

AUTONOME PROVINZ BOZEN – SÜDTIROL
PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO – ALTO ADIGE
PROVINCIA AUTONOMA DE BULSAN – SÜDTIROL

Südtiroler Sanitätsbetrieb  Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
Azienda Sanitaria de Sudtiroil

GESUNDHEITSBEZIRK BRUNECK
Krankenhaus Bruneck

COMPRESORIO SANITARIO DI BRUNICO
Ospedale di Brunico

 ABTEILUNG | REPARTO
Gynäkologie | *Ginecologia*
Geburtshilfe | *Ostetricia*



ENDOSKOPISCHE GYNÄKOLOGIE UND REPRODUKTIONSMEDIZIN I-II

APPROCCI ENDOSCOPICI IN GINECOLOGIA E MEDICINA DI RIPRODUZIONE I-II

Brunico (BZ), 30 - 31 gennaio 2009

“MIOMECTOMIA E PMA”

La Sala GB, Iannotti F, Villani MT, Mandato VD

*Centro per la Diagnosi e la Terapia
della Sterilità Involontaria di Coppia
“Patrizia Bertocchi”*

**S.C. OSTETRICA E GINECOLOGIA
AZIENDA OSPEDALIERA
ARCISPEDALE S. MARIA NUOVA
REGGIO EMILIA**

Direttore: Prof. GB La Sala

MIOMECTOMIA E PMA

PREMESSE

MIOMI E INFERTILITÀ

**I MIOMI UTERINI
SONO UNA PROBABILE
CAUSA DI INFERTILITÀ**

Buttram et al., Fertil Steril 1981

MIOMI E INFERTILITÀ: DATI EPIDEMIOLOGICI

- Il 5 – 10 % delle donne infertili ha almeno un mioma uterino
- Nell' 1 – 2,4 % delle donne infertili il riscontro di uno o più miomi uterini è l'UNICA anomalia potenzialmente correlabile all'infertilità

Donnez et al., Hum Reprod 2002

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

- **Fattore “meccanici”**
- **Fattori “biochimici”**
- **Fattori “genetici”**

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “meccanici”

- Riduzione del volume della cavità uterina
(miomi sottomucosi)
- Deformazione del profilo della cavità uterina
(miomi intramurali a sviluppo sottomucoso)
- Alterazione della “compliance” uterina
(miomi interamente intramurali)

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “biochimici”

- Alterazione del “microambiente” endocrino locale (1)
- Infiammazione cronica dell’endometrio (1)
- Alterazione della vascolarizzazione dell’endometrio (1)
- Aumento della contrattilità uterina (2)

(1) *Buttram et al., Fertil Steril 1981*

(2) *Vollen-Hoven et al., Br J Obstet Gynaecol 1990*

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “biochimici”

I suddetti fattori “biochimici” potrebbero interferire con la migrazione degli spermatozoi e l’impianto embrionario

Horne et al., Semin Reprod Med 2007

Taylor et al., Fertil Steril 2008

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “genetici”

- Alterazione della trascrizione di geni implicati nel processo d’impianto embrionario

Horcajadas et al., J Clin Endocrinol Metab 2008

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “genetici”

Il progresso nel campo della Biologia Molecolare e lo sviluppo della recente *tecnologia microarray* hanno permesso di studiare il pattern di espressione dei geni a livello dell'endometrio in specifiche condizioni fisiologiche, parafisiologiche e patologiche

Schena et al., Science 1995

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “genetici”

Nel campo della Medicina della Riproduzione, i ricercatori hanno utilizzato la tecnologia microarray per studiare i meccanismi molecolari coinvolti nella recettività endometriale

Carson et al., Mol Hum Reprod 2002; Kao et al., Endocrinology 2002; Borthwick et al., Mol Hum Reprod 2003; Riesewijk et al., Mol Hum Reprod 2003; Horcajadas et al., J Reprod Immunol 2004; Mirkin et al., Hum Reprod 2005; Horcajadas et al., Mol Hum Reprod 2005; Horcajadas et al., Clin Endocrinol Metabol 2006

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “genetici”

Comparando i dati della letteratura, Horcajadas et al. hanno identificato **25 geni** la cui espressione è implicata nella recettività endometriale

Horcajadas et al., Hum Reprod Update 2007

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “genetici”

Gli stessi Autori, in un successivo e recente studio, hanno valutato il pattern di espressione dei geni a livello dell'endometrio in pazienti portatrici di miomi non deformanti la cavità uterina

Horcajadas et al., J Clin Endocrinol Metab 2008

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “genetici”

Inoltre, tali Autori hanno confrontato l'espressione dei 25 geni precedentemente identificati come responsabili della recettività endometriale in donne con miomi uterini non deformanti la cavità uterina vs donne senza miomi

Horcajadas et al., J Clin Endocrinol Metab 2008

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “genetici”

Dei 25 geni studiati, **solo 3** sono risultati alterati nella loro espressione nelle donne con miomi intramurali non deformanti la cavità uterina rispetto alle donne senza miomi: il gene GPX3 (codificante per l'enzima Glutathione Perossidasi 3), il gene PP14 (codificante per la Proteina Placentare 14, detta anche Glicodelina) e il gene ALDH3B2 (codificante per l'enzima Aldeide Deidrogenasi 8)

Horcajadas et al., J Clin Endocrinol Metab 2008

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “genetici”

Gli Autori concludono che la presenza di miomi intramurali non deformanti la cavità uterina non dovrebbe, complessivamente, alterare la recettività endometriale

Horcajadas et al., J Clin Endocrinol Metab 2008

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “genetici”

In pazienti portatrici di miomi non deformanti la cavità uterina, quindi, il fallimento dell’impianto embrionario non sarebbe la conseguenza di un’alterata recettività endometriale

Horcajadas et al., J Clin Endocrinol Metab 2008

MIOMI E INFERTILITÀ: IPOTESI ETIOPATOGENETICHE

Fattori “genetici”

L'ulteriore sviluppo della ricerca sulle “*basi genetiche della recettività endometriale*” potrebbe fornire informazioni utili alla conoscenza dei complessi e tuttora sconosciuti meccanismi dell'impianto embrionario nella specie umana

MIOMI E INFERTILITÀ: LE VARIABILI

Non tutti i miomi uterini sono una probabile causa di infertilità.

Il grado di probabile correlazione tra miomi e infertilità dipende da:

- **SEDE DEI MIOMI**
- **GRANDEZZA DEI MIOMI**
- **NUMERO DEI MIOMI**

Hart et al., Hum Reprod 2001

MIOMECTOMIA E PMA

MIOMECTOMIA E PMA

**In donne candidate alla PMA e
portatrici di miomi uterini,**

quando

è opportuno eseguire la

miomectomia prima della PMA

?

MIOMECTOMIA E PMA

- **DATI DELLA LETTERATURA**
- **LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI**

MIOMECTOMIA E PMA

➤ DATI DELLA LETTERATURA

MIOMECTOMIA E PMA

DATI DELLA LETTERATURA

Per sapere in quali pazienti candidate alla PMA e portatrici di miomi uterini è indicata la miomectomia prima della PMA, possiamo eseguire:

1. Analisi dei dati della letteratura sulla probabile correlazione tra miomi uterini e outcome della PMA (valutazione “diretta”)
2. Analisi dei dati della letteratura sulla probabile correlazione tra miomectomia e outcome della PMA (valutazione “indiretta”)

MIOMECTOMIA E PMA

DATI DELLA LETTERATURA

Analisi dei dati della letteratura sulla probabile
correlazione tra miomi uterini e outcome della PMA
(valutazione “diretta”)

MIOMI E OUTCOME DELLA PMA: DATI DELLA LETTERATURA

I **miomi sottosierosi peduncolati** non hanno alcuna probabilità di essere correlati ad infertilità e, pertanto, la miomectomia non è indicata come terapia preliminare alla PMA.

Questa affermazione non è basata sulla EBM ma sul “buon senso clinico”

MIOMI E OUTCOME DELLA PMA: DATI DELLA LETTERATURA

I dati della letteratura sulla probabile correlazione tra **miomi sottomucosi / miomi intramurali deformanti la cavità uterina** e outcome della PMA sono concordanti

Bettocchi et al., Fertil Steril 2008

MIOMI E OUTCOME DELLA PMA: DATI DELLA LETTERATURA

La Pregnancy Rate (PR) e l'Implantation Rate (IR) delle tecniche di PMA in pazienti con miomi sottomucosi / miomi intramurali deformanti la cavità uterina sono ridotte.

Pertanto, la miomectomia è indicata come terapia preliminare alla PMA

Bettocchi et al., Fertil Steril 2008

MIOMI E OUTCOME DELLA PMA: DATI DELLA LETTERATURA

I dati della letteratura sulla probabile correlazione tra **miomi sottosierosi sessili / miomi intramurali non deformanti la cavità uterina** e outcome della PMA sono numerosi ma controversi

MIOMI NON DEFORMANTI LA CAVITÀ UTERINA E OUTCOME DELLA PMA: DATI DELLA LETTERATURA

Nella Tabella che segue sono riportati i risultati degli studi della letteratura che hanno confrontato la Pregnancy Rate (PR) e la Implantation Rate (IR) delle tecniche di PMA in pazienti con miomi non deformanti la cavità uterina (gruppo di studio) vs pazienti senza miomi (gruppo di controllo) (valutazione “diretta”)

MIOMI NON DEFORMANTI LA CAVITÀ UTERINA E OUTCOME DELLA PMA: DATI DELLA LETTERATURA

AUTORI	ANNO	TIPO DI STUDIO	GRANDEZZA MIOMA	N° PAZIENTI o N° CICLI	PEGGIORAMENTO OUTCOME PMA
<i>Ramzy et al</i>	1998	Retrospektivo	< 7 cm	39	NO
<i>Stovall et al</i>	1998	Retrospektivo	< 6 cm	91	SI
<i>Eldar-Geva et al</i>	1998	Retrospektivo	-	55	SI
<i>Healy</i>	2000	Retrospektivo	-	106	SI
<i>Hart et al</i>	2001	Prospettivo	≤ 5 cm	106	SI
<i>Surrey</i>	2001	Retrospektivo	Indipendente	73	SI
<i>Jun et al</i>	2001	Retrospektivo	< 7 cm	141	NO
<i>Yarali et al</i>	2002	Retrospektivo	Indipendente	108	NO
<i>Check et al</i>	2002	Prospettivo	< 5 cm	61	SI
<i>Oliveira et al</i>	2004	Retrospektivo	< 4 cm	245	NO
<i>Villalobos et al</i>	2006	Retrospektivo	< 5 cm	65	NO
<i>Khalaf et al</i>	2006	Retrospektivo	< 5 cm	112	SI
<i>Ballesteros</i>	2006	Retrospektivo	< 5 cm	65	NO
<i>Klatsky et al</i>	2007	Retrospektivo	Indipendente	94	NO
<i>Vimercati et al.</i>	2007	Retrospektivo	< 4 cm	51 Pz (97 cicli)	NO

MIOMI NON DEFORMANTI LA CAVITÀ UTERINA E OUTCOME DELLA PMA: DATI DELLA LETTERATURA

Gli unici studi prospettici pubblicati in letteratura sono:

- *A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception*

Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P.
Hum Reprod. 2001 Nov; 16(11):2411-7

- *The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study*

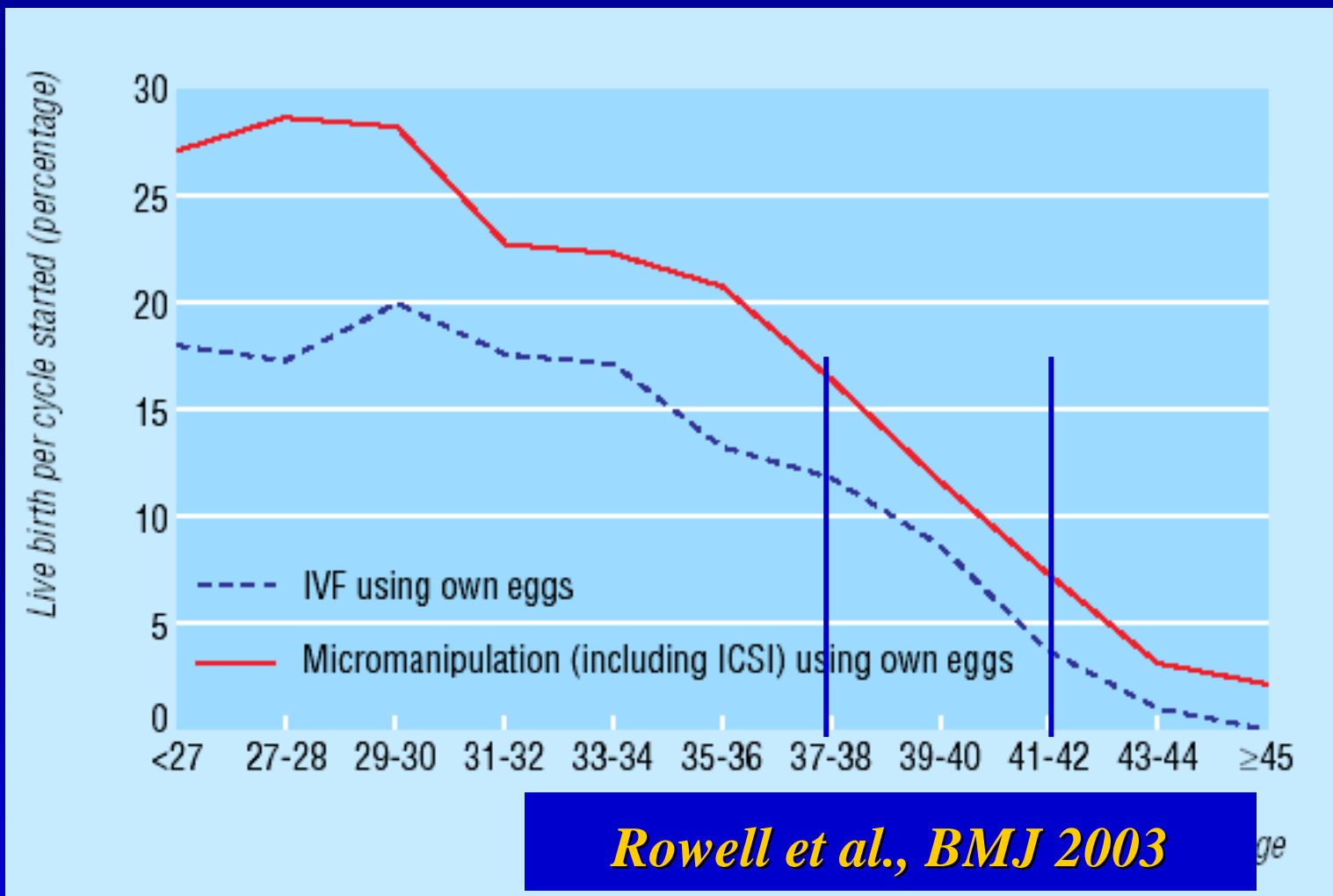
Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C.
Hum Reprod. 2002 May; 17(5):1244-8

MIOMI NON DEFORMANTI LA CAVITÀ UTERINA E OUTCOME DELLA PMA: DATI DELLA LETTERATURA

Si segnala che nello studio di Hart et al. è presente un importante bias metodologico che ha comportato che l'età media delle pazienti del gruppo di studio fosse di due anni maggiore rispetto a quella del gruppo di controllo (36.4 ± 3.9 vs 34.6 ± 3.9 , $p < 0.0001$).

Le pazienti con miomi uterini, pertanto, potrebbero avere avuto un peggioramento degli outcome della PMA dovuto non ai miomi ma all'età

RISULTATI DELLA PMA ED ETÀ DELLA DONNA: Dati HFEA (Human Fertilisation and Embryology Authority)



RISULTATI DELLA PMA ED ETÀ DELLA DONNA: Dati del Centro di Sterilità "Patrizia Bertocchi" dell'ASMN di Reggio Emilia

Attività e risultati PMA del Centro di Sterilità "Patrizia Bertocchi" dal 10/3/2000 al 9/3/2008

	<35	% per PU	% per ET	35-37	% per PU	% per ET	38-39	% per PU	% per ET	≥40	% per PU	% per ET	TOTALE	% per PU	% per ET
--	-----	----------------	----------------	-------	----------------	----------------	-------	----------------	----------------	-----	----------------	----------------	--------	----------------	----------------

Attività e risultati PMA prima della Legge 40 (dal 10/3/2000 al 9/3/2004)

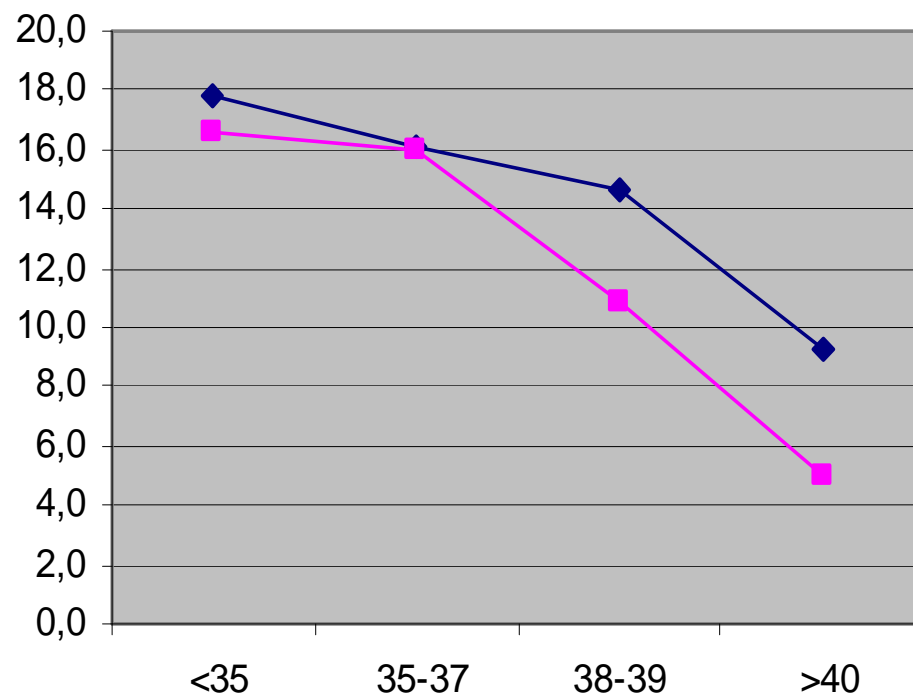
PICK UP	1599			997			587			466			3649		
GRAV. CLINICHE	284	17,8	19,1	161	16,1	17,8	86	14,7	16,1	43	9,2	10,6	574	15,7	17,2
PARTI	238	14,9	16,0	123	12,3	13,6	58	9,9	10,9	27	5,8	6,7	446	12,2	13,4

Attività e risultati PMA dopo la Legge 40 (dal 10/3/2004 al 9/3/2008)

PICK UP	1569			1187			803			823			4382		
GRAV. CLINICHE	261	16,6	19,9	190	16,0	19,3	87	10,8	13,7	41	5,0	6,3	579	13,2	16,2
PARTI	217	13,8	16,6	158	13,3	16,0	65	8,1	10,3	24	2,9	3,7	464	10,6	13,0

RISULTATI DELLA PMA ED ETÀ DELLA DONNA: Dati del Centro di Sterilità "Patrizia Bertocchi" dell'ASMN di Reggio Emilia

GRAVIDANZE CLINICHE E DISTRIBUZIONE PER ETÀ MATERNA



—◆— GR CLINICHE prima della Legge 40
—■— GR CLINICHE dopo la Legge 40

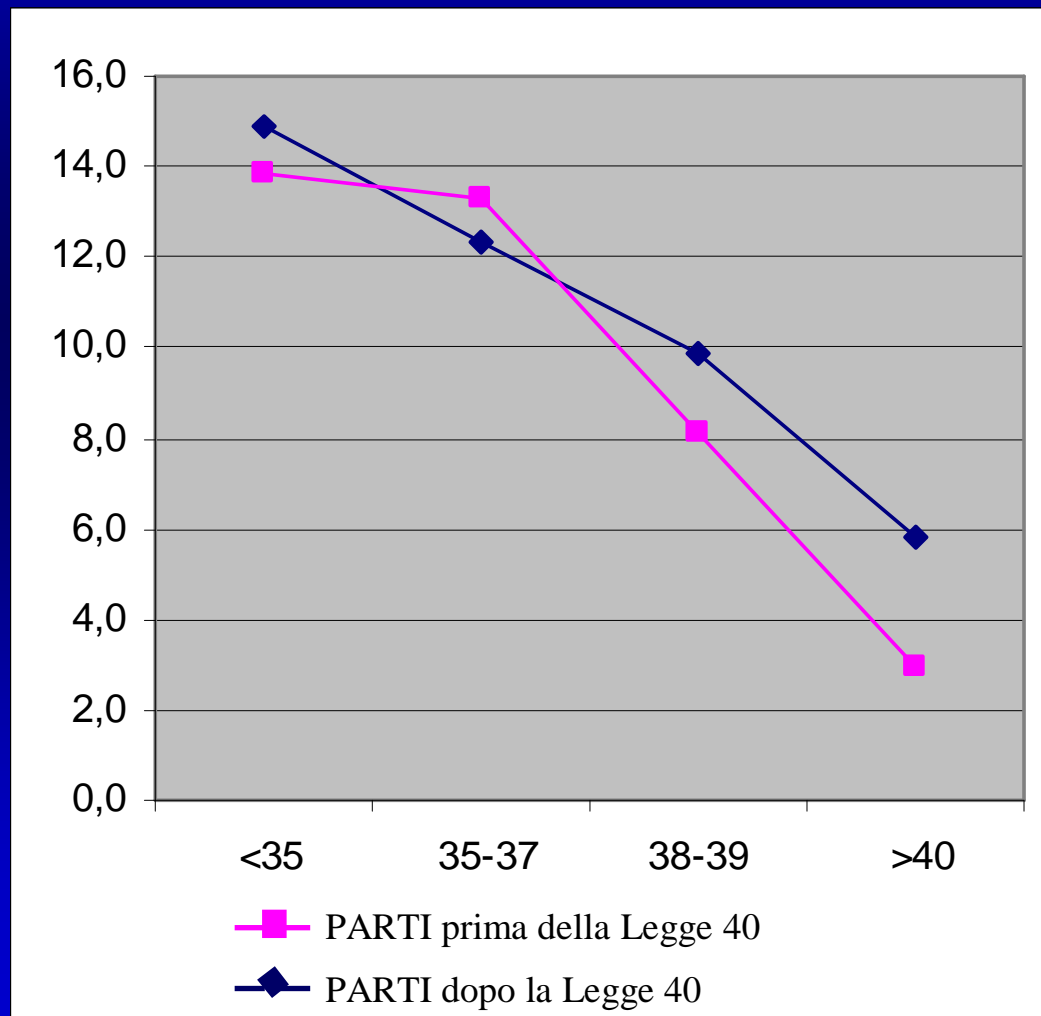
*Cicli di PMA eseguiti presso
il Centro di Sterilità "Patrizia
Bertocchi" dal 10/3/2000 al
9/3/2008*

**10/3/2000 – 9/3/2004:
periodo pre-legge 40/2004**

**10/3/2004 – 9/3/2008:
periodo post-legge 40/2004**

RISULTATI DELLA PMA ED ETÀ DELLA DONNA: Dati del Centro di Sterilità “Patrizia Bertocchi” dell’ASMN di Reggio Emilia

PARTI E DISTRIBUZIONE PER ETÀ MATERNA



*Cicli di PMA eseguiti presso il
Centro di Sterilità “Patrizia
Bertocchi” dal 10/3/2000 al
9/3/2008*

**10/3/2000 – 9/3/2004:
periodo pre-legge 40/2004**

**10/3/2004 – 9/3/2008:
periodo post-legge 40/2004**

MIOMI NON DEFORMANTI LA CAVITÀ UTERINA E OUTCOME DELLA PMA: DATI DELLA LETTERATURA

Nonostante i dati siano controversi, si segnala che l'orientamento della letteratura è sempre più a favore della miomectomia prima di un eventuale ciclo di PMA, specie in caso di miomi di diametro $> 4 - 5$ cm e/o in caso di fallimento di precedenti cicli di PMA

MIOMECTOMIA E PMA

DATI DELLA LETTERATURA

Analisi dei dati della letteratura sulla probabile
correlazione tra miomectomia e outcome della PMA
(valutazione “indiretta”)

MIOMECTOMIA E OUTCOME DELLA PMA: DATI DELLA LETTERATURA

AUTORI	ANNO	TIPO DI STUDIO	N° PAZIENTI o N° CICLI	TIPO DI MIOMA	MIGLIORAMENTO OUTCOME PMA
Seoud et al.	1992	Retrospettivo	47	SM, IM, SS	NO
Narayan et al.	1994	Retrospettivo	27	SM	SI
Bulletti et al.	2004	Retrospettivo	84	IM non deformanti la cavità e SS > 5 cm	SI
Surrey et al.	2005	Retrospettivo	101	SM, IM deformanti la cavità	SI
Vimercati et al.	2007	Retrospettivo	63 Pz (127 cicli)	IM, SS < 4 cm	NO

SM = sottomucosi, IM = intramurali, SS = sottosierosi

MIOMECTOMIA E PMA: DATI DELLA LETTERATURA

Conclusioni

Sono necessari ulteriori studi prospettici,
randomizzati e con adeguata ampiezza dei
campioni

MIOMECTOMIA E PMA

- **LINEE DI CONDOTTA E
PARERI PERSONALI**

MIOMECTOMIA E PMA: LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

La quasi totalità degli Autori,
noi compresi, considera la miomectomia
endoscopica (isteroscopica / laparoscopica)
la tecnica chirurgica di elezione nelle
pazienti infertili portatrici di miomi uterini

MIOMECTOMIA E PMA: LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

PAZIENTI CANDIDATE A PMA CON MIOMA/I SOTTOMUCOSO/I

Le pazienti candidate alla PMA e portatrici di mioma/i uterini sottomucoso/i **devono** essere sottoposte a miomectomia isteroscopica prima della PMA

MIOMECTOMIA E PMA: LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

PAZIENTI CANDIDATE A PMA CON MIOMA/I SOTTOMUCOSO/I

Nelle pazienti candidate alla PMA e portatrici di
mioma/i sottomucoso/i G1 e G2,
quale tecnica di miomectomia resetoscopica
è preferibile adottare
per preservare al meglio l'integrità del miometrio ?

MIOMECTOMIA E PMA: LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

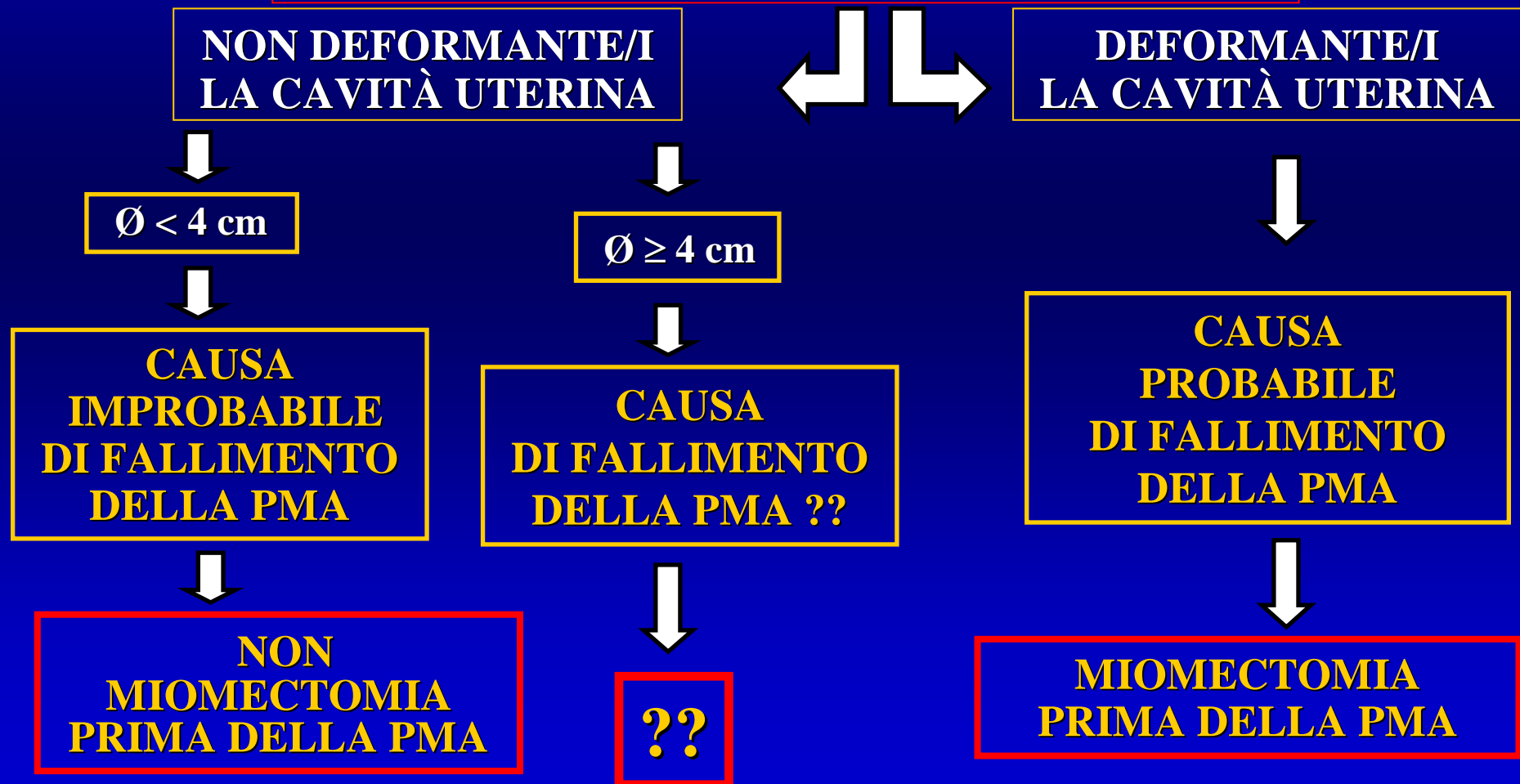
PAZIENTI CANDIDATE A PMA CON MIOMA/I SOTTOMUCOSO/I

Riteniamo che, attualmente, **la tecnica d'elezione per la asportazione di mioma/i sottomucoso/i G1-G2 sia la miomectomia in un solo tempo** che prevede l'asportazione della porzione intracavitaria con l'elettroresezione (“ansa calda”) e l'enucleazione meccanica della porzione intramurale (“ansa fredda”)

(Tecnica ideata e proposta da I. Mazzon)

MIOMECTOMIA E PMA: LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

PAZIENTI CANDIDATE A PMA CON MIOMA/I INTRAMURALE/I



MIOMECTOMIA E PMA: LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

PAZIENTI CANDIDATE A PMA CON MIOMA/I INTRAMURALE/I NON DEFORMANTE/I LA CAVITÀ UTERINA

Nelle pazienti candidate a PMA e portatrici di mioma/i intramurale/i non deformante/i la cavità uterina il counselling deve essere fatto sulla base di una valutazione che tenga conto del numero e della grandezza dei miomi, dell'età della paziente, di eventuali fallimenti di precedenti cicli di PMA, del rapporto rischio-beneficio della chirurgia vs non chirurgia

LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

**PAZIENTE CANDIDATA A PMA
CON MIOMA/I INTRAMURALE/I
NON DEFORMANTE/I LA CAVITÀ UTERINA**

Chirurgia (miomectomia)

Complicanze intraoperatorie:

- Isterectomia

Complicanze post-operatorie:

- Sinechie / aderenze pelviche
- Rottura d'utero in gravidanza/
travaglio

Modalità del parto:

- Aumento incidenza taglio cesareo

Vs

Non chirurgia

- Riduzione PR e IR
(in gravidanza spontanea e da PMA)

**Aumentata incidenza di patologia
ostetrica:**

- Aborto spontaneo
- Parto prematuro
- Presentazione fetale anomala
- Distacco di placenta
- Parto operativo
- Emorragia del post-partum

MIOMECTOMIA E PMA: LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

**PAZIENTI CANDIDATE A PMA
CON MIOMA/I INTRAMURALE/I
NON DEFORMANTE/I LA CAVITÀ UTERINA**

Pertanto, nelle donne candidate a PMA il management dei miomi intramurali che non deformano la cavità uterina è complesso e deve essere quanto più possibile personalizzato

MIOMECTOMIA E PMA: LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

Dopo miomectomia,
quale modalità di parto

?

MIOMECTOMIA E PMA: LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

La risposta deve essere personalizzata in base alle seguenti caratteristiche:

- età della donna
- numero dei miomi
- dimensione del mioma/i
- localizzazione del mioma/i
- grado del mioma/i
- giudizio obiettivo dell'operatore sulla qualità tecnica della miomectomia eseguita

MIOMECTOMIA E PMA: LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

Da tempo, nella nostra S.C. di Ostetricia e Ginecologia è prassi che l'operatore della miomectomia scriva nella cartella clinica e nella lettera di dimissione se, in caso di gravidanza, la paziente può partorire spontaneamente o se deve essere candidata al taglio cesareo d'elezione

MIOMECTOMIA E PMA: LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

OPEN QUESTION

Cosa fare nelle pazienti con piccoli miomi intramurali non deformanti la cavità uterina e con in anamnesi l'insuccesso di due o più cicli di PMA

?

MIOMECTOMIA E PMA: LINEE DI CONDOTTA E PARERI PERSONALI

OPEN QUESTION

Nei casi di pazienti portatrici di numerosi miomi intramurali, la miomectomia multipla deve essere eseguita per via laparoscopica o laparotomica

?

Grazie per l'attenzione