

# Suvremeni pristup u liječenju mioma

---

Oroshi, Aurela

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:336075>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Aurela Oroshi

SUVREMENI PRISTUP U LIJEČENJU MIOMA

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Aurela Oroshi

SUVREMENI PRISTUP U LIJEČENJU MIOMA

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: doc.dr.sc. Alemka Brnčić-Fischer

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži stranica 26, 0 slika, 0 tablica, 17 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Alemki Brnčić Fischer na stručnoj pomoći tijekom pisanja ovog rada.*

*Hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i strpljenju tijekom studija.*

*Hvala dragim prijateljima i kolegama na pomoći i lijepim studentskim danima.*

*Ovaj diplomski rad posvećujem svojim roditeljima Robertu i Žaneti u znak zahvalnosti.*

# SADRŽAJ

<b>1. Uvod .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Svrha rada.....</b>	<b>2</b>
<b>3. Epidemiologija .....</b>	<b>3</b>
<b>4. Etiologija .....</b>	<b>4</b>
<b>5. Klasifikacija mioma .....</b>	<b>5</b>
<b>6. Klinička slika.....</b>	<b>6</b>
<b>7. Dijagnoza .....</b>	<b>7</b>
<b>8. Liječenje mioma .....</b>	<b>8</b>
<b>8.1 Medikamentozno liječenje .....</b>	<b>8</b>
8.1.1 Analizi GnRH.....	8
8.1.2 Selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRM).....	9
8.1.3 Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM).....	10
8.1.4 Kombinirani oralni kontraceptivi (KOK).....	11
8.1.5 Levonorgestrel oslobađajući intrauterini uložak (LNG-IUD) .....	11
8.1.6 Inhibitori aromataze .....	12
<b>8.2 Operativno vs. medikamentozno liječenje (suvremeni pristup i algoritmi).....</b>	<b>13</b>
8.2.1 Histeroskopska miomektomija .....	13
8.2.2 Abdominalna miomektomija .....	14
8.2.3 Laparoskopska miomektomija.....	14
8.2.4 Histerektomija .....	15
<b>8.3 Minimalno invazivne metode intervencijske radiologije .....</b>	<b>16</b>
8.3.1 Embolizacija uterine arterije (UAE).....	16

8.3.2	Termoablacija mioma fokusiranim ultrazvukom pod kontrolom MR (MRgFUS) .....	17
8.3.3	Transvaginalna okluzija uterine arterije (D-UAO) .....	18
8.3.4	Laparoskopska okluzija uterine arterije (LUAO).....	18
8.3.5	Radiofrekventna volumetrijska termička ablacija mioma (RFTVA).....	19
<b>9.</b>	<b>Rasprava .....</b>	<b>20</b>
<b>10.</b>	<b>Zaključak .....</b>	<b>21</b>
<b>11.</b>	<b>Sažetak.....</b>	<b>22</b>
<b>12.</b>	<b>Summary.....</b>	<b>23</b>
<b>13.</b>	<b>Literatura .....</b>	<b>24</b>
<b>14.</b>	<b>Životopis .....</b>	<b>26</b>

## Popis kratica i akronima

UFS-QoL - Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life

MR – magnetska rezonancija

SIS – saline infusion sonohysterography

FSH – follicle-stimulating hormone

LH – luteinizing hormone

E2 - estradiol

MMP - metaloproteinaza

TIMP - tkivni inhibitor metaloproteinaza

GnRH – gonadotropin-releasing hormone

SPRM – selektivni modulatori progesteronskih receptora

KOK – kombinirana oralna kontracepcija

LNG-IUD - levonorgestrel oslobađajući intrauterini uložak

LAVH – laparoskopski asistrirana vaginalna histerektomija

MRgFUS – magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery

RFVTA - radiofrekventna volumetrijska termička ablacija mioma

D-UAO – doppler-guided uterine artery occlusion

L-UAO – laparoscopic uterine artery occlusion



## 1. Uvod

Miomi (lejomomi, fibromi, fibromiomi) su najčešći dobroćudni tumori maternice u žena reproduktivne dobi (1). Miomi se ne javljaju prije menarhe, a ulaskom u menopauzu spontano regresiraju (2). Nastaju monoklonalnom proliferacijom glatkih mišićnih stanica. Iako patogeneza nije u potpunosti poznata, postoje znatni dokazi da estrogen i progesteron utječu na proliferaciju tumorskih stanica. Građeni su od veće količine izvanstanične tvari koja sadrži kolagen, fibronektin i proteoglikane (3).

Makroskopski, to su dobro ograničeni, neučahureni, okruglasti, bjelkasti čvorovi, na presjeku vrtložne strukture. Mogu biti mekane konzistencije (cistična degeneracija) ili pak konzistencije kamena (kalcificirani miomi).

Mikroskopski su vidljivi vrtložasto isprepleteni snopovi glatkomišićnih stanica sa eozinofilnim citoplazmama i jezgrama nalik cigari.

Mogu biti pojedinačni, ali češće su multipli (80%) (4). Prema lokalizaciji mogu biti submukozni, intramuralni i subserozni, Intramuralni su najčešći, a svojim rastom deformiraju izgled maternice. Submukozni miomi rastu prema materištu, pritišću endometrij i uzrokuju obilna krvarenja uz ugruške i neplodnost. Subserozni miomi rastu na površini maternice. Pedunkularni miomi prominiraju u šupljinu maternice, prolabiraju kroz cervikalni kanal ili su na površini maternice te postoji veći rizik za pojavu torzije, infarkcije, odvajanja mioma od maternice i pričvršćivanja na okolne strukture zdjelice (migrirajući miomi). Zloćudna preobrazba mioma (lejomiosarkom) je vrlo rijetka, javlja se u 0,1 do 0.5% mioma (1).

## **2. Svrha rada**

Svrha ovog rada je prikazati mogućnosti suvremenog liječenja mioma obzirom na dob pacijentice, broj, veličinu, lokalizaciju mioma, težinu simptoma te želju za očuvanjem plodnosti ili maternice.

### 3. Epidemiologija

Incidencija mioma raste s dobi (5). Miomi se pojavljuju u 50-60% žena, a u dobi od 50 godina čak 70% žena ima miome (3). 10,7 % trudnica u prvom trimestru ima miome (4).

Prevalencija mioma u pripadnica crne rase (18%) veća je u odnosu na pripadnice bijele rase ( 8%), time je prevalencija veća u SAD-u u odnosu na Europu. Pripadnice crne rase imaju 2-3 puta veći rizik. Isto tako, u njih se miomi dijagnosticiraju u ranijoj dobi, češće su multipli, dovode do težih simptoma, a stopa ponovne pojave mioma nakon miomektomije iznosi čak 59%. Najmanja prevalencija je među pripadnicama žute rase.

Miomi su najčešća indikacija za histerektomiju u SAD-u i Australiji. 40-60% histerektomija učinjeno je zbog prisutnih mioma (4).

#### 4. Etiologija

Etiologija nastanka mioma nije u potpunosti razjašnjena, no postoje rizični čimbenici koji utječu na pojavu mioma.

Razlozi zbog kojih je pojavnost mioma među rasama različita je nepoznata, no mogući uzroci jesu razlike u biosintezi i/ili metabolizmu estrogena odnosno razlike u ekspresiji i/ili funkciji receptora za steroidne hormone. Aberantna ekspresija micro-RNA mogući je molekularni mehanizam koji sudjeluje u nastanku mioma. Micro-RNA je nekodirajuća RNA koja ima ulogu u regulaciji proliferacije, diferencijacije i smrti stanice (6).

U dobi od 35 godina stopa rasta mioma veća je nego u dobi od 45 godina u pripadnica bijele rase, dok pripadnice crne rase ne pokazuju nikakav pad stope rasta mioma s dobi.

Genetski faktori igraju značajnu ulogu u razvoju mioma. U pacijentica sa pozitivnom obiteljskom anamnezom miomi se dijagnosticiraju u mlađoj životnoj dobi i imaju veću predispoziciju nastanka multiplih mioma, zbog čega češće podliježu histerektomiji u mlađoj dobi (7). Studije pokazuju da monozigotni blizanci imaju veći rizik za pojavu mioma od dizigotnih blizanaca. Citogenetičke analize multiplih mioma iste maternice pokazuju različite kromosomske promjene i određene regije genoma koje bi mogle biti odgovorne za nastanak mioma (8).

Menarha u ranoj dobi povećava rizik od razvoja mioma. Smatra se i faktorom rizika za druge hormonalno posredovane bolesti kao što su rak endometrija i rak dojke.

Trudnoća ima zaštitni učinak na razvoj mioma, smatra se da fibrozno tkivo može biti podložno ishemiji tijekom remodeliranja uterusa i poroda. Odgađanje prve trudnoće do trećeg desetljeća života povećava rizik od pojave mioma.

Opći zdravstveni status može također predvidjeti rast mioma. Čimbenici kao što su pretilost, hipertenzija, konzumiranje alkohola i kofeina povećava rizik od razvoja mioma. Prehrana bogata crvenim mesom čini se da povećava rizik, dok pušenje smanjuje rizik, iz nepoznatih razloga (3).

## 5. Klasifikacija mioma

PALM – COEIN subklasifikacija (Munro i sur., 2011. ) opisuje osam tipova mioma. Različiti tipovi često su istodobno prisutni. Klasifikacija reprezentativnije pokazuje distribuciju mioma i koristi se za uspostavljanje novih algoritama:

Tip 0 - pedunkularni miomi koji se nalaze u kavumu uterusa,

Tip 1 - subumkozni, < 50% intramuralni

Tip 2 - submukozni,  $\geq$  50% intramuralni

Tip 3 - zahvaća endometrij, 100 % intramuralni

Tip 4 – intramuralni

Tip 5 – subserozni,  $\geq$  50% intramuralni

Tip 6 – subserozni, < 50% intramuralni

Tip 7 – subserozni, pedunkularni

Tip 8 – drugi, npr. vrat maternice

\* miomi mogu biti opisani sa dva broja (npr. tip 2-5); prvi broj se odnosi na odnos sa endometrijem, dok se drugi broj odnosi na odnos sa serozom (3).

## 6. Klinička slika

Mnogi miomi su asimptomatski, ali u 30-40% slučajeva prisutni su različiti simptomi, ovisno o lokalizaciji i veličini. Mogu uzrokovati obilna, produžena menstrualna krvarenja s posljedičnom anemijom. Veliki miomi mogu pritiskati okolne organe uzrokujući disfunkciju crijeva (opstipacija, tenezmi, ileus) i mokraćnog mjehura (polakisurija, retencija mokraće, uroinfekcije, hidroureter, hidronefroza).

Bol u zdjelici je čest simptom i narušava kvalitetu svakodnevnih aktivnosti, a javlja se zbog rastezanja peritoneuma ili pritiska na okolne organe.

Veliki miomi mogu pritiskati na krvne žile i dovesti do pojave varikoziteta nogu, edema, flebotromboze i hemoroida.

Miomi mogu narušiti plodnost zbog anatomskih promjena, funkcionalnih, kao što su povećana kontraktilnost maternice, oštećenje endometrijskog i miometrijskog krvotoka, te promjenom hormonskog statusa. Takve promjene mogu ometati transport gameta i/ili implantaciju blastocista. Miomi češće uzrokuju prijevremeni porod (<37 tjedana), stav zatkom, završetak trudnoće carskim rezom i nižu porođajnu težinu.

Neploidnost i ponavljajući pobačaji češći su kod submukoznih i intramuralnih mioma zbog deformiranja materišta (3).

Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QoL) questionnaire je koristan alat za procjenu ozbiljosti simptoma i njihovom utjecaju na kvalitetu života pacijentica sa miomima (9). Rezultati nacionalne ankete u SAD-u pokazuju da žene čekaju prosječno 3,6 godina prije nego potraže pomoć za liječenje, gotovo trećina (28%) zaposlenih žena izbiva sa posla, a 24% ih smatra da su spriječene u ostvarivanju vlastitih karijera zbog prisutnih simptoma. Njih 79% izrazilo je želju za liječenjem koje ne uključuje invazivnu kirurgiju, 51% želi sačuvati maternicu i 43% žena u dobi <40 godina želi sačuvati plodnost (10).

## 7. Dijagnoza

Uz anamnezu, miomi se najčešće dijagnosticiraju rutinskim ginekološkim pregledom (pregled u spekulima i bimanualni) koji se može nadopuniti palpacijom abdomena te ultrazvučnim pregledom koji je zlatni standard za dijagnostiku mioma. Njegova široka dostupnost omogućuje jednostavnu potvrdu dijagnoze (2). Transvaginalni ultrazvuk prikazuje miome veličine od 5 mm, njihovu lokalizaciju te razlikuje moguću trudnoću od tumora, a kod većih mioma može se dodati i transabdominalni ultrazvuk. Trodimenzionalni ultrazvuk je koristan zbog preciznijeg prikaza odnosa mioma prema miometriju. Mali miomi mogu se predvidjeti ako je maternica u retroverziji i retrofleksiji i ako je riječ o gojaznim pacijenticama. Sonohisterografijom (SIS) mogu se otkriti „podmukli“ miomi, koji se bez injiciranja fiziološke otopine u materičnu šupljinu ne bi vizualizirali. Tipično se miomi prikazuju kao dobro definirane čvrste tvorbe, obično slične ehogenosti ali i hipoehogene u odnosu na miometriju. Kod degenerativnih mioma mogu biti vidljive cistične promjene, a kod nekrotičnih doppler ultrazvukom se ne prikazuje protok (11). Histeroskopijom se mogu razlikovati submukozni miomi od polipa endometrija. Magnetska rezonancija (MR) daje informacije o broju mioma, njihovoj veličini, vaskularizaciji, odnosu sa materičnom površinom i granicama s normalnim miometrijem. MR ne može sa sigurnošću isključiti leiomyosarkom. U rutinskoj dijagnostici se rijetko koristi (3).

## **8. Liječenje mioma**

Liječenje treba biti usmjereno prema smanjenju simptoma i boljoj kvaliteti života. Odabir liječenja mioma ovisi o dobi pacijentice, veličini, lokalizaciji, broju mioma, težini simptoma, želji za očuvanjem plodnosti i općem zdravlju pacijentice.

### **8.1 Medikamentozno liječenje**

Medikamentozno liječenje ima za cilj ublažiti ili ukloniti simptome. Ono dovodi do smanjenja obilnih krvarenja, popravljjanja anemije, smanjenje mioma prije kirurškog zahvata te čuvanja fertilne sposobnosti pacijentica sa multiplim i/ili velikim miomima. Neki od ovih lijekova imaju značajne nuspojave koje ograničavaju trajanje primjene.

#### **8.1.1 Analozni GnRH**

Agonisti GnRH vežu se za membranske receptore gonadotropnih stanica u hipofizi. Afinitet vezanja GnRH analoga je 200 puta veća od prirodnog GnRH. Njihovo dugotrajno davanje zaustavlja normalne pulsirajuće promjene u lučenju GnRH. To dovodi do nestanka receptora za GnRH i pada LH i FSH (2). Time induciraju stanje hipoestrogenizma tj. privremenu menopauzu i amenoreju. Učinkovito smanjuju volumen mioma (za 40-60%), jaka krvarenja i vraćaju razinu hemoglobina na normalne vrijednosti. Mehanizam djelovanja GnRH je i da povećava apoptozu, smanjuje debljinu endometrija, angiogenezu i upalu. Koriste se kao preoperativna terapija.

Nuspojave analoga GnRH jesu simptomi menopauze (vazomotorne tegobe) i osteoporoza čime se liječenje ograničava na maksimalno 3 do 6 mjeseci. Nakon prestanka terapije miomi brzo rastu (12). Nedavna istraživanja pokazuju da postoje skromni dokazi da terapija sa dodatkom raloksifena, estriola, ipriflavona ili tibolona,



može pomoći u smanjenju gubitka koštane mase. Medroksiprogesteron acetat (MPA) i tibolon mogu smanjiti vazomotorne simptome (3).

#### 8.1.2 Selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRM)

Predstavljaju klasu progesteronskih liganda koji pokazuju tkivno selektivnu (agonist/antagonist) i mješovitu aktivnost na ciljnim stanicama. Progesteron potiče rast mioma na dva načina, s jedne strane povećava aktivnost EGF i Bcl-2 gena, a s druge smanjuje TNF. Ulipristal acetat (UPA) je aktivni sintetski SPRM koji djeluje kao parcijalni antagonist.

UPA inhibira proliferaciju stanica mioma i inducira apoptozu povećanjem ekspresije kaspaze-3 i smanjenjem ekspresije Bcl-2. Isto tako, regulira ekspresiju angiogenih čimbenika rasta, kao što je VEGF i njihovih receptora. Tako potiskuje neovaskularizaciju, staničnu proliferaciju u stanicama mioma ali ne i u normalnim stanicama miometrija. UPA povećava ekspresiju metaloproteinaza (MMP) i smanjuje ekspresiju tkivnog inhibitora metaloproteinaza (TIMP) matriksa. Prema tome, UPA može oštetiti integritet fibroznog tkiva, smanjenjem taloženja kolagena u izvanstaničnim prostorima. Djeluje na hipofizu, endometrij i miome, čime se inhibira ili odgađa ovulacija i inducira amenoreja. UPA reducira sekreciju LH i FSH ali razina E2 ostaje unutar srednjih granica, stoga se ne pojavljuju simptomi deprivacije estrogena kao što je slučaj sa analogima GnRH. UPA inducira amenoreju u većini žena zbog interakcije s progesteronskim receptorima endometrija.

Doza je 5 mg/dan kroz 3 mjeseca kao preoperativna terapija, s kojom se započinje unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa. Za vrijeme terapije većina žena je u amenoreji ili ima oskudnu sukrvicu. Po završetku terapijskog ciklusa, nakon otprilike 30 dana javlja se menstruacija.

Studija PEARL pokazuje da UPA u dozi od 5 mg/dan kroz 3 mjeseca smanjuje krvarenje za 91% i volumen mioma za 21%, a u dozi od 10 mg/dan smanjuje krvarenje za 92% i volumen mioma za 12%. Te se prednosti mogu iskoristiti u slučaju anemičnih pacijentica jer značajno poboljšava razinu hemoglobina i hematokrita. Intermitentna primjena UPA, 4 ciklusa terapije po 3 mjeseca, indicirana je u pacijentica koje ne planiraju rađati, pokazuje smanjenje volumena mioma za 70% i krvarenja za 90%. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju učinkovitost liječenja i potvrđuju sigurnost ponavljanja intermitentne primjene za simptomatske miome. Za razliku od GnRH, UPA bolje kontrolira bol, ne izaziva vazomotorne simptome (valunge) i ne utječe na promjene kostiju (osteoporoza). Time se postiže bolja kvaliteta života. Značajno smanjenje veličine mioma održava se najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja, što isto nije slučaj kod terapije GnRH. Debljina endometrija se povećava ali je reverzibilna, smanjuje se nakon 2 mjeseca od završetka terapije (13, 2).

Mifepriston djeluje isključivo kao antagonist progesteronskih receptora. Njegova primjena u dozi 25 mg/dan kroz 3 mjeseca u perimeopauzalnih žena, pokazuje smanjenje krvarenja, volumena maternice na 63% od početnog, mioma na 53% a razina hemoglobina se povećava na 137g/L. Uočena je hiperplazija endometrija što ograničava dugotrajnu uporabu ovog lijeka (11,14).

### 8.1.3 Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM)

To su nesteroidni preparati koji agonistički ili antagonistički blokiraju estrogenske receptore. Tamoksifen je jedan od najstarije poznatih SERM-a, koji agonistički djeluje na estrogenske receptore u endometriju, a antagonistički na receptore u dojci te se koristi kao dugogodišnja adjuvantna terapija raka dojke

Raloksifen je antagonist estrogenskih receptora u endometriju i dojci koji

značajno inhibira biosintezu kolagena u stanicama mioma kod postmenopauzalnih žena, te sprečava osteoporozi i kardiovaskularne bolesti (2). Raloksifen u dozi od 60 mg/dan kroz dvije godine u premenopauzalnih žena ne pokazuje promjene veličine mioma (15).

#### 8.1.4 Kombinirani oralni kontraceptivi (KOK)

Kombinirani estrogensko-progesteronski kontraceptivi smanjuju krvarenja i time preventivno djeluju na razvoj anemije u žena sa jakim krvarenjem te smanjuju dismenoreju. Velika prospektivna studija pronašla je pozitivnu korelaciju između rane uporabe KOK (prije 17. godine) i incidencije mioma. Učinak na smanjenje mioma nije zabilježen (11).

#### 8.1.5 Levonorgestrel oslobađajući intrauterini uložak (LNG-IUD)

Levonorgestrel oslobađajući intrauterini uložak dnevno otpušta 20 µg levonorgestrela, tijekom 5 godina. Prednost mu je lokalno djelovanje na endometrij, zbog toga postiže visoke koncentracije progesterona u maternici koje dovode do značajne atrofije epitela, odnosno stanja hipomenoreje ili amenoreje (2). Postavljanje LNG-IUD smanjuje menstrualna krvarenja za 94% u periodu od 3 mjeseca i značajno povećava razinu hemoglobina u krvi, a razlike u veličini mioma i maternice nisu zabilježene. Kod velikih submukoznih i intramuralnih mioma moguće su spontane ekspanzije uložka, tako da deformirano materijšte zbog veličine, broja i mjesta mioma, povećava rizik (11). Kontraindikacije jesu preboljele ili postojeće upale zdjelice, malformacije maternice, srčane bolesti a ne preporučuju se nerotkinjama. Bolovi i krvarenja najčešći su razlozi za vađenje uložka u 5 do 10 % žena (2).

### 8.1.6 Inhibitori aromataze

Osnovni mehanizam je inhibicija enzima P450 aromataze koji katalizira konverziju androgena u estrogen. Gubitak koštane mase kod dugotrajne primjene zahtijeva istodobnu primjenu progesterona i oralnih kontraceptiva. Terapija inhibitorima aromataze u trajanju od 3 mjeseca pokazuje prednost nad GnRH u smanjenju volumena mioma, brzinom početka djelovanja uz izbjegavanje flare-upova koji se početno javljaju kod GnRH (11).

## 8.2 Operativno vs. medikamentozno liječenje (suvremeni pristup i algoritmi)

Indikacije za kirurško liječenje mioma jesu obilna uterina krvarenja s anemijom koja ne odgovaraju na hormonsku terapiju, kronična bol i napetost u donjem dijelu trbuha, veliki miomi koji pritišću okolne organe, torzija mioma, urinarni simptomi, svaki rast mioma u postmenopauzi i kada je miom jedini uzrok neplodnosti (2).

Mogućnosti kirurškog liječenja jesu odstranjenje mioma (miomektomija) koja može biti vaginalna, histeroskopska, laparoscopska i abdominalna. Histerektomija je postupak odstranjenje maternice u cijelosti, može biti abdominalna, vaginalna, laparoscopska i laparoscopski asistirana vaginalna histerektomija (LAVH). Embolizacija uterinih arterija (UAE), laparoscopska i transvaginalna okluzija uterine arterije, MRgFUS i ostali postupci ablacije kao RFVTA, jesu ne-kirurške tehnike, odnosno minimalno invazivne.

U SAD-u 22-63% žena sa simptomima podliježe kirurškom zahvatu, od toga 84-94% histerektomiji, 5-9% miomektomiji, 1-4% ablaciji endometrija i 1-3% embolizaciji uterine arterije (12).

### 8.2.1 Histeroskopska miomektomija

Smatra se tehnikom izbora za pedunkularne (na peteljci u kavumu) i submukozne miome koji < 50% dosežu intramuralni dio (tip 0 i 1). Djelotvorna je i sigurna za veličine < 3 cm. Ako je miom tipa 1 ali veći od 3 cm, ili ako pacijentica ima anemiju indicirana je medikamentozna terapija SPRM / GnRH u jednom ili dva ciklusa po tri mjeseca. U velikoj većini slučajeva, tip 1 miomi reagiraju na ovu preoperativnu terapiju i dolazi do regresije veličine mioma. Ukoliko se postigne dobar odgovor, terapija se ukida, ako nema odgovora, pristupa se histeroskopskoj miomektomiji, koja se izvodi u lokalnoj ili općoj anesteziji u jednoj ili nekoliko faza. Nakon resekcije

submukoznog dijela mioma (faza 1), preostala intramuralna komponenta koja se izboči u šupljinu maternice omogućuje potpunu ekspresiju mioma za fazu 2 histeroskopije. Zahvat se izvodi bipolarnom omčom uz distenziju kavuma fiziološkom otopinom. Perioperativne komplikacije jesu krvarenja (2,4%), perforacije maternice (1,5%), cervikalne laceracije (1-11%) te oštećenja okolnog miometrija. Postoperativne komplikacije jesu intrauterine priraslice i neplodnost. Stopa neplodnosti se povećava nakon druge učinjene histeroskopije u 10% slučajeva jer miomi često ponovno narastu na nekom drugom mjestu.

### 8.2.2 Abdominalna miomektomija

Ukoliko postoji želja za očuvanjem maternice a histeroskopska, laparoskopska ili vaginalna miomektomija nisu moguće, onda je indicirana abdominalna miomektomija. Postupak traje dulje od histerektomije ali je gubitak krvi značajno manji, time i kraće trajanje hospitalizacije (11).

### 8.2.3 Laparoskopska miomektomija

Laparoskopska tehnika omogućuje odstranjenje mioma kirurškim putem na minimalno invazivan način. Tom tehnikom odstranjuju se subserozni i intramuralni miomi. Bez obzira na veličinu, subserozne miome je razmjerno jednostavno odstraniti, a za intramuralne je neophodno kirurško iskustvo, dobra tehnika laparoskopskog šivanja i rekonstrukcija stijenke maternice. Kod liječenja mioma tipa 2-5 (6) koji deformiraju materiče (pojedinačni ili multipli) u pacijentica koje žele sačuvati plodnost preoperativno se primjenjuje SPRM u 2 ciklusa po 3 mjeseca. Ako se postigne smanjenje volumena mioma za 50% i materiče nije deformirano, pacijentica može pokušati prirodno začeti ili podvrgnuti se potpomognutom oplodnjom bez kirurškog

zahvata. Kod smanjenja volumena mioma za 25-50%, materišta koje je deformirano, baza široka zbog velikog mioma, ili se volumen mioma i krvarenje nije smanjio, indicirana je laparoscopska miomektomija. Ukoliko pacijentica ne planira trudnoću, ali želi sačuvati maternicu, indicirana je terapija u 4 ciklusa po 3 mjeseca. Ako miomi dobro reagiraju na terapiju, smanjujući svoj volumen i krvarenje, terapiju se prekida sve do ponovne pojave simptoma. Ukoliko nema odgovora, indicirana je laparoscopska miomektomija. Električnim rezačem se, kroz ubod od 10 mm, odstranjuju dijelovi mioma. Kontraindikacije jesu intramuralni miomi > 10-12 cm ili više mioma  $\geq$  4 cm na različitim mjestima, što zahtijeva brojne rezove. Prednosti ovog zahvata jesu kraća hospitalizacija i brži povratak svakodnevnim aktivnostima.

Stopa trudnoća u pacijentica koje su bile podvrgnute laparoscopskoj miomektomiji iznosi 57%, a stopa pobačaja smanjuje se sa 50% na 38%. Uspoređujući laparoscopsku i abdominalnu miomektomiju, nema značajnijih razlika u stopi trudnoća (2,3).

#### 8.2.4 Histerektomija

Histerektomija je operacija u kojoj se u cijelosti odstranjuje maternica, kod žena kojima očuvanje fertiliteta više nije cilj, kod prevelikih mioma ili multiplih mioma koji ne reagiraju na medikamentoznu terapiju te maligniteta. Predstavlja definitivno rješavanje boli i krvarenja. Abdominalna histerektomija podrazumijeva veći trbušni rez, 2-5 dana boravka u bolnici i značajnu postoperativnu analgeziju. Komplikacije se pojavljuju u značajnom broju pacijentica kao što su krvarenja za vrijeme zahvata (5%), postoperativni febrilitet (40%), postoperativna infekcija kirurške rane (20%), duboka venska tromboza (simptomatska u <1%), dehiscijencija vaginalnog reza (<1%),

ozljede donjeg dijela mokraćnog sustava (5%), gastrointestinalne ozljede (<1%) i neuropatije n. femoralisa i n. ischiadicusa (1-2%).

U posljednjem desetljeću laparoskopna histerektomija postala je idealnom kirurškim metodom. Vaginalna histerektomija i dalje je indicirana u nekim uvjetima, ovisno o vještini i navikama kirurga. Ukoliko postoje patološke promjene adneksa ili priraslice u zdjelici radi se laparoskopna asistirana vaginalna histerektomija (LAVH) koja znatno smanjuje broj laparotomija, a povećava postotak vaginalnih histerektomija u ukupnom broju histerektomija.

Laparoskopske tehnike imaju mnoge prednosti u odnosu na laparotomiju kao što su smanjena postoperativna bol, kraće trajanje hospitalizacije, bolji kozmetički učinak i brži povratak svakodnevnim aktivnostima (2,11).

### **8.3 Minimalno invazivne metode intervencijske radiologije**

#### **8.3.1 Embolizacija uterine arterije (UAE)**

Postupak je kojim se perkutano uvodi angiografski kateter kroz femoralnu arteriju, a pod kontrolom ultrazvuka se dolazi do uterinih arterija i ubrizgaju se čestice polivinil alkohola, sve dok se protok ne smanji ili potpuno zaustavi. Posljedica je ireverzibilna ishemija mioma koji će nekrotizirati, a normalan miometriji ima sposobnost oporavka. Postupak izvode iskusni interventni radiolozi, obično pod lokalnom a može i općom anestezijom i traje 1 sat. Neposredno nakon završetka postupka, većina se bolesnica žali na bolove, uzrokovane ishemijom, koji traju 8-12 sati i zahtijevaju parenteralnu analgeziju. Jačina bolova smanjuje se nakon 12 sati. Oporavak je obično kratak i relativno blag. Moguće komplikacije mogu biti neposredne (nastale za vrijeme postupka) kao što su formiranje hematoma, tromboza i pseudoaneurizme. Reakcije na



kontrastno sredstvo nisu uobičajene. Rane komplikacije (prvih 30 dana) jesu grčevi maternice (prvih 4-5 dana) i simptomi postembolizacijskog sindroma koji je karakteriziran bolovima u donjem dijelu abdomena, općom slabošću, umorom, mučninom, povraćanjem, vrućicom i višim upalnim parametrima. Javlja se uobičajeno, iako je ozbiljan u manjem broju slučajeva. Kasne komplikacije jesu kronični vaginalni iscjedak i privremena amenoreja koja je povezana sa dobi i češća je u žena starijih od 45 godina.

Iako je UAE vrlo učinkovita za liječenje krvarenja i smanjenje mioma, postoji rizik od ponovne potrebe za zahvatom, 15-20% nakon uspješne embolizacije a do 50% u slučajevima nepotpune nekroze mioma. Studije pokazuju da miomektomija u usporedbi sa UAE rezultira većom stopom trudnoća, brojem poroda i smanjenom stopom pobačaja, a UAE ima prednost nad histerektomijom ili miomektomijom obzirom na kraći boravak u bolnici, brži povratak aktivnostima i smanjenom potrebom za transfuzijom krvi.

Želja za trudnoćom relativna je kontraindikacija jer nedostatak podataka iz literature ne može osigurati dobar ishod trudnoće, za sada studije pokazuju da gubitak funkcije jajnika nastupa u žena iznad 45. godina. Submukozni miomi također su relativna kontraindikacija. Apsolutne kontraindikacije jesu trudnoća, infekcija genitourinarnog sustava, tumori, bubrežno zatajenje i koagulopatije (11,3).

### 8.3.2 Termoablacija mioma fokusiranim ultrazvukom pod kontrolom MR (MRgFUS)

Relativno je nova metoda termalne ablacije za liječenje mioma, koja koristi ultrazvuk visokog intenziteta, koji pod kontrolom MR prolazi kroz prednji trbušni zid i konvergira u preciznu ciljnu točku unutar mioma i uzrokuje porast temperature ( 55-90°C) koja izaziva koagulacijsku nekrozu u roku od nekoliko sekundi. Cijeli postupak

traje dva do četiri sata. Prednosti MRgFUS jesu neinvazivni karakter i kontinuirano snimanje mioma i susjednih struktura čime je optimizirana ablacija i sprječavanje ozljeda okolnih tkiva (11). Postupak ima određena ograničenja, moguć je kod mioma smještenih na prednjoj stijenci maternice kako ne bi došlo do oštećenja okolnih organa (blizina mokraćnog mjehura i crijeva), a miomi moraju biti veličine < 8 cm (16). Terapija MRgFUS smanjuje simptome u trajanju do 12 mjeseci, a 30% žena podvrgnuto je dodatnim kirurškim zahvatom 2 godine nakon MRgFUS postupka (17,3).

### 8.3.3 Transvaginalna okluzija uterine arterije (D-UAO)

Okluzija uterine arterije vrši se klipsama koje na vrhu imaju doplerske kristale kojima identificiraju pulsni protok krvi. Klipse se uvode kroz rodnicu, ostanu fiksirane do 6 sati, a potom se skidaju. Posljedica prestanka protoka krvi je ishemija mioma. Volumen mioma smanjuje se za 24%, a krvarenje za 51%. Ova metoda se ne preporučuje ženama koje planiraju rađati.

### 8.3.4 Laparoskopjska okluzija uterine arterije (LUAO)

S razvojem ginekološke laparoskopije proteklih godina, laparoskopjska okluzija uterine arterije sve više bi mogla biti primarni tretman za simptomatske miome, no zahtjeva napredne laparoskopjske vještine. Kako je relativno nova tehnika, ograničeni su podaci o sigurnosti i učinkovitosti. Smatra se da smanjuje krvarenja, volumen maternice i stopu recidiva mioma. UAE pokazuje bolje rezultate u smislu smanjenja veličine mioma i devaskularizacije (3).

### 8.3.5 Radiofrekventna volumetrijska termička ablacija mioma (RFTVA)

Budući da MRgFUS nije široko dostupan i postupak duže traje, uveden je VizAblate, transcervikalni uređaj koji se sastoji od ultrazvučne sonde, kojom vizualizira miom i ablacijskog katetera koji isporučuje struju. Program uređaja prikaže granice ablacije i toplinsku raspodjelu, time se izbjegavaju toplinske ozljede seroze maternice, mokraćnog mjehura i crijeva. Postupak je dobro podnošljiv, a vrijeme trajanja postupka je 30 min.

Acesa je uređaj koji laparoskopski provodi radiofrekventnu volumetrijsku termičku ablaciju mioma (RFVTA). Značajka uređaja je blizina transduktora u odnosu na miom, čime je omogućeno korištenje viših frekvencija sa značajno povećanom razlučivosti, izravno snimanje iz višestrukih pravaca i kutova. Nedavne studije pokazuju nisku stopu potrebne ponovne intervencije i značajno smanjena krvarenja (11).

## 9. Rasprava

Miomi imaju značajan utjecaj na kvalitetu života žene reproduktivne dobi. Svojom lokalizacijom, veličinom i brojem uzrokuju lakše ili teže simptome poput obilnog menstrualnog krvarenja sa posljedičnom anemijom, bolove i pritisak u donjem djelu abdomena i neplodnost. Iz tih razloga zahtijevaju medikamentoznu i/ili kiruršku terapiju. Potreba za što uspješnijom medikamentoznom terapijom koja bi bila alternativa kirurškim zahvatima i time omogućila jednako uspješno liječenje je opravdana, osobito kada je cilj očuvati plodnost. Selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRM) najčešće se koriste preoperativno i pokazuju jako dobre rezultate. Značajno smanjuju volumen mioma i krvarenja, povisuju hemoglobin i hematokrit, te za razliku od GnRH analoga ne pridonose osteoporozi i simptomima menopauze. Sve minimalno invazivne radiološke tehnike liječenja mioma ne rade se u Hrvatskoj, neke od njih vrlo su skupe i imaju ograničene indikacije.

## 10. Zaključak

Liječenje mioma treba biti usmjereno prema smanjenju simptoma i boljoj kvaliteti života. Asimptomatske miome malih dimenzija koji ne utječu na kvalitetu života ne treba liječiti. Simptomatski miomi mogu se liječiti medikamentozno, kombinacijom medikamentozne terapije i operativnih zahvata te minimalno invazivnim metodama, ovisno o njihovoj veličini, lokalizaciji, težini simptoma, dobi, želji očuvanja plodnosti i općem zdravstvenom stanju pacijentice. Medikamentozno liječenje ublažuje ili u potpunosti uklanja simptome. Dobri rezultati postižu se GnRh analogima koji se koriste za smanjenje mioma i kontrolu anemije u simptomatskih pacijentica. Zbog nuspojava, ograničeno im je trajanje primjene, a nakon prekida terapije, miomi ponovo rastu. Osim toga njihova uporaba ograničena je visokom cijenom. Zbog sve većih dokaza o ključnoj ulozi progesterona u patogenezi mioma, raste važnost selektivnih modulatora progesteronskih receptora (ulipristil-acetat) koji pokazuju obećavajuće rezultate kontrole krvarenja i boli, smanjenja volumena, bez promjena na kostima. Operativni zahvati indicirani su kada simptomi perzistiraju bez obzira na primijenjenu medikamentoznu terapiju, kod izrazito velikih/multiplih mioma i kada su oni jedini uzrok neplodnosti. Najpoštednija metoda je laparoskopska miomektomija, a histerektomija predstavlja najučinkovitiji ali najradikalniji tretman za liječenje mioma.

## 11. Sažetak

Miomi su najčešći dobroćudni tumori maternice u žena reproduktivne dobi. Obzirom na broj, lokalizaciju i veličinu uzrokuju simptome poput obilnog produženog krvarenja, bolova i pritiska u zdjelici i okolnim organima te neplodnosti. Zlatni standard u dijagnostici je ultrazvuk. Liječenje može biti medikamentozno, operativno i radiološko. Medikamentozno liječenje uključuje hormonsku terapiju kao preoperativnu pripremu, a najznačajniji su analozi GnRH i selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRM). Predstavnik SPRM-a, ulipristal-acetat pokazuje vrlo dobre, dugotrajnije rezultate liječenja, sa manje nuspojava u odnosu na analoge GnRH. Operativne metode jesu miomektomija i histerektomija. Miomektomija je pošteniji operativni zahvat, indiciran i kod žena koje planiraju trudnoću, dok je histerektomija radikalni zahvat kojim se u potpunosti uklanjaju simptomi uzrokovani miomima. Laparoskopskom tehnikom postiže se manja postoperativna bol, kraće trajanje hospitalizacije, bolji kozmetički učinak i brži povratak svakodnevnim aktivnostima. Minimalno invazivne tehnike poput embolizacije uterine arterije, ablacije mioma fokusirajućim ultrazvučnim valovima pod kontrolom magnetske rezonancije i radiofrekventna volumetrijska termička ablacija mioma novije su metode koje imaju svoja ograničenja.

Ključne riječi: miomi, maternica, liječenje

## 12. Summary

Myomas are the most common benign uterine tumors in women of reproductive age. Due to their number, localization and size myomas cause symptoms such as abundant prolonged bleeding, pain and pressure in the pelvis, surrounding organs, and infertility. The gold standard in diagnosis is ultrasound. Treatment may be medical, surgical and radiological. Medical treatment includes hormone therapy as a preoperative preparation, the most significant are GnRH agonists and selective progesterone receptor modulators (SPRMs). Representative of SPRM, ulipristal acetate shows very good, long-lasting treatment results, with fewer side effects compared to GnRH analogs. Surgical techniques are myomectomy and hysterectomy. Myomectomy is conservative surgical procedure, indicated also in women who want to conceive. Hysterectomy is a radical procedure that completely removes symptoms caused by fibroids. Laparoscopic technique achieves lower postoperative pain, shorter hospitalization time, better cosmetic effect and faster return on daily activities. Minimally invasive techniques such as uterine artery embolization(UAE), high-frequency magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS), and radiofrequency volumetric thermal ablation (RFVTA) are new methods but day by day with less limitations.

Key words: myoma, uterus, treatment

### 13. Literatura

1. Jukić. S., Babić D., Ilić-Forko J., Nola M. Bolesti ženskog spolnog sustava U: Damjanov I., Jukić S. i Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada. 2011 745 – 746.
2. Orešković S. Dobročudni tumori maternice – miom. U: Šimunić i suradnici. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak. 2001; 441 – 445.
3. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. Hum Reprod Update. 2016; 22(6): 665-686.
4. Sparic R, Mirkovic Lj, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. Int Fertil Steril. 2016; 9(4): 424-435.
5. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal woman by age and race. Obstet Gynecol. 1997; 90(6): 967-73
6. Othman EE, Al-Hendy A. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008; 22(4): 589-601.
7. Uimari O, Suomalainen-Konig S, Sakkinen N, Santala M, Nieminen P, Ryyanen M. Natural history of familial myomas. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006; 125(2):255–258.
8. Okolo S. Incidence, etiology and epidemiology of uterine fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008; 22(4):571–588.
9. Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-OOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. Obstet Gynecol. 2002; 99(2):290-300.



10. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(4):319.e1-319.e20.
11. T Khan A, Shehmar M, K Gupta J. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014; 6: 95-114.
12. S.Gurusamy K, Vaughan J, S.Fraser I, M.J.Best L, Richards T. Medical therapies for uterine fibroids – a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0149631.
13. Biglia N, Carinelli S, Maiorana A, D'Alonzo M, LoMonte G, Marci R. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 285-292.
14. Sabry M, Al-Hendy A. Medical treatment of uterine leiomyoma. *Reprod Sci.* 2012; 19(4): 339-353.
15. EK. Arleo, NM. Khilnani, A. Ng, RJ. Min. Features influencing patient selection for fibroid treatment with magnetic resonance-guided focused ultrasound. *J Vasc Interv Radiol.* 2007; 18(5): 681-5.
16. T Khan A, Shehmar M, K Gupta J. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014; 6: 95-114.
17. FM Fennessy, CM Tempany, NJ McDannold, MJ So, G Hesely, B Gostout, HS Kim, GA Holland, DA Sarti, K Hynynen, FA Jolesz, EA Stewart. Uterine

## **14. Životopis**

Aurela Oroshi rođena je 23.11.1990. godine u Puli. Osnovnu školu pohađala je u Labinu od 1997.-2005. godine. Od 2005.-2009. godine pohađala je opću gimnaziju u Labinu. Medicinski fakultet u Rijeci upisuje 2009. godine.