Alma Mater Studiorum – Università Di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI

Ciclo XXXV

Settore concorsuale: 06/H1 – Ginecologia e Ostetricia

Settore scientifico disciplinare: MED/40 – Ginecologia e Ostetricia

CRESCITA VOLUMETRICA DEI MIOMI UTERINI: ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO

Presentata da:
Dott. Alessandro Arena

Coordinatore del Dottorato:
Prof. Fabio Piscaglia

Relatore:
Prof. Renato Seracchioli

Esame finale anno 2023

INDICE

INTRODUZIONE: LEIOMIOMI UTERINI	3
DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA	3
EZIOPATOGENESI	3
FATTORI DI RISCHIO	4
MANIFESTAZIONI CLINICHE	5
CLASSIFICAZIONE	6
DIAGNOSI	7
Ecografia	8
TERAPIA	11
PARTE SPERIMENTALE	13
INTRODUZIONE ALLO STUDIO	13
MATERIALI E METODI	14
Criteri di Inclusione e di Esclusione	15
Dati Clinici, Anamnestici ed Ecografici	16
Outcome dello Studio	17
Analisi statistica	18
RISULTATI	21
DISCUSSIONE	28
CONCLUSIONI	31
BIBLIOGRAFIA	32

INTRODUZIONE: LEIOMIOMI UTERINI

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

I leiomiomi (o fibromi o miomi) uterini sono la neoplasia uterina più comune e colpiscono fino al 30% delle donne in età fertile, con riscontro istologico nei campioni post-isterectomia fino al 77% dei casi.(1) Essi sono neoformazioni di origine monoclonale, composte da tessuto connettivo fibroso e cellule muscolari lisce. I leiomiomi possono causare sintomi legati alle loro dimensioni e alla loro localizzazione, quali anemizzazione secondaria, sintomi da compressione (dolore pelvico, stipsi o pollachiuria), sanguinamenti uterini anomali (menometrorragie o spotting).(2) I miomi hanno, inoltre, un impatto negativo sulla fertilità e si associano a complicanze ostetriche, quali aborti spontanei, parti pretermine, ritardi di crescita e malpresentazioni fetali.(3)

La crescita dei miomi presenta tipicamente carattere espansivo, comprimendo, pertanto, le strutture circostanti (miometrio e tessuto connettivo dell'utero) e causando la progressiva formazione di una pseudocapsula, ricca di vasi sanguigni e collagene, che determina la creazione di un piano di clivaggio tra il mioma ed il miometrio circostante sano.

EZIOPATOGENESI

Nonostante siano la patologia benigna uterina di maggiore prevalenza, poco è noto sulla causa che porta alla formazione dei miomi uterini. Diverse teorie sono state proposte: in particolare, un evento iniziante determinerebbe l'acquisizione, da parte della cellula miometriale, di alterazioni genetiche o epigenetiche che comporterebbero un'aumentata sensibilità a ormoni e fattori di crescita.(4) Questo spiegherebbe l'impatto dei fattori genetici che sembrano avere, quindi, un ruolo fondamentale nello sviluppo dei leiomiomi,

in particolare in caso di fibromi multipli, mostrando in alcune donne una chiara predisposizione genetica allo sviluppo di tale neoplasia benigna.(5) Come responsabili della crescita della lesione, invece, i fattori ormonali sembrano avere un ruolo predominante.(6) Estrogeni e progesterone, infatti, influenzano la secrezione dei fattori di crescita e l'espressione dei loro recettori come per il VEGF-A che presenta un ruolo promuovente dell'angiogenesi, fondamentale per la proliferazione cellulare e la crescita tumorale.(7) L'importanza del progesterone è ulteriormente sottolineata anche dagli studi che hanno valutato l'efficacia dei suoi antagonisti nel trattamento dei fibromi.(8)

FATTORI DI RISCHIO

In Letteratura, i fattori di rischio coinvolti nell'insorgenza dei leiomiomi uterini sono: età, etnia, familiarità, anamnesi ostetrica, obesità, influenze ormonali, stile di vita, fattori ambientali, e altri fattori come ipertensione e infezioni. Tuttavia, l'importanza di tali fattori non è ancora stata verificata in modo univoco, probabilmente a causa di bias di selezione delle pazienti.(9)

Il rischio di sviluppo dei miomi uterini sembra essere tanto maggiore quanto più precoce è l'età del menarca aumentando con l'età della paziente, mentre sembra praticamente assente prima della pubertà e tende a scomparire dopo la menopausa.(10) In modo simile, un elevato numero di gravidanze sembra ridurre il rischio di insorgenza dei miomi.(11)

Inoltre, l'incidenza dei miomi nelle donne Afro-Americane è di circa tre volte maggiore rispetto alle donne caucasiche. Le cause delle diversità interrazziali sono ad oggi per lo più sconosciute; differenze nella biosintesi o nel metabolismo degli ormoni sessuali sono potenziali fattori causali, così come

differenze nell'espressione e/o nella funzione dei recettori ormonali di estrogeni e progesterone.(12)

La Letteratura ad oggi disponibile non ha confermato in modo certo le presunte connessioni tra fattori di rischio legati allo stile di vita e l'insorgenza di miomi uterini.(13) Un altro fattore di rischio che sembra collegato all'insorgenza dei miomi uterini è l'insulino-resistenza, ma il meccanismo fisiopatologico alla base di quest'associazione è però tuttora poco chiaro.(7)

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Si stima che i miomi uterini risultino del tutto asintomatici in più del 50% dei casi e che essi vengano riscontrati casualmente durante indagini routinarie, eseguite spesso per altre indicazioni.(14) Nei restanti casi la sintomatologia ad essi correlata è dovuta ai cambiamenti anatomici a cui sono sottoposti l'utero e gli altri organi pelvici o all'eccessiva perdita di sangue che può essere definito "menorragia" se avviene durante la mestruazione o "metrorragia" se il sanguinamento tende a continuare anche nel periodo intermestruale.(15)

L'impatto dei fibromi sulla funzione riproduttiva è stato ampiamente analizzato in letteratura. A causa dell'elevata incidenza della patologia, però, spesso la fibromatosi costituisce l'unica anomalia riscontrabile durante il work-up diagnostico eseguito per indagare una condizione di infertilità. Secondo l'American Society of Reproductive Medicine, i miomi uterini sono associati a infertilità nel 5-10% dei casi.(16) È fondamentale, inoltre, definire la posizione dei miomi riscontrati, dato che le evidenze attuali suggeriscono che solamente i miomi sottomucosi possano interferire con la fertilità, e che solo in rari casi i miomi compromettono l'esito della gravidanza, determinando aborti ricorrenti o complicando il travaglio.(16)

CLASSIFICAZIONE

Nel 2010, la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ha presentato la classificazione PALM-COEIN delle cause di sanguinamento uterino anomalo nelle donne non gravide in età fertile.(17) All'interno della classificazione sono inclusi anche i miomi uterini, che vengono ulteriormente suddivisi in varie tipologie, tenendo conto di molte variabili, come il rapporto tra il mioma, la sierosa uterina e l'endometrio, o la sua localizzazione (segmento superiore o inferiore, cervice, parete anteriore, posteriore o laterale).

Tabella 1. Classificazione PALM-COEIN dei miomi uterini

SM – Sottomucoso	**0**	Peduncolato intracavitario
	1	<50% intramurale
	2	≥50% intramurale
O – Other	**3**	Raggiunge l'endometrio, 100% intramurale
	4	Intramurale
	5	Sottosieroso, ≥50% intramurale
	6	Sottosieroso <50% intramurale
	7	Sottosieroso peduncolato
	8	Altro (cervicale, satellite…)

Hybrid Leiomyomas – Miomi Transmurali	Due numeri sono separati da un trattino. Per convenzione, il primo numero si riferisce al

(coinvolgenti contemporaneamente la sierosa e l'endometrio) -	rapporto con l'endometrio, mentre il secondo si riferisce al rapporto con la sierosa. Ad esempio:	
	2-5	Sottomucoso e sottosieroso, con meno del 50% del diametro nelle cavità endometriale e peritoneale rispettivamente.

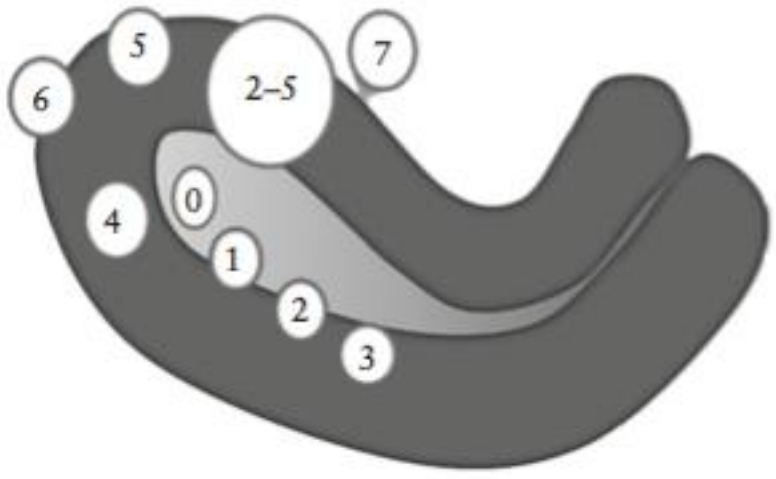


Figura 1. Classificazione FIGO dei miomi uterini (adattata da Munro et al.[53])

Nella classificazione secondaria si distinguono i leiomiomi che raggiungono la cavità endometriale – definiti pertanto sottomucosi (SM) – dagli altri, in considerazione del fatto che i primi contribuiscono più facilmente alla genesi di un sanguinamento uterino anomalo (Tabella 1 e Figura 1).

DIAGNOSI

L'esame obiettivo ginecologico bimanuale costituisce la valutazione di prima linea per aiutare il ginecologo nella diagnosi di miomi intramurali o sottosierosi di dimensioni significative, evidenziando un utero di dimensioni aumentate e di morfologia irregolare.(18)

È tuttavia necessario ottenere una conferma diagnostica grazie alle diverse tecniche di imaging, anche con lo scopo di pianificare un adeguato trattamento (condotta d'attesa, trattamento medico, trattamento chirurgico).(19)

Le procedure indicate nel work-up diagnostico dei fibromi uterini includono l'ecografia, sia transvaginale che transaddominale, la sonoisterografia con infusione di soluzione salina, l'isteroscopia e la risonanza magnetica. Non trova, invece, molto spazio l'esame TC, benché sia molto utile per lo staging di eventuali lesioni maligne. Nell'elaborato, ci soffermermo esclusivamente sull'ecografia, in quanto sarà oggetto della parte sperimentale e in quanto estremamente efficace nella mappatura delle lesioni miomatose e nella valutazione delle loro caratteristiche, compresa la diagnosi differenziale con altre patologie del miometrio, come l'adenomiosi.(17, 19)

ECOGRAFIA

L'indagine ecografica rappresenta una metodica affidabile, economica e facilmente accessibile per la diagnosi dei miomi uterini, e nella gran parte dei casi rappresenta la prima fase del work-up diagnostico.(19) Essa può essere effettuata sia con approccio transaddominale che transvaginale.

Con l'obiettivo di standardizzare i rilievi ed i referti ecografici, molteplici esperti internazionali hanno recentemente proposto il "MUSA (Morphological Uterus Sonographic Assessment) statement", una dichiarazione consensuale basata sull'opinione condivisa di molti autori riguardante la terminologia, le definizioni e i tipi di misurazione che dovrebbero essere utilizzati nella descrizione e nella refertazione delle caratteristiche ecografiche del miometrio, valutate tramite ecografia tradizionale, color/power Doppler ed ecografia tridimensionale.(20) In primo luogo, il miometrio deve essere descritto come omogeneo o eterogeneo, a seconda delle caratteristiche ecografiche. La patologia miometriale può essere localizzata (una o più lesioni), o diffusa: tipicamente, i miomi uterini appaiono come lesioni localizzate e ben definite. L'accuratezza diagnostica dell'indagine ecografica sembra ridursi all'aumentare del numero dei fibromi

uterini, venendosi a determinare un notevole sovvertimento della struttura uterina. Per ciò che concerne la localizzazione miometriale, il mioma può essere anteriore, posteriore, fundico, laterale. Nella descrizione della posizione del mioma sarebbe auspicabile sfruttare sulla classificazione FIGO dei miomi (Figura 1).

I miomi presentano un pattern ecografico che solitamente si differenzia nettamente dal miometrio sano circostante: essi assumono infatti un'ecostruttura fascicolata o striata, caratterizzata da ombreggiature posteriori definite "coni d'ombra". La diversa ecogenicità mostrata dai fibromi uterini riflette differenze nella loro composizione tissutale: cellule muscolari lisce, stroma fibroso, calcificazioni, degenerazione ialina o lipomatosa. L'utilizzo del Power Doppler nella valutazione diagnostica dei miomi uterini mostra solitamente una scarsa vascolarizzazione a carico di queste lesioni, a livello periferico, mentre la presenza di un flusso ematico centrale è di raro riscontro. La vascolarizzazione dei miomi risulta comunque più spiccata rispetto a quella del miometrio circostante. Il MUSA (Morphological Uterus Sonographic Assessment) consensus statement descrive il grado di vascolarizzazione delle lesioni miometriali utilizzando un apposito "color score", che va da 1 a 4 (1 = assenza di vascolarizzazione; 2 = vascolarizzazione scarsa; 3 = vascolarizzazione moderata; 4 = vascolarizzazione abbondante).(20) Ciò sarà riportato anche nella parte sperimentale dell'elaborato.

Per gli adenomiomi, il consensus MUSA ha stilato diversi elementi utili alla differenziazione dei miomi uterini rispetto all'adenomiosi che è definita come la presenza di ghiandole e stroma endometriali nel contesto del miometrio. Tali criteri sono riportati nella Tabella 2.

Tabella 2. Descrizione delle caratteristiche ecografiche di leiomiomi e adenomiosi.

Caratteristica	**Fibroma tipico**	**Adenomiosi**
Contorno sieroso dell'utero	Lobulato o regolare	Utero globalmente aumentato di volume
Definizione della lesione	Ben definita	Mal definita in caso di adenomiosi diffusa (gli adenomiomi possono essere ben definiti)
Simmetria delle pareti uterine	Asimmetriche	Asimmetria anteroposteriore
Caratteristiche della lesione: - Profilo - Forma - Contorno - Margini - Coni d'ombra	Ben-definito Sferica, ovalare, lobulata Liscio Ipo- o iperecogeni Coni d'ombra periferici, interni (a ventaglio)	Mal definito Mal definita Irregolare o mal definito Assenza di margine Assenza di coni d'ombra marginali
Ecogenicità	Uniforme: iper-, iso-, ipoecogeni Non uniforme: ecogenicità mista	Non uniforme: ecogenicità mista Cisti, isole iperecogene.
Vascolarizzazione	Flusso periferico circonferenziale	Flusso translesionale
Zona giunzionale: - Spessore e regolarità - Interruzione	Non ispessimenti; regolare o non visibile Interruzioni o stiramenti della zona giunzionale in caso di miomi di tipo 1-3 della classificazione FIGO	Zona giunzionale ispessita; irregolare o mal definita Zona giunzionale interrotta, anche in assenza di lesioni localizzate.

Per la diagnosi differenziale con i leiomiosarcomi i criteri sono più incerti principalmente a causa della rara incidenza della patologia maligna miometriale. I leiomiosarcomi tendenzialmente mostrano dimensioni maggiori (>8 cm), disomogeneità della lesione con degenerazione cistica (aree anecogene irregolari intralesionali) e spiccata vascolarizzazione centrale. Quest'ultimo aspetto è molto importante perché la quasi totalità dei

miomi uterini è caratterizzata da una scarsa vascolarizzazione periferica, con flusso centrale ridotto o assente.

TERAPIA

Come già scritto in precedenza, la maggior parte dei leiomiomi uterini è asintomatica e pertanto non richiede alcuna terapia. Le pazienti con miomi uterini che nel corso della loro vita richiedono un trattamento terapeutico sono stimate tra il 20 e il 50%. La molteplicità di trattamenti disponibili e i pochi studi presenti in Letteratura non permettono la creazione di linee guida internazionali. Le linee guida attuali, infatti, raccomandano di riservare a ogni paziente un trattamento il più possibile individualizzato, basato sulla sintomatologia, la dimensione e la localizzazione dei fibromi, ma anche sull'età della donna, sul suo eventuale desiderio di gravidanza o di preservazione dell'utero.(21)

Inoltre, negli ultimi anni si è assistito ad un importante sviluppo di approcci terapeutici farmacologici o non farmacologici mini-invasivi. In particolare, si annoverano in questa categoria:

- Embolizzazione delle arterie uterine
- Termoablazione mediante radiofrequenza o microonde
- Cromiolisi

Tra le terapie farmacologiche, i contraccettivi orali (progestinici ed estroprogestinici) si sono dimostrati molto efficaci nel ridurre il sanguinamento mestruale. Questi farmaci possono essere somministrati in tutte le forme attualmente disponibili sul mercato: orale, vaginale, depot sottocutaneo, cerotti medicati, spirali intrauterine.(21)

Trattandosi di contraccettivi, questi farmaci sono incompatibili con la ricerca di gravidanza, per cui in pazienti con problemi di infertilità essi trovano scarsa applicazione, se non per un periodo di tempo limitato.

Per le terapie chirurgiche, nelle pazienti che hanno esaurito il proprio desiderio di maternità, l'isterectomia rappresenta una soluzione permanente alla sintomatologia indotta dai miomi uterini. L'unica indicazione per l'isterectomia in una paziente asintomatica, invece, è rappresentata da miomi in rapida crescita, in periodo peri-menopausale, che potrebbero indicare una trasformazione maligna.(22)

La miomectomia rappresenta un'alternativa all'isterectomia nel trattamento dei miomi uterini sintomatici per quelle pazienti che desiderano conservare l'utero, indipendentemente dal loro desiderio di gravidanza. La rimozione dei fibromi dovrebbe essere considerata se questi si associano a perdite ematiche genitali compromettenti la qualità della vita della paziente, dolore pelvico e/o sintomi compressivi, e in caso di problemi di fertilità.(23)

A seconda della localizzazione del mioma (sottomucoso o intramurale/sottosieroso) il trattamento chirurgico dei miomi uterini può essere isteroscopico, laparoscopico (sia con metodo tradizionale che robot-assistito) o laparotomico.

La miomectomia isteroscopica dovrebbe essere considerata come prima opzione in caso di miomi di tipo FIGO 0, 1 o 2 di 4-5 cm di diametro (vedi figura 1). I miomi di tipo 2 hanno una maggiore probabilità di richiedere un secondo tempo chirurgico, a causa dell'elevato rischio di perforazione uterina.

I benefici di un approccio laparoscopico sono ben documentati e lo rendono preferibile a un accesso laparotomico, per via di una minore perdita di sangue, del minor dolore post-operatorio, di un minor tasso di complicanze post-chirurgiche, di una più rapida ripresa post-operatoria e perché l'approccio mininvasivo offre un risultato cosmetico decisamente migliore.(24)

La miomectomia laparoscopica risulta essere ad oggi una tecnica sicura e riproducibile, diffusa in tutto il mondo, con eccellenti risultati. Recenti dati, infatti, riportano un basso tasso di complicanze associate a questa procedura e basse percentuali di conversioni laparotomiche.(25)

PARTE SPERIMENTALE

INTRODUZIONE ALLO STUDIO

I miomi (o leiomiomi o fibromi) uterini rappresentano la principale neoplasia ginecologica benigna delle donne in età riproduttiva, con un'incidenza del 43% nelle pazienti di etnia caucasica, e si possono associare a molti sintomi, quali disturbi mestruali, dolore pelvico, menometrorragie, disturbi urinari e intestinali, infertilità e aborti ripetuti, complicanze ostetriche.(26) In più della metà dei casi, però, i miomi non determinano sintomatologia particolare, decorrendo perlopiù in modo paucisintomatico a asintomatico.

C'è una grande variabilità nei cambiamenti della crescita dei miomi uterini; i fibromi in una donna possono crescere a velocità diverse e in molti casi possono presentare dimensioni stabili per anni.(27-29) La determinazione del potenziale di crescita di un fibroma potrebbe giovare al processo decisionale clinico. Ciò è facilitato dalla larga applicazione e dalla non invasività dell'ecografia transvaginale, il cui uso per la mappatura dei miomi uterini è stato standardizzato con numerosi studi.(20)

L'indagine ecografica rappresenta una metodica affidabile, economica e facilmente accessibile per la diagnosi dei leiomiomi uterini, e nella gran parte dei casi rappresenta il primo step nel work-up diagnostico e la successiva metodica di follow up.(19)

In Letteratura, diversi studi hanno provato a individuare i fattori in grado di predire la crescita dei miomi nel corso del tempo. Ciò risulta essere di fondamentale importanza nel counselling con la paziente, soprattutto in età fertile.

In particolare, alcuni studi hanno mostrato come alcune caratteristiche ecografiche (es. vascolarizzazione) possano essere associate ad un maggiore tasso di crescita (30), mentre altri studi si sono focalizzati sulle dimensioni

dei miomi uterini come fattore di rischio per la crescita (29, 31). Nonostante l'elevata prevalenza dei miomi uterini, i suddetti studi hanno dimostrato risultati contrastanti e spesso hanno reclutato un numero di pazienti insufficiente per trarre conclusioni definitive.

Il presente studio ha l'obiettivo di analizzare i fattori anamnestici, clinici ed ecografici in grado di predire la crescita dei miomi in pazienti seguite presso il nostro centro.

MATERIALI E METODI

Questo studio osservazionale ha visto un arruolamento prospettico condotto presso l'unità operativa di Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana, diretta dal professore Renato Seracchioli, nel IRCCS S. Orsola – Malpighi di Bologna.

Nello studio sono state arruolate consecutivamente tutte le pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione e di esclusione dello studio, con diagnosi di miomi uterini, evidenziati mediante ecografia eseguita presso i nostri ambulatori a partire da giugno 2017. Le pazienti arruolate sono state inserite all'interno di un database con dati clinici, anamnestici ed ecografici (vedi paragrafo dedicato).

A partire da gennaio 2019, abbiamo quindi ricercato mensilmente, mediante analisi interna degli accessi ambulatoriali, le pazienti precedentemente arruolate che erano tornate presso i nostri ambulatori per esecuzione di ulteriore ecografia, a distanza di 24 ± 5 mesi, fino a raggiungere il campione designato con la nostra power analysis, cioè 450 pazienti totali (vedi paragrafo dedicato). Di queste pazienti, abbiamo recuperato le immagini ecografiche e il referto ambulatoriale che sono stati revisionati dall'operatore della prima visita (quella di arruolamento), in modo da confermare l'identità del mioma di maggiori dimensioni per ciascuna paziente reclutata nello studio.

L'ultima paziente con follow-up rientrante nei criteri di inclusione ha eseguito l'ecografia di controllo ad ottobre 2021.

Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale dell'Ospedale Universitario S. Orsola – Malpighi (71 / 2017 / O / Oss) e tutte le pazienti hanno firmato un consenso informato prima dell'arruolamento per la partecipazione allo studio.

CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE

A partire da giugno 2017, abbiamo arruolato consecutivamente tutte le pazienti con diagnosi di miomi uterini, evidenziati mediante ecografia eseguita presso i nostri ambulatori. Per ridurre i bias e analizzare il naturale andamento di modifica dimensionale dei miomi uterini, abbiamo applicato i seguenti criteri di inclusione:

- Pazienti con diagnosi di miomi uterini (min. 1 mioma, max. 5 miomi)
- Pazienti con un mioma che presenta almeno un diametro lineare ≥ 1 cm
- Pazienti tra i 18 e i 45 anni
- Firma del consenso informato e accettazione della partecipazione allo studio.

Abbiamo escluso, inoltre:

- Pazienti che ricevevano indicazione chirurgica per miomi o per altre patologie ginecologiche in corso della visita di arruolamento
- Pazienti con malformazioni uterine secondo la classificazione ESGE/ESHRE del 2013 (32)
- Donne in stato di gravidanza
- Pazienti con sintomatologia climaterica o in post-menopausa
- Pazienti con adenomiosi uterina o con diagnosi ecografica di adenomioma uterino
- Pazienti con sospetto di malignità ginecologica o con anamnesi personale di neoplasie maligne ginecologiche

- Pazienti che utilizzavano terapia ormonale al momento dell'arruolamento o nei precedenti 12 mesi
- Donne sottoposte a precedente chirurgia uterina

In occasione della rivalutazione di follow up, a distanza di 24 ± 5 mesi, abbiamo escluso dall'analisi statistica:

- Pazienti che durante il follow-up avevano assunto terapia ormonale
- Pazienti in stato di gravidanza durante il follow up
- Pazienti per cui non è stato possibile recuperare le immagini ecografiche e/o le informazioni cliniche necessarie per valutare l'eventuale esclusione dall'analisi statistica
- Pazienti sottoposte a chirurgia uterina durante il follow up
- Pazienti che riferivano sintomatologia climaterica, irregolarità mestruali o in post-menopausa durante il follow-up
- Pazienti per le quali, durante la ecografia di follow-up, non è stato possibile identificare con certezza il mioma uterino di maggiori dimensioni, evidenziato durante la prima visita (visita di arruolamento).

DATI CLINICI, ANAMNESTICI ED ECOGRAFICI

Dopo l'acquisizione del consenso informato allo studio, durante la visita di arruolamento, sono stati raccolti i dati clinici ed anamnestici della paziente quali età, etnia, Body Mass Index (BMI), precedenti gravidanze ed eventuale modalità del parto (spontaneo o cesareo).

È stata, quindi, effettuata una valutazione ecografica transvaginale e transaddominale per tutte le pazienti come da normale pratica clinica.

Tutte le scansioni sono state eseguite utilizzando l'ecografo Voluson E6 o E8 (GE Healthcare, Zipf, Austria), dotato di sona transvaginale a 7.5 MHz sonda e una sonda convex da 3.5 a 5 MHz. Entrambe le scansioni (transvaginale e transaddominale) sono state eseguite sistematicamente per rilevare il piano longitudinale e trasversale dell'utero e dei miomi e mappare tutte le lesioni

visibili. Le ecografie sono state eseguite da operatori esperti nell'ecografia transvaginale e transaddominale delle lesioni uterine (> 1000 ecografie/anno per patologia uterina).

Sono stati, inoltre, mappati i miomi uterini valutandone il numero, le tre dimensioni ortogonali maggiori ed il volume, la posizione (corpo/fondo/altro), la localizzazione (anteriore/posteriore/laterale) e il rapporto con il miometrio (stadi FIGO G0-G7).(17) I miomi sono stati quindi raggruppati come segue: G0-G1-G2 come miomi sottomucosi, G3-G4 come intramurali, G5-G6 come sottosierosi, G7 come peduncolati, in accordo con precedenti studi.(19)

Il volume del mioma è stato calcolato mediante la formula del volume della sfera $D1 \times D2 \times D3 \times \pi/6$, dove D sono le dimensioni ortogonali del mioma, come già fatto in precedenti studi.(29, 31)

La vascolarizzazione (centrale e/o periferica) è stata valutata mediante l'utilizzo del Power Doppler (PD): sono state scelte le impostazioni di PD per ottenere la massima sensibilità per il rilevamento dei vasi del mioma di piccole dimensioni senza rumore di fondo o artefatti Doppler, in accordo con precedenti studi in Letteratura (30): frequenza 5–8 MHz, guadagno fisso a 50 dB, frequenza di ripetizione dell'impulso 0.60 kHz, filtro movimento parete basso. La vascolarizzazione delle lesioni è stata riportata utilizzando il Color Score ove 1= assenza di vascolarizzazione, 2= scarsa vascolarizzazione, 3–4= vascolarizzazione moderata/elevata, in accordo con studi precedenti. (20, 33).

L'ecografia di follow up presenta le medesime caratteristiche, ma per il presente studio abbiamo raccolto i dati esclusivamente del mioma di maggiori dimensioni valutato durante la visita di arruolamento. In caso di dubbio sull'identità del mioma analizzato la paziente è stata esclusa dall'analisi, come riportato nel paragrafo precedente.

OUTCOME DELLO STUDIO

Per ciascuna paziente, il tasso di crescita percentuale annuo *r* per il volume del mioma più grande è stato calcolato come:

$$r = [\left(\frac{v_1}{v_0}\right)^{1/y} - 1] \times 100$$

dove V_1 è il volume osservato alla fine del periodo di follow-up, V_0 è il volume osservato all'ecografia di arruolamento e *y* è il numero di anni di follow-up individuali, che nel nostro studio vanno da ~1.6 (19 mesi) a ~ 2.4 (25 mesi). Se $r \leq 10\%$, il volume è stato considerato stazionario; se $r > 10\%$, il volume è stato considerato come progredito nel tempo.

ANALISI STATISTICA

Le variabili numeriche sono state riassunte come media ± deviazione standard, mentre le variabili categoriche sono state riassunte come frequenze e percentuali. I confronti grezzi tra i pazienti con volume stazionario e progressivo sono stati eseguiti utilizzando il test *t*, il test del chi quadrato o il test esatto di Fisher, a seconda dell'appropriatezza.

Per valutare la presenza di potenziali fattori di rischio di base per la progressione del volume all'interno di un pool di 14 variabili candidate (età, etnia, BMI, parti vaginali, parti cesarei, aborti, lunghezza uterina, volume uterino, numero di miomi, volume del mioma, vascolarizzazione grado, tipo di vascolarizzazione, posizione e sito), abbiamo stabilito che dovevano essere osservati almeno 14 × 10 = 140 soggetti per gruppo per garantire stime imparziali risultanti dall'analisi di regressione. Sapendo che circa il 50% dei miomi ha un aumento clinicamente significativo della crescita dopo due anni (r >10%), abbiamo stimato che fosse necessario un campione totale di 300 miomi.(34, 35). La dimensione del campione è stata ulteriormente aumentata del 50% (n = 450) al fine di adattare il modello di regressione su un set di addestramento casuale di 300 soggetti e per valutare la sua capacità predittiva su un set di controllo casuale di 150.

Per selezionare importanti fattori di rischio per l'incremento volumetrico del mioma *r* e determinare una forma funzionale adatta per predittori continui,

abbiamo utilizzato l'approccio polinomiale frazionario multivariabile (MFP) sul set di dati di training.(36) Questa tecnica combina la selezione del modello di backfitting con una ricerca sistematica di una trasformazione adeguata per rappresentare l'influenza di ciascuna covariata continua sul risultato. Ad ogni passaggio, l'approccio MFP costruisce una trasformazione polinomiale frazionaria per ciascuna covariata continua, fissando le forme correnti delle altre; l'algoritmo termina quando non vengono più escluse le covariate e le forme funzionali non cambiano più. Il *P* nominale e la selezione di FP sono stati impostati su 0.05. La stabilità del modello è stata studiata creando 100 repliche bootstrap MFP e osservando i risultanti frazioni di inclusione del bootstrap (BIF), che forniscono informazioni sull'importanza relativa di ciascun predittore.(37) La robustezza della selezione del modello è stata studiata inserendo nel modello covariate collineari (r di Pearson ≥0.80) sia insieme che una alla volta (diametro longitudinale/volume uterino alla visita di arruolamento, grado di vascolarizzazione/tipo di vascolarizzazione alla visita di arruolamento).

La validazione esterna del modello è stata valutata sul set holdout di dati. La performance complessiva è stata valutata con il Brier Score (valori prossimi allo zero indicano una buona performance); la capacità di discriminazione è stata valutata con analisi ROC e statistiche di classificazione (probabilità previste >0.5 sono state assegnate al gruppo con una progressione di volume); la calibrazione è stata valutata confrontando il rischio medio previsto di progressione del volume con la prevalenza complessiva della progressione del volume ed eseguendo un test statistico associato alla cintura di calibrazione.(38, 39)

In un'analisi di sensibilità, la soglia per definire la progressione della malattia è stata aumentata dal 10% al 20%. L'analisi dell'esito dello studio come variabile continua mediante regressione lineare non è stata possibile a causa della violazione dei presupposti di normalità e omoschedasticità.

Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il software Stata, versione 17 (StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17, College Station,

Texas, USA: StataCorp LP). Il livello di significatività è stato fissato a 0.05 e tutti i test erano bilaterali.

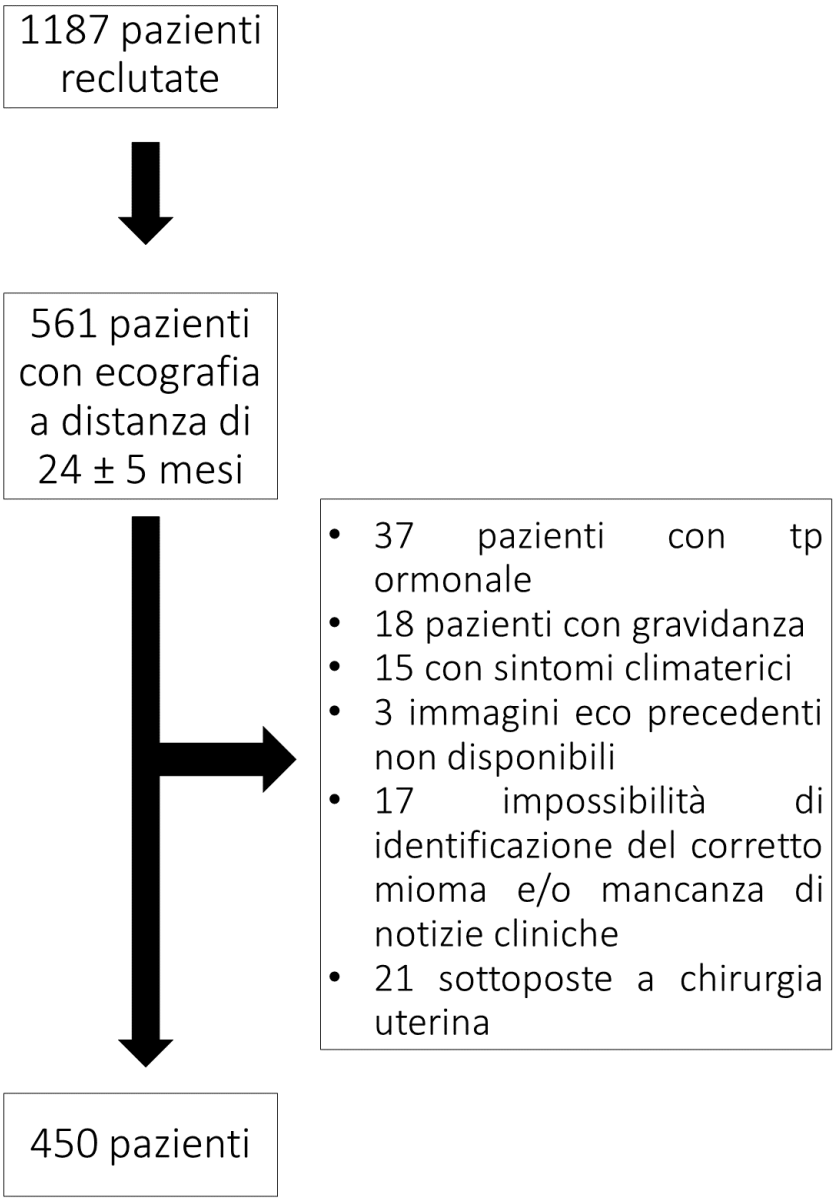
RISULTATI

Da Giugno 2017, 1187 pazienti sono state inserite nel nostro database, in quanto reclutate per lo studio, con diagnosi di miomi uterini e che rispettavano i criteri di inclusione e di esclusione. Di queste pazienti, 561 pazienti sono tornate presso i nostri ambulatori e sono state sottoposte ad una nuova ecografia, con tempistiche adeguate al follow-up prefissato, cioè a distanza di 24 ± 5 mesi (vedi flowchart). Di queste pazienti sono state escluse dall'analisi:

- 37 pazienti che alla visita di follow up o durante il follow up hanno assunto terapia ormonale
- 18 pazienti che alla visita di follow up o durante il follow up hanno avuto una gravidanza
- 15 pazienti che alla visita di follow up o durante il follow up hanno presentato sintomi climaterici o irregolarità mestruali
- 21 pazienti che durante il follow up sono state sottoposte a chirurgia uterina
- 3 pazienti per cui non è stato possibile recuperare le immagini ecografiche
- 17 pazienti per cui non sono state raccolte le notizie cliniche necessarie per lo studio e/o per cui non è stato possibile identificare con ragionevole certezza il mioma di maggiori dimensioni evidenziato durante la visita di reclutamento.

Abbiamo quindi raggiunto il numero di 450 pazienti con follow-up, come da criteri di inclusione, ad ottobre 2021. Come riportato nella sezione Materiali e Metodi, abbiamo considerato la variazione (r) di volume del mioma con la seguente modalità: se $r \leq 10\%$, il volume è stato considerato stazionario; se $r > 10\%$, il volume è stato considerato come progredito nel tempo. Confrontando le pazienti con volume stazionario vs quelle con aumento volumetrico dei miomi, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti in termini di età, etnia, BMI, pregresse

gravidanze, numero di miomi, volume uterino alla visita di reclutamento, vascolarizzazione del mioma, localizzazione e stadio FIGO (Tabella 1).



Flowchart sul reclutamento delle pazienti nello studio

L'analisi di regressione MFP condotta sul set di dati di training (n = 300) ha rivelato che l'unica covariata significativamente associata all'esito dello studio era il volume del mioma osservato al basale (test z = 3.41, valore P = 0.001), che si è trasformato nel suo reciproco e ha un BIF del 97.7%. Le

probabilità previste di progressione del volume (tasso di crescita annuale> 10%) in base ai diversi valori di base sulla scala originale (cm^3) sono illustrate nella Figura 2. Le probabilità previste per i volumi iniziali tra 0.5 e 1 cm^3 erano significativamente superiori a 0.5, mentre le probabilità previste per volumi iniziali ≥5 cm^3 erano significativamente inferiori a 0.5.

La validazione condotta sull'insieme di 150 pazienti sottoposti a controllo ha rivelato una performance complessiva moderata (punteggio Brier = 0,259). La statistica *c* è di 0.487 (IC 95% 0.394–0.581), indicando una scarsa capacità predittiva; la matrice di confusione e le relative statistiche di classificazione sono presentate nella Tabella 2. Il rischio medio stimato fornito dal modello è di 0.482, che indica un'ottima calibrazione media (la prevalenza osservata era 0.489); la cintura di calibrazione ha indicato anche una bontà di adattamento e calibrazione accettabile (statistica del test = 5.89, P = 0.053). Quando la soglia di crescita del volume è stata spostata dal 10% al 20%, il volume misurato al basale è stato confermato come l'unica covariata significativa mantenuta nell'analisi di regressione MFP.

Tabella 1. Caratteristiche alla visita di reclutamento, per tutto il gruppo di pazienti e suddivise per crescita del mioma di maggiori dimensioni (>10% vs. ≤10%).

Characteristic	All (*n* = 450)	>10% (*n* = 220)	≤10% (*n* = 230)	*P*-value
Age, y	39.5 ± 3.7	39.2 ± 3.7	39.8 ± 3.5	0.07
Ethnicity				0.42
White	433 (96.2%)	209 (95.0%)	224 (97.4%)	
African	11 (2.4%)	7 (3.2%)	4 (1.7%)	
Asian	6 (1.3%)	4 (1.8%)	2 (0.9%)	
Body mass index, kg/m²	23.1 ± 4.3	23.0 ± 4.2	23.3 ± 4.5	0.54
N. of vaginal deliveries				0.37
0	368 (81.8%)	174 (79.1%)	194 (84.3%)	
1	45 (10.0%)	23 (10.5%)	22 (9.6%)	
2	30 (6.7%)	19 (8.6%)	11 (4.8%)	
≥3	7 (1.6%)	4 (1.8%)	3 (1.3%)	
N. of cesarean deliveries				0.10
0	404 (89.8%)	203 (92.3%)	201 (87.4%)	
1	37 (8.2%)	12 (5.5%)	25 (10.9%)	
≥2	9 (2.0%)	5 (2.3%)	4 (1.7%)	
N. of abortions				0.35
0	375 (83.3%)	185 (84.1%)	190 (82.6%)	
1	53 (11.8%)	22 (10.0%)	31 (13.5%)	
≥2	22 (4.9%)	13 (5.9%)	9 (3.9%)	
N. of ectopic pregnancies				0.68
0	445 (98.9%)	217 (98.6%)	228 (99.1%)	
1	5 (1.1%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)	
Uterine length at baseline, mm	85.8 ± 16.5	85.4 ± 16.4	85.6 ± 16.7	0.93
Uterine volume at baseline, cm^3	160,723 ± 139,153	159,044 ± 140,471	155,947 ± 134,890	0.81
N. of myomas				0.72
1	239 (53.1%)	122 (55.5%)	117 (50.9%)	
2	100 (22.2%)	46 (20.9%)	54 (23.5%)	
3	69 (15.3%)	31 (14.1%)	38 (16.5%)	
4	21 (4.7%)	9 (4.1%)	12 (5.2%)	
5	21 (4.7%)	12 (5.5%)	9 (3.9%)	
Myoma volume, cm^3*	23.7 ± 48.0	19.3 ± 41.7	27.0 ± 53.5	0.09
Vascularization grade*				0.12
Absent	286 (63.6%)	133 (60.5%)	153 (66.5%)	
Poor	156 (34.7%)	85 (38.6%)	71 (30.9%)	
Moderate/High	8 (1.8%)	2 (0.9%)	6 (2.6%)	
Vascularization type*				0.36
Absent	286 (63.6%)	133 (60.5%)	153 (66.5%)	
Peripheral	147 (32.7%)	79 (35.9%)	68 (29.6%)	
Peripheral and Central	17 (3.8%)	8 (3.6%)	9 (3.9%)	
FIGO Stage (0-7)*				0.82
Submucosal (G0-1-2)	9 (2.0%)	5 (2.3%)	4 (1.7%)	

Intramural (G3-4)	200 (44.4%)	98 (44.5%)	102 (44.3%)	
Subserosal (G5-6)	225 (50.0%)	111 (50.5%)	114 (49.6%)	
Pedunculated (G7)	16 (3.6%)	6 (2.7%)	10 (4.3%)	
Site*				0.58
Fundus	175 (38.9%)	88 (40.0%)	87 (37.8%)	
Corpus	212 (47.1%)	105 (47.7%)	107 (46.5%)	
Other†	63 (14.0%)	27 (12.3%)	36 (15.7%)	
Location*				0.93
Anterior	196 (43.6%)	97 (44.1%)	99 (43.0%)	
Posterior	186 (41.3%)	89 (40.5%)	97 (42.2%)	
Lateral	68 (15.1%)	34 (15.5%)	34 (14.8%)	

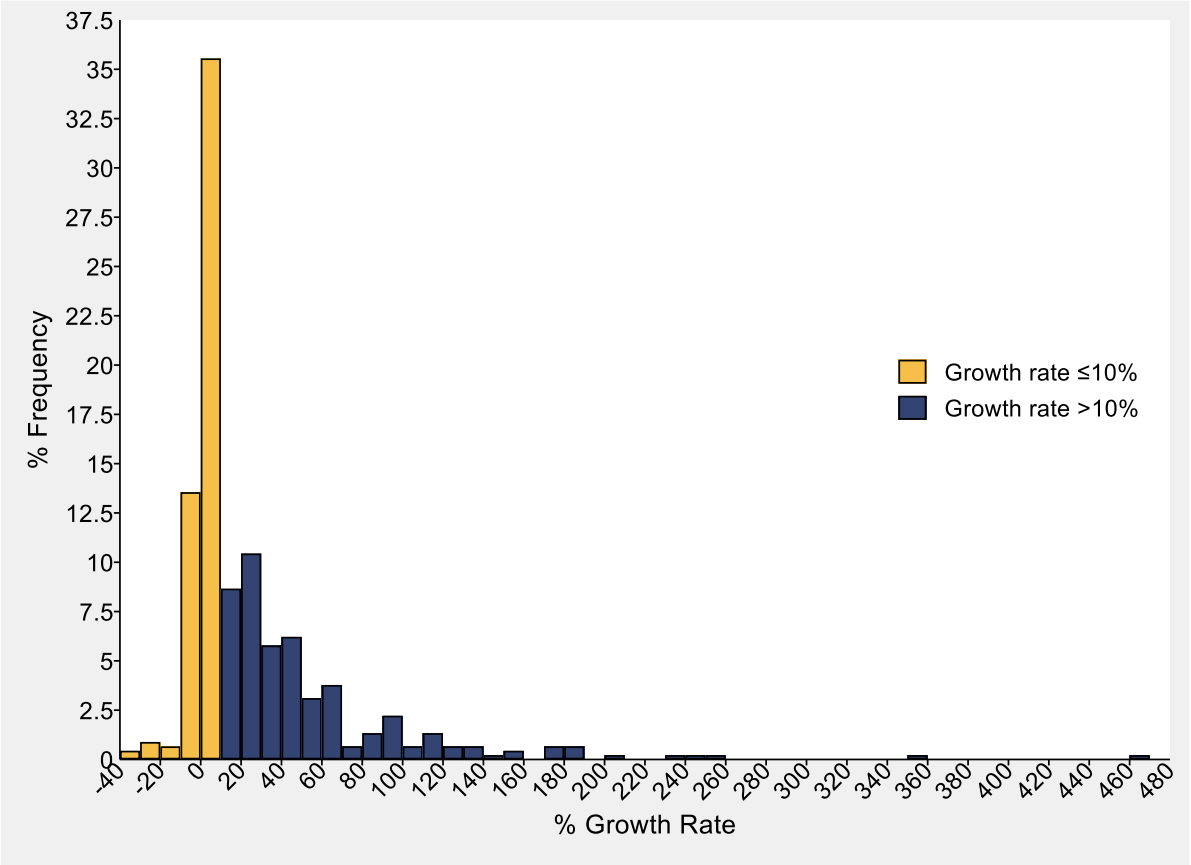
*In caso di miomi multipli, i valori si riferiscono a quello di maggiori dimensioni.
† istmico, cervicale, o infraligamentario.

Tabella 2. Matrice di confusione risultante dalla regressione logistica MFP applicata a dati di training random di 150 pazienti per predire il rischio di progressione del volume del mioma (tasso di crescita percentuale annuale >10%).

Predicted class	Diagnosis		All
	Growth >10%	Growth ≤10%	
Growth >10%	40	38	78
Growth ≤10%	38	34	72
All	78	72	150

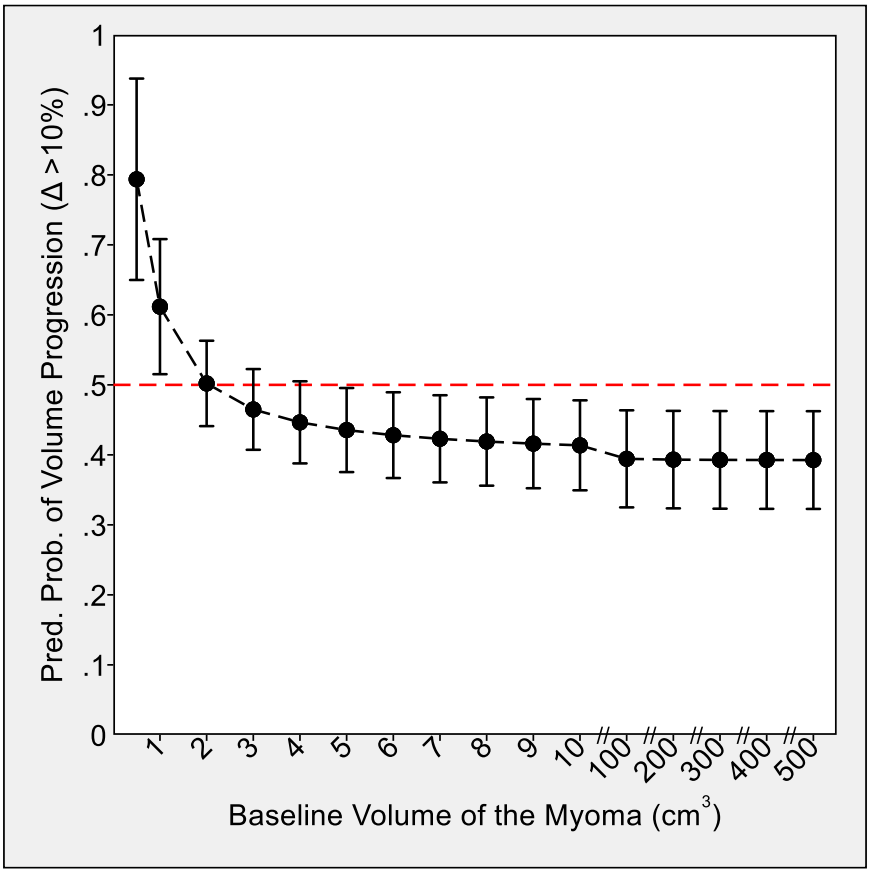
Note: Sensibilità 51.3% (40/78), specificità 47.2% (34/72), valore predittivo positivo 51.3% (40/78), valore predittivo negativo 47.2% (34/72), accuratezza 49.3% (74/150).

Figura 1. Istogramma della percentuale annuale di crescita del mioma di maggiori dimensioni con colori differenti per le lesioni stazionarie o in crescita (≤ 10% versus > 10%).



Note: Un volume stazionario (colore giallo) è stato osservato in 230 su 450 pazienti (51.1%), mentre una progressione volumetrica (colore blu) è stata osservata in 220 su 450 pazienti (48.9%).

Figura 2. Probabilità di progressione del volume del mioma di maggiori dimensioni previste (percentuale di crescita annuale >10%) con 95% di intervallo di confidenza, a seconda dei diversi valori di riferimento che vanno da 0.5 cm^3 a 500 cm^3.



Note: La linea tratteggiata orizzontale rappresenta l'uguaglianza nelle probabilità di progressione e stabilizzazione della malattia.

DISCUSSIONE

I miomi (o leiomiomi o fibromi) uterini rappresentano la principale neoplasia ginecologica benigna delle donne in età fertile e, in circa la metà dei casi, possono causare sintomatologia invalidante (algie pelviche, menometrorragie, senso di peso pelvico) o infertilità.

Nonostante l'elevata prevalenza dei miomi uterini, gli studi che finora hanno analizzato i pattern di crescita di tali lesioni hanno evidenziato risultati contrastanti e spesso hanno reclutato un numero di pazienti insufficiente per trarre conclusioni definitive.

Il nostro studio ha dimostrato come l'unica caratteristica tra quelle analizzate che si è rivelata essere significativamente associata alla crescita dei miomi uterini è il volume del mioma durante la visita di arruolamento. In particolare, minore è il volume e più probabilità ci sono che il mioma cresca nel tempo. Circa la metà dei miomi uterini analizzati ha mostrato stabilità dimensionale nel corso del follow-up (crescita ≤10%), mentre la restante metà ha mostrato una crescita > 10%.

Tali risultati risultano in parziale accordo con alcuni studi in Letteratura: Mavrelos et al. hanno riportato elevati valori di crescita dei miomi < 20 mm e quelli > 50 mm di diametro.(29) I nostri dati, invece, hanno confermato questa tendenza alla crescita solo per i miomi di piccole dimensioni, nonostante l'arruolamento di molte pazienti con miomi di dimensioni elevate, come si può vedere dalla Tabella 1. I nostri dati sono, invece, in accordo con lo studio di Armbrust et al. che ha dimostrato che i miomi di diametro < 20 cm^3 presentano un elevato pattern di crescita.(31)

Il nostro studio, inoltre, non ha rivelato correlazioni tra la crescita dei miomi e il loro stadio FIGO, a differenza di quanto riportato da Mavrelos et al. per i miomi intramurali e da Tsuda et al. per i miomi sottomucosi.(29, 40)

I nostri dati non hanno mostrato delle associazioni tra la crescita dei miomi e dati come etnia ed età che, invece, erano stati precedentemente riportati in alcuni studi in Letteratura. In particolare, Peddada et al. nella loro casistica

(72 pazienti) hanno riportato un basso tasso di crescita nelle donne caucasiche (soprattutto se > 45 anni) rispetto alle donne di origine afroamericana.(41)

Rispetto alle caratteristiche ecografiche, la vascolarizzazione elevata è stata associata in alcuni studi ad elevato pattern di crescita dei miomi uterini.(30, 40). In particolare, Nieuwenhuis et al. in uno studio prospettico hanno dimostrato come l'elevata vascolarizzazione comportasse un rischio di crescita aumentato per i miomi uterini.(30) Nello studio olandese il doppler è stato valutato mediante ecografia 3D e analizzato mediante un Vascular Index aiutato dall'intelligenza artificiale, non seguendo, quindi, quanto riportato dai criteri MUSA.

Tra i dati che non hanno raggiunto la significatività statistica, ma che potrebbero avere particolare rilevanza clinica, assume particolare rilievo l'anamnesi positiva per taglio cesareo che è associata ad un tasso inferiore di crescita dei miomi uterini. La "protezione" sulla crescita dei miomi uterini e l'anamnesi positiva per pregresso taglio cesareo potrebbe risultare significativa in caso di campione più ampio e, nel caso, richiederebbe ulteriori approfondimenti.

Il nostro campione rappresenta la casistica più ampia tra gli studi presenti in Letteratura sull'argomento. L'effettuazione di ecografie da parte di personale esperto, in accordo con i criteri MUSA, è un'importante forza del nostro studio così come la robusta statistica che ha portato ai risultati presentati. Il lungo follow-up e gli stretti criteri di inclusione e di esclusione dello studio rappresentano, inoltre, un importante valore dello studio per consentire un'adeguata valutazione del naturale andamento di modifica dimensionale dei miomi uterini.

Non avere delle ecografie di follow-up studio-specifiche, ma aver recuperato gli accessi delle pazienti presso il nostro centro che soddisfacevano i criteri di inclusione/esclusione, può costituire un bias, in quanto potrebbe privilegiare le pazienti sintomatiche che sono spinte maggiormente ad accedere presso i nostri ambulatori rispetto alle pazienti asintomatiche. Inoltre, l'esclusione delle pazienti candidate a intervento chirurgico potrebbe estromettere un maggior numero di donne con caratteristiche ecografiche

atipiche (es. elevata vascolarizzazione delle lesioni), che più probabilmente sono quelle candidate a chirurgia, ma che comunque costituiscono un gruppo molto raro di lesioni uterine. Ciò potrebbe spiegare anche il basso numero di miomi sottomucosi nel nostro campione (FIGO 0-1-2), che più frequentemente determinano sintomatologia severa (soprattutto menometrorragie) e che, pertanto, ricevono più spesso indicazione chirurgica rispetto a miomi intramurali o sottosierosi, a parità di dimensioni. Un ulteriore approfondimento del presente studio potrebbe riguardare proprio questa classe di miomi (FIGO 0-1-2) o anche miomi a sviluppo intramurale che lambiscono la cavità uterina (FIGO 3), i quali sono sempre più studiati in Letteratura per l'importante impatto sulla fertilità che sembrano possedere. Alla luce dei dati del nostro studio, potrebbe quindi modificarsi il counselling con le pazienti affette, ad esempio, da miomi FIGO 3 di piccole dimensioni, la cui probabilità di crescita appare elevata con conseguente estensione della lesione verso la cavità uterina con potenziale impatto sintomatico, sia sulle perdite ematiche anomale che sulla fertilità.

Un'ulteriore limitazione può essere causata dall'avere considerato, in caso di miomi multipli, solo il mioma di maggiori dimensioni, nonostante ciò abbia garantito di identificare al meglio il mioma studiato.

Nonostante queste limitazioni, si ritiene che questo studio possa costituire un cruciale punto di riferimento per il counselling alle pazienti con diagnosi di miomi uterini. Lo studio fornisce una casistica molto ampia che permette di trarre delle conclusioni significative in un ambito, quello relativo alla storia naturale dei miomi uterini, in cui le evidenze sono poche e frammentate, nonostante l'elevata diffusione della patologia.

Inoltre, con l'incremento degli studi genetici e molecolari, potrebbe essere utile concentrare la ricerca su quei geni che possano risultare rilevanti per identificare uno specifico pattern di crescita dei miomi.

L'assenza di variabili statistiche significativamente associate alla crescita volumetrica dei miomi uterini, al di fuori del ridotto volume alla diagnosi, costituisce un dato fondamentale da valutare con le pazienti durante la nostra quotidiana pratica clinica.

CONCLUSIONI

Il presente studio ha raccolto la più ampia casistica in Letteratura nella valutazione del naturale andamento di modifica dimensionale dei miomi uterini. I nostri dati dimostrano che circa il 50% dei miomi uterini presenta un ritmo di crescita volumetrico annuo maggiore del 10% e che miomi di piccole dimensioni hanno più probabilità di crescere rispetto a miomi di maggiori dimensioni. Non ci sono state, invece, evidenze sull'impatto di variabili ecografiche (es. vascolarizzazione studiata mediante l'utilizzo del Doppler) o di localizzazione dei miomi e crescita delle lesioni. Questi risultati confermano alcuni studi precedentemente pubblicati in Letteratura, rafforzando i dati che abbiamo a disposizione per eseguire un adeguato counselling con le pazienti nella pratica clinica quotidiana.

Ulteriori studi, a carattere multicentrico e con un campione più ampio, sono necessari per confermare questi dati.

BIBLIOGRAFIA

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(1):100-7.

2. Divakar H. Asymptomatic uterine fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22(4):643-54.

3. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. Biomed Res Int. 2017;2017:5926470.

4. Asada H, Yamagata Y, Taketani T, Matsuoka A, Tamura H, Hattori N, et al. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. Mol Hum Reprod. 2008;14(9):539-45.

5. Uimari O, Suomalainen-Konig S, Sakkinen N, Santala M, Nieminen P, Ryynanen M. Natural history of familial myomas. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;125(2):255-8.

6. Brandon DD, Erickson TE, Keenan EJ, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, et al. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(6):1876-81.

7. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22(4):571-88.

8. Frasca C, Arena A, Degli Esposti E, Raimondo D, Del Forno S, Moro E, et al. First Impressions Can Be Deceiving: Surgical Outcomes of

Laparoscopic Myomectomy in Patients Pretreated with Ulipristal Acetate. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27(3):633-8.

9. Fleischer R, Weston GC, Vollenhoven BJ, Rogers PA. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22(4):603-14.

10. Gupta S, Jose J, Manyonda I. Clinical presentation of fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22(4):615-26.

11. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Spiegelman D, Wise LA, Missmer SA. Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma. Epidemiology. 2007;18(6):758-63.

12. Othman EE, Al-Hendy A. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22(4):589-601.

13. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Polycystic ovary syndrome and risk of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 2007;87(5):1108-15.

14. Stovall DW. Clinical symptomatology of uterine leiomyomas. Clin Obstet Gynecol. 2001;44(2):364-71.

15. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. Obstet Gynecol. 2003;101(3):431-7.

16. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill JA, 3rd, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. J Clin Ultrasound. 2001;29(5):261-4.

17. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, Disorders FWGoM. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet. 2011;113(1):3-13.

18. American College of O, Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Obstet Gynecol. 2008;112(2 Pt 1):387-400.

19. Frasca C, Tuzzato G, Arena A, Degli Esposti E, Zanello M, Raimondo D, et al. The Role of Pelvic Ultrasound in Preoperative Evaluation for Laparoscopic Myomectomy. J Minim Invasive Gynecol. 2018;25(4):679-83.

20. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46(3):284-98.

21. American College of O, Gynecologists' Committee on Practice B-G. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. Obstet Gynecol. 2021;137(6):e100-e15.

22. Wallace K, Zhang S, Thomas L, Stewart EA, Nicholson WK, Wegienka GR, et al. Comparative effectiveness of hysterectomy versus myomectomy on one-year health-related quality of life in women with uterine fibroids. Fertil Steril. 2020;113(3):618-26.

23. Arena A, Degli Esposti E, Cristani G, Orsini B, Moro E, Raimondo D, et al. Comparison of fertility outcomes after laparoscopic myomectomy for barbed versus nonbarbed sutures. Fertil Steril. 2021;115(1):248-55.

24. Alessandri F, Lijoi D, Mistrangelo E, Ferrero S, Ragni N. Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas. J Minim Invasive Gynecol. 2006;13(2):92-7.

25. Bean EM, Cutner A, Holland T, Vashisht A, Jurkovic D, Saridogan E. Laparoscopic Myomectomy: A Single-center Retrospective Review of 514 Patients. J Minim Invasive Gynecol. 2017;24(3):485-93.

26. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. Fertil Steril. 2007;87(4):725-36.

27. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. Obstet Gynecol. 2002;100(1):3-7.

28. Ghosh S, Naftalin J, Imrie R, Hoo WL. Natural History of Uterine Fibroids: A Radiological Perspective. Curr Obstet Gynecol Rep. 2018;7(3):117-21.

29. Mavrelos D, Ben-Nagi J, Holland T, Hoo W, Naftalin J, Jurkovic D. The natural history of fibroids. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35(2):238-42.

30. Nieuwenhuis LL, Keizer AL, Stoelinga B, Twisk J, Hehenkamp W, Brolmann H, et al. Fibroid vascularisation assessed with three-dimensional power Doppler ultrasound is a predictor for uterine fibroid growth: a prospective cohort study. BJOG. 2018;125(5):577-84.

31. Armbrust R, Wernecke KD, Sehouli J, David M. The growth of uterine myomas in untreated women: influence factors and ultrasound monitoring. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(1):131-7.

32. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Hum Reprod. 2013;28(8):2032-44.

33. Testa AC, Di Legge A, Bonatti M, Manfredi R, Scambia G. Imaging techniques for evaluation of uterine myomas. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;34:37-53.

34. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol. 1996;49(12):1373-9.

35. Long JS. Regression Models for categorical and limited dependent variables. . Oaks T, editor: Sage Publications; 1997.

36. Sauerbrei W, Perperoglou A, Schmid M, Abrahamowicz M, Becher H, Binder H, et al. State of the art in selection of variables and functional forms in multivariable analysis-outstanding issues. Diagn Progn Res. 2020;4:3.

37. Royston P, Sauerbrei W. Stability of multivariable fractional polynomial models with selection of variables and transformations: a bootstrap investigation. Stat Med. 2003;22(4):639-59.

38. E W Steyerberg AJV, N R Cook, T Gerds, M Gonen, N Obuchowski, M J Pencina, MW Kattan. Assessing the performance of prediction models:

a framework for traditional and novel measures Epidemiology. 2010;Jan;21((1)):128-38.

39. Nattino G, Finazzi S, Bertolini G. A new calibration test and a reappraisal of the calibration belt for the assessment of prediction models based on dichotomous outcomes. Stat Med. 2014;33(14):2390-407.

40. Tsuda H, Kawabata M, Nakamoto O, Yamamoto K. Clinical predictors in the natural history of uterine leiomyoma: preliminary study. J Ultrasound Med. 1998;17(1):17-20.

41. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(50):19887-92.