

Současné postupy v léčbě děložních myomů

K. Kubínová, M. Mára, P. Horák, D. Kužel
Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Korespondenční adresa: MUDr. Kristýna Kubínová, Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Apolinářská 18, 128 00, Praha 2, tel.: +420 224 967 420, e-mail: kristynakubinova@gmail.com

Publikováno: 19. 11. 2012 Přijato: 4. 9. 2012 Akceptováno: 12. 11. 2012
Actual Gyn 2012, 4, 101-105 ISSN 1803-9588 © 2012, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Kubínová K, Mára M, Horák P, Kužel D. Současné postupy v léčbě děložních myomů. Actual Gyn. 2012;4:101-105

CURRENT TREATMENT OPTIONS IN PATIENTS WITH UTERINE FIBROIDS

Review article

Abstract

Uterine fibroids are the most common tumors of the uterus in premenopausal women. Despite being asymptomatic in the majority of cases, uterine fibroids may cause abnormal vaginal bleeding, pain, dyspareunia, pregnancy losses and infertility. The treatment options include pharmacological, surgical and radiological treatment as well as myolysis or focused ultrasound treatment. The therapeutic modality selection should be strictly individualized based on the reproductive plans of the patient, desire to preserve the uterus and the presence and severity of the symptoms. The ideal treatment should thus be minimally invasive, safe, fertility-sparing, with long term effect and with a low risk of recurrence.

Key words: gonadotropin hormone releasing analogues, uterine artery embolization, uterine fibroid, myomectomy, ulipristal acetate

Přehledový článek

Abstrakt

Děložní myomy jsou nejčastějšími nádory dělohy u žen v reprodukčním věku. Ačkoli jsou děložní myomy ve většině případů asymptomatické, mohou být příčinou abnormálního děložního krvácení, bolesti, dyspareunie, těhotenských ztrát a infertility. Možnosti léčby děložních myomů zahrnují léčbu farmakologickou, chirurgickou, radiologickou a dále myolýzu či léčbu fokusovaným ultrazvukem. Volba léčebné modalitby by měla být u každé pacientky přísně individualizována v závislosti na řadě faktorů, jako jsou reprodukční plány pacientky, přání zachovat dělohu a přítomnost a závažnost symptomů. Optimální léčba by tedy měla být minimálně invazivní, bezpečná, fertilitu-šetrčí, s dlouhodobým účinkem a minimálním rizikem rekurence.

Klíčová slova: analoga gonadoliberinu, embolizace, děložní myom, myomektomie, ulipristal acetát

Úvod

Děložní myomy jsou monoklonální, benigní, hormonálně závislé mezenchymové nádory vycházející z hladké svaloviny děložního těla. Buňky děložních myomů exprimují estrogenové a progesteronové receptory. Děložní myomy jsou diagnostikovány u 30–50 % žen ve fertilním věku. Incidence děložních myomů se zvyšuje s věkem, vrchol výskytu je mezi 35–40 rokem (1,2).

Většina děložních myomů je asymptomatická. Přítomnost klinických projevů závisí na velikosti, lokalizaci a počtu myomů. Mezi nejčastější řadíme krvácivé projevy, pelipatii, dysmenoreu, dyspareunii, obtíže s močením či defekací (1).

Nevyřešená je stále otázka, zda jsou děložní myomy příčinou infertility. Děložní myomy se vyskytují častěji u žen s anamnézou infertility, pokud jsou však vyloučeny jiné příčiny neplodnosti, jsou myomy zodpovědné pouze za 2–3 % případů infertility (3). Myomy deformující děložní dutinu narušují proces implantace a nidace embrya. Mezi mechanismy, kterými myomy ovlivňují fertilitu, patří: nepravidelný růst či porušení celistvosti endometria, které může negativně ovlivňovat či znemožňovat proces implantace a nidace, poruchy děložní kontraktility znemožňující transport spermií a embrya (2–4). Myomy, obturující tubární ústí, mohou bránit normálnímu transportu spermií či embrya. Děložní myomy mohou taktéž způsobovat infertility porušením normálního cévního zásobení endometria, což vede k narušení normálního průběhu nidace. Obecně mají tedy submukózní a v určité míře i intramurální myomy negativní dopad na fertilitu ve srovnání s myomy subserózními. Přítomnost klinicky významných děložních myomů může negativně ovlivňovat průběh gravidity. Myomy bývají spojovány s následujícími těhotenskými a porodnickými patologiemi: patologická poloha plodu, dystokia, vyšší riziko operačního vaginálního porodu, císařského řezu, postpartální hemorhagia, retence placenty či puerperální infekce v důsledku nekrózy myomu (3).

V současné době existuje řada terapeutických možností v léčbě děložních myomů. Chirurgická léčba však hraje i v dnešní době dominantní roli v léčbě děložních myomů, a to především u pacientek s reprodukčními plány. Není pochyb o tom, že u žen s děložní myomatózou a neuzavřenými reprodukčními plány by naší snahou mělo být zachování dělohy.

Farmakologická léčba

Farmakologická léčba je vhodná pro všechny typy děložních myomů a k dispozici je celá řada hormonálních preparátů, mezi něž řadíme orální kontraceptiva, progestiny, Mifepriston, selektivní modulátory progesteronových receptorů (SPRM) a GnRHa. Léčbu můžeme zjednodušeně rozdělit na léčbu symptomatickou s cílem ulevit symptomům například u perimenopauzálních pacientek či u pacientek nevhodných k chirurgické léčbě a dále léčbu kauzální, jejímž cílem je zmenšení objemu myomu a dělohy a redukce vaskularizace. Do této skupiny řadíme například analoga gonadoliberinu (GnRHa) (1,5). Orální kontraceptiva a progestiny nemají prokazatelný vliv na velikost myomu a jsou užívány spíše k ovlivnění krvácivých projevů (1).

Analoga gonadoliberinu jsou využívána v léčbě děložních myomů od 80. let 20. století. GnRHa indukují hypoe-

strinismus supresí produkce FSH, LH a ovariálních steroidů vazbou na GnRH receptory hypofýzy. Hlavním efektem léčby je redukce objemu myomu a dělohy a kontrola menstruačního krvácení. GnRHa indukovaný hypoestrinismus způsobuje typické klimakterické příznaky a v dlouhodobějším podání vede i ke snížení kostní denzity. Po ukončení léčby dochází rychle k návratu symptomů a opětnému nárůstu myomů do původní velikosti. Z výše uvedených důvodů je léčba GnRHa využívána jen krátkodobě v rámci pretreatmentu před plánovanou chirurgickou léčbou (2,6).

GnRHa potlačují mitogenní efekt estrogenů, což na buněčné úrovni vede ke snížení syntézy DNA, buněčné proliferace a produkce TNF- β . Výsledkem je hyalinní degenerace myomů, pokles jejich vaskularizace a redukce velikosti myomů (5).

Tříměsíční terapie GnRHa vede k objemové redukci myomů až o 50 % (7). Taktéž souhrnná práce Lethaby a kol. popisuje významnou objemovou redukci myomů, zvýšení hematokritu a hemoglobinu u pacientek předléčených GnRHa před myomektomií ve srovnání s kontrolami. Peroperačně však pretreatment GnRHa nevedl ke zkrácení operačního času či nižší peroperační krevní ztrátě. U pacientek předléčených GnRHa byla zaznamenána vyšší frekvence recidivy myomů (6). Možným vysvětlením je zmenšení drobných myomů vlivem GnRHa. Tyto drobné myomy mohou být během operace chirurgem „přehlédnuty“ a po operaci dojde k jejich opětovnému nárůstu.

Kontinuální podání GnRHa je provázeno řadou významných zdravotních rizik plynoucích z hypoestrinismu. Dlouhodobé podání GnRHa by tedy mělo být doplněno add-back hormonální terapií (1,5,6).

Ulipristal acetát (UPA) řadíme mezi takzvané selektivní modulátory progesteronových receptorů. Působí na progesteronové receptory myometria a endometria a inhibuje ovulaci, aniž by měl výraznější dopad na sérové hladiny estradiolu či antiglukokortikoidní aktivitu (8,9). Výsledky klinické studie, zkoumající účinek a bezpečnost tříměsíčního podání 5 mg a 10 mg UPA v porovnání s placebem, popisují významné snížení intenzity menstruačního krvácení (amenorea dosažena u 78 %, 82 % a 6 % pacientek ve skupinách 5 mg, 10 mg a placebo) a změnu objemu myomů (o -21 %, -12 % a +3 % ve skupinách 5 mg, 10 mg a placebo) u pacientek léčených UPA v porovnání s placebem. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patřily bolesti hlavy a napětí v prsou. U 62 % a 57 % pacientek léčených UPA (5 mg resp. 10 mg) byly v biopsických vzorcích endometria zachyceny benigní změny charakterizované nízkou mitotickou aktivitou a přítomností apoptózy. Za 6 měsíců po ukončení léčby došlo ke kompletnímu vymizení těchto změn u všech pacientek (8). UPA tedy, v tříměsíčním podání před plánovaným operačním zákrokem, vede k významné redukci menstruačního krvácení, objemové redukci myomu a léčba není spojena s klimakterickými vedlejšími účinky (8).

Mifepriston – většina odborné veřejnosti je s Mifepristonem obeznámena spíše jako s lékem užívaným k ukončení gravidity (RU 486). Pro tyto účely jsou užívány dávky 200–800 mg. Podání 12,5–50 mg Mifepristonu denně vede k objemové redukci myomů o 40–50 %, amenorea je přítomna u většiny pacientek. Tato léčba je však provádě-

zena vedlejšími účinky, jako jsou například návaly (5). Po redukcí dávky na 5 nebo 10 mg Mifepristonu denně po dobu 6 měsíců byla popsána objemová redukce myomů o 48 % (5 mg) resp. 49 % (10 mg), amenorea byla přítomna u 60–65 % pacientek v obou skupinách. Návaly se významně častěji vyskytovaly u pacientek léčených 10 mg Mifepristonu, ve skupině 5 mg Mifepristonu nebyly popsány. Prostá hyperplasie endometria byla diagnostikována u 28 % pacientek bez rozdílu dávky (10).

Symptomatická léčba

Mezi nejtypičtější symptomy děložních myomů řadíme abnormální děložní krvácení. Ke kontrole krvácení lze použít hemostytika, uterotonika či gestageny (11). K dlouhodobé terapii pacientek s děložními myomy lze využít i nitroděložní systém s levonorgestrelm (LNG-IUS). LNG-IUS obsahuje reservoir, ze kterého se uvolňuje 20 µg levonorgestrelu denně. Kromě antikoncepčního účinku dochází k významné redukci dysmenorey a intenzity menstruačního krvácení. U pacientek s objemnými myomy, děložní dutinou výrazně myomy deformovanou či objemnou dutinou může však docházet ke spontánní expulzi tělíška (5,12).

Sporný je stále vliv kombinované hormonální antikoncepce (COC) a hormonální substituční terapie (HRT) na růst děložních myomů. Literatura poskytuje značně rozporuplná data popisující nižší, ale i zvýšený výskyt myomů u uživatelék COC. Obecně lze tedy COC využít k léčbě hypermenorey a nepravidelného krvácení u pacientek s děložní myomatózou (11).

Vliv HRT na děložní myomy byl popsán řadou studií. Obecně lze říci, že kombinovaná estrogen-progesteronová HRT mírně stimuluje na počátku léčby (1. rok užívání) růst děložních myomů. Tento nárůst není však provázen klinickými příznaky (13,14). U uživatelék Tibolonu nebyl zaznamenán signifikantní nárůst děložních myomů (15).

Chirurgická léčba

Mezi chirurgické metody léčby děložních myomů obecně řadíme myomektomii, hysterektomii a metody ischemizující. Chirurgickou léčbu indikujeme v případě selhání léčby konzervativní, dále u pacientek s reprodukčními plány se symptomatickými myomy či myomy výrazně deformujícími děložní dutinu.

Myomektomii řadíme mezi fertilitu šetřící výkony. Dle přístupu můžeme myomektomii rozdělit na laparoskopickou, laparotomickou, hysteroskopickou a vaginální myomektomii. Pro hysteroskopické ošetření jsou vhodné myomy submukózní, pro laparoskopické či laparotomické myomy intramurální a subserózní (1).

Volba laparoskopického či laparotomického přístupu závisí na zkušenosti operátora, velikosti, počtu a lokalizaci myomu(ů). Laparotomie je technicky méně náročná, ve srovnání s laparoskopií je však provázena vyšší morbiditou pacientek a delší dobou hospitalizace (16). Signifikantně vyšší je také výskyt intraabdominálních adhezí po laparotomické myomektomii (17). Reprodukční výsledky pacientek po laparoskopické a laparotomické myomektomii jsou však srovnatelné (16). Riziko ruptury dělohy v graviditě a během porodu po laparoskopické myomektomii je velmi nízké, nižší než 1 % (18).

Frekvence recidivy je uváděna mezi 20,3–22,9 % a je vyšší u mnohočetných myomů (1). Limitem pro prove-

dení laparoskopické myomektomie je logicky zkušenost operátora s prováděním laparoskopické sutury a dále velikost, počet a lokalizace myomu(ů).

Hysterektomie je definitivní léčebnou metodou u pacientek s děložní myomatózou. Ve Spojených státech amerických představují děložní myomy stále hlavní indikací k provedení hysterektomie (1). Vzhledem ke ztrátě reprodukčního potenciálu po hysterektomii by měly u premenopauzálních žen, před provedením hysterektomie, být vždy zváženy reprodukční plány pacientky. Podrobnější popis chirurgických přístupů přesahuje rámec této publikace.

Laparoskopickou okluzy uterinních arterií (LUAO) řadíme spolu s embolizací uterinních arterií mezi ischemizující metody léčby děložních myomů. Retroperitonálním přístupem je identifikována uterinní arterie v místě odstupu od arteria ilica interna a zde je bilaterálně přerušena. Ve srovnání s embolizací uterinních arterií (UAE) je metodou chirurgickou a je tedy zatížena všemi riziky celkové anestezie, je však spojena s nižší spotřebou analgetik periprocedurálně (19).

Randomizovaná studie porovnávající dlouhodobé výsledky pacientek po UAE a LUAO z roku 2009 udává signifikantně vyšší frekvenci recidiv pacientek po LUAO (47 % po LUAO vs. 17 % po UAE) a vyšší objemovou redukcí myomu ve skupině pacientek po UAE (51 % po UAE vs. 33 % po LUAO) (20).

Reprodukční výsledky pacientek po LUAO a UAE byly tento rok publikovány českými autory. Pregnancy a Delivery rate v obou skupinách se statisticky nelišily (67 % po LUAO vs. 69 % po UAE a 46 % vs. 50 %), relativně vysoký byl v obou skupinách abortion rate (33 % vs. 34 %). Ve skupině pacientek po LUAO byl zaznamenán vyšší výskyt intrauterinní růstové restrikce u plodů (IUGR) (38 % pacientek po LUAO vs. 13 % po UAE). Nejednalo se však o závažný typ IUGR, průměrná porodní váha ve skupině LUAO byla 2 768 g (21).

LUAO lze provést v kombinaci s myomektomií k redukcí krevní ztráty během operace či prevenci růstu ponechaných myomů, nebo samostatně u drobné mnohočetné myomatózy a u nepříznivě lokalizovaných myomů.

Embolizace uterinních arterií je tradičně řazena mezi metody minimálně invazivní a je prováděna intervenčními radiology. Pod skiaskopickou kontrolou je selektivně katetrizována arteria uterina a po zhodnocení stavu uteroovariálních anastomóz provedena bilaterální embolizace nevstřebatelnými embolizačními částicemi.

Indikační kritéria tohoto výkonu nejsou přesně dána. Důležitá je však pečlivá selekce pacientek před výkonem. Vhodné jsou zejména pacientky premenopauzální se symptomatickými převážně intramurálními myomy bez přítomnosti nekrózy. Pendulující myomy nejsou vhodné k UAE vzhledem k potenciálnímu riziku nekrózy stopky myomu a jeho oddělení od dělohy. Kontroverze stále trvá ohledně indikace UAE u pacientek s reprodukčními plány (22,1).

Výše zmíněná studie Máry a kol. popsala vysokou frekvenci výskytu abnormálních hysteroskopických nálezů u pacientek po UAE, pouze 39 % pacientek mělo normální intrauterinní nález. Nekróza v biopsii byla verifikována ve 31 % pacientek (21).

Studie z roku 2004 publikovaná Goldbergem a kol. porovnávala výsledky 53 těhotenství po UAE se 139 po laparoskopické myomektomii. Pacientky po UAE měly vyšší incidenci předčasných porodů (16 %) a malpresentace (11 %) ve srovnání s pacientkami po myomektomii (3 % v obou sledovaných parametrech). Pacientky po UAE měly také vyšší abortivní rate než pacientky po myomektomii (24 % vs. 15 %) (23).

UAE má bezesporu výrazný symptomatický efekt. Studie FIBROID, která analyzovala prospektivní data více než 3000 pacientek po UAE, ukázala, že v ročním follow-up bylo 82 % pacientek spokojených s výsledkem léčby. Mezi nejčastější komplikace dle této studie patřila neadekvátní kontrola bolesti, vyžadující prodlouženou hospitalizaci, nekróza a expulze myomu (1).

Fokusovaný ultrazvuk naváděný magnetickou rezonancí (MRgFUS) využívá cílenou energii k zahřátí a destrukci tkáně myomu indukci koagulační nekrózy. Ultrazvukový paprsek prochází přední stěnou břišní bez potřeby incize. K dosažení účinnosti jsou nezbytné opakované sonikace a procedura trvá 2-4 hodiny. Vzhledem k nedostatku dat je MRgFUS vhodný pro premenopauzální pacientky s ukončenými reprodukčními plány. Obdobně jako u UAE nejsou k ošetření vhodné myomy pendulující, dále myomy umístěné v blízkosti citlivých orgánů jako jsou střešní kličky či močový měchýř. Mezi možné komplikace patří kožní popáleniny a poranění nervů (1).

Výsledky MRgFUS ablace děložních myomů na 35 symptomatických premenopauzálních pacientkách publikovali Rabinovici a kol. 69 % pacientek uvedlo částečnou či kompletní úlevu od symptomů. Objemová redukce myomů byla 12 % a 15 % za 1 resp. 6 měsíců. U 6 pacientek byla ve sledovaném období 6 měsíců následně provedena hysterektomie (24).

Myolýza – principem myolýzy je, podobně jako u MRgFUS, destrukce myomů pomocí fokusované energie. Z počátku byl pro indukci koagulační nekrózy využíván neodýmium-aluminium-garnet (Nd:YAG) laser, v současné době jsou nejvíce využívány radiofrekvenční sondy či kryosondy. Sondy jsou do tkáně myomu zaváděny laparoskopicky, během výkonu je potřeba opakované aplikace sondy do tkáně myomu. Tato procedura není doporučována ženám s reprodukčními plány vzhledem k přeměně tkáně myomu na méněcennou, jizevnatou tkáň a tedy riziku ruptury dělohy v graviditě či abnormální placentace (1).

Závěr

V současné době existuje celé spektrum terapeutických možností v léčbě děložních myomů. Ne všechny postupy jsou však, vzhledem k nedostatku zkušeností a kvalitních dat, vhodné u pacientek s reprodukčními plány. U symptomatických pacientek s klinicky významnými myomy plánujících graviditu zůstává stále zlatým standardem léčby myomektomie. U všech pacientek je důležitý individuální přístup při hledání vhodné léčebné modalit. Úkolem do budoucna je jistě hledání bezpečné, trvalé a neinvazivní léčby s nízkým či nulovým rizikem recidivy myomů.

Literatura

1. Levy BS. Modern management of uterine fibroids. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(8):812-23
2. Hudeček R, Ivanova Z, Smerdova M, et al. Effect of GnRH analogues pre-treatment on myomectomy outcomes in reproductive age women. *Ceska Gynekol.* 2012 Apr;77(2):109-17
3. Khaund A, Lumsden MA. Impact of fibroids on reproductive function. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Aug;22(4):749-60
4. Holub Z, Mára M. Myomy, fertilita a těhotenství. *Čes. Gynek.* 2008;73(5):307-313
5. Sankaran S, Manyonda IT. Medical management of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Aug;22(4):655-76
6. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of preoperative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG.* 2002 Oct;109(10):1097-108
7. Shaw RW. Gonadotrophin hormone-releasing hormone analogue treatment of fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1998 Jun;12(2):245-68
8. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012 Feb 2;366(5):409-20
9. Melis GB, Piras B, Marotto MF, et al. Pharmacokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Jul;8(7):901-8
10. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, et al. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):243-50
11. Mára M. Možnosti farmakologické léčby myomů. In: Mára M. Děložní myomy. Grada Publishing, 2009:71-4
12. Rosa e Silva JC, de Sá Rosa e Silva AC, Cândido dos Reis FJ, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device for the symptomatic treatment of uterine myomas. *J Reprod Med.* 2005 Aug;50(8):613-7
13. Ang WC, Farrell E, Vollenhoven B. Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. *Climacteric.* 2001 Dec;4(4):284-92
14. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril.* 2007 Aug;88(2):255-71
15. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Jan;88(1):91-4
16. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod.* 2000 Dec;15(12):2663-8
17. Kubinova K, Mara M, Horak P, et al. Reproduction after myomectomy: comparison of patients with and without second-look laparoscopy. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2012 Mar;21(2):118-24
18. Dubuisson JB, Fauconnier A, Deffarges JV, et al. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod.* 2000 Apr;15(4):869-73

19. Istre O. Management of symptomatic fibroids: conservative surgical treatment modalities other than abdominal or laparoscopic myomectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Aug;22(4):735-47
20. Hald K, Klow NE, Qvigstad E, Istre O. Laparoscopic occlusion compared with embolization of uterine vessels: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;109:20-27
21. Mara M, Kubinova K, Maskova J, et al. Uterine Artery Embolization Versus Laparoscopic Uterine Artery Occlusion: The Outcomes of a Prospective, Nonrandomized Clinical Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Oct;35(5):1041-52
22. Mára M. Indikace k embolizaci myomů. In: Mára M. *Děložní myomy.* Grada Publishing, 2009:163-9
23. Goldberg J, Pereira L, Berghella V, et al. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:18-21
24. Rabinovici J, Inbar Y, Revel A, et al. Clinical improvement and shrinkage of uterine fibroids after thermal ablation by magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Oct;30(5):771-7