

Dr n. med. Radosław Bernard Maksym

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Lek. Hanna Ruta

Szpital Specjalistyczny św. Zofii w Warszawie

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Lek. Milena Skibińska

Studium Doktoranckie, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Postępowanie kliniczne z mięśniakami macicy u kobiet w wieku reprodukcyjnym

Clinical management of uterine fibroids

in women of reproductive age

<https://doi.org/10.34766/fetr.v3i39.122>

Abstrakt:

Mięśniaki macicy to najczęstsze nowotwory człowieka, gdyż dotyczą około 40% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Częstość występowania mięśniaków rośnie z wiekiem a przebyta ciąża wydaje się mieć ochronny wpływ – hamując ich wzrost. Mięśniaki wpływając na strukturę i funkcję macicy mogą wywoływać niepłodność i poronienia. Obserwowane w krajach wysoko uprzemysłowionych przesunięcie planów prokreacyjnych na czwartą dekadę życia sprawia, że mięśniaki stają się istotnym problemem zdrowia prokreacyjnego. Duże rozpowszechnienie, jak również łagodny charakter sprawia, że leczenie rezerwuje się dla przypadków, w których obserwuje się już objawy i indywidualizuje według potrzeb i oczekiwań pacjentek. Mięśniaki mogą powodować obfite miesiączki, objawy uciskowe oraz niepłodność, a także poronienia i porody przedwczesne. Do ustalenia postępowania spersonalizowanego niejednokrotnie użyteczne są dokładne badania obrazowe, które pozwalają ocenić liczbę, rozmiar, usytuowanie i unaczynienie mięśniaków oraz sklasyfikować je w systemie FIGO oraz skali Funaki'ego. Pacjentkom w wieku rozrodczym należy zaproponować skuteczne metody terapeutyczne, które pozwalają na zachowanie i poprawę czynności narządu płciowego. Metody zachowawcze różnią się między sobą inwazyjnością i skutecznością. Wśród metod zachowawczych, należy wymienić laparoskopowe wyłuszczenie mięśniaków oraz histeroskopową resekcję mięśniaków na drodze przezpochwowej. W ostatnim czasie pojawiły się metody prawie całkowicie nieinwazyjne, takie jak embolizacja radiologiczna oraz ultradźwiękowa termoablacja mięśniaków (HIFU). Ostatnia z nich nie wymaga nawet nacięcia skóry. Zastosowanie zogniskowanej wiązki ultradźwięków o wysokiej energii pozwala na zdalne podgrzanie mięśniaka, jego koagulację i martwicę. Następnie objawy chorobowe stopniowo ustępują. Aktualne dane wskazują na najlepsze wyniki położnicze HIFU w porównaniu z konkurencyjnymi metodami. Znajomość wpływu mięśniaków na płodność oraz możliwości współczesnej terapii pozwala dobrać najodpowiedniejszą metodę leczenia – zapewniającą jednocześnie skuteczność i bezpieczeństwo.

Słowa kluczowe: mięśniak, płodność, embolizacja, termoablacja, HIFU

Abstract:

Fibroids are the most common human tumors affecting approximately 40% of women of reproductive age. The prevalence rises with age, and pregnancy seems to have a protective effect. Fibroids change uterine anatomy and function, thus, can be a cause of infertility. Since reproductive plans are shifted to the fourth decade of life in developed countries, uterine fibroids have become an emerging issue of

reproductive health. Their high prevalence and benign characteristics imply that treatment is reserved mainly for symptomatic cases, and personalized to individual needs and expectations. The main symptoms include: heavy menstruation, tension, and infertility due to miscarriage and premature labor. The precise evaluation of the myoma number, size, localization, vascularisation, and their classification according to the FIGO and the Funaki classification system are invaluable for personalized treatment. Conservative treatment is targeted towards the maintenance and improvement of uterine function and is a method of first choice in women of reproductive age. Different treatment modalities vary by diverse invasiveness and effectiveness. Conservative methods include laparoscopic myomectomy and hysteroscopic resection. Novel, minimally-- or non-invasive methods are radiological embolization and ultrasonographic thermoablation (HIFU), the latter not even requiring skin incision. The implementation of ultrasound beams that transfer energy, remotely increases fibroid temperature. Treatment causes coagulation and concomitant aseptic necrosis. Symptoms alleviate afterwards. Current literature shows that HIFU has the best obstetrical outcomes compared to other methods. Knowledge of the influence of fibroids on fertility and the possibilities of contemporary therapeutic modalities enables treatment optimization of. Careful personalization warrants therapy effectiveness and safety.

Key words: fibroid, fertility, embolization, thermoablation, HIFU

1. Etiopatogeneza i epidemiologia mięśniaków macicy

Mięśniaki macicy to najczęstsze nowotwory łagodne u człowieka. Wywodzą się z miometrium i rosną powoli, nie naciekając okolicznych tkanek. Są to guzy słabo ukrwione i z reguły nie wytwarzają krążenia obocznego. Guzy otoczone są pseudotorebką wytworzoną z mechanicznie uciśniętych włókien mięśnia macicy (Tinelli et al., 2018). W wieku reprodukcyjnym stwierdza się je u około 2/5 pacjentek. w badaniach histopatologicznych ich występowanie można potwierdzić nawet u około 70-80% badanych narządów rozrodczych (Sparic et al., 2016).

W praktyce klinicznej niezmiernie istotne jest odróżnienie łagodnych mięśniaków macicy od mięsaków będących guzami złośliwymi, które zagrażają życiu i wymagają intensywnego radykalnego leczenia. Łagodne mięśniaki nie wymagają leczenia inwazyjnego, a niektóre metody zachowawcze będą bezpieczniejsze i równie skuteczne dla kobiet starających się o ciążę. Mięsaki stanowią relatywnie rzadką postać nowotworu macicy występując jedynie u 9 do 15 kobiet na milion, w zależności od pochodzenia etnicznego (Zanotti and Connor, 2018). w przypadku, gdy w wyniku badań obrazowych guz macicy zostanie zakwalifikowany jako łagodny mięśniak istnieje jedynie ryzyko na poziomie 0,35-0,57%, że okaże się mięsakiem (Multinu et al., 2019) . Mięsaki macicy najczęściej diagnozowane są u kobiet po menopauzie jako duże i szybko rosnące guzy. Pomocne może być stwierdzenie charakterystycznego obrazu w tomografii rezonansu magnetycznego (MRI), któremu towarzyszy podwyższenie poziomu niespecyficznego markera nowotworowego jakim jest LDH (Zanotti and Connor, 2018).

Istnieją liczne opisane czynniki ryzyka i mechanizmy powstawania mięśniaków macicy. Szacuje się, że około 60% mięśniaków macicy powstaje w wyniku aberracji chromosomalnych powstających w komórkach mięśniaka i dotyczących chromosomów

12 i 14. Do innych istotnych genów, których mutacje punktowe wiążą się z powstawaniem mięśniaków należą geny kodujące kolagen oraz geny *MED12*, *FH* i *HMGA2*. Do czynników istotnych na etapie transformacji należą nie zrównoważone poziomy progesteronu, estradiolu, insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 oraz przekaźnictwo na drodze czynnika WNT- β -kateniny. Po zróżnicowaniu komórek mięśniaka uważa się, że na podział i wzrost komórek guza wpływają czynniki środowiskowe w tym: dieta, poziom witaminy D3, poziomy hormonów, antyoksydanty i substancje toksyczne obecne w środowisku. Nie bez znaczenia są na tym etapie czynniki związane z angiogenezą, transformujący czynnik wzrostu β (TGF β) i witaminy z grupy A. Uważa się, że na wzrost wczesnych guzów hamujący wpływ ma poziom progesteronu. Wiąże się to z faktem, że przebycie ciąży ma ochronne działanie przed wzrostem małych mięśniaków i może prowadzić do regresji większych zmian. Mięśniaki macicy statystycznie częściej występują u pacjentek rasy czarnej. Do czynników ryzyka zaliczamy także: nieurodzenie dziecka, wysokie BMI, brak ruchu (Stewart et al., 2016).

2. Rosnące znaczenie mięśniaków macicy w medycynie prokreacyjnej

Wzrost znaczenia właściwej diagnostyki i leczenia mięśniaków macicy wynika z nakładania się dwóch niezależnych zjawisk. Częstość występowania mięśniaków macicy rośnie u nieródek i ryzyko występowania mięśniaków zwiększa się radykalnie wraz z wiekiem pacjentek. z drugiej strony kobiety dotychczas nierodzące w związku z następującymi zmianami społecznymi przesuwają plany prokreacyjne na czwartą lub nawet drugą połowę czwartej dekady życia. w grupie kobiet w wieku 20-30 lat, które w przeszłości stawały się matkami, częstość mięśniaków macicy widocznych w badaniu USG została określona na poniżej 5%. w czwartej dekadzie życia to ryzyko rośnie do około 15% i wynosi powyżej 30% po czterdziestym roku życia (Lurie et al., 2005). Wraz z rozpowszechnianiem się mięśniaków współlistnieje skokowy spadek płodności kobiecej rozpoczynający się po 35 roku życia, który zasadniczo jest nieodwracalny i w dużej mierze wynika z utraty rezerwy jajnikowej (Heffner, 2004, Jankowska et al., 2019). Zaobserwowane w ostatnich dziesięcioleciach trendy demograficzne w populacji Polski wydają się w tym kontekście niepokojące. z danych Głównego Urzędu Statystycznego wynika, że na przełomie lat 80 i 90 prawie 3/4 dzieci rodziły kobiety przed trzydziestym rokiem życia. Natomiast w roku 2017 większość porodów miała miejsce u kobiet po trzydziestym roku życia. w Polsce radykalnie zmienia się wiek zawierania pierwszego małżeństwa i rodzenia pierwszego dziecka. Polki w 1990r zawierały pierwsze małżeństwo przeciętnie w 22 roku życia i rodziły pierwsze dziecko przeciętnie przed 23 rokiem życia. Wiek zawierania pierwszego małżeństwa zbliża się obecnie do 27 roku życia, a urodzenie pierwszego dziecka następuje po 28 roku życia. w Polsce następuje przesuwanie parametrów wiekowych

o około 2 lata na dekadę i na ten moment trend wydaje się odwzorowywać zjawiska widoczne uprzednio w krajach zachodniej Europy (GUS, 2018). Wyżej wspomniane zjawiska socjologiczne i medyczne sprawiają, że liczba pacjentek z mięśniakami macicy, które starają się o pierwsze lub kolejne dzieci będzie w przyszłości znacznie większa niż poprzednio. Rozpoznanie mięśniaków macicy u wielu spośród nich nastąpi w wyniku diagnostyki niepłodności, a obfite miesiączki i ucisk nie będą pierwszym ani dominującym objawem. Pacjentki te, w przeciwieństwie do większości dotychczas leczonych kobiet z mięśniakami macicy, będą oczekiwały efektywnego leczenia mięśniaków, które dodatkowo pozwoli na zachowanie macicy, odtworzenie jej prawidłowej funkcji oraz możliwie fizjologiczny przebieg ciąży i porodu.

3. Klasyczne metody leczenia mięśniaków

Biorąc pod uwagę łagodny onkologicznie charakter mięśniaków macicy, leczenie mięśniaków ma zasadniczo charakter leczenia poprawiającego jakość życia (QoL) a rzadko leczenia ratującego życie. w związku z powyższym leczeniu podlegają jedynie mięśniaki dające objawy takie jak obfite krwawienia lub objawy uciskowe, a mięśniaki bezobjawowe z reguły mogą być tylko obserwowane. Mięśniaki macicy stanowią jedną z głównych przyczyn kwalifikacji do operacji ginekologicznych. Szacuje się, że na terenie Unii Europejskiej wykonuje się corocznie około 300 tysięcy operacji ginekologicznych z powodu mięśniaków macicy a 230 tysięcy z nich to całkowite lub nadszyjkowe wycięcia macicy (histerektomie). Jedynie w Polsce wykonuje się rocznie 35 tysięcy histerektomii i pomimo zmiany technik na mniej inwazyjne, mamy do czynienia ze znaczną inwazyjnością leczenia, które nie daje możliwości zachowania narządu rodnego (Lepka et al., 2018). Nie należy zapominać, że sam zabieg usunięcia macicy z powodu łagodnego guza jakim jest mięśniak, wiąże się z ryzykiem poważnych powikłań wynoszącym od 1,8-2,8% (Multinu et al., 2018). Natomiast śmiertelność okołoperacyjna i pooperacyjna przy tego typu zabiegach wynosi 0,38% (McPherson et al., 2004). Należy zwrócić uwagę, że te relatywnie wysokie poziomy powikłań dotyczą pacjentek względnie mało obciążonych internistycznie, zazwyczaj jeszcze miesiączkujących i operowanych z przyczyn niezwiązanych ze złośliwym procesem nowotworowym. Duże rozpowszechnienie operacji wiąże się z dużą liczbą pacjentek obciążonych powikłaniami. Zasadnym więc wydaje się promowanie nowych, mniej inwazyjnych metod leczenia mięśniaków, które pozwolą na ograniczenie liczby powikłań.

4. Mięśniaki macicy u kobiet starających się o ciążę

Poza klasycznymi objawami mięśniaków, czyli krwawieniami i uciskiem na okoliczne narządy, u kobiet w wieku prokreacyjnym dodatkowymi wskazaniami do leczenia mogą być obawa przed deformacją narządu rodnego przez szybko rosnącą zmianę oraz nawracające poronienia i problemy z uzyskaniem ciąży. u pacjentek planujących lub starających się o ciążę zmniejszenie inwazyjności technik leczenia ma na celu obniżenie ryzyka powikłań oraz odtworzenie struktury i funkcji macicy. Mięśniaki macicy modelujące jamę macicy mogą w 1-2,4% przypadków niepłodności stanowić jej jedyną przyczynę i w wielu przypadkach dołączać się do innych przyczyn niepłodności (Guo and Segars, 2012). Obecność mięśniaków macicy wiąże się z 2-3- krotnym wzrostem ryzyka poronień spontanicznych i stanowi ok. 7% przyczyn poronień nawykowych (Kroon et al., 2011, Zou et al., 2017). Istnieją dowody naukowe na to, że mięśniaki modelujące jamę macicy zmniejszają ilość ciąż i porodów oraz że usunięcie takich mięśniaków poprawia wyniki prokreacyjne. Choć modelowanie jamy macicy stanowi uznane wskazanie do leczenia, leczenie może dawać pozytywne efekty również w innych przypadkach, lecz brakuje na to wystarczających dowodów naukowych (Penzias et al., 2017).

Decyzję, co do sposobu i rozległości leczenia, uzależnione są od wieku pacjentki, jej planów i obiektywnych możliwości prokreacyjnych, uciążliwości objawów, wielkości, liczby i położenia mięśniaków, ryzyka onkologicznego. Przy podejmowaniu decyzji o zakresie leczenia istotna jest dokładna diagnostyka obrazowa, w tym badanie ultrasonograficzne oraz obrazowanie rezonansu magnetycznego, które jest niezastąpione przy ocenie dużych zmian macicy. Nie bez znaczenia przy kwalifikacji są ewentualne osobiste obawy pacjentki przed operacją i możliwa wola zachowania macicy, pomimo braku planów prokreacyjnych. Zarówno przyczyny medyczne jak i pozamedyczne sprawiają, że duża liczba pacjentek podejmuje decyzję o zastosowaniu zachowawczych metod leczenia: chirurgii małoinwazyjnej lub metod nieinwazyjnych i farmakologicznych (Silberzweig et al., 2016).

5. Oszczędzające metody lecznicze

Do inwazyjnych metod leczenia, pozwalających na zachowanie macicy należą usunięcie mięśniaków, histeroskopowa resekcja mięśniaków oraz śródoperacyjna ablacja mięśniaków z użyciem fal o częstotliwości radiowej. Usunięcie operacyjne mięśniaków macicy można wykonać metodą tradycyjną poprzez laparotomię lub minilaparotomię. Obecnie w związku ze stałą poprawą techniki operacyjnej preferowane są metody laparoskopowe, które często pozwalają na precyzyjniejsze wyodrębnienie mięśniaka i dokładne warstwowe zeszcycie macicy. Leczenie operacyjne umożliwia uzyskanie

rozpoznania histopatologicznego lecz wiąże się z możliwymi powikłaniami i ryzykiem nawrotów wynoszącym nawet do 50%. Zależnie od sposobu operacji i ewentualności otwarcia jamy macicy, staranie się o zajście w ciążę może być podjęte już po kilku miesiącach od zabiegu. Metody histeroskopowe pozwalają na usunięcie małych i średnich mięśniaków znacznie modelujących jamę macicy. Leczenie jest względnie bezpiecznie i małoinwazyjne, gdyż nie wiąże się z naruszeniem jamy otrzewnej. Metody ablacji śródoperacyjnej są nadal traktowane jako eksperymentalne i wymagają dostępności wyrafinowanego sprzętu medycznego, co sprawia, że nie są dostępne w Polsce.

W leczeniu farmakologicznym wykorzystuje się substancje z wielu grup, które poprzez wpływ na mięśniaka mają powodować jego zmniejszenie lub zahamowanie wzrostu i przez to prowadzić do redukcji objawów. Leczenie bywa skuteczne szczególnie, gdy efekt terapeutyczny pozwoli na zajście w ciążę lub gdy w niedalekiej przyszłości nastąpi przebycie menopauzy. Dodatkowo stosowanie leków może mieć miejsce w przygotowaniu do operacji, pozwalając na zmniejszenie guza i poprawę parametrów morfologii krwi przez zahamowanie krwawień. Do najczęściej stosowanych leków należą selektywne modulatory receptora progestagenowego (SPRM), analogi GnRH, progestageny, kabergolina, inhibitory aromatazy, danazol, leki przeciwkrwotoczne oraz suplementy żelaza.

Metody małoinwazyjne, które wiążą się z dostępem wewnątrznaczyniowym lub przezskórnym, stanowią ogniwo pomiędzy metodami inwazyjnymi i nieinwazyjnymi, obejmując embolizację i termoablację ultradźwiękową.

6. Embolizacja tętnicy macicznej (UAE)

Embolizacja jest techniką radiologii zabiegowej i polega na wprowadzeniu cewnika do tętnicy, wykonaniu angiografii i następnie podaniu czynnika embolizującego. Dochodzi do niedokrwienia mięśnia macicy. Mięśniaki jako zmiany nowotworowe poprzez brak krążenia obocznego oraz specyficzną budowę naczyń są nieodporne na niedokrwienie. Dochodzi do selektywnej martwicy mięśniaków. Metoda ta pozwala na zachowanie macicy i jest szczególnie skuteczna przy zmianach dobrze unaczynionych. Do działań ubocznych embolizacji należy zaliczyć silne przedłużające się dolegliwości bólowe. Ze względu na zachowanie macicy oraz możliwą niepełną martwicę mięśniaków, 1/3 pacjentek wymaga powtórzenia procedury w ciągu 5 lat. Niemniej jednak redukcja objętości mięśniaków wynosi 40-70% a z wyniku leczenia po roku od jego zastosowania, jest zadowolonych 80-90% pacjentek. Kontrowersyjna pozostaje kwestia wpływu niedokrwienia w wyniku embolizacji na rezerwę jajnikową oraz na ryzyko powstawania nowotworów macicy w przyszłości, gdyż wiadomo, że hipoksja jest ważnym czynnikiem w inicjacji i rozwoju nowotworów (Collet et al., 2016). Pomimo tego, że zajście w ciążę po embolizacji jest możliwe, wyniki położnicze uzyskane po embolizacji sprawiają, że metoda ta nie może być

rekomendowana kobietom planującym ciążę. Wśród około 500 pacjentek u których zastosowano embolizację, udało się uzyskać ciążę u około 30-70% kobiet. Wskaźnik poronień wynosił od 25 do 50% (Karlsen et al., 2018). Te wyniki są zbliżone do wyników uzyskanych u kobiet z mięśniakami macicy u których nie zastosowano żadnego leczenia przed ciążą (grupa kontrolna), co udowadnia brak wskazań do embolizacji w tej grupie pacjentek.

7. Termoablacja ultradźwiękowa (HIFU)

Od wielu lat poszukiwano metody, która pozwoli w sposób bezpieczny przetransferować energię do wnętrza guza i spowodować jego martwicę. Ze względu na konieczność przejścia przez prawidłowe tkanki ultradźwięki wydają się idealnym medium przenoszącym energię. Dzięki możliwości zogniskowania wiązki ultradźwięków transfer energii trafia w większości do objętości guza, a ilość energii rozpraszana na drodze wiązki przed jej zogniskowaniem nie powoduje istotnego wzrostu temperatury okolicznych tkanek. Termoablacja polega więc na przezskórnej transmisji energii i koagulacji termicznej zmiany w temperaturze 55-70 st. Celsjusza. Celem precyzyjnego zogniskowania wiązki opracowano systemy emisji wiązki i systemy obrazowania umożliwiające wycelowanie wiązki. Aparaty pierwszej generacji składały się z pojedynczego modułu emitującego zogniskowane ultradźwięki. Następnie liczne moduły zaczęto łączyć w głowice w aparatach drugiej generacji. w aparatach trzeciej generacji moduły emitujące ultradźwięki zyskały możliwość ruchu, możliwe więc stało się przesuwanie ogniska wiązki, bez konieczności przesuwania głowicy. Początkowo do precyzyjnego wycelowania wiązki wykorzystano obrazowanie przy użyciu tomografii rezonansu magnetycznego (MRI), który pozostaje metodą obrazowania w większości stosowanych aparatów ma świecie. Dzięki udoskonaleniu głowic w nowszych aparatach stało się możliwe jednoczesne obrazowanie ultradźwiękowe pozwalające śledzić postępy zabiegu w czasie rzeczywistym, a dzięki możliwości wykonania zabiegu bez konieczności obrazowania MRI, aparaty stały się przenośne i dużo tańsze (Ter Haar, 2016, Chang et al., 2018). Zabieg jest relatywnie dobrze tolerowany przez pacjentki dzięki skróceniu czasu jego trwania. Niewielkie dolegliwości, obecne zazwyczaj tylko w jego trakcie, są zadowalająco kontrolowane przez leki z niskich szczebli drabiny analgetycznej rekomendowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Pacjentki po kilku minutach od zakończenia zabiegu wracają do swoich codziennych aktywności, co znosi konieczność zwolnienia lekarskiego (Maksym et al., 2016). Zabieg HIFU, przy odpowiedniej kwalifikacji, stał się obecnie rozwiązaniem bezpiecznym, zarówno pod kątem powikłań okołozabiegowych, jak i możliwości prokreacyjnych w przyszłości. Po zastosowaniu tej metody w leczeniu mięśniaków macicy uzyskano ciążę u 20-47% uprzednio niepłodnych pacjentek, w tym 95% ciąż powstało w sposób naturalny. Wskaźnik poronień nie przekraczał

poziomu odpowiadającego zdrowym pacjentkom (ok 13%) wynosząc jedynie 3-10% (Liu et al., 2018, Zou et al., 2017).

Efekty metody HIFU zależą w pierwszej kolejności od właściwej kwalifikacji dokonywanej na podstawie rezonansu magnetycznego oraz osobistego badania pacjentki z uwzględnieniem spektrum zgłaszanych objawów. Skuteczność metody HIFU w dużej mierze zależy od typu i lokalizacji mięśniaka. Podczas kwalifikacji pacjentki do procedury, należy wziąć pod uwagę szereg czynników: obecność objawów, ryzyko onkologiczne, rodzaj i położenie mięśniaka, typ mięśniaka według Funaki i unaczynienie, margines pozostałej zdrowej tkanki. w badaniach własnych (publikacja danych w opracowaniu) wykazano duże znaczenie oddalenia środka mięśniaka od przedniej ściany brzucha, do której przykłada się głowicę terapeutyczną. Zabiegi wiązały się z dużą efektywnością przy oddaleniu centrum mięśniaka do 97mm od przedniej ściany brzucha dla mięśniaków typu I według Funaki i do 65mm dla mięśniaków typu II według Funaki). Dość istotne jest również unaczynienie mięśniaka, które przy znacznym przepływie krwi może szybko transportować gromadzące się ciepło w odległe lokalizacje i uniemożliwiać przeprowadzenie termoablacji (Maksym et al., 2016). Na chwilę obecną brakuje rozwiązań bioinformatycznych (algorytmów) mogących uwzględnić wszystkie istotne czynniki i precyzyjnie oszacować szansę powodzenia zabiegu. Decyzja podejmowana jest arbitralnie przez lekarza doświadczonego w kwalifikacji i leczeniu metodą HIFU.

8. Porównanie małoinwazyjnych metod leczenia pod kątem skuteczności i wyników położniczych

Brakuje badań randomizowanych, które pozwoliłyby na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych metod leczenia w tej samej grupie pacjentów. Praktyka pokazuje, że w wyniku różnorodności metod leczenia i dużego zróżnicowania pacjentek, brakuje ośrodków leczniczych, które pozwalałyby na zastosowanie wszystkich metod w jednym miejscu. Istnieją jednak próby porównywania efektów leczenia różnymi metodami przy podobnych założeniach badawczych, opierając się na metodologii porównawczego badania efektywności (comparative effectiveness research -CER).

Jednym z wymiernych parametrów oceniających skuteczność leczenia, jest procentowy udział pacjentek, które muszą być poddane ponownemu leczeniu ze względu na nawrót objawów. Wykonanie operacyjnego usunięcia mięśniaków w laparoskopii wiąże się z koniecznością ponownego leczenia u 10% pacjentek po roku obserwacji oraz u 13-16% pacjentek po 2 latach obserwacji (Subramanian et al., 2001, Nezhat et al., 1998, Rossetti et al., 2001, Doridot et al., 2001). Wykonanie embolizacji tętnicy macicznej wiąże się z ponowną koniecznością leczenia u 7-10% pacjentek po roku i u 12 do 24% pacjentek po 2 latach obserwacji (Spies et al., 2005, Goodwin et al., 2008, Sharp, 2006). Dla porównania

przeprowadzenie termoablacji mięśniaków macicy powoduje konieczność ponownego zabiegu w ciągu roku obserwacji u 6% i w ciągu 2 lat obserwacji u 13% pacjentek, jeśli udało się uzyskać ablację powyżej 60% objętości mięśniaka (Stewart et al., 2007). u 88% pacjentek leczonych HIFU uzyskiwano po roku zmniejszenie się dolegliwości klinicznych a u 11% stabilizację objawów (Gorny et al., 2011).

Interesująco wygląda porównanie danych dotyczących przebiegu ciąży i porodów po różnych metodach leczenia. w ocenianej populacji kobiet zdrowych częstość cięcia cesarskiego wynosiła 22% (w Polsce odsetek jest zdecydowanie wyższy), a do poronienia dochodziło w 5-10% przypadków. u kobiet z mięśniakami, które zaszły w ciążę bez uprzedniego leczenia, ryzyko cięcia cesarskiego wzrosło aż do 48%, a poronieniem kończyło się aż 16% ciąż. Wykonanie embolizacji lub miomektomi laparoskopowej wiązało się ze wzrostem ryzyka cięcia cesarskiego odpowiednio do 66% i 78%. Jedynie wykonanie termoablacji HIFU powodowało zmniejszenie ryzyka cięcia do 36%. Ryzyko poronienia nie spadało po wykonaniu embolizacji, natomiast wykonanie laparoskopowej miomektomii lub termoablacji HIFU zmniejszało ryzyko poronienia do poziomu kobiet zdrowych (u których nigdy nie stwierdzono mięśniaków) (Goldberg and Pereira, 2006, Homer and Saridogan, 2010, Rabinovici et al., 2010, Miller, 2009).

9. Leczenie farmakologiczne

Spośród metod leczenia farmakologicznego obecnie najbardziej uznane jest zastosowanie selektywnego modulatora receptora progestagenowego (SPRM) octanu uliprystalu. Lek stosowany jest w cyklach trzymiesięcznych w dawce 5mg dziennie. Większe dawki, również testowane klinicznie, również były dobrze tolerowane, lecz ich efektywność była niewiele większa. Poprzez wpływ na receptory progestagenowe lek ten wpływa bezpośrednio na komórki mięśniaka macicy oraz dodatkowo hamuje cykl miesięczny, redukując objawy mięśniaków. Bezpieczeństwo i efektywność leczenia wykazano w serii badań klinicznych z cyklu PEARL (Powell and Dutta, 2016). Podstawowym problemem przy zastosowaniu octanu uliprystalu, u omawianych pacjentek, jest jego niekorzystny wpływ na cykl miesięczny i płodność. Ponadto leczenie może skutkować niepożądanymi objawami począwszy od bólu głowy, piersi, uderzeń gorąca po hepatotoksyczność. Odnotowano osiem przypadków ciężkich uszkodzeń wątroby z koniecznością przeszczepu wątroby u czterech pacjentek (Farris et al., 2019). Molekularne działanie leku polega na indukcji apoptozy i zatrzymaniu podziałów komórek mięśniaka. Skuteczność kliniczna jest podobna jak analogów GnRH z dużo lepszą tolerancją. Nie zauważono wpływu na prawidłowe komórki macicy. Zastosowanie octanu uliprystalu przed zabiegiem operacyjnym pozwala uzyskać czas na wyleczenie niedokrwistości, zmniejszenie rozmiarów zmiany- ułatwienie usunięcia zmiany, zmniejszenie utraty okołoperacyjnej krwi. Leczenie można stosować również

przed embolizacją, lecz nie zaobserwowano pozytywnego jego wpływu u pacjentek, u których zaplanowano termoablację. w przypadku pacjentek starających się o ciążę podjęto próby zastosowania octanu uliprystalu celem zmniejszenia mięśniaka. Pacjentka może zaplanować ciążę bezpośrednio po odstawieniu leczenia. Obecnie opisanych jest jedynie kilkadziesiąt przypadków ciąż u kobiet po leczeniu octanem uliprystalu, trudno więc wyciągnąć wnioski co do celowości jak i bezpieczeństwa takiego leczenia, bazując na tak małej grupie pacjentek (Luyckx et al., 2014).

Podsumowanie

Nowoczesna ginekologia dysponuje szeregiem różnorodnych metod leczenia mięśniaków macicy. Wiele spośród nich pozwala na zachowanie macicy i poprawia szansę na ciążę i poród. Dokładny wywiad i diagnostyka pozwala na wybór optymalnej metody leczenia. Personalizacja polega na dopasowaniu metody do potrzeb pacjentki i pozwala na zastosowanie najmniej inwazyjnej metody przy optymalnej skuteczności. Przy skutecznym leczeniu rokowanie co do uzyskania ciąży jest dobre. Leczenie farmakologiczne wiąże się z odsunięciem możliwości starania o ciążę i w chwili obecnej brakuje informacji co do skuteczności i bezpieczeństwa takiego podejścia. Leczenie operacyjne jest skuteczną metodą, ale wiąże się z większą inwazyjnością i możliwością powikłań. Dodatkowo otwarcie jamy macicy może opóźnić zajście w ciążę. Należy pamiętać, że operacja dotycząca mięśnia macicy tradycyjnie traktowana jest jako ryzyko okołoporodowego pęknięcia macicy i skłania lekarzy do rozwiązania ciąży poprzez cięcie cesarskie. Embolizacja tętnic macicznych jest metodą umożliwiającą ciążę, lecz nie wykazano jej pozytywnego wpływu na płodność i przebieg ciąży. w związku z brakiem poprawy względem pacjentek nieleczonych, nie rekomenduje się embolizacji, gdy pacjentka zgłasza plany prokreacyjne. Jedną z najbezpieczniejszych metod leczenia mięśniaków jest metoda termoablacji HIFU, która umożliwia szybkie staranie się o ciążę i wiąże się z przebiegiem ciąży i porodu podobnym do obecnego u kobiet nigdy nie chorujących na mięśniaki. Ograniczenia metody wynikają z konieczności zogniskowania wiązki ultradźwięków i konieczności akumulacji energii termicznej, więc nie wszystkie mięśniaki będą mogły być skutecznie leczone tą metodą. U części pacjentek zaniechanie leczenia i zajście w ciążę z obecnymi mięśniakami, może być najlepszą i najbezpieczniejszą opcją. Prawidłowa kwalifikacja wymaga uwzględnienia różnorodnych czynników i praktycznej znajomości różnorodnych metod leczenia, wraz z ich ograniczeniami i unikalnymi możliwościami.

Bibliografia:

Chang, W., Lee, J.Y., Lee, J.H., Bae, J. S., Cho, Y.J., Kang, K.J., Son, K., Chung, Y.R., Lee, K.B. & Han, J.K. (2018). a portable high-intensity focused ultrasound system for the

- pancreas with 3D electronic steering: a preclinical study in a swine model. *Ultrasonography*, 37, 298-306.
- Collet, G., Szade, K., Nowak, W., Klimkiewicz, K., El Hafny-Rahbi, B., Szczepanek, K., Sugiyama, D., Weglarczyk, K., Foucault-Collet, A., Guichard, A., Mazan, A., Nadim, M., Fasani, F., Lamerant-Fayel, N., Grillon, C., Petoud, S., Beloeil, J. C., Jozkowicz, A., Dulak, J. & Kieda, C. (2016). Endothelial precursor cell-based therapy to target the pathologic angiogenesis and compensate tumor hypoxia. *Cancer Letters*, 370, 345-57.
- Doridot, V., Dubuisson, J.B., Chapron, C., Fauconnier, A. & Babaki-Fard, K. (2001). Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 8, 495-500.
- Farris, M., Bastianelli, C., Rosato, E., Brosens, I. & Benagiano, G. (2019). Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 15, 157-178.
- Goldberg, J. & Pereira, L. (2006). Pregnancy outcomes following treatment for fibroids: uterine fibroid embolization versus laparoscopic myomectomy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 18, 402-6.
- Goodwin, S.C., Spies, J. B., Worthington-Kirsch, R., Peterson, E., Pron, G., Li, S. & Myers, E. R. (2008). Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstetrics & Gynecology*, 111, 22-33.
- Gorny, K.R., Woodrum, D.A., Brown, D.L., Henrichsen, T.L., Weaver, A.L., Amrami, K.K., Hangiandreou, N.J., Edmonson, H.A., Bouwsma, E.V., Stewart, E.A., Gostout, B.S., Ehman, D.A. & Hesley, G.K. (2011). Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 22, 857-64.
- Guo, X.C. & Segars, J.H. (2012). The impact and management of fibroids for fertility: an evidence-based approach. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 39, 521-33.
- Główny Urząd Statystyczny (2018). *Rocznik Demograficzny*. Warszawa: GUS.
- Heffner, L.J. (2004). Advanced maternal age--how old is too old? *The New England Journal of Medicine*, 351, 1927-9.
- Homer, H. & Saridogan, E. (2010). Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertility and Sterility*, 94, 324-30.
- Jankowska, K., Maksym, R. & Zgliczyński, W. (2019). Dehydroepiandrosterone can restore the function of the ovaries – a series of 5 cases and a review of the literature. *Journal of Obstetrics and Gynecological Investigations*, 2, 11-18.
- Karlsen, K., Hrobjartsson, A., Korsholm, M., Mogensen, O., Humaidan, P. & Ravn, P. (2018). Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 297, 13-25.

- Kroon, B., Johnson, N., Chapman, M., Yazdani, A. & Hart, R. (2011). Fibroids in infertility--consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 51, 289-95.
- Lepka, P., Jedryka, M., Misiek, M. & Matkowski, R. (2018). Hysterectomy in Poland between 2011 and 2016. Changing trends in the surgical approach to hysterectomy. *Ginekologia Polska*, 89, 529-535.
- Liu, X., Xue, L., Wang, Y., Wang, W. & Tang, J. (2018). Vaginal delivery outcomes of pregnancies following ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation treatment for uterine fibroids. *International Journal of Hyperthermia*, 35, 510-517.
- Lurie, S., Piper, I., Woliovitch, I. & Glezerman, M. (2005). Age-related prevalence of sonographically confirmed uterine myomas. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 25, 42-4.
- Luyckx, M., Squifflet, J. L., Jadoul, P., Votino, R., Dolmans, M.M. & Donnez, J. (2014). First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertility and Sterility*, 102, 1404-9.
- Maksym, R.B., Wierzba, W. & Baranowski, W.E. (2016). The feasibility of uterine fibroid treatment with advanced ultrasound-guided HIFU system: preliminary report. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 48, 242-242.
- Mcpherson, K., Metcalfe, M.A., Herbert, A., Maresh, M., Casbard, A., Hargreaves, J., Bridgman, S. & Clarke, A. (2004). Severe complications of hysterectomy: the VALUE study. *BJOG*, 111, 688-94.
- Miller, C.E. (2009). Unmet therapeutic needs for uterine myomas. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 16, 11-21.
- Multinu, F., Casarin, J., Hanson, K. T., Angioni, S., Mariani, A., Habermann, E.B. & Laughlin-Tommaso, S. K. (2018). Practice Patterns and Complications of Benign Hysterectomy Following the FDA Statement Warning Against the Use of Power Morcellation. *JAMA Surgery*, 153, e180141.
- Multinu, F., Casarin, J., Tortorella, L., Huang, Y., Weaver, A., Angioni, S., Melis, G.B., Mariani, A., Stewart, E. A. & Laughlin-Tommaso, S.K. (2019). Incidence of sarcoma in patients undergoing hysterectomy for benign indications: a population-based study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 220, 179.e1-179.e10.
- Nezhat, F.R., Roemisch, M., Nezhat, C. H., Seidman, D. S. & Nezhat, C.R. (1998). Recurrence rate after laparoscopic myomectomy. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 5, 237-40.
- Penzias, A., Bendikson, K., Butts, S., Coutifaris, C., Falcone, T., Fossum, G., Gracia, C., Hansen, K., La Barbera, A., Mersereau, J., Odem, R., Paulson, R., Pfeifer, S., Pisarska, M., Rebar, R., Reindollar, R., Rosen, M., Sandlow, J. & Vernon, M. (2017). Removal of

- myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertility and Sterility*, 108, 416-425.
- Powell, M. & Dutta, D. (2016). Esmya (R) and the PEARL studies: a review. *Womens Health (London, England)*, 12, 544-548.
- Rabinovici, J., David, M., Fukunishi, H., Morita, Y., Gostout, B.S. & Stewart, E.A. (2010). Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertility and Sterility*, 93, 199-209.
- Rossetti, A., Sizzi, O., Soranna, L., Cucinelli, F., Mancuso, S. & Lanzone, A. (2001). Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. *Human Reproduction*, 16, 770-4.
- Sharp, H.T. (2006). Assessment of new technology in the treatment of idiopathic menorrhagia and uterine leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology*, 108, 990-1003.
- Silberzweig, J.E., Powell, D.K., Matsumoto, A.H. & Spies, J.B. (2016). Management of Uterine Fibroids: a Focus on Uterine-sparing Interventional Techniques. *Radiology*, 280, 675-692.
- Sparic, R., Mirkovic, L., Malvasi, A. & Tinelli, A. (2016). Epidemiology of Uterine Myomas: a Review. *International Journal of Fertility and Sterility*, 9, 424-35.
- Spies, J.B., Bruno, J., Czeyda-Pommersheim, F., Magee, S.T., Ascher, S.A. & Jha, R.C. (2005). Long-term outcome of uterine artery embolization of leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology*, 106, 933-9.
- Stewart, E.A., Gostout, B., Rabinovici, J., Kim, H.S., Regan, L. & Tempany, C.M. (2007). Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstetrics & Gynecology*, 110, 279-87.
- Stewart, E.A., Laughlin-Tommaso, S.K., Catherino, W.H., Lalitkumar, S., Gupta, D. & Vollenhoven, B. (2016). Uterine fibroids. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16043.
- Subramanian, S., Clark, M. A. & Isaacson, K. (2001). Outcome and resource use associated with myomectomy. *Obstetrics & Gynecology*, 98, 583-7.
- Ter Haar, G. (2016). HIFU Tissue Ablation: Concept and Devices. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 880, 3-20.
- Tinelli, A., Resta, L., Sparić, R., Stefanović, A. & Malvasi, A. (2018). Pathogenesis, Classification, Histopathology, and Symptomatology of Fibroids, (w:) *Uterine Fibroids: a Clinical Casebook*, N.S. Moawad (red.), Cham: Springer International Publishing.
- Zanotti, K. & Connor, R.S. (2018). The Fibroid with Red Flags!, (in:) *Uterine Fibroids: a Clinical Casebook*, N.S. Moawad (ed.), Cham: Springer International Publishing.
- Zou, M., Chen, L., Wu, C., Hu, C. & Xiong, Y. (2017). Pregnancy outcomes in patients with uterine fibroids treated with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *BJOG*, 124 Suppl 3, 30-35.