. and Raspollini M. *The role of laparoscopic myomectomy in women of reproductive age*. Reprod Biomed Online 2002; 4 suppl 3: 55-8.

27. Dietterich C., Check J.H., Choe J.K.; Nazari A. and Fox F. *The presence of small uterine fibroids not distorting the endometrial cavity does not adversely affect conception outcome following embryo transfer in older recipients.* Clin Exp Obstet Gynecol 2000; 27(3-4): 168-70.
28. Diczfalusy E. e Crosignani P.G. *Infertilità revised: the state of the art today and tomorrow.* Hum Reprod 1996;11 (8):1179-80.
29. Donnez J., Gillerot S., Bourgonjon D., Clerckx F. and Nisolle M. *Nd:YAG laser hysteroscopy in large submucous fibroids.* Fert Ster 1990; 54(6): 999-1003.
30. Donnez J., Pirard C., Smets M., Polet R. Feger C. and Squifflet J. *Unusual growth of a myoma during pregnancy.* Fert Steril 2002; 78(3): 632-3.
31. Donnez J. and Jadoul P. *What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?* Hum Repr 2002; 17 (6): 1424-30.
32. Donnez J et al. *Nd:YAG laser hysteroscopy in large submucous fibroids.* Fert Ster 1990; 54(6): 999-1003.
33. Dubuisson J.B., Chapron C., Chavet X and Gregorakis S.S. *Fertility after laparoscopic myomectomy of large intramural myomas: preliminary results.* Hum Reprod 1996; 11(3): 518-22.
34. Dubuisson J.B., Fauconnier A., Babaki-Fard K. and Chapron C. *Laparoscopic myomectomy: a current view.* Hum Repr Up 2000; 6 (6): 588-94.
35. Dubuisson J.B., Chapron C., Fauconnier A. e Babaki-Fard K. *Laparoscopic myomectomy fertility results.* Annals of the New York Academy of Sciences 2001; 943: 269-75.
36. Dubuisson J.B., Fauconnier A., Deffarges J.V., Nørgaard C., Kraiker G. and Chapron C. *Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy.* Hum Reprod 2000; 15 (4): 869-73.
37. Dubuisson J.B., Fauconnier A., Chapron C., Kraiker G. and Nørgaard C. *Reproductive outcome after laparoscopic myomectomy in infertile women.* J Repr Med 2000; 45(1): 23-30.
38. Dubuisson J.B., Chavet X and Chapron C. *Uterine rupture during pregnancy after laparoscopic myomectomy.* Hum Reprod 1995; 10: 1475-7.
39. Eldar-Geva T., Meagher S., Healy D.L., MacLachlan V., Breheny S. and Wood C. *Effect of intramural, subserosal and submucosal fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment.* Fert Steril 1998; 70(4): 687-91.
40. Emanuel MH, Wamsteker K et al. *Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding.* Obstet Gynecol 1999; 93 (5): 743-8.

41. Falcone T. e Bedaiwy M.A. *Minimally invasive management of uterine fibroids*. Curr Opin Obstet Gynecol 2002; 14: 401-7.
42. Farhi J., Ashkenazi J., Feldberg D., Dicker D., Orvieto R. and Ben Rafael Z. *Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment*. Hum Reprod 1995; 10 (10): 2576-8.
43. Faerstein E., Szklo M. and Rosenshein N. *Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study*. Am J Epidemiol 2001; 153(1): 1-19.
44. Falcone T. and Bedaiwy M.A. *Minimally invasive management of uterine fibroids*. Current Opinion in Obst Gynecology 2002; 14: 401-7.
45. Fauconnier A., Dubuisson J.B., Ancel P.Y. and Chapron C. *Prognostic factors of reproductive outcome after myomectomy in infertile patients*. Hum Reprod 2000; 15(8): 1751-7.
46. Fayez J.A., Dempsey R.A. *Short hospital stay for gynecologic reconstructive surgery via laparotomy*. Obstet Gynecol 1993;81: 598-600.
47. Fernandez H., Sefrioui O., Virelizier C., Gervaise A., Gomel V. and Frydman R. *Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility*. Hum Reprod 2001; 16(7): 1489-92.
48. Floridon C., Lund N. and Thomsen S.G. *Alternative treatment for symptomatic fibroids*. Current Opinion Obstet Gynecol 2001; 13: 491-5.
49. Frederick L. et al. *Operative morbidity and reproductive outcome in secondary myomectomy: a prospective cohort study*. Hum Repr 2002; 17(11): 2967-2971.
50. Friednamn W., Maier R.F., Luttkus A. *Uterine rupture after laparoscopic myomectomy*. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75: 683-5.
51. Gehlbach D.L., Sousa R.C., Carpenter S.E. and Rock J.A. *Abdominal myomectomy in the treatment of infertility*. Int J Gynecol Obstet 1993; 40(1): 45-50.
52. Giatras K., Berkeley A.S., Noyes N., Licciardi F., Lolis D. and Grifo J.A. *Fertility after hysteroscopic resection of sumucous myomas*. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1999; 6(2): 155-8.
53. Glavind K., Palvio D.H.B. and Lauritzen J.G. *Uterine myoma in pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand 1990; 69(7-8): 617-9.
54. Goldberg J., Pereira L. and Berghella V. *Pregnancy after uterine artery embolisation*. Obst Gynecol 2002; 100: 869-872.

55. Goldenberg M., Sivan E., Sharabi Z., Bider D., Rabinovici J. and Seidman D.S. *Outcome of hysteroscopic resection of submucous myomas for infertility.* Fert Ster 1995; 64(4): 714-16.
56. Goodwin S.C. *Uterine artery embolization for the treatment of uterine fibroids.* Fertil Steril 2003; 79 (1): 136-7.
57. Goodwin S.C. and Wong G.C.H. *Uterine artery embolization for uterine fibroids:a radiologist's perspective.* Clinical Obstetrics and Gynecology 2001; 44 (2): 412-24.
58. Guzick D.S. e Hoeger K. *So many studies, so little insight.* Obstet Gynecol 2002; 100 (1): 1-2.
59. Harris W.J. *Uterine dehiscence following laparoscopic myomectomy.* Obstet Gynecol 1992; 80: 545-6.
60. Hart R, Molnar BG, Magos A *Long term follow-up of hysteroscopic myomectomy assessed by survival analysis.* Br J Obstet Gynecol 1999; 106 (7):700-5.
61. Hart R., Khalaf Y., Yeong C.T., Seed P., Taylor A. and Braude P. *A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception.* Hum Reprod 2001; 16 (11): 2411-7.
62. Hasan F. et al. *Uterine leiomyomata in pregnancy.* Int J Gynecol Obstet 1990; 34: 45-8.
63. Hasson H.M., Rotman C., Rana N., Sistos F. and Dmowski W.P. *Laparoscopic myomectomy.* Obstet Gynecol 1992; 80(5): 884-8.
64. Healy D.L. *Impact of uterine fibroids on ART outcome.* Environ Health Perspect 2000; 108 suppl 5: 805-7.
65. Hurst B.S., Stackhouse D.J., Matthews M.L. e Marshburn P.B. *Uterine artery embolization for symptomatic uterine myomas.* Fert Steril 2000; 74 (5): 855-69.
66. Indman PD *Hysteroscopic treatment of menorrhagia associated with uterine leiomyomas.* Obstet Gynecol 1993; 81 (51): 716-20.
67. Isaksson R., Gissler M. and Tiitinen A. *Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case control study.* Hum Repr 2002; 17(7): 1755-61.
68. Jun S.H., Ginsburg E.S., Racowsky C., Wise L.A. and Hornstein M.D. *Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study.* J Assist Repr Gen 2001; 18(3): 139-43.
69. Keye W et al. *Infertility:is there a role for the surgeon.* Clin Obst Gyn 2000; 43(4): 929-41.

70. Kuhlmann M., Gartner A., Schindler E.M., Regidor P.A., Buhler K. and Schindler A.E. *Uterine leiomyomata and sterility: therapy with Gonadotropin-releasing hormone agonists and leiomyomectomy*. Gynecol Endocrin 1997; 11 (3): 169-74.
71. Li T.C., Mortimer R. and Cooke I.D. *Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery*. Hum Reprod 1999; 14 (7): 1735-40.
72. Ligon A.H. and Morton C.C. *Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies*. Hum Repr Update 2001; 7(1): 8-14.
73. Loffer F.D. *Removal of large symptomatic intrauterine growths by the hysteroscopic resectoscope*. Obstet Gynecol 1990; 76:836-40.
74. Lund N., Justesen P., Elle B., Thomesen S.G. and Floridon C. *Fibroids treated by uterine artery embolization. A review*. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 905-10.
75. Miller C.E., Johnston M. and Rundell M. *Laparoscopic myomectomy in the infertile woman*. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996; 3(4): 525-32.
76. Muram-Winer H.T. et al. *Uterine myomas in pregnancy*. Can Med Assoc J 1983; 128: 949-50
77. Myers E.R. Barber M.D., Gustinlo-Ashby T., Couchman G., Mtchar D.B. e Mc Crory D.C. *Management of uterine leiomyomata: what do we really know?* Obstet Gynecol 2002; 100 (1): 8-17.
78. Myers E.R. *Uterine artery embolisation: what more do we need to know?* Obstet Gynecol 2002; 100: 847-848.
79. Narayan R. and Goswamy R.K. *Treatment of submucous fibroids and outcome of assisted conception* J Am Assoc Gynecl Laparo 1994; 1(4Pt1); 307-11
80. Nawroth F. e Foth D. *IVF outcome and intramural fibroids not compressing the uterine cavity* Hum Repr 2002; 17(9): 2485-6.
81. Ng E.H.Y. and Ho P.C. *Doppler ultrasound examination of uterine arteries on the day of oocyte retrieval in patients with uterine fibroids undergoing IVF*. Hum Repr 2002; 17(3): 765-70.
82. Olive D.L. *Review of the evidence for treatment of leiomyomata*. Environmental Health Perspectives 2000; 108 (suppl 5): 841-3.
83. Pandian Z *Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 years review*. Hum Repr 2001; 16(12): 2593-7.
84. Parazzini F., Negri E., La Vecchia C. et al. *Reproductive factors and risk of uterine fibroids* . Epidemiology 1996; 7(4): 440-3.

85. Payne J.F., Robboy S.J. and Haney A.F. *Embolic microspheres within ovarian arterial vasculature after uterine artery embolization*. Am Coll Obst Gyn 2002; 100: 883-886.
86. Pelosi III M.A. and Pelosi M.A. *Spontaneous uterine rupture at thirty-three weeks subsequent to previous superficial laparoscopic myomectomy*. Am J Obstet 1997; 177: 1547-9.
87. Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D. e Ragni N. *Ginecologia ed Ostetricia* SEU 1992.
88. Phelan J.P. *Myomas and pregnancy* Obstet Gynecol Clin North Am 1995; 22: 801-5.
89. Poncelet C., Benifla J.L., Batallan A., Darai E., Madelenat P. *Myome et infertilità: analyse de la littérature* Gynecol Obstét Fertil 2001 ; 29 : 413-21.
90. Preutthipan S. and Theppisai U. *Hysteroscopic resection of submucous myomas: results of 50 procedures at Ramathibodi hospital*. J Med Assoc Thai 1998; 81(3) :190-4.
91. Pritts E.A. *Fibroids and fertility: a systematic review of the evidence*. Obstet Gynecol Surv 2001; 56(8): 483-91.
92. Ramzy A.M., Sattar M., Amin Y., Mansour R.T., Serour G.I. and Aboulghar M.A. *Uterine myomata and outcome of assisted reproduction*. Hum Repr 1998; 13 (1): 198-202.
93. Ribeiro S., Reich H., Rosenberg J., Guglielminetti E. and Vidali A. *Laparoscopic myomectomy and pregnancy outcome in infertile patients*. Fert Ster 1999; 71(3): 571-574.
94. Rinehart J.S. *Myomas and infertility: small intramural myomas do not reduce pregnancy rate in in vitro fertilization*. Assisted Repr 1999; 9(2): 87-94.
95. Robbins et al *Le basi patologiche delle malattie* Piccin Editore 2000.
96. Rosenfeld D.L. *Abdominal myomectomy for otherwise unexplained infertility*. Fert Ster 1986; 46: 328-30.
97. Rossetti A., Sizzi O., Soranna L., Mancuso S. and Lanzone A. *Fertility outcome: long-term results after LPS myomectomy*. Gynecol Endocr 2001; 15(2). 129-34.
98. Salvador E., Dienstock J., Blakemore K. and Pressman E. *Leiomyomata uteri, genetic amniocentesis, and the risk of second-trimester spontaneous abortion*. AJOG 2002; 186(5): 913-5.
99. Schattman G.L. *Fibroids and in vitro fertilization* Infert&Reprod med Clin NorthAm 2002; 13(2): 341-351.

100. Schwartz M.S. *Epidemiology of uterine leiomyomata*. Clin Obstet Gynecol 2001; 44 (2): 316-26.
101. Schwartz S.M. *Studying the epidemiology of uterine leiomyomata-past, present and future*. Am J Epidem 2001; 153(1): 27-30.
102. Seiner P., Farina C. and Todros T. *Laparoscopic myomectomy and subsequent pregnancy: results in 54 patients*. Hum Repr 2000; 15(9): 1993-6.
100. Seiner P., Arisio R., Decko A. Farina C. e Crana F. *Laparoscopic myomectomy: indications, surgical technique and complications*. Hum Repr 1997; 12: 1927-30.
1. Seoud M.A., Patterson R., Muasher S.J. and Coddington C.C. *Effects of myomas or prior myomectomy on IVF performance*. J Assist Reprod Genetics 1992; 9 (3): 217-21.
 2. Seracchioli R., Rossi S., Govoni F., Rossi E., Venturoli S., Bulletti C. and Flamigni C. *Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy*. Hum Repr 2000; 15 (12): 2663-8.
 3. Seracchioli R., Trevisi M.R., Ferlini F., Petracchi S., Colombi C., Borini A., Balicchia B. and Porcu E. *Laparoscopic surgery and assisted reproductive techniques*. Annals New York Academy of Sciences 1997; 828: 316-325.
 4. Smith D.C. and Uhlir J.K. *Myomectomy as a reproductive procedure*. Am J Obstet Gynecol 1990; 162 (6): 1476-1479.
 5. Spies J.B., Spector A., Roth A.R., Baker C.M., Mauro L. and Murphy-Skrynarz K. *Complications after uterine artery embolization for leiomyomas*. Obstet Gynecol 2002; 100 (5): 873-80.
 6. Stavropoulos S.W. and Shlansky-Goldeberg R. *Embolization of uterine fibroids*. J Women's Imaging 2001; 3(4): 153-7.
 7. Stewart E.A. *Uterine fibroids*. Lancet 2001; 357(9252): 293-8.
 8. Stovall D.W. *Clinical symptomatology of uterine leiomyomas*. Clin Obstet Gynecol 2001; 44 (2): 364-71.
 9. Stovall D.W., Parrish S.B., Van Voorhis B.J., Hahn S.J., Sparks A.E.T. and Syrop C.H. *Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study*. Hum Repr 1998; 13 (1): 192-7.
 10. Strandell ., horburn J. and Hamberger L. *Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction*. Fertil Steril 1999; 71(2): 282-6.

11. Strobelt N., Ghidini A., Cavallone M., Pensabene I., Ceruti P., Vergani P. *Natural history of uterine leiomyomas in pregnancy*. J Ultrasound Med 1994; 13: 399-401.
12. Sudik R., Hüsich K., Steller J. and Daume E. *Fertility and pregnancy outcome after myomectomy in sterile patients*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 65(2): 209-14.
13. Surrey E.S., Lietz A.K. and Schoolcraft W.B. *Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome*. Fert Steril 2001; 75 (2): 405-10.
14. Townsend D.E. et al. *Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucose-6-phosphate dehydrogenase*. Am J Obstet Gynecol 1970; 107: 1168.
15. Tulandi T. et al. *Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second look laparoscopy*. ACOG 1993; 82 (2): 213-5.
16. Ubaldi F., Tournaye H., Camus M., Van der Pas H. Gepts E. and Devroey P. *Fertility after hysteroscopic myomectomy*. Hum Reprod Update 1995; 1(1): 81-90.
17. AA.VV. *Uterine fibroids. Time for review*. Ed. R.W.Shaw 1992
18. Valle R.F. *Hysteroscopic removal of submucous leiomyomas* J Gynecol Surgery 1990; 6(2):89-96.
19. Van Voorhis V.J., Romitti P.A. and Jones M.P. *Family History as a risk factor for development of uterine leiomyomas. Results of a pilot study*. J Reprod Med 2002; 47(8): 663-9.
20. Varasteh N.N., Neuwirth R.S., Levin B. and Keltz M.D. *Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women*. Obst Gynecol 1999; 94(2): 168-71.
21. Vavala V. et al. *Postoperative GnRH analogue treatment for the prevention of recurrence of uterine myomas after myomectomy. A pilot study*. Gynecol.Obstet. Invest. 1997; 43: 251-4.
22. Vercellini P., Maddalena S., De Giorgi O., Aimi G. and Crosignani P.G. *Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review*. Hum Repr 1998; 13 (4): 873-9.
23. Vercellini P., Maddalena S., De Giorgi O., Pesole A., Ferrari L. and Crosignani P.G. *Determinants of reproductive outcome after abdominal myomectomy for infertility*. Fert Steril 1999; 72 (1): 109-14.

24. Vercellini P., Zaina B., Yaylayan L.M., Pisacreta A., De Giorgi O. and Crosignani P.G. *Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility*. *Obstet Gynecol* 1999; 94(3): 341-7.
25. Vergani P., Ghidini A., Strobelt N., Roncaglia N., Locatelli A., Lapinski R.H. and Mangioni C. *Do uterine leiomyomas influence pregnancy outcome?* *Am J Perinatol* 1994; 11(5): 356-8.
26. Verkauf B.S. *Myomectomy for fertility enhancement and preservation*. *Fert Steril* 1992; 58: 1-15.
27. Vollenhoven B.J., Lawrence A.S. and Healy D.L. *Uterine fibroids: a clinical review*. *BJOG* 1990; 97(4): 285-98.
28. Walker W.J. and Pelage J.P. *Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up*. *BJOG* 2002; 109: 1262-1272.
29. Wallach E. e Vu K. *Myomata uteri and infertility* *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22 (4): 791-800.
30. Wamsteker K., Emanuel M.H., de Kruif J.H. *Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension*. *Obstet Gynecol* 1993; 82 (5): 736-40.
31. Wang W., Check J.H., Dietterich C. e Lurie D. *Effect of fibroids on cumulative probability of pregnancy in women taking follicle maturing drugs without assisted reproductive technology*. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28(2):86-8.
32. Winer-Muram H., Muram D., Gillieson M.S. Ivey B.J. and Muggah H.F. *Uterine myomas in pregnancy*. *Can Med Assoc J* 1983; 128: 949-50.
33. Yarali H. and Bukulmez O. *The effect of intramural and subserous uterine fibroids on implantation and clinical pregnancy rates in patients having intracytoplasmatic sperm injection*. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 30-3.
34. Yeagley T.J., Golberg J., Klain T.A. and Bonn J. *Labial necrosis after uterine artery embolization for leiomyomata*. *Am. Coll. Obstet. Gynecol.* 2002; 100 (5): 881-2.
35. Zupi E., Pocek M., Dauri M., Marconi D., Sbracia M., Piccione E. and Simonetti G. *Selective uterine artery embolization in the management of uterine myomas*. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 107-111.

