

Предложение за Диагностично-лечебен алгоритъм(специализирани правила) за добра медицинска практика– гайдлайн за

Лейомиома

Вносител: Др Карамешева, Проф. Горчев

Източник: Диагностично-лечебния алгоритъм е изработен на базата на медицинската практика в Европа, САЩ и Канада, компилация от данни, публикувани в Република България(дисертации, научни трудове, проучвания), като е съобразен с изискванията за добрата медицинска практика.

Основна специалност: Акушерство и гинекология

Допълнителни специалности: Анестезиология, образна диагностика

Ключови думи : лейомиома, доброкачествени тумори, лечебни методи

Дефиниция

Терминът лейомиома, миома и фибром на матката са синоними и представляват доброкачествени тумори, произхождащи от миометриума на матката.

Честота

Това е най-честия доброкачествен тумор в женската полова система. Много фактори оказват влияние върху появата му, но с най-голяма значимост е расовата принадлежност– до 80% се откриват при черната раса при ултразвуково изследване. В бялата раса се установява от 30% до 50% в периода на перименопауза, като една трета от тях стават симптомни. При нераждалите жени честотата е по-голяма като е по-честа и клиничната изява.

Етиология, рискови фактори, патофизиология

Лейомиомите са моноклонални тумори, произлизащи от гладката мускулатура като инициращия фактор не е известен. За рискови фактори се смятат генетичното предразположение, по-късна възраст, ранно менархе, липса на бременност, приложение на тамоксифен, афро-американски произход, затлъстяване, диабет, хипертония.

Растежът на този вид тумори е силно зависим от естрогените и прогестерона, които увеличават митотичната активност на миоцитите. В тази връзка се определя зависимостта на промяната им от бременност и в менопаузалния период.

Патоанатомия

Миомите могат да бъдат единични или множествени, да варират по размер и разположение.

- Размер- вариращи от микроскопични до мултинодуларни и с огромни размери.
- Разположение:

Този вид тумори могат да произхождат от всяка структура, съдържаща гладкомускулни влакна, но най-често са в маточното тяло. Понякога могат да се открият във фалопиевите тръби, кръглия лигамент и в около 5% в маточната шийка. Изключително рядко се развиват от ретроперитонеалната тъкан и се проявяват със симптоми на притискане.

В зависимост от посоката, към която нарастват могат да бъдат:

1. Интрамурални- развиват се в стената на матката. Най-чести като локализация.
2. Субсерозни- нарастват към серозата, покриваща матката. Могат да стигнат до огромни размери и да остана без изява.
3. Субмукозен- с растеж към кухината на матката. Те са около 5-10% от всички видове , но са с най-голяма клинична изява. Тук принадлежат и Nodulus myomatosus nascens-педункулизиран и подаващ се през цервикалния канал възл.
4. Интралигаментарен- растеж в посока към широката връзка. Понякога са трудни за диагноза и предизвикват симптоми на компресия.
5. Паразитни- субсерозни с алтернативно кръвоснабдяване най-често към оментум.

Съществува и една нова класификация на FIGO, в зависимост от разположението на миомните възли:

Leiomyoma Subclassification System		
S – Submusosal	0	Pedunculated intracavitary
	1	< 50% intramural
	2	≥ 50% intramural
O – Other	3	Contacts endometrium; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserosal ≥ 50% intramural
	6	Subserosal < 50% intramural
	7	Subserosal pedunculated
	8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)
Hybrid leiomyomas (impact both endometrium and serosa)	Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below	
	2-5	Submusocal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.

- **Макроскопски вид:**
Представяват твърди, кръгли, неправилно лобулирани формации. Количеството на съединителната тъкан определя консистенцията им. Отделени са от миометриума от псевдокапсула в резултат на компресия на гладкомускулните влакна. Кръвоснабдяването им е от една или две артерии, но като цяло не съответства на бързината на растежа им. В зависимост от тежестта на диспропорцията се наблюдават процеси на хиалинизация, калцификация, кистична и мастна дегенерация или некроза.

Клинична картина

В 15-20% това заболяване е безсимптомно. Най-честата изява е аномално кървене от матката- менометрорагия и полиметрорагия . В около 30% от случаите с хистеректомия по повод миоми се наблюдава силно менструално кървене. Механизмът за това е неизяснен- увеличена повърхност на ендометриума, васкуларна дисрегулация и промяна на хемостазата. Най-силно е при субмукозното, а най-слабо при субсерозното разположение.

Болката е друг симптом и обикновено е свързано с дегенерация, торзия или аденомиоза. Пациентки в менопауза с диагностицирана миома и новопоявила се болка или кървене са суспектни за лейомиосаркома.

Неизяснен стерилитет също може да се асоциира със съществуваща миома. Механизмът е нарушаване формата на маточната кухина, транспорт и имплантация в кухината.

В напреднали случаи се наблюдават симптоми на притискане върху съседни органи- полакиурия, дизурия при растеж към пикочния мехур. При задържане на урина- инфекции или хидроуретер, хидронефроза. Растежът към ректум е свързано с обстипация и тежест.

Анемията е един от най-честите признаци на силно кървене и миомни възли. С това са свързани и оплаквания от сърцебиене, главоболие, световъртеж, умора и безсилие.

Диагноза

- Поставянето на диагнозата започва с подробна **анамнеза** за продължителност и редовност на менструалния цикъл, наличие на нерегулярно кървене. Обилната и продължителна менструация със съсиреци е обичаен признак. Допълнително пациентките съобщават за тежест, подуване на корема и симптоми на притискане.
- Гинекологичен преглед- с оглед може да се види миомен възел, отклонение във формата и размерите на цервикса. При бимануален преглед се палпират формации с твърда консистенция, гладка повърхност, които са свързани с матката. Понякога се палпира общо увеличена матка, която отново е подвижна спрямо малкия таз.

- Образни изследвания- най-лесно достъпен и информативен е ултразвуковият метод (трансвагинален, трансабдоминален, 3D сонография). Чрез него се определя размера, локализацията, посоката на растеж, кръвоснабдяването. СТ е с ограничени възможности, докато ЯМР е много по-точен и е приложим при трудности в диагнозата.
- Лабораторни методи- изследват се хемоглобин, хематокрит, Fe.

Лечение, поведение

Голяма част от лейомиомите са безсимптомни и нямат нужда от лечение. Около 20% до 50% са клинично изявиени с абнормно маточно кървене, железен дефицит и анемия, симптоми на притискане. При пациентки с абнормно кървене трябва да се изследват допълнително за други заболявания с подобна симптоматика.

Поведението зависи от възрастта и репродуктивните желания на пациентките, големината и разположението на възлите. В зависимост от тези особености се прилага :

- Очаквателно поведение с проследяване чрез клинични и образни методи.
 - При пациентки в менопауза без оплаквания. Проспективни проучвания чрез ехографско проследяване показват, че 3% до 7% от нелекуваните миоми в перименопауза регресират в следващите 6 месеца до 3 години. Самите пациентки в тези случаи желаят изчаквателно поведение. Това е приложимо и при жени в менопауза на хормонозаместителна терапия.
 - Пациентки в репродуктивна възраст, без клинични симптоми. При първично откриване на тумора е добре да се направи преглед след 6 месеца.
- Консервативно или оперативно лечение при пациентки със симптоми.

Медикаментозно лечение

✓ *Нехормонални препарати:*

- **НСПВ** средства се използват за намаляване на дискомфорта и болката;
- **Транексамова киселина**- проявява антихеморагична активност, чрез инхибиране на фибринолитичните свойства на плазмина. Транексамовата киселина се свързва с плазминоген и образува комплекс, включващ транексамова киселина и плазминоген, като потиска превръщането му в плазмин. Активността на комплекса транексамова киселина-плазмин върху активността на фибрина е по-ниска от самостоятелната активност на свободния плазмин. Стандартното лечение на локална фибринолиза: 0,5 g (1 ампула от 5 ml) до 1 g (1 ампула от 10 ml или 2 ампули от 5 ml) транексамова киселина като бавна интравенозна инжекция (= 1 ml/минута) два до три пъти дневно . При генерализирана фибринолиза: 1 g (1 ампула от 10 ml или 2 ампули от 5 ml) транексамова киселина като бавна интравенозна инжекция (= 1 ml/минута) на 6 до 8 часа, еквивалентно на 15 mg/kg телесно тегло.
 - Fe –препарати за коригиране на анемичния синдром

✓ *Хормонално лечение:*

- За намаляване на кръвозагубата се прилагат комбинирани контрацептиви или прогестеронови аналози:

а/ **ПОК** – Действат върху хипоталамуса чрез намаляване на продукцията на releasing-хормоните и върху хипофизата. Ефектът е чрез блокиране на овулацията и намляване дебелината на ендометриума. По този начин повлияват основния симптом- абнормното кървене.

б/ **прогестини**- естествени или синтетични действат чрез повлияване на фиброидния растеж чрез повлияване на инсулиноподобния растежен фактор-1 и рецепторите за естроген и прогестерон. Пероралните препарати се приемат през втората фаза на менструалния цикъл и водят до намаляване на симптомите от абнормно

кървене в 25-50% от случаите. Подобен е механизмът и на вътрематочните спирали с левоноргестрел, които са много ефективни.

в/ Андрогени(антиестрогени)- подобни на 17- α ethinyl testosterone. Действието им е чрез повлияване на оста хипоталамус-хипофиза-яйчник като намаляват естрогенните нива със супресия на гонадотропиновата секреция от хипоталамус и инхибиране на овариалната стероидогенеза. Страничните ефекти са свързани с андрогеноподобния строеж. Проучванията показват намаляване на 20-25% от обема и основно приложение за корекция на кръвозагубата.

г/GnRH агонисти- водят до спиране на менструацията и намаляване размера на възли. Механизмът им е чрез повлияване на GnRH-рецепторите в хипоталамуса. Предлагат се под формата на назален спрей, подкожни инжекционни форми и инжекционни депо препарати. Най-общо се очаква „намаляване през първите 3 месеца от лечението“ на 50% от обема, но това е само с временен характер. След спиране на терапията, се наблюдава отново растеж през следващите 12 седмици. Друг недостатък са страничните ефекти- симптоми на менопауза, които са силни и по тази причина се препоръчва приложение не повече от 6 месеца. Основно е за временно намаление на миомата с цел коригиране на анемичния синдром и по-добър резултат от оперативното лечение.

д/GnRH антагонисти– имат рядко приложение.

е/SPRM- селективни модулатори на прогестероновите рецептори. Това са стероидни и нестероидни вещества, които се свързват с прогестероновите рецептори. Установено е, че миомите растат предимно през секреторната фаза, както и че растежът им се повлиява от екзогене прогестерон. Предизвикват намаляване на абнормните кръвотечения, стимулират апоптозата в миомата, което води до намаляване на обема, инхибират овулацията и повлияват дебелината на ендометриума. Действието им е подобно на GnRH агонистите, но без страничните им ефекти.

Оперативно лечение

В зависимост от обема на операцията, то може да бъде органосъхраняващо или с радикален характер. Това зависи от възрастта, симптомите и най-вече репродуктивните желания.

- ✓ **Миомектомия**- метод на избор, който зависи от размера и броя на миомните възли.
 - **Хистероскопски метод**- отстраняването става по вагинален път и се прилага при субмукозните възли и метод на първи избор при тях. Прилага се едноетапно при миомни възли до 4см, възможно е и при тумори 4-6см. При непълна резекция се прилага двуетапна операция, като е необходимо измерване на дебелината на стената(не по-малка от 5мм) за избягване на усложнения.Препоръчва се също при асимптомни пациентки със стерилитет, т.к. се смята, че деформирането на кухината пречи на имплантацията.
 - **Лапароскопски метод**- при субсерозни и отчасти интрамурални миомни възли. Поради необходимост от морселация на възела са възможни усложнения от увреждане на съдове и вътрешни органи. Недостатък е и дисеминацията на миомни парченца, особено в случаи с лейомиосаркома(1 на 400 случая)
 - **Лапаротомия**-чрез оперативен разрез се отстраняват предимно интармурални и с големи размери възли.

Пациентките трябва да бъдат предупреждавани от възможността за рецидивирание на миомите и в някои случаи персистиране на симптомите, както и за възможност за поява на сраствания.

- ✓ **Хистеректомия**- най-сигурният метод за повлияване на оплакванията. индикациите са подобни на миомектомията, а също асимптомни пациентки с размер 3-4 месечна бременност, бърз растеж на миомния възел. Може да бъде извършена по три начина, в зависимост от размерите, подвижността и опита на оператора.
 - **Лапароскопски и роботизиран път**-може да се извърши мурселиране или да съчетае с вагинално отстраняване на матката
 - **Лапаротомия**- отстраняване по класически метод с разрез през коремната стена.
 - **Вагинален**- при малки миомни възли и десцензус на матката.
- ✓ **Емболизация на а.утерина**- чрез запушване на съдовете се цели намляване на кръвоснабдяването на миомния възел. С катетър през а. femoralis се влиза и се достига до маточните артерии. Инжектират се 500мик. дребни PVC частици. ефектът е намаляване на кръвенето и симптомите на притискане, както и намаляване размера на тумора. Съществува риск от остър емболизационен синдром, водещ до сепсис и шок. Методът не се препоръчва за нераждали жени поради риск от усложнения. Съветва се да се направи веднага след менструация, с оглед избягване на риск от бременност.

Подобен метод е и лапароскопско лигиране на маточните съдове.

- ✓ **Миолиза или деструкция на миомния възел**
 - **УЗ деструкция**(MRg-FUS magnetic resonance-guided focused ultrasound) с фокусиране на лъча в миомния възел е нова и обещаваща процедура. Необходимо е строго прецизиране на подходящите пациентки. Наблюдава се намаляване размера на тумор, деваскуларизация и намаляване на симптомите.
 - **Nd:YAG лазерът** е ефикасен, но високата цена и риска от посоперативни адхезия пречат на широката му употреба.
 - **Радиофреквентна миолиза** е минималноинвазивна техника и алтернатива, но са необходими допълнителни проучвания. Поставя се електрод в миомния възел и се причинява некроза.
 - **Криомиолиза** – съществува като експериментална процедура, няма достатъчно данни за ефикасност и безопасност.
- ✓ **Електроаблация на ендометриума**- прилага се с цел намаляване на симптомите на кървене.

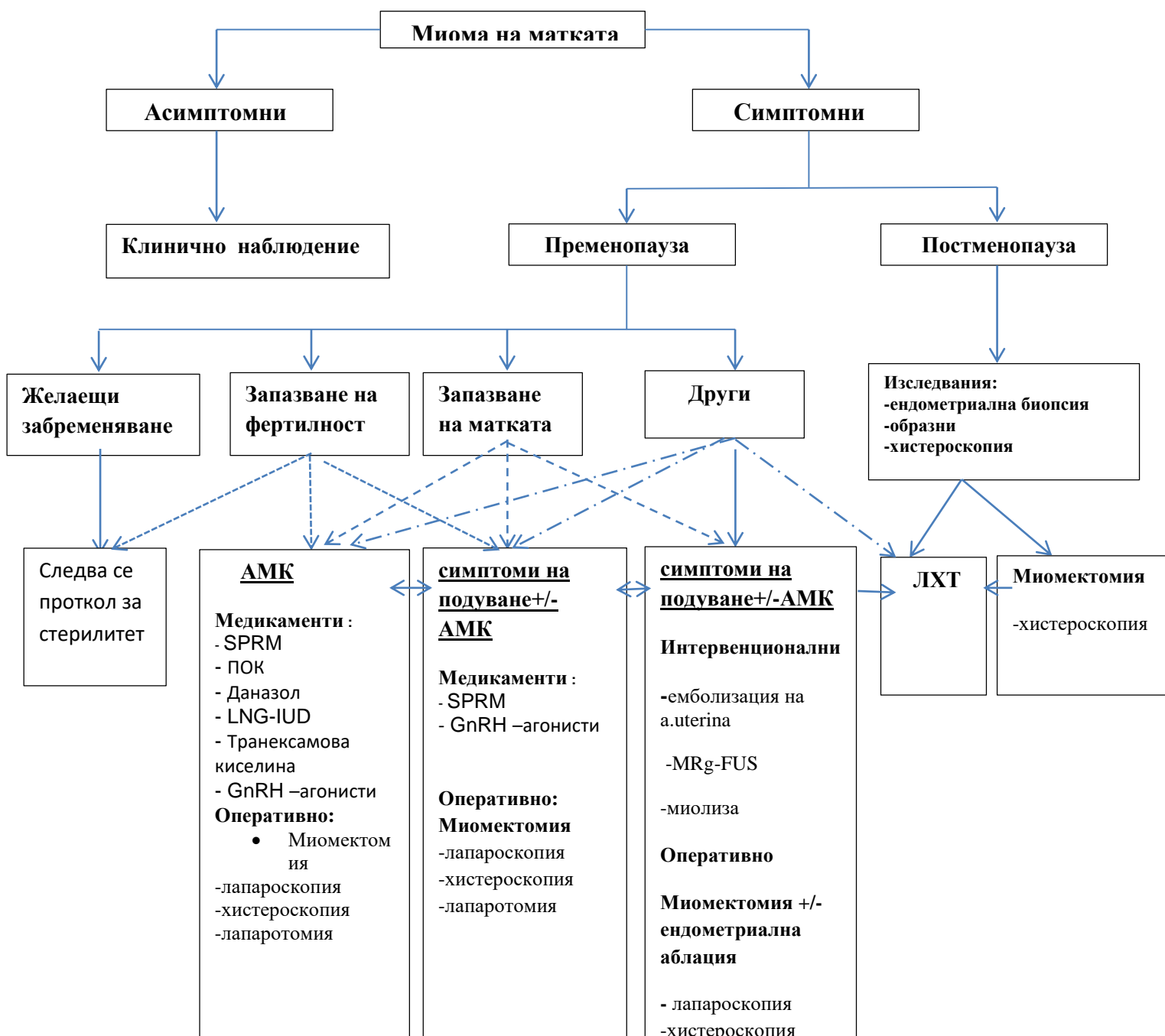
Лечение на остра кръвозагуба- дефинира се като кръвозагуба, изискваща спешна интервенция. Може да е интраабдоминална или вагинална. Необходима е бърза и своевременна диагностика. Прилага се транексамова киселина 3 пъти дневно. От хормоналните препарати с най-бърз ефект са естрогенните препарати и селективните прогестеронови модулатори(улипристал ацетат)

Възможно е поставяне на фолиев катетър за 48 часа интракавитарно.

В заключение: Лечението на пациентки с лейомиома трябва да бъде индивидуализирано според симптоми, размер, локализация, възраст, желание за бременност, опит на лекаря.

1. Ефективно медикаментозно лечение на абнормно маточно кървене е IUD с levonorgestrel, GnRH агонисти, SPRM, перорални контрацептиви, гестагени.
2. Ефективно медикаментозно лечение на пациентки със симптоми на подуване –SERM и GnRH агонисти.
3. Миомектомията е избор при пациентки, желаещи да запазят репродуктивните си функции. Има риск от рецидив на оплакванията и възлите.
4. Хистеректомията е най-ефективен метод за лечение.
5. От консервативните методи –емболизацията на маточните артерии е с най-голяма ефективност.

АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ



Книгопис

AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas, 1553-4650/\$ - se 2012 ,doi:10.1016/j.jmig.2011.09.005

ACOG, Obstetrics and gynecology guidelines

Bartels CB, Cayton KC, Chuong FS, Holthouser K, Arian SE, Abraham T, Segars JH., An Evidence-based Approach to the Medical Management of Fibroids: A Systematic Review., Clin Obstet Gynecol. 2016 Mar;59(1):30-52. doi: 10.1097/GRF.0000000000000171.

Donnez J, Dolmans MM., Uterine fibroid management: from the present to the future. Hum Reprod Update. 2016 Nov;22(6):665-686. Epub 2016 Jul 27.

Donnez J, Donnez O, Dolmans MM., The current place of medical therapy in uterine fibroid management., Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Jan;46:57-65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.10.008. Epub 2017 Oct 22.

Esmya: New measures to minimise risk of rare but serious liver injury <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/esmya> (Accessed on August 08, 2018).

European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines: MR Imaging of Leiomyomas

Evans P, Brunzell S., Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment., Am Fam Physician. 2007 May 15;75(10):1503-8.

Hirst A, Dutton S, Wu O, Briggs A, Edwards C, Waldenmaier L, Maresh M, Nicholson A, McPherson K., A multi-centre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids. The HOPEFUL study., Health Technol Assess. 2008 Mar;12(5):1-248, iii.

Akush Ginekol (Sofiia). 2015;54(7):26-30.

Gincheva D, Gorchev G, Tomov S., Opportunitie of HIFU technology for the treatment fibroids diseases such as non-invasive and alternative method to surgery, Akush Ginekol (Sofiia). 2015;54(7):26-30.

Gupta JK1, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M., Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids., Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 26;(12):CD005073. doi: 10.1002/14651858.CD005073.pub4.

Katz: Comprehensive Gynecology, 5th ed. Copyright © 2007

Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas., *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Jul;34:85-103. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.016. Epub 2015 Nov 25.

Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J, Arneja J, Birch C, Fortier M, Wagner MS; The management of uterine leiomyomas. *Clinical Practice Gynaecology Committee, Society for Obstetricians and Gynaecologists of Canada J Obstet Gynaecol Can.* 2003 May;25(5):396-418; quiz 419-22.

Marret H1, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, Derrien J, Giraudet G, Kahn V, Koskas M, Legendre G, Lucot JP, Niro J, Panel P, Pelage JP, Fernandez H, Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Dec;165(2):156-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.030. Epub 2012 Aug 29.

Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD010770.

NICE guideline for leiomyoma

Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinoudaki I, Schenck-Gustafsson K, Simoncini T8, Tremollieres F9, Rees M10; EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas.* 2014 Sep;79(1):106-16. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.06.002. Epub 2014 Jun 9.

Puchar A1, Feyeux C, Luton D, Koskas M. Therapeutic management of uterine fibroid tumors., *Minerva Ginecol.* 2016 Aug;68(4):466-76. Epub 2015 Dec 23.

Vilos GA1, Allaire C2, Laberge PY3, Leyland N4; , The management of uterine leiomyomas *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Feb;37(2):157-178. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30338-8.

Starczewski A, Iwanicki M. [Intrauterine therapy with levonorgestrel releasing IUD of women with hypermenorrhea secondary to uterine fibroids]. *Ginekol Pol* 2000; 71:1221.

Yao X, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, et al. Medical therapies for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids: a retrospective analysis of a large commercially insured population in the USA. *BJOG* 2017; 124:322.