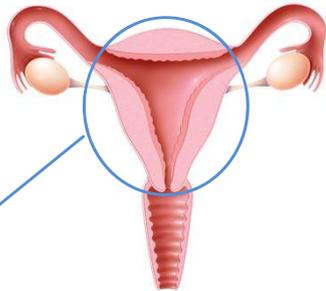


michele.vignali@unimi.it

L'UTERO

La parete uterina è composta da uno strato mucoso, **l'endometrio**, e da uno strato fibromuscolare, **il miometrio**. La superficie peritoneale dell'utero è coperta da una sierosa, **il perimetrio**




Endometrio
Miometrio
Perimetrio



Heatley MK, Dissection and Reporting of the Organs of the Female Genital tract. J Clin Pathol 2008; 61: 241-257

michele.vignali@unimi.it

COSA SONO I FIBROMI UTERINI?



Sono una neoformazione **benigna** che prende origine dal tessuto **muscolare liscio** e dal **tessuto connettivo** presenti nella parete dell'utero¹

La loro crescita è influenzata dagli **estrogeni**, dall'**ormone della crescita** e dal **progesterone**²

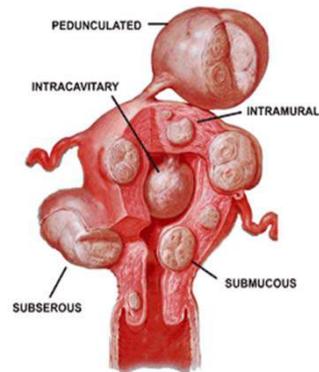
1. Viswanathan M, Hartmann K, McKay N. et al. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007 Jul;(154):1-122. Review.
2. Evans P & Brunzell S, Am Fam Physician. 2007 May 15;75(10):1503-1508.



michele.vignali@unimi.it

Fibromi - Epidemiologia

Rappresentano la patologia ginecologica benigna più frequente, con un'incidenza tra il **20 ed il 77%** nelle donne in età premenopausale, ma la reale incidenza non è nota in quanto **più del 50%** di questi tumori è asintomatica.



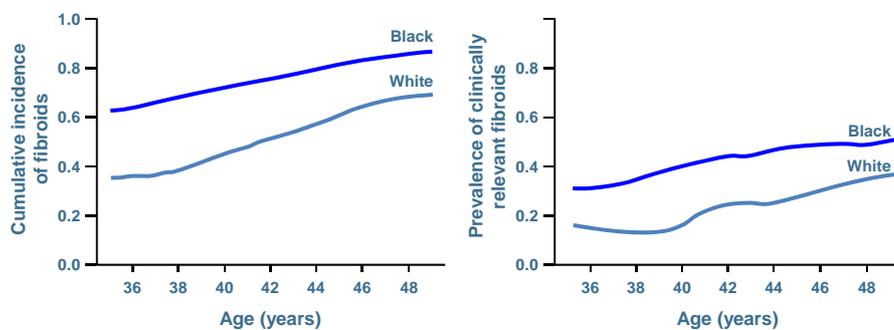
Vollenhoven B. Introduction: the epidemiology of uterine leiomyomas *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12:169-76
Greenberg MD et al. Medical and socioeconomic impact of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:625-36



michele.vignali@unimi.it

LA PREVALENZA DEI FIBROMI AUMENTA CON L'AUMENTARE DELL'ETA'

Circa 24 milioni di donne in Europa con fibromi uterini

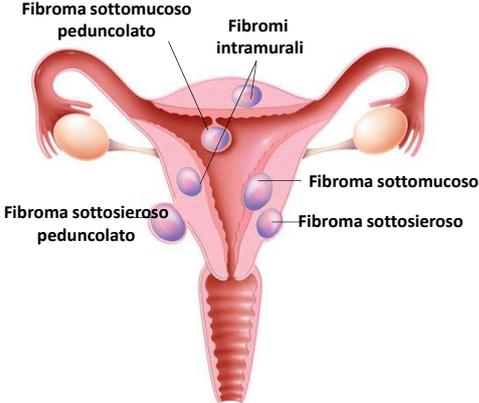


Day Baird et al. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100-107

michele.vignali@unimi.it

CLASSIFICAZIONE DEI FIBROMI UTERINI

Si è soliti raggruppare i fibromi in 4 tipi¹



Fibroma sottomucoso peduncolato
Fibromi intramurali
Fibroma sottomucoso
Fibroma sottosieroso peduncolato
Fibroma sottosieroso

1. Sottomucoso
2. Intramurale
3. Sottosieroso
4. Peduncolato

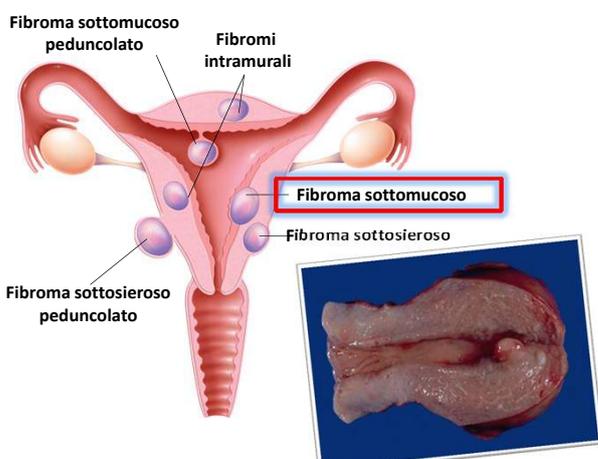
1. Viswanathan M et al, *Evidence Report/Technology Assessment 2007*, Nr 14

michele.vignali@unimi.it

CLASSIFICAZIONE DEI FIBROMI UTERINI

Fibroma sottomucoso

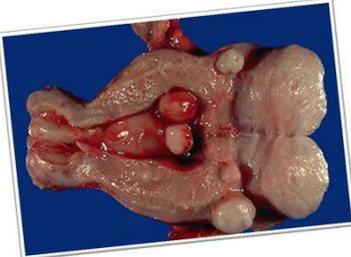
Si sviluppa al di sotto della mucosa dell'utero, vicino o immediatamente adiacente alla cavità interna dell'utero



Fibroma sottomucoso peduncolato
Fibromi intramurali
Fibroma sottomucoso
Fibroma sottosieroso peduncolato
Fibroma sottosieroso

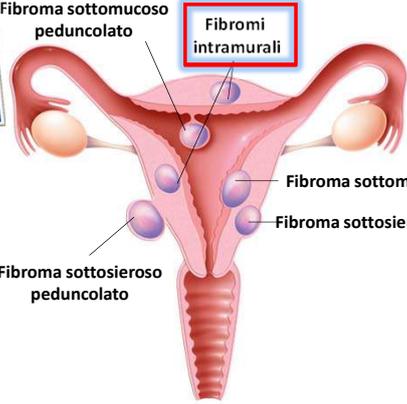
michele.vignali@unimi.it

CLASSIFICAZIONE DEI FIBROMI UTERINI



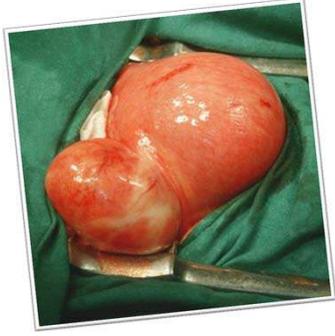
Si sviluppa
unicamente nello
spessore della
parete uterina

Fibroma intramurale

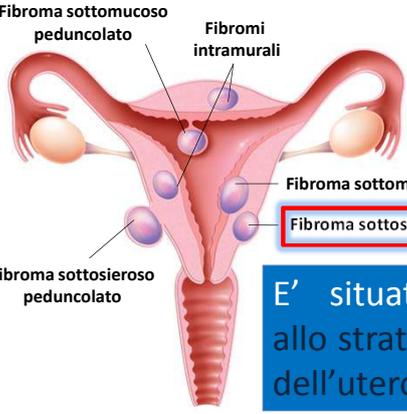


michele.vignali@unimi.it

CLASSIFICAZIONE DEI FIBROMI UTERINI



Fibroma sottosieroso

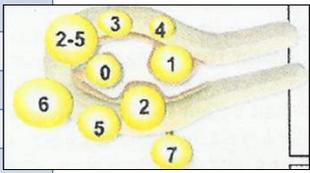


E' situato vicino allo strato esterno dell'utero

michele.vignali@unimi.it

CLASSIFICAZIONE FIGO DEI FIBROMI UTERINI

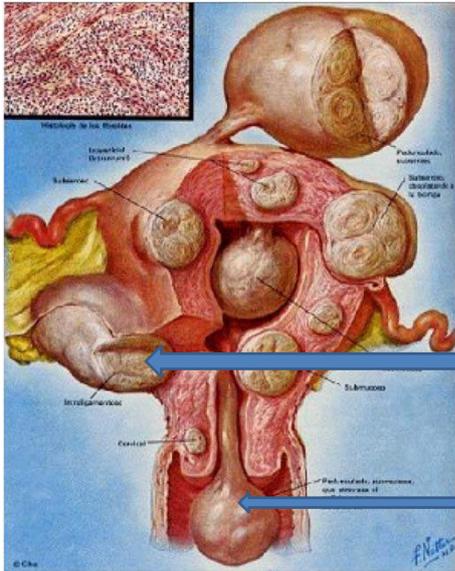
SOTTOMUCOSI	0	Peduncolato intracavitario
	1	< 50% intrmurale
	2	≥ 50% intrmurale
ALTRI	3	100% intrmurale, a contatto con l'endometrio
	4	intrmurale
	5	Sottosieroso, ≥ 50% intrmurale
	6	Sottosieroso, < 50% intrmurale
	7	Sottosieroso peduncolato
	8	Altro (es. cervicale, parassita)
IBRIDI (coinvolgono sia l'endometrio sia la sierosa)	Indicati con 2 numeri separati da un trattino. Il primo numero si riferisce ai rapporti con l'endometrio, il secondo ai rapporti con la sierosa. Es.:	
	2-5	Sottomucoso e sottosieroso, con meno della metà del diametro rispettivamente nell'endometrio e nella cavità peritoneale



FIGO Classification System (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age – Munro et Al; Inter J Gynecol Obstet, 113(2011): 3-13

michele.vignali@unimi.it

CLASSIFICAZIONE FIGO DEI FIBROMI UTERINI



* Il fibroma parassita riceve un apporto vascolare da altri organi intraperitoneali

fibroma parassita*
(si sviluppano nell'ambito del legamento largo)

fibroma cervicale

Campedelli et al, Bollettino Ginecologia Endocrinologica 2012

 michele.vignali@unimi.it

FATTORI DI RISCHIO

- Sono presenti molteplici fattori di rischio associati allo sviluppo dei **fibromi uterini**
 - Fattori genetici
 - Familiarità (rr 2.2-3.47 in 1° grado)
 - Razza (**3-9 volte > nella razza nera**)
- Tuttavia, sebbene siano presenti molteplici potenziali fattori di rischio, le cause **sono ancora in parte sconosciute**



 michele.vignali@unimi.it

FATTORI CHE INFLUENZANO LA CRESCITA DEI FIBROMI

- **NULLIPARITA'** (r.r. 0.5 nelle pluripare)
 - Secrezione Estradiolo/N° cicli mestruali
- **OBESITA'** (> 70 kg rr 3 volte > 50 kg)
 - Conversione periferica di da androgeni in Estradiolo
- **CONDIZIONE SOCIALE** (rr 3,46)



michele.vignali@unimi.it

SINTOMI



Non tutti i fibromi sono sintomatici.

Tuttavia, per circa il **50%** delle donne con fibromi sintomatici, questa condizione è spesso debilitante¹.

La sintomatologia può includere:

- sanguinamento anomalo²
- flusso mestruale abbondante¹
- dolore^{1,2}, senso di compressione^{1,2} e sintomi urinari²

michele.vignali@unimi.it

QUALI SONO I SINTOMI DEI FIBROMI UTERINI?



I fibromi di tipo **sintomatico** possono essere connessi ad almeno tre principali problematiche¹

Disturbi e disagi associati al sanguinamento
(anemia)

Complicanze associate alla gravidanza
(difficoltà di concepimento, rischio di aborto e di parto pretermine)

Effetti di tipo generale correlati alla dimensione e alla posizione dei fibromi
(dolore, senso di compressione e sintomi urinari)

Non tutti i fibromi sono sintomatici
Tuttavia, per circa il **50%** delle donne con fibromi sintomatici, questa condizione è spesso debilitante¹

¹. Tropesano G et al, *Human Reproduction Update* 2008; 14(3):259-274
². Domes E et al, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010; 152:96-102
³. Viswanathan M et al, *Evidence Report/Technology Assessment* 2007, Nr 14



michele.vignali@unimi.it

The burden of uterine fibroids in five European countries

Ellis Downes^a, Vanja Sikirica^b, Juan Gilabert-Estelles^c, Susan C. Bolge^d, Sheri L. Dodd^e, Christine Maroulis^b, Dhinagar Subramanian^{b,*}

Nelle donne con fibromi uterini la **qualità di vita** correlata allo stato di salute (**HRQOL**) **peggiora significativamente** rispetto alle donne senza fibromi uterini¹.

Il peggioramento della qualità di vita dovuto ai fibromi uterini è maggiore di quello dovuto ad altre patologie croniche come l'**asma**, il **colon irritabile** e il **reflusso gastro-esofageo**¹.

L'impatto sociale di questa patologia uterina è rilevante in termini di **assenteismo**, **calo di produttività** e **perdita economica**¹.

1. Downes E et al, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010; 152:96–102



michele.vignali@unimi.it

DIAGNOSI DEI FIBROMI UTERINI

michele.vignali@unimi.it

DIAGNOSI DEI FIBROMI UTERINI

La **visita ginecologica bimanuale** è spesso utilizzata in prima battuta per verificare se la paziente presenta fibromi uterini¹.

Metodi di *imaging* aiutano a valutare questi tumori¹

- Ecografia transvaginale
- Isterosonografia
- Isteroscopia
- Risonanza magnetica



1. Evans P & Brunzell S, *American Storia Physician* 2007; 75(10):1503-1508

michele.vignali@unimi.it

Ecografia transvaginale

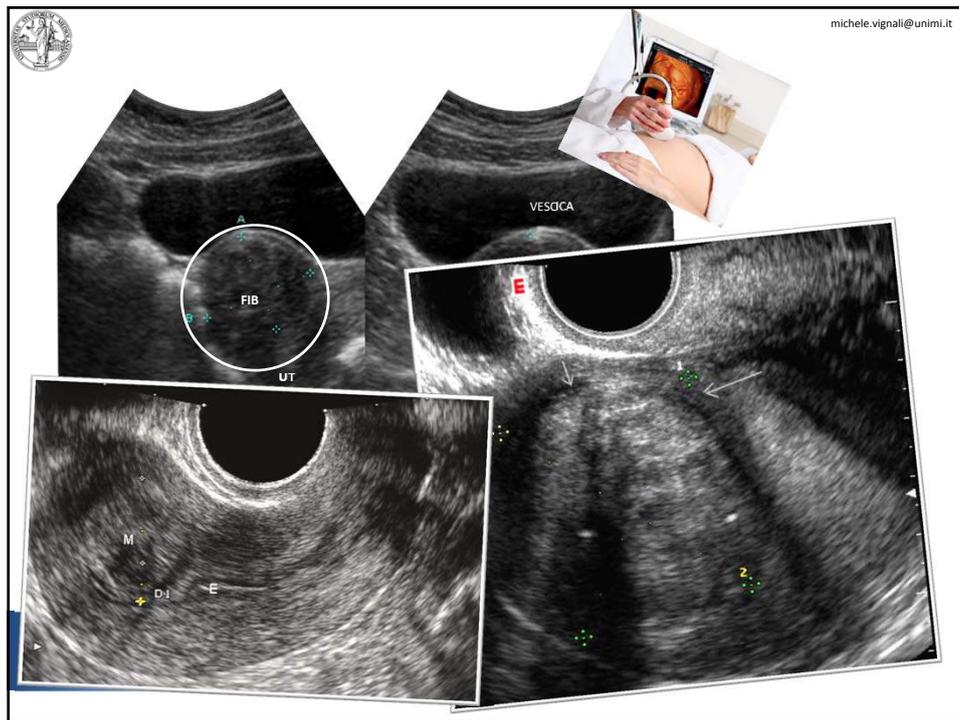
Ha un'elevata sensibilità, ma una scarsa specificità¹

Grazie alla natura **non invasiva** dell'esame e alla convenienza in termini di **costo-efficacia**, rimane il test iniziale **migliore**¹

Una sonda manuale viene direttamente inserita in vagina. La sonda viene spostata all'interno della cavità vaginale per esplorare le strutture pelviche, mentre le immagini ecografiche sono riprodotte sul monitor. L'esame può essere effettuato per valutare le donne con problemi di infertilità, sanguinamenti anomali, dolori pelvici di origine ignota, malformazioni congenite dell'utero e delle ovaie e possibili tumori e infezioni.



1. Evans P & Brunzell S, *American Storia Physician* 2007; 75(10):1503-1508

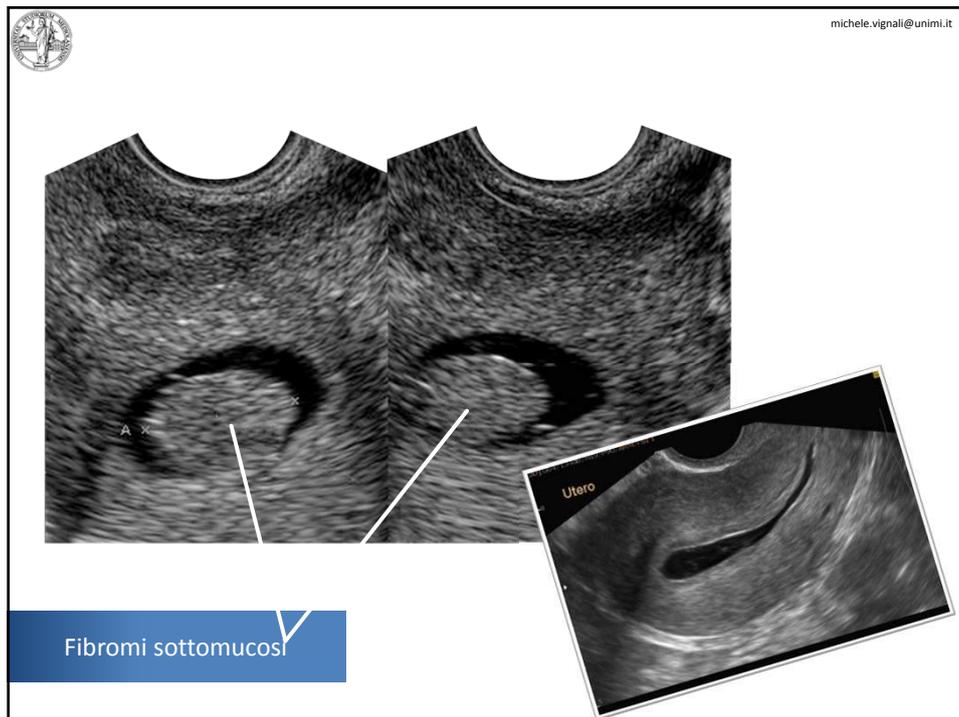


Isterosonografia

E' utilizzata per **valutare l'entità dei fibromi sottomucosi**¹.
 E' una procedura **relativamente invasiva**¹.

L'isterosonografia è una tecnica sviluppata per visualizzare le condizioni della cavità uterina. Si inietta un'infusione di soluzione fisiologica sterile mediante un catetere morbido in plastica posizionato nella cervice e, contemporaneamente, si esegue l'esame ecografico. L'infusione di soluzione fisiologica permette di distendere la cavità uterina e fornisce un ottimo contrasto al rivestimento, consentendo di ottenere immagini più nitide dell'utero e di eventuali patologie dell'endometrio.

1. Evans P & Brunzell S, *American Storia Physician* 2007; 75(10):1503-1508



Isteroscopia

Analogamente all'**isterosonografia**, è utilizzata per valutare l'entità dei fibromi uterini sottomucosi¹.

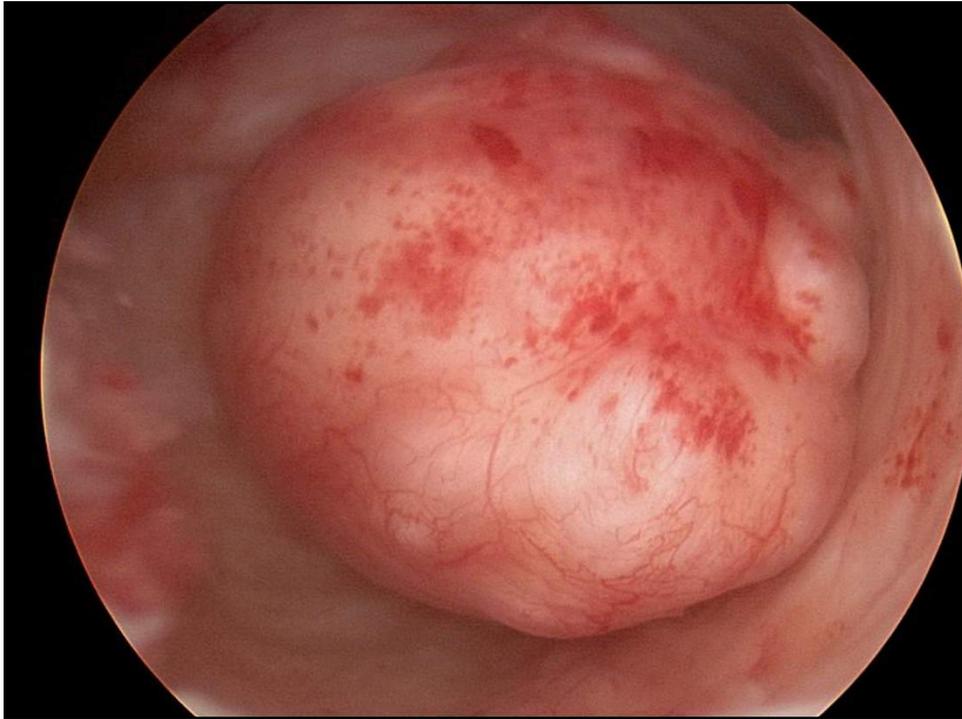
E' una procedura **relativamente invasiva**¹.

Nell'isteroscopia si utilizza un **isteroscopio**, ossia un sottile endoscopio dotato di fibre ottiche, che è inserito attraverso la cervice nell'utero.

La cavità uterina è una cavità virtuale e quindi, per poterla esplorare, è necessario provvedere alla sua distensione. Pertanto si utilizzano mezzi di distensione specifici per permetterne l'ispezione.



1. Evans P & Brunzell S, *American Storia Physician* 2007; 75(10):1503-1508




michele.vignali@unimi.it

Risonanza Magnetica

La scelta preferita quando è richiesta **una mappatura precisa dei fibromi** (tipicamente per fini chirurgici)¹.
 E' il metodo **più costoso** per valutare i fibromi¹.

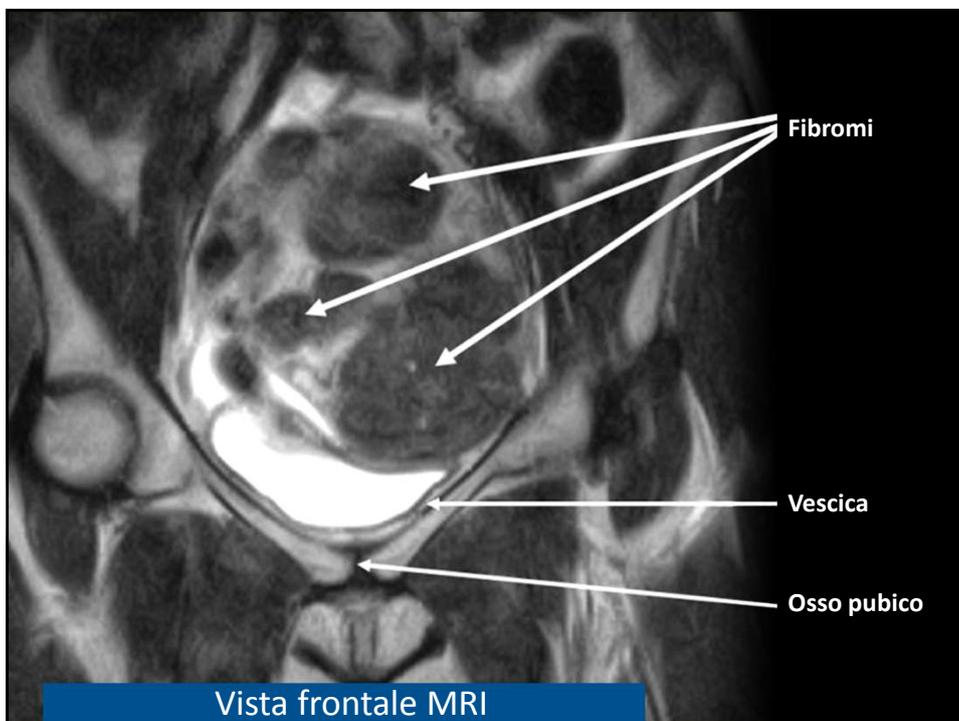
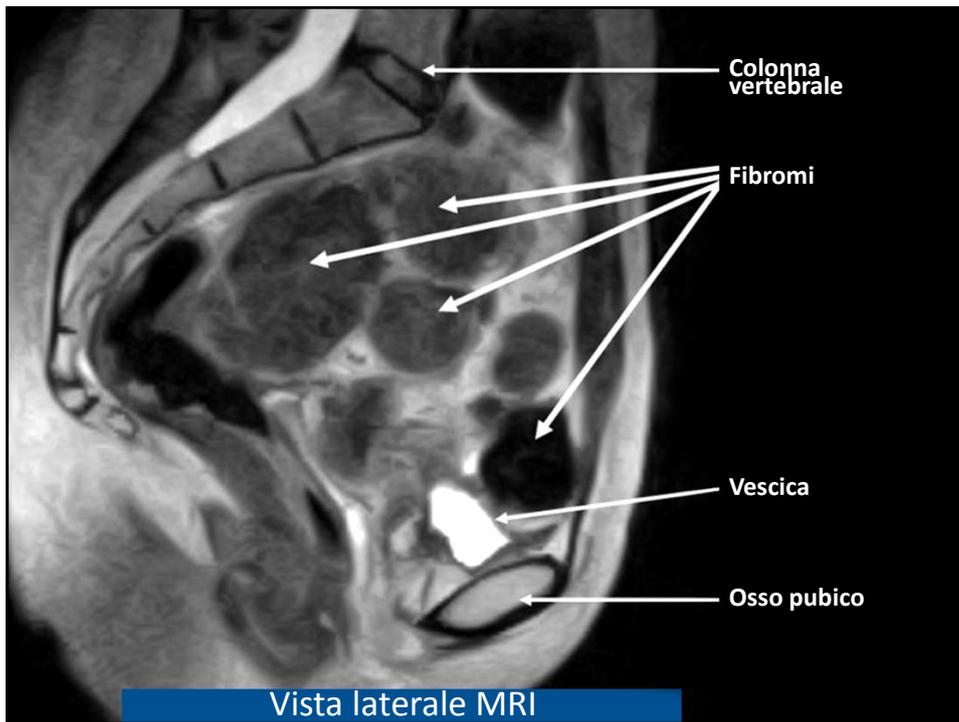
La RMN è una tecnica diagnostica per immagini utilizzata in radiologia per visualizzare una struttura interna in modo dettagliato.

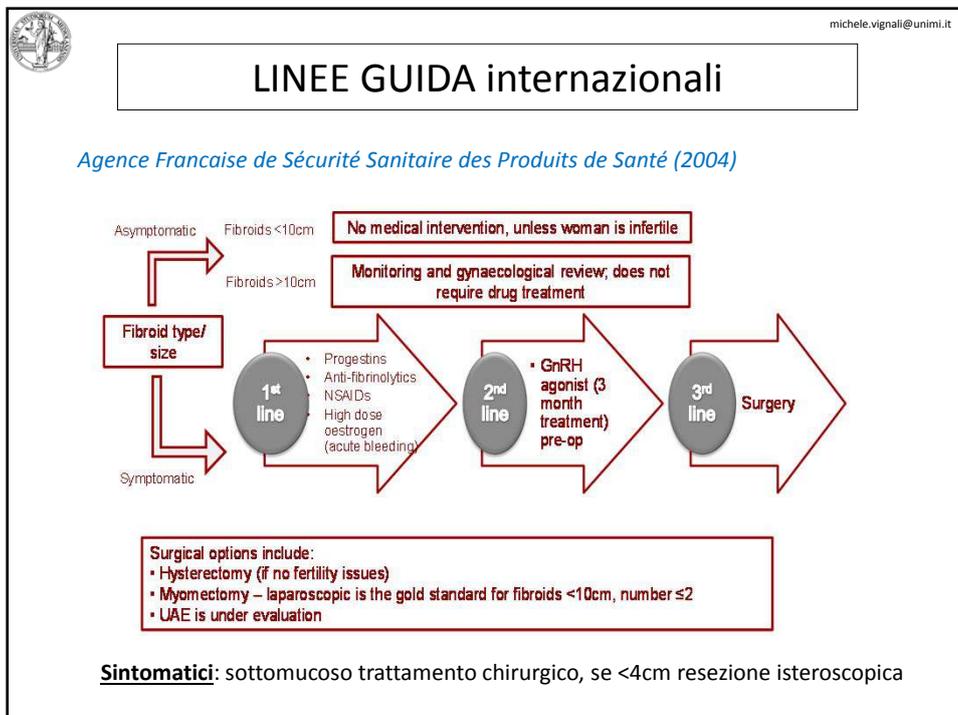
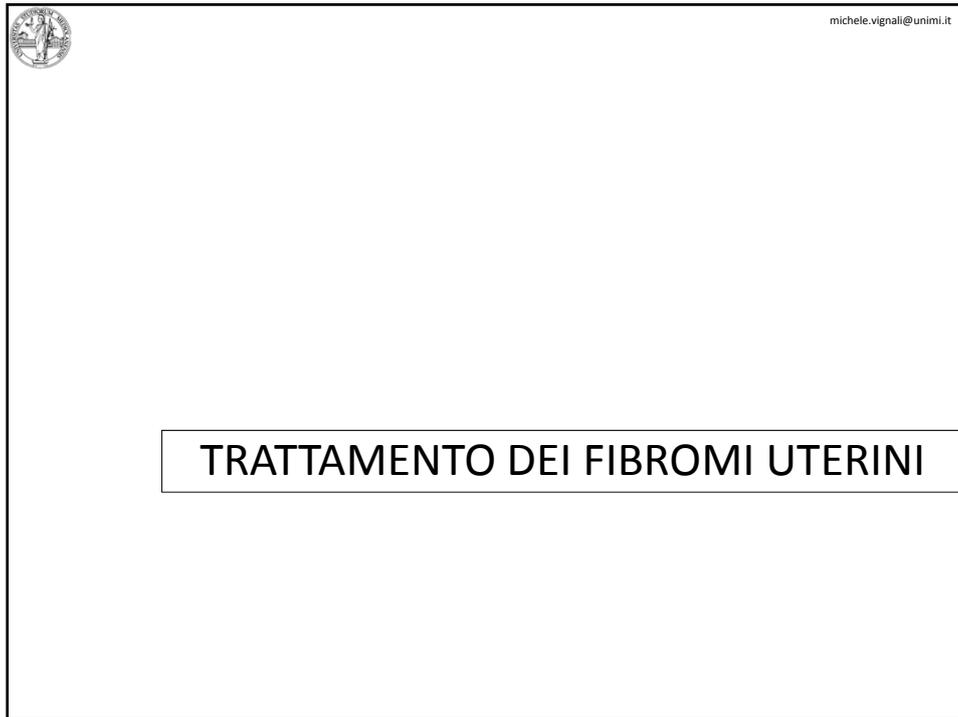
Non è una procedura invasiva.

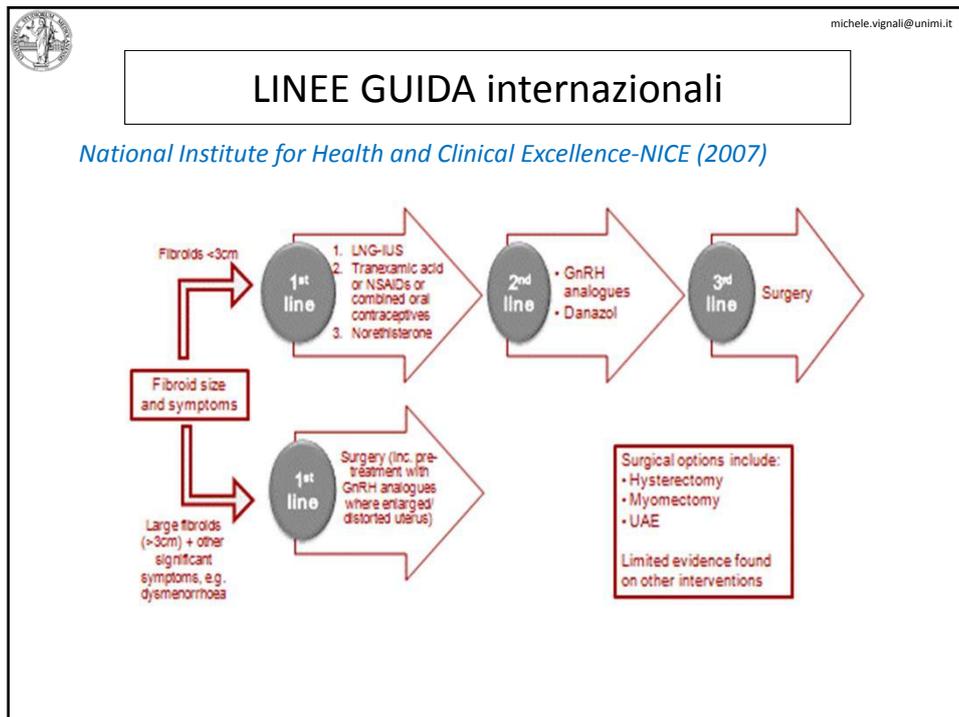
MRI SEZIONI CORPOREE



1. Evans P & Brunzell S, *American Storia Physician* 2007; 75(10):1503-1508







michele.vignali@unimi.it

LINEE GUIDA NAZIONALI – NON ESISTONO ITALIANE

Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia-SIGO (2006)

Bozza di Raccomandazioni per l'Approccio Diagnostico-Terapeutico ai Flussi Mestruali Abbondanti

SIGO
SOCIETÀ ITALIANA DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Cause organiche

- **Miomi uterini**

La donna desiderosa di prole o con rifiuto psicologico all'isterectomia opererà per la miomectomia. L'approccio chirurgico si basa sulla posizione, numero e dimensione dei fibromi.

I nodi prevalentemente sottomucosi di diametro sino a 4 cm sono elettivamente resecati per via isteroscopica. La consulenza preoperatoria deve includere informazioni sulla possibilità di una rimozione in due tempi, specialmente in caso di miomi multipli, di ampie dimensioni o con rilevante estensione intramurale.

Non vi sono evidenze definitive in supporto dell'uso sistematico di GnRH agonisti in preparazione all'intervento.

Il "gold standard" per il trattamento di miomi intramurali e sottosierosi sintomatici è la miomectomia addominale, effettuata con approccio laparotomico o laparoscopico. Se i nodi sono sottosierosi, prima di valutare l'opportunità chirurgica debbono essere escluse altre cause di menorragia e la paziente deve essere informata del possibile persistere del sintomo dopo l'intervento.

La scelta dell'accesso chirurgico si basa sul numero e sulle dimensioni dei fibromi nonché sull'esperienza dell'operatore.

michele.vignali@unimi.it

LINEE GUIDA NAZIONALI

Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia-SIGO (2006)

«La **donna desiderosa di prole** o con rifiuto psicologico all'isterectomia opererà per la **miomectomia**.....Il *gold standard* per il trattamento di miomi **intramurali e sottosierosi** sintomatici è la **miomectomia**, effettuata con approccio laparotomico o laparoscopico.....

I nodi prevalentemente **sottomucosi** di diametro sino a 4 cm sono elettivamente resecati per via isteroscopica.....

A parità di condizioni anatomochirurgiche, la miomectomia **laparoscopica** è associata a **riduzione della morbilità, dei costi sanitari (ospedalizzazione) e dei costi sociali (astensione dal lavoro)**»

«Le alternative terapeutiche per i soggetti che hanno **completato la prole** sono **l'isterectomia, l'embolizzazione delle arterie uterine** e, in casi selezionati, il trattamento a lungo termine con **GnRH agonisti**.....(l'isterectomia) è la scelta più costosa nel breve-medio termine ed il **rapporto costi/benefici** è tanto più sfavorevole quanto più ci si avvicina alla menopausa fisiologica. L'effettuazione dell'intervento per via **laparoscopica** e, ove indicato, per via **vaginale**, migliora tale rapporto»



michele.vignali@unimi.it

APPROCCIO TERAPEUTICO OBIETTIVI

L'attuale approccio terapeutico ai fibromi uterini si pone come obiettivo la **riduzione** o **l'eliminazione dei sintomi**, attraverso una delle seguenti opzioni¹:

- **riduzione del volume dei fibromi**
- **riduzione del sanguinamento**
- **asportazione dei fibromi o dell'utero**

La scelta del trattamento è influenzata dai seguenti fattori:

- **la gravità dei sintomi**
- **le caratteristiche del fibroma (per es., volume, sede)**
- **l'età della paziente**
- **il desiderio di conservare l'utero**
- **il desiderio di preservare la fertilità**

1. Miller CE, Journal of Minimally Invasive Gynecology 2009; 16:11-21

michele.vignali@unimi.it

ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

Le diverse alternative terapeutiche disponibili per la gestione dei fibromi uterini rientrano in due categorie¹.

Trattamenti medici e chirurgici a bassa invasività

- Terapia **farmacologica**
- **Embolizzazione** dell'arteria uterina
- Miolisi o criomiolisi
- Chirurgia a **ultrasuoni** concentrati guidati in risonanza magnetica
- **Occlusione** dell'arteria uterina doppler-guidata
- Occlusione dell'arteria uterina in laparoscopia

Trattamenti chirurgici

- Isterectomia
- Miomectomia



1. Miller CE, *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2009; 16:11-21

michele.vignali@unimi.it

TRATTAMENTI CHIRURGICI A BASSA INVASIVITA'

I seguenti trattamenti, introdotti di recente, prevedono l'utilizzo di dispositivi medici:

- Embolizzazione dell'arteria uterina (blocco flusso ematico con necrosi ischemica)
- Miolisi o criomiolisi laparoscopica (corrente elettrica/azoto liquido)
- Ultrasuoni concentrati guidati in risonanza magnetica (necrosi coagulativa)
- Occlusione dell'arteria uterina doppler-guidata per via transvaginale (clampaggio)

Vantaggi	Svantaggi
Minimamente invasivi	Effetti sulla fertilità sconosciuti
	Costi elevati
	Mancanza di dati sui risultati a lungo termine



michele.vignali@unimi.it

SINTESI DELLE TERAPIE CHIRURGICHE A BASSA INVASIVITA'

Tecnica	Popolazione target	Vantaggi	Svantaggi	Potenziati rischi per la fertilità/ gravidanze future
UAE	Pazienti con fibromi di piccole dimensioni (< 8 cm), NON di tipo sottosieroso, sottomucoso o peduncolato	Consente un trattamento globale dell'utero, nessuna perdita ematica	<ul style="list-style-type: none"> Recidiva del fibroma Dolore Rischio di sindrome post-embolizzazione Rischio di complicazioni gravi Rischio di dover effettuare un'isterectomia nel 20% dei casi Può essere eseguita solo da un radiologo 	<ul style="list-style-type: none"> Rischio di insufficienza ovarica Possibili anomalie della placenta
Miolisi/criomiolisi	Pazienti con diversi fibromi di piccole dimensioni , che NON desiderano preservare la fertilità.	Consente di preservare l'utero, può essere eseguita in <i>day hospital</i>	<ul style="list-style-type: none"> Rischio di aderenze Meno efficace per fibromi multipli o di grandi dimensioni, rischio di sottotrattamento e sovratrattamento Controindicazioni ad una gravidanza 	Riduzione della capacità riproduttiva in seguito alla formazione di aderenze , rischio di rottura dell'utero durante la gravidanza, anomalie della placenta
MRgFUS	Pazienti con fibromi di piccole dimensioni (< 8 cm)	Procedura non chirurgica con tempi di recupero rapidi	<ul style="list-style-type: none"> Rischio di recidiva ancora da determinare Costi elevati Manca di dati sui risultati a lungo termine Può essere eseguita solo da un radiologo 	Dati ancora non disponibili
Occlusione dell'arteria uterina doppler-guidata	Pazienti con fibromi sottosierosi di piccole o grandi dimensioni	Efficace se eseguita da un medico esperto	<ul style="list-style-type: none"> Può essere eseguita solo da un medico altamente specializzato Dipende dalla localizzazione del fibroma Recidiva del fibroma Dati a lungo termine insufficienti 	Sconosciuti



michele.vignali@unimi.it

TRATTAMENTI CHIRURGICI

I trattamenti chirurgici attualmente disponibili sono:

- ✓ **Isterectomia** (un tempo l'unica opzione chirurgica per il trattamento dei fibromi uterini)
- ✓ **Miomectomia** (procedura meno invasiva introdotta di recente)



ISTERECTOMIA

L'isterectomia è considerata un **trattamento definitivo** perché, oltre ad asportare il fibroma, elimina il rischio che si riformi¹.

L'intervento comporta però la **perdita della fertilità**.

La **morbilità chirurgica** e il **rischio di mortalità** associati alla procedura includono: perdite ematiche, aderenze, infezioni, dolore post-operatorio, incontinenza, disfunzioni sessuali, depressione, lesioni a vagina, vescica, uretere e retto¹.

1. Miller CE, *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2009; 16:11-21



MIOMECTOMIA

Procedura alternativa che consente di **preservare** l'utero e la fertilità, grazie a un'asportazione selettiva dei fibromi uterini¹.

Può essere eseguita utilizzando tecniche differenti:

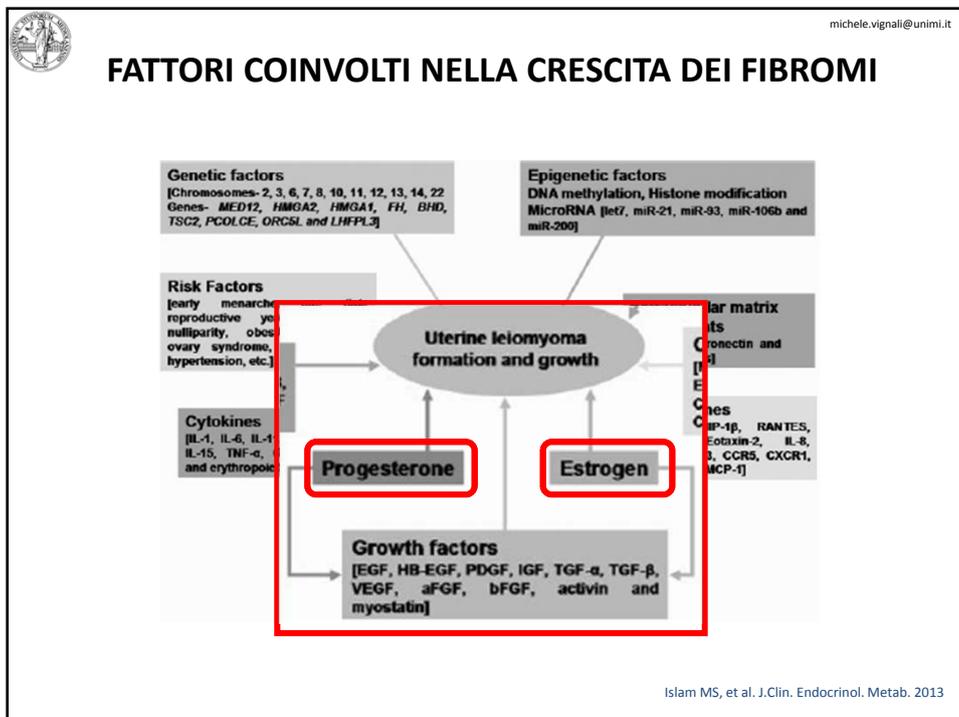
- **Miomectomia isteroscopica** (fibromi sottomucosi e pedunculati intracavitari)
- **Miomectomia laparoscopica**
- **Miomectomia laparotomica**

1. Miller CE, *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2009; 16:11-21

michele.vignali@unimi.it

RIASSUNTO DELLE PROCEDURE CHIRURGICHE

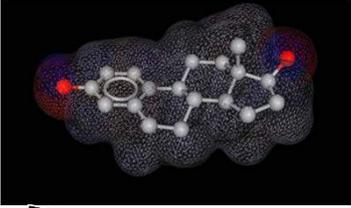
Intervento	Popolazione target	Vantaggi	Svantaggi	Potenziali rischi per la fertilità/ gravidanze future
Isterectomia	Casi che richiedono l'asportazione dell'utero (es. utero fibromatoso), pazienti vicine alla menopausa o che non desiderano preservare la fertilità	Trattamento definitivo	<ul style="list-style-type: none"> Morbidity chirurgica Rischio di complicazioni chirurgiche a lungo termine (aderenze, incontinenza, danni a vagina, vescica o retto) 	Completa perdita della fertilità
Miomectomia	Pazienti con fibromi uterini visibili e/o palpabili	Consente di preservare la fertilità	<ul style="list-style-type: none"> Recidiva del fibroma 	Rischio di rottura dell'utero durante la gravidanza o il parto



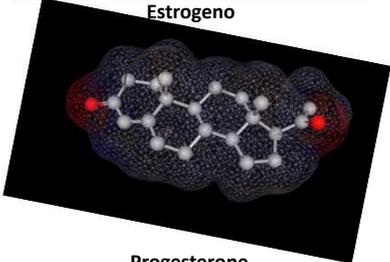
michele.vignali@unimi.it

RECETTORI DI ESTROGENO E PROGESTERONE (ER, PR)

- Le cellule del fibroma esprimono i recettori di E e P
- I livelli di ER e PR sono più elevati nei fibromi che nel miometrio
- ER sono due volte ed i PR sono tre volte più elevati nei fibromi che nel miometrio



Estrogeno



Progesterone

Fernández-Montoli ME, et al. Fertil Steril 1995;63:522-7
Vollenhoven BJ, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;40:537-44
Bouchard P, et al. Reproductive Medicine 2012

michele.vignali@unimi.it

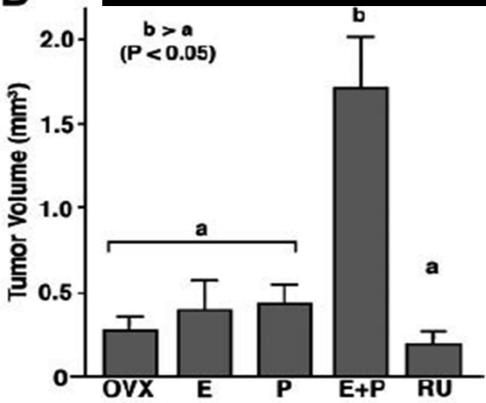
Progesterone Is Essential for Maintenance and Growth of Uterine Leiomyoma

Hiroshi Ishikawa, Kazutomo Ishi, Vanida Ann Serna, Rafael Kakazu, Serdar E. Bulun, and Takeshi Kurita

- L'Estradiolo supporta l'azione del Progesterone (P) sul fibroma
- Il mantenimento del volume e la crescita del fibroma sono dipendenti dal P

B

Estradiolo induce l'espressione dei Recettori del Progesterone (PR)



Group	Tumor Volume (mm³)
OVX	~0.3
E	~0.4
P	~0.45
E+P	~1.7
RU	~0.2

Endocrinology. 2010 Jun;151(6):2433-42

michele.vignali@unimi.it

TERAPIA FARMACOLOGICA

Include:

- ✓ contraccettivi orali, progestinici
- ✓ spirale intrauterina medicata (**IUS**)
- ✓ agonisti/antagonisti del **GnRH** (ormone di rilascio delle gonadotropine)



Vantaggi	Svantaggi
Non invasiva	Ricomparsa dei sintomi correlati ai fibromi uterini dopo la conclusione della terapia
	Eventi avversi
	Non adatta per il trattamento a lungo termine

michele.vignali@unimi.it

CONTRACCETTIVI ORALI / PROGESTINICI

Prescritti per la terapia delle **irregolarità** mestruali/flussi mestruali abbondanti, questi farmaci possono essere efficaci in pazienti con fibromi uterini di **piccole dimensioni**



Non sono efficaci nel ridurre le dimensioni dei fibromi e l'effetto sul dolore è limitato

Si tratta comunque di uso *off-label*

Controindicati in pazienti con **fattori di rischio** (fumatrici età >35 anni, fattori di rischio cardiovascolare)

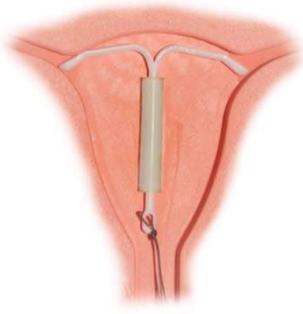
michele.vignali@unimi.it



SPIRALE INTRAUTERINA MEDICATA (LNG-IUS)

L'inserimento della spirale a rilascio di **levonorgestrel** è **formalmente controindicato** in presenza di **fibromi sottomucosi**¹ e distorsione della cavità uterina o ingrossamento dell'utero causato da fibromi di grandi dimensioni per l'elevato **rischio di espulsione** (fino al 20%)²

Inoltre, la sua reale efficacia nel ridurre le dimensioni dei fibromi è **controversa**^{1,2}



1. Ardaens-Boulier K, *Réalités en gynécologie-obstétrique* Marzo 2011; 152:1-6
2. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. *Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review.* Contraception. Luglio 2010; 82(1):41-55. Epub 29 Marzo 2010

michele.vignali@unimi.it



AGONISTI DEL GNRH

Abitualmente utilizzati nelle **pazienti candidate alla chirurgia** per ridurre le dimensioni dei fibromi uterini¹

Prescritti **nel periodo perimenopausale** per ridurre i fibromi, che tendono a regredire spontaneamente dopo la menopausa¹

La terapia con GnRH agonisti **non ha azione immediata** e può essere associata ad un iniziale peggioramento dei sintomi dovuto all'**effetto flare-up**¹



1. Miller CE, *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2009; 16:11-21

michele.vignali@unimi.it

ORMONE DI RILASCIO DELLE GONADOTROPINE

(*Gonadotropin Releasing Hormone*)

Quest'ormone stimola la sintesi e il rilascio delle **gonadotropine**¹.

1. Miller CE, *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2009; 16:11-21

michele.vignali@unimi.it

GnRH AGONISTI – MECCANISMO D'AZIONE

Flare-up

gonadotropine, U/L

Giorni

Down-regulation

gonadotropine, U/L

Giorni

1. Miller CE, *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2009; 16:11-21



michele.vignali@unimi.it

**TRATTAMENTO DEI MIOMI CON GnRH agonisti:
REVIEW DELLA LETTERATURA**

GnRHa	n	Dose	Durata (mesi)	Riduzione dei miomi
Buserelin	269	da 3 x 300 µg nasale a 3 x 500 µg nasale + 200–500 µg s.c. die	3–6	44-70%
Leuprorelin	188	3.75 mg i.m. ogni 28 giorni	3–6	45–67%
Goserelin	131	3.80 mg s.c. ogni 28 giorni	3–6	40–58%
Triptorelin	213	3.75 mg s.c. ogni 28 giorni	3–6	26–90%

GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonist

Göretzlehner, Lauritzen, Römer, Rossmannith (2011), Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie, De Gruyter, Berlin

michele.vignali@unimi.it

**Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy
or myomectomy for uterine fibroids (Review)**

Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter MC



Vantaggio trattamento pre-chirurgico

**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Lethaby A, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(2):CD000547

michele.vignali@unimi.it

Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids (Review)

Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter MC

Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids (Review)
Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter MC
THE COCHRANE COLLABORATION

Conclusioni degli Autori:

*“L’uso degli analoghi del GnRH per **3-4 mesi** prima di un intervento chirurgico per fibromi uterini **riduce sia il volume uterino sia le dimensioni dei fibromi.** Essi sono efficaci nella **correzione pre-operatoria dell’anemia da carenza di ferro, se presente, e riducono la perdita ematica intraoperatoria.** Se le dimensioni dell’utero sono tali da dover prevedere **un’incisione sulla linea mediana**, in molte donne ciò può essere **evitato** con l’uso pre-operatorio degli analoghi del GnRH. **Nelle pazienti candidate all’isterectomia, l’uso di questi farmaci rende più probabile il ricorso ad una via chirurgica vaginale**”*

michele.vignali@unimi.it

**RACCOMANDAZIONI PER IL
PRETRATTAMENTO CON ANALOGHI DEL GNRH
PRIMA DELLA RIMOZIONE DI MIOMI SM**

Localizzazione	Diametro del mioma		
	<3 cm	3-6 cm	>6 cm
Grado 0	-	++	++
Grado 1 (<50% intramurale)	-	++	+++
Grado 2 (>50% intramurale)	++	++	+++

- no indicazione per pretrattamento
- + il pretrattamento può essere considerato
- ++ indicazione per pretrattamento
- +++ pretrattamento necessario

Römer (2011), Operative hysteroscopy, de Gruyter, Berlin

michele.vignali@unimi.it

SVANTAGGI DEL PRETRATTAMENTO CON AGONISTI DEL GNRH

- Effetti collaterali da **ipoestrogenismo** (vampate, perdita ossea)
Nella maggior parte dei casi questi effetti cominciano a diventare clinicamente rilevanti **dopo la terza iniezione**
- **Dilatazione** del canale cervicale più difficile
- Riduzione della **consistenza dei miomi** (mancanza di resistenza durante la resezione)
- Perdita del **piano di clivaggio**

Talaulikar VS, Manyonda I. (2012). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Aug 14
Lethaby A. et al. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Vol. 22, No. 2, pp. 307–331, 2008
Lethaby A. et al. The Cochrane Library, 2007; Issue 1.

michele.vignali@unimi.it

L'uso Prolungato dei GnRH agonisti si associa a riduzione della massa ossea

Contenuto minerale osseo **nella colonna lombare** in donne con endometriosi
trattate con buserelin (900 µg die) (n=9)¹

Months on therapy	Bone mineral content (g/cm)
0	4,12
6	4,04

p<0.001

Il trattamento con buserelina causa una perdita della
densità minerale ossea (BMD) pari all'**1% al mese**²

1. Devogelaer JP, Nagant de Deuxchaisnes C, Donnez J, Thomas K. LHRH analogues and bone loss. Lancet 1987;1:1498



michele.vignali@unimi.it

ADD-BACK THERAPY

[Fertil Steril](#). 1998 Jul;70(1):111-8.
A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata.
[Palomba S](#), [Affinito P](#), [Tommaselli GA](#), [Nappi C](#).

To evaluate the effects of tibolone therapy in association with GnRH-a on uterine leiomyomata, on climacteric-like symptoms, on bone metabolism and on the lipid profile

[Fertil Steril](#). 2008 Jul;90(1):165-73. Epub 2007 Nov 14.
Tibolone reverses the cognitive effects caused by leuprolide acetate administration, improving mood and quality of life in patients with symptomatic uterine leiomyomas.
[Palomba S](#), [Orio F Jr](#), [Falbo A](#), [Oppedisano R](#), [Tolino A](#), [Zullo F](#).

E' possibile associare anche una TOS tradizionale con estrogeni e progesterone o raloxifene.



michele.vignali@unimi.it

TERAPIA CON AGONISTI DEL GNRH - SINTESI

Può essere indicata come terapia **a breve termine (3-6 mesi)**.

In considerazione dei possibili eventi avversi e dei rischi associati a una riduzione prolungata dei livelli di estrogeno e progesterone, la terapia a **lungo termine (> 6 mesi)** è **controindicata**.

Al termine della terapia, la crescita dei fibromi riprende e i sintomi tendono a ripresentarsi.

Altre indicazioni: endometriosi, carcinoma della mammella, pubertà precoce maschile e femminile, carcinoma della prostata

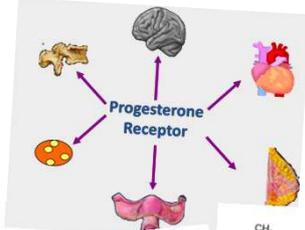
1. Miller CE, *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2009; 16:11-21

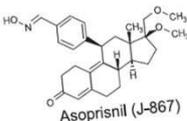
 **SPRMs**
SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS

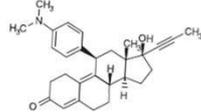
➤ Composti - steroidei o non steroidei - che legano i recettori per il P

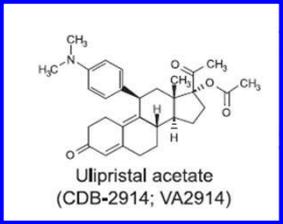
➤ Modulano la trascrizione recettoriale inibendola o stimolandola

➤ La modulazione è tessuto-specifica



 Asoprisnil (J-867)

 Mifepristone (RU-486)

 Ulipristal acetate (CDB-2914; VA2914)

 Telapristone acetate (CDB-4124)

michele.vignali@unimi.it

 **I vari SPRMs possono avere uno spettro di attività che va dall'antagonismo puro all'agonismo puro nei confronti del recettore progestinico**



Onapristone
Mifepristone

Asoprisnil
Telapristone acetato
Ulipristal acetato

Progesterone

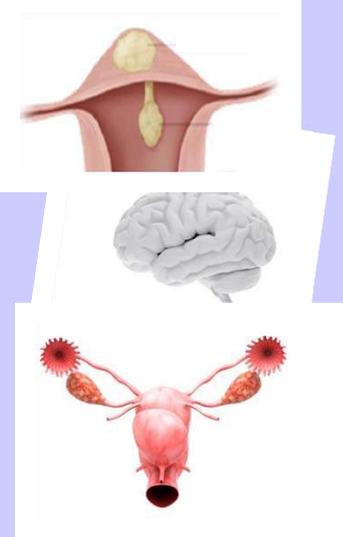
Antagonisti MESOPROGESTINICI *Agonisti*

Spitz.. Investigational Drugs 2006

michele.vignali@unimi.it

michele.vignali@unimi.it

UPA MODULA IN SENSO ANTAGONISTA L'AZIONE DEL PROGESTERONE NEI TESSUTI BERSAGLIO FIBROMATOSO, IPOFISARIO E ENDOMETRIALE

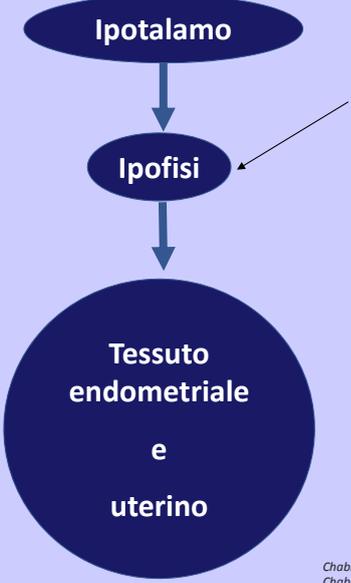


The diagram illustrates the effects of UPA on three target tissues. On the left, three anatomical illustrations are shown: a cross-section of the uterus with a fibroid, a brain (representing the pituitary gland), and a frontal view of the female reproductive system. On the right, three dark blue rounded rectangular boxes contain text describing the effects, each preceded by a blue arrow pointing from the corresponding illustration.

- ➔ Effetto diretto sui fibromi, riducendone le dimensioni
- ➔ Effetto sull'ipofisi, inducendo amenorrea
- ➔ Effetto diretto sull'endometrio, bloccando il sanguinamento uterino

michele.vignali@unimi.it

EFFETTO DI UPA SULL'IPOFISI



The flowchart shows a vertical sequence of three dark blue rounded rectangular boxes. The top box is labeled 'Ipotalamo', the middle box 'Ipofisi', and the bottom box 'Tessuto endometriale e uterino'. Blue arrows point downwards from 'Ipotalamo' to 'Ipofisi' and from 'Ipofisi' to 'Tessuto endometriale e uterino'. A white arrow points from the text '—Riduzione della secrezione di gonadotropine (LH e FSH)' to the 'Ipofisi' box.

—Riduzione della secrezione di gonadotropine (LH e FSH)

UPA sopprime solo parzialmente i livelli di FSH, quindi lo sviluppo follicolare **non** è inibito completamente e la **produzione estrogenica** generalmente rimane simile a quella della fase **media-follicolare** di un normale ciclo mestruale

Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Hum. Reprod. Update. 2011(3):293-307
Chabbert-Buffet N et al. J. Clin. Endocrinol Metab. 2007 Sep; 92(9):3582-9.



michele.vignali@unimi.it

EFFETTI DI UPA SULL'ENDOMETRIO

- ✓ La **soppressione del sanguinamento** endometriale nella maggior parte delle pazienti può avvenire per effetto diretto di UPA sull'endometrio, oltre che per induzione di amenorrea da blocco ipotalamo-ipofisario
- ✓ L'effetto farmacodinamico sull'endometrio induce specifici **cambiamenti dell'istologia** endometriale, reversibili dopo la fine del trattamento e il ritorno delle mestruazioni

PRM-Associated Endometrial Changes (PAECs)



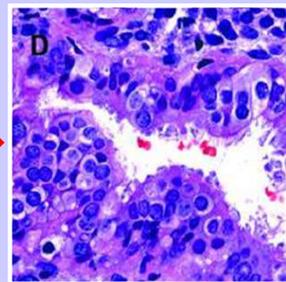
michele.vignali@unimi.it

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI PAECs

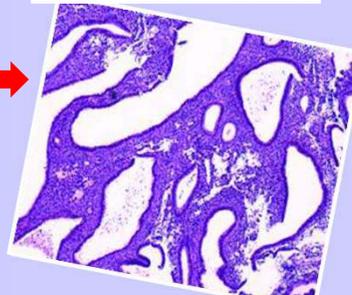
- Le **caratteristiche specifiche del PAECs** sono le seguenti:

Bassa attività mitotica sia nelle ghiandole che nello stroma

- ✓ Vacuoli subnucleari abortivi
- ✓ Apoptosi
- ✓ Assenza di *breakdown* stromale e addensamento ghiandolare



Ghiandole con dilatazione cistica, rivestite con epitelio appiattito senza pseudostratificazione nucleare



Endometrio inattivo o debolmente proliferativo e ghiandole di aspetto cistico

Images courtesy of Professor A. Williams, Edinburgh University Medical School

michele.vignali@unimi.it

UPA & APOPTOSI - DATI IN VIVO

Morte cellulare programmata
 Diversi metodi di rilevazione:

- o frammentazione DNA
- o TUNEL
- o rilevazione delle caspasi



Indice Apoptotico (IA) Indice Apoptotico (IA): numero di cellule apoptotiche sul totale della conta cellulare □ determinato manualmente utilizzando una griglia di conteggio oculare in tre campi scelti a caso. Vengono contate 1000 cellule per ogni campione.

o quantificazione

Tipo di trattamento pre-chirurgico	Numero di pazienti	Indice Apoptotico (IA)			Numero di Pazienti con IA >10
		IA Media (+/- SD)	IA Mediana	Range	
UPA	11	158.9 (± 193.2)	96	0 - 672	9 (81.8%)
GnRHa	17	27.5 (± 62.3)	2	0 - 196	4 (23.5%)
No treatment	10	2.0 (± 2.1)	1	0 - 6	0

P<0.001

1. Duan WR, et al. *J Pathol* 2003;199:221-8
 2. Horak P, et al. *Int J Endocrinol* 2012; Article ID 436174
 3. Horak P, et al. *Int J Endocrinol* 2012; Article ID 436174

michele.vignali@unimi.it

PEARL I

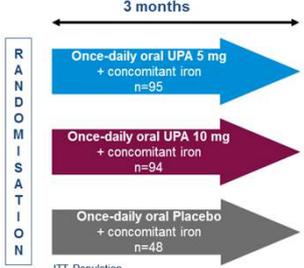
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery

Jacques Donnez, M.D., Ph.D., Tetyana F. Tatarchuk, M.D., Ph.D., Philippe Bouchard, M.D., Lucian Puscasiu, M.D., Ph.D., Natalya F. Zakharenko, M.D., Ph.D., Tatiana Ivanova, M.D., Ph.D., Gyula Ugocsai, M.D., Ph.D., Michal Mara, M.D., Ph.D., Manju P. Jilla, M.B., B.S., M.D., Elke Bestel, M.D., Paul Terrill, Ph.D., Ian Osterloh, M.R.C.P., and Ernest Loumaye, M.D., Ph.D., for the PEARL I Study Group*

3 months



ITT Population

PEARL II

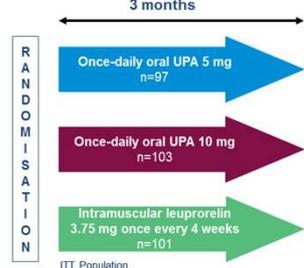
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids

Jacques Donnez, M.D., Ph.D., Janusz Tomaszewski, M.D., Ph.D., Francisco Vázquez, M.D., Ph.D., Philippe Bouchard, M.D., Boguslaw Lemieszczuk, M.D., Francesco Baró, M.D., Ph.D., Kazem Nouri, M.D., Luigi Selvaggi, M.D., Krzysztof Sadowski, M.D., Elke Bestel, M.D., Paul Terrill, Ph.D., Ian Osterloh, M.R.C.P., and Ernest Loumaye, M.D., Ph.D., for the PEARL II Study Group*

3 months



ITT Population

N ENGL J MED 366:5 NEJM.ORG FEBRUARY 2, 2012

PGL 4001's (UPA's) Efficacy Assessment in Reduction of symptoms due to uterine Leiomyomata



michele.vignali@unimi.it

PEARL I

- **PEARL I**
- **Donne in premenopausa (età 18–50 anni) con fibromi uterini** con almeno uno o più fibromi uterini di diametro compreso tra ≥ 3 cm e ≤ 10 cm
- **Eccessivo sanguinamento uterino** Punteggio PBAC* >100 nei giorni 1–8 di mestruazione
- **Anemia Emoglobina ≤ 10.2 g/dL**
- **Eligibili all'intervento chirurgico** Isterectomia, miomectomia, embolizzazione dell'arteria uterina o ablazione endometriale

PEARL II

- **Donne in premenopausa (età 18–50 anni) con fibromi uterini** con almeno uno o più fibromi uterini di diametro compreso tra ≥ 3 cm e ≤ 10 cm
- **Eccessivo sanguinamento uterino** Punteggio PBAC* >100 nei giorni 1–8 di mestruazione
- **Anemia NON richiesta**
- **Eligibili all'intervento chirurgico** Isterectomia, miomectomia, embolizzazione dell'arteria uterina o ablazione endometriale

* PBAC: Tavola di valutazione del sanguinamento (*Pictorial Bleeding Assessment Chart*)

Donnez J et al. N Engl J Med 2012;366:409-420 (PEARL I)
Donnez J et. al N Engl J Med 2012;366:421-432 (PEARL II)



michele.vignali@unimi.it

PEARL I

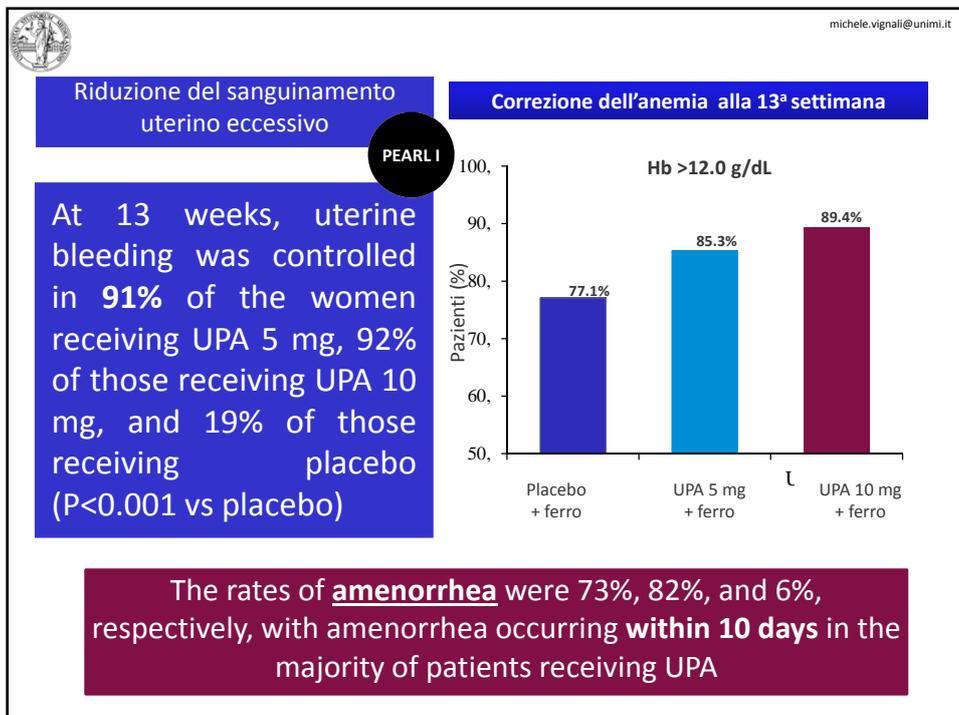
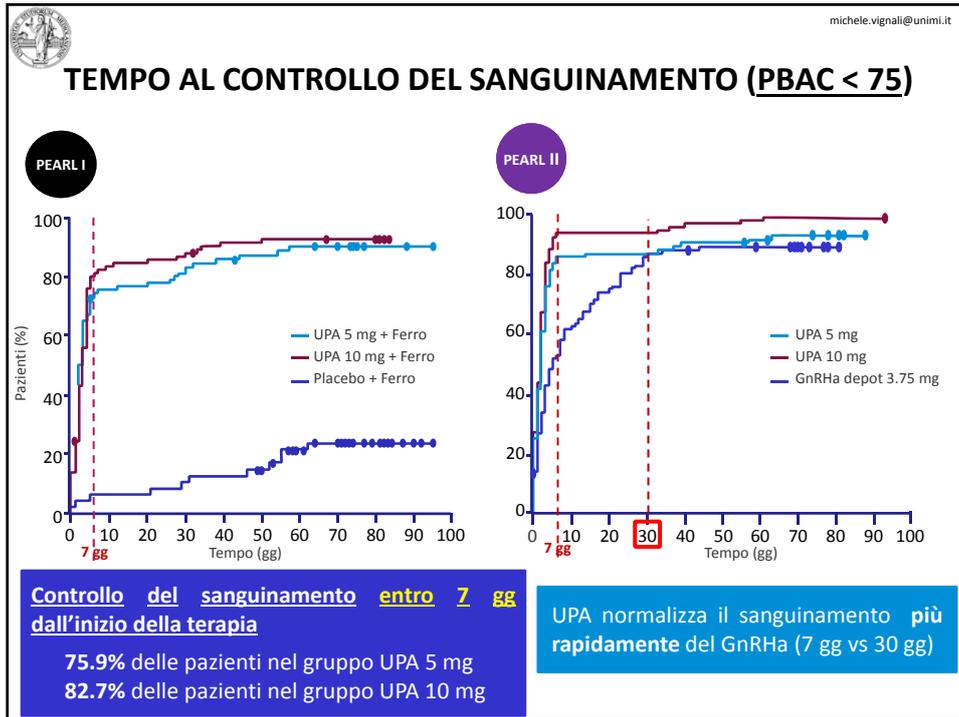
- **PEARL I**
- Dimostrare la **superiorità in termini di efficacia** di **UPA + ferro** vs. **placebo + ferro** nella:
 - **riduzione del sanguinamento uterino eccessivo** prima dell'intervento chirurgico (misurato mediante PBAC)
 - **riduzione del volume totale dei fibromi** prima dell'intervento chirurgico

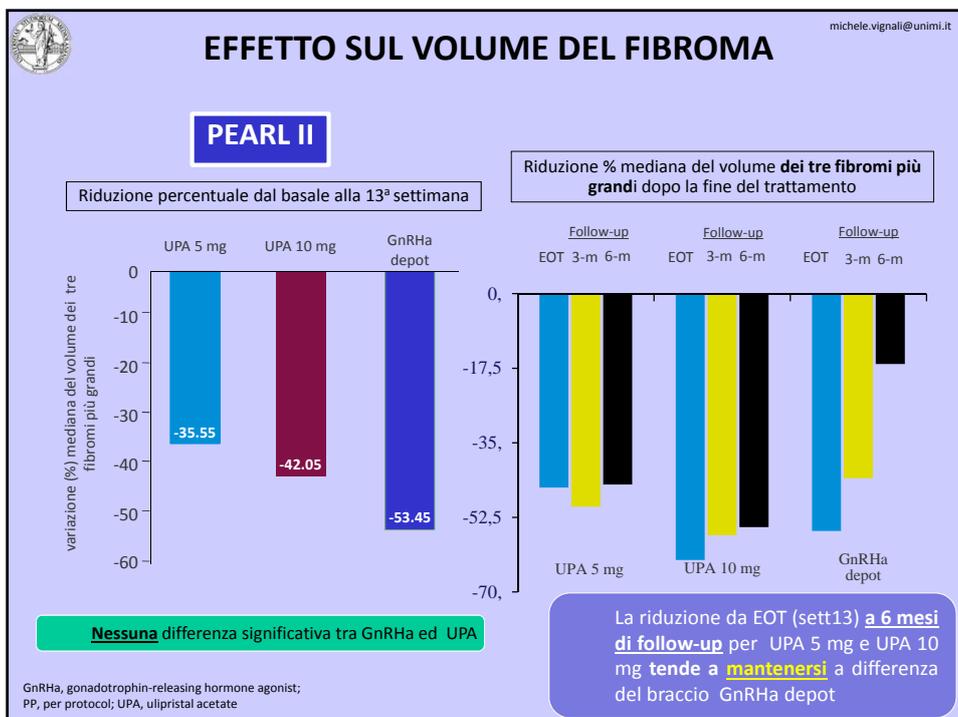
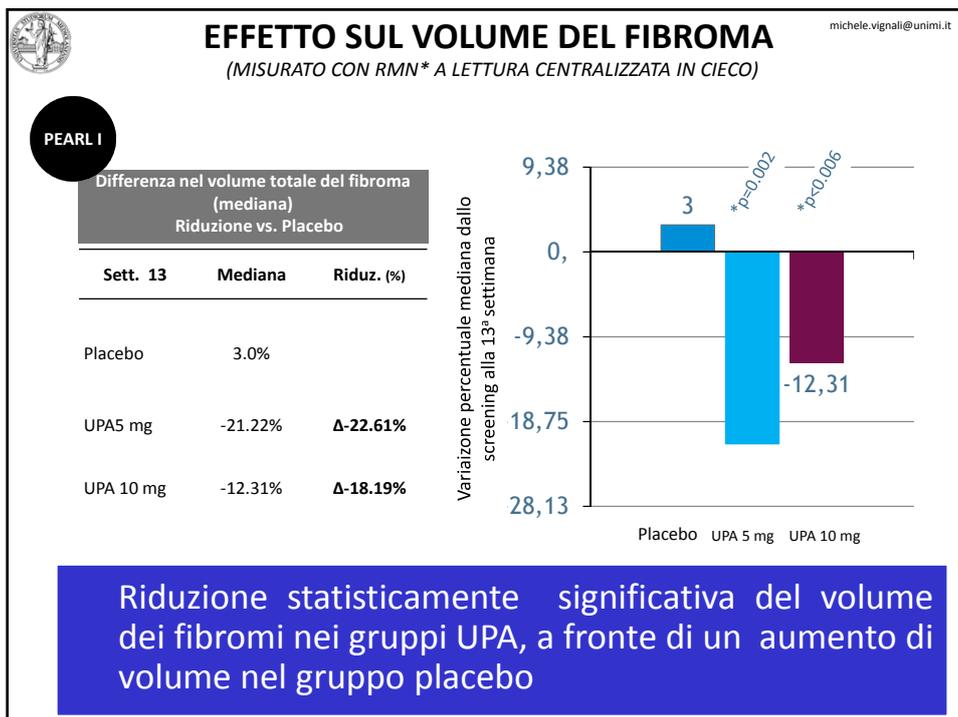
Treatment was initiated during the first 4 days of menstruation. All patients received **80 mg** of iron supplementation (256.3 mg of ferrous sulfate)

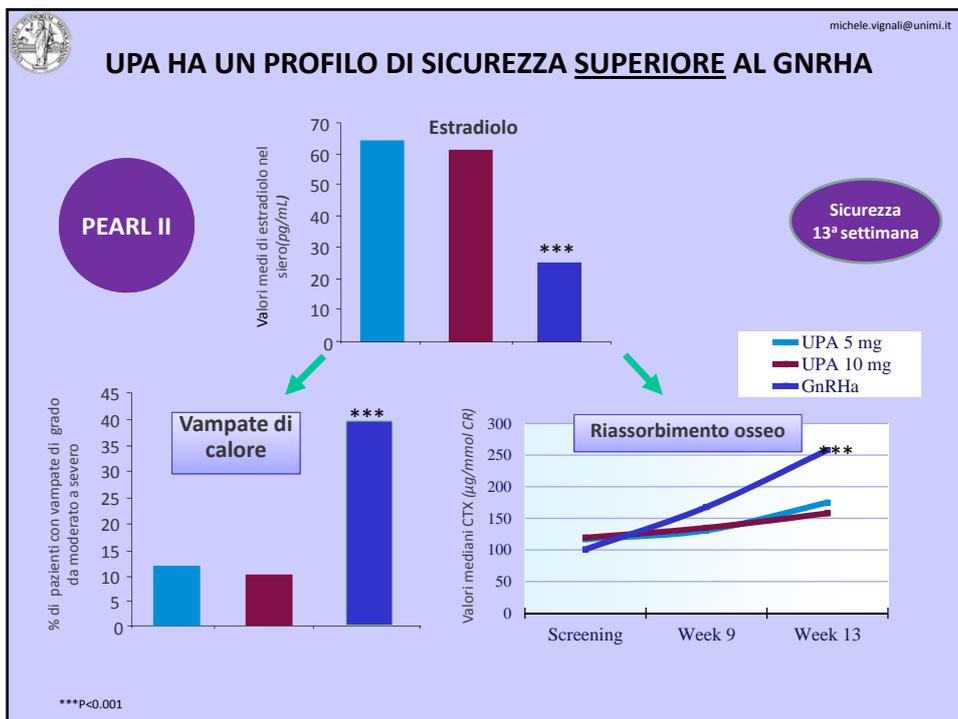
PEARL II

- Dimostrare la **superiorità** in termini di **sicurezza e tollerabilità** di UPA vs. GnRHa per quanto riguarda **livelli di estradiolo e vampate di calore**.
- Dimostrare la **non inferiorità** in termini di **efficacia** di **UPA vs. GnRHa** nel ridurre il **sanguinamento uterino eccessivo** prima dell'intervento chirurgico (misurato mediante PBAC).

Donnez J et al. N Engl J Med 2012;366:409-420 (PEARL I)
Donnez J et. al N Engl J Med 2012;366:421-432 (PEARL II)







michele.vignali@unimi.it

Eventi avversi (PEARL I)

Event	Placebo (N=48)	Ulipristal Acetate, 5 mg (N=95)	Ulipristal Acetate, 10 mg (N=98)
At least one adverse event†	22 (46)	47 (49)	52 (53)
Headache	2 (4)	4 (4)	10 (10)
Breast pain, tenderness, or discomfort	0	2 (2)	6 (6)
Abdominal pain	2 (4)	2 (2)	3 (3)
Pyrexia	2 (4)	3 (3)	2 (2)
Hypercholesterolemia	1 (2)	3 (3)	2 (2)
Hypothyroidism	0	2 (2)	4 (4)
Constipation	1 (2)	4 (4)	0
Hypertriglyceridemia	1 (2)	3 (3)	1 (1)
Influenza	1 (2)	1 (1)	3 (3)
Dizziness	0	1 (1)	3 (3)
Nasopharyngitis	0	3 (3)	0
Dysmenorrhea	2 (4)	0	0

number of patients (percent)

All **serious adverse events** and adverse events occurring in at least 3% of the patients in any group are included. **No significant differences** between either UPA group and the placebo group for any adverse event

michele.vignali@unimi.it

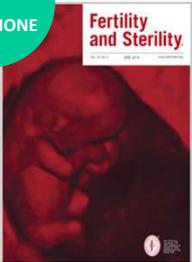
Eventi avversi (PEARL II)

Any SAE during UPA treatment	6 (4.5)
HMB	2 (1.5)
Uterine hemorrhage	2 (1.5)
Metrorrhagia	1 (0.8)
Thyroid cyst	1 (0.8)
Headache	26 (19.7)
Nasopharyngitis	18 (13.6)
Abdominal pain (including upper/lower)	12 (9.1)
Hot flashes	12 (9.1)
Back pain	8 (6.1)
Fatigue	8 (6.1)
Nausea	8 (6.1)
Vertigo	7 (5.3)
Hair loss	6 (4.5)
Breast discomfort/breast pain/breast tenderness	6 (4.5)

michele.vignali@unimi.it

PEARL III & ESTENSIONE

PEARL III
&
ESTENSIONE



SEMINAL CONTRIBUTIONS

Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate ★

Jacques Donnez, M.D.,^a Francisco Vázquez, M.D.,^b Janusz Tomaszewski, M.D.,^c Kazem Nouri, M.D.,^d Philippe Bouchard, M.D.,^e Bart C. J. M. Fauser, M.D.,^f David H. Barlow, F.R.C.O.G.,^g Santiago Palacios, M.D.,^h Olivier Donnez, M.D.,ⁱ Elke Bestel, M.D.,^j Ian Osterloh, M.R.C.P.,^k and Ernest Loumaye, M.D.,^l for the PEARL III and PEARL III Extension Study Group

Fertility and Sterility® Vol. 101, No. 6, June 2014 0015-0282
Copyright ©2014 The Authors. Published by Elsevier Inc.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertster.2014.03.008>

VOL. 101 NO. 6 / JUNE 2014

Donnez J, et al. Fertil Steril 2014;101:1565-73

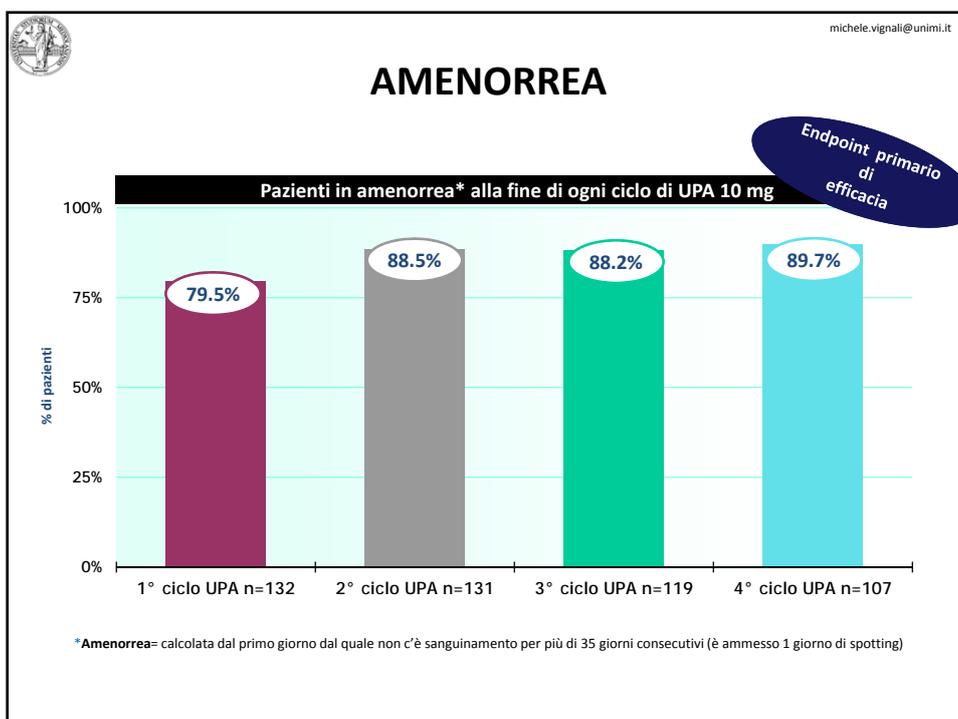
1565

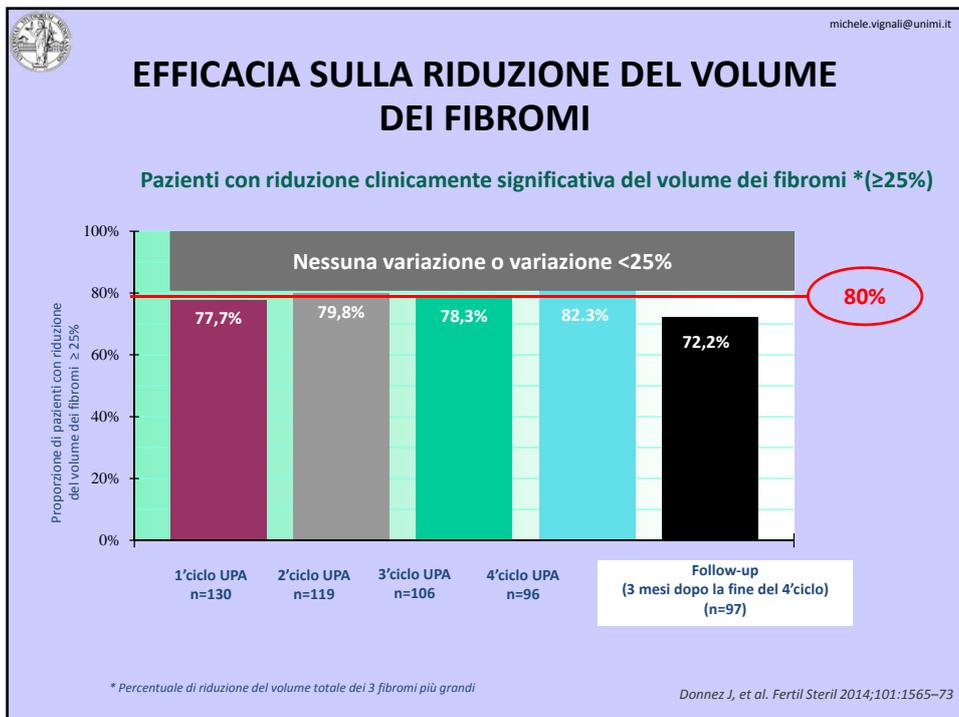
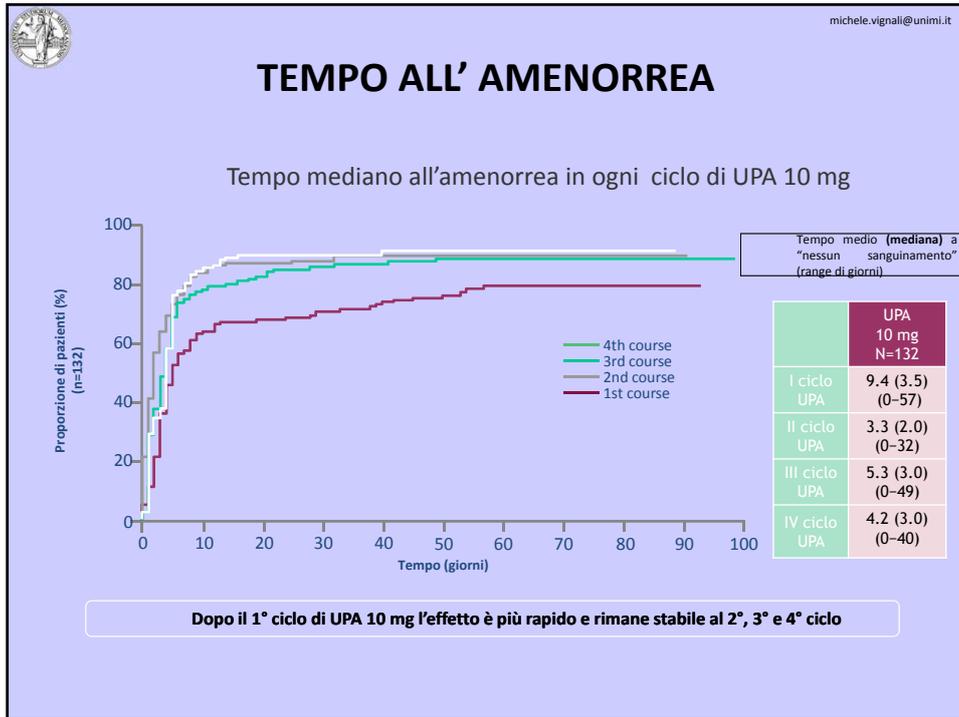
michele.vignali@unimi.it

OBIETTIVI DELLO STUDIO

PEARL III
&
ESTENSIONE

- Indagare l'**efficacia** clinica e la **sicurezza** della somministrazione intermittente a lungo termine di 3 mesi di **UPA 10 mg/die** per il trattamento sintomatico dei miomi uterini
- Valutare il beneficio clinico della somministrazione di **10 giorni di un progestinico** per **invertire l'effetto anti-progestinico di UPA** sull'endometrio e il suo effetto su sanguinamento mestruale post-trattamento







IN SINTESI

michele.vignali@unimi.it

- ✓ **Controllo del sanguinamento** in oltre il 90% delle pazienti (più rapido controllo rispetto al GnRH analogo: 7 giorni vs. 21)
- ✓ Rapida e consistente **correzione dell'anemia**
- ✓ **Riduzione del volume dei fibromi.** Dopo il 2° ciclo di UPA l'**80%** delle pazienti ha avuto una **riduzione** clinicamente significativa del **volume dei fibromi** con del volume dei 3 fibromi maggiori del **63%** Dopo 4 cicli di UPA il volume dei 3 fibromi maggiori si è ridotto del **72%**.
- ✓ **Mantenimento** della riduzione di volume dei fibromi **fino a 6 mesi** dopo l'interruzione del trattamento



michele.vignali@unimi.it

- ✓ La durata del trattamento attualmente approvata è al massimo di **2 cicli di 3 mesi** di trattamento
- ✓ **I risultati di questi studi indicano che l'uso di più di un ciclo massimizza i benefici del trattamento con UPA, tuttavia** ciò deve essere confermato da altri studi controllati con cicli ripetuti di trattamento (PEARL IV)

 **Endometrial biopsy samples** were obtained 10–18 days after menstruation start during screening, after treatment courses 1 and 4, and 3 months after the end of course 4 in women with PAEC observed after course 4. All samples were assessed in a blinded manner by three independent pathologists experienced in PAEC.

michele.vignali@unimi.it

PEARL III Extension			
Pazienti con PAECs (%)	UPA 10 mg + Placebo	UPA 10 mg + NETA	Totale
Screening	7.1%	14.3%	10.5%
Visita 6 (prima mestruazione dopo ciclo 1)	30.8%	26.3%	28.7%
Visita E (prima mestruazione dopo ciclo 4)	23.4%	27.5%	25.3%

- ✓ PAECs sono stati osservati in **meno del 30%** delle pazienti dopo la prima mestruazione successiva al ciclo 1
- ✓ La frequenza dei PAECs **non incrementa dopo ripetuti cicli** di UPA
- ✓ **Nessun effetto** dell'aggiunta di NETA sull'incidenza dei PAECs

 **Case Report** michele.vignali@unimi.it

Case Reports in Obstetrics and Gynecology Volume 2014, Article ID 314587

Successful Pregnancy after Treatment with Ulipristal Acetate for Uterine Fibroids

Javier Monleón,¹ Alf

Pre-treatment with ulipristal acetate before ICSI procedure: a case report

Zastosowanie octanu uliprystalu przed procedurą ICSI: opis przypadku

First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids 3; 6: 496-500

Mathieu Luyckx, M.D.,^a Jean-Luc Squifflet, M.D., Ph.D.,^a Pascale Jadoul, M.D., Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.,^{a,b} and Jacques Donnez, M.D., Ph.D.

21 patients attempted to get pregnant, among whom 15 (71%) succeeded, totaling 18 pregnancies (12 spont/6 IVF) 12 resulted in the birth of 13 healthy babies and 6 ended in early miscarriage.

Age, y		Delivery	
<30	1	Cesarean section	11
30–35	4	Elective	7
35–40	6	Emergency	4
>40	4	Vaginal delivery	1
Mean (range)	36.4 (23–44)		

No regrowth of fibroids was observed during pregnancy

13 patients attempted to conceive from 3 months after finishing their therapy and got pregnant between 3 and 14 months after treatment completion or surgery



michele.vignali@unimi.it



5mg/die x 3 mesi x 2 cicli

Posologia
 Il trattamento consiste in una compressa da 5 mg da assumere per bocca una volta al giorno per un periodo massimo di 3 mesi.
 Questo ciclo di trattamento di 3 mesi può essere ripetuto una volta. Il secondo trattamento non deve iniziare prima della seconda mestruazione successiva al termine del primo ciclo di trattamento.
 I trattamenti devono sempre iniziare durante la prima settimana di mestruazione.
 A causa della mancanza di dati sulla sicurezza a lungo termine, la durata della terapia non deve superare due cicli di trattamento di 3 mesi.

Trattamento ON-OFF

↓

- Il trattamento con UPA si è dimostrato **efficace e sicuro** anche a dosaggio doppio (10 mg/die) rispetto a quello approvato e per un periodo prolungato di utilizzo (fino a 4 cicli)



michele.vignali@unimi.it

VANTAGGI DI UN TRATTAMENTO PRE-OPERATORIO DEI FIBROMI UTERINI

- Riduzione delle **dimensioni** di utero e fibromi
- Minor invasività chirurgica
- Minor **durata** della procedura chirurgica
- Minor **perdita ematica** intraoperatoria = Miglior campo visivo
- Meno **complicanze** (ridotto rischio di perforazione soprattutto nei casi di sfavorevole localizzazione del mioma)
- **Programmazione** flessibile della chirurgia (indipendente dalla mestruazione)
- Maggiori livelli pre-operatori di emoglobina

