

**Myomların tedavisinde yeni
konservatif seçenekler:
Medikal, radyolojik ve cerrahi**

Dr. Aytül Çorbacıođlu Esmer

İTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

- Myom en sık görülen genital tümördür.
- Tüm kadınların %25' inde ve 40 yaş sonrası kadınların %40' ında görülür.

- Histerektomi ve myomektomi
- Laparoskopik ve histeroskopik myomektomi
- Minimal invazif konservatif yöntemler

İdeal konservatif yöntem nasıl olmalı?

Semptomları giderecek

Myomları ve uterusu küçültecek

İleride tekrar myomların ortaya çıkmasını engelleyecek

Fertiliteyi koruyacak

Cerrahi yöntemler

- Myomektomi
- L/S ve H/S myomektomi
- **L/S myolizis**
- **L/S uterin arter oklüzyonu**

Radyolojik yöntemler

- **Uterin arter embolizasyonu**
- **Geçici transvajinal klemp**
- **MR kılavuzunda fokuslanmış ultrason**
- **Radyofrekans termal ablasyon**

Minimal invazif cerrahi ve radyolojik yöntemler

Uterin arter
oklüzyonu

Myolizis

Uterin arter embolizasyonu
L/S uterin arter oklüzyonu
Geçici transvajinal klemp

L/S myolizis
US- radyofrekans ablasyon
MR- fokuslanmış ultrason

Uterin arter oklüzyonu

Myomda dolaylı yolla nekroz sağlanır.

Myomlar iskemiye normal myometriyal dokuya göre daha duyarlıdır.

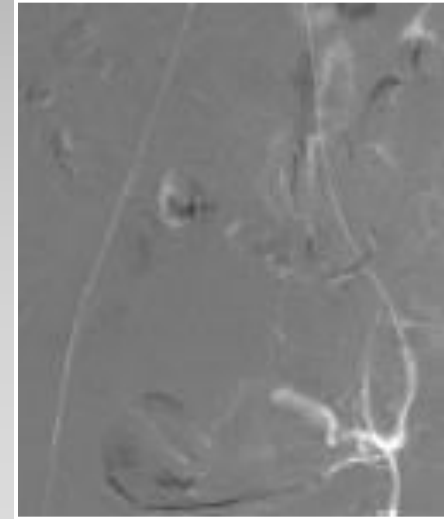
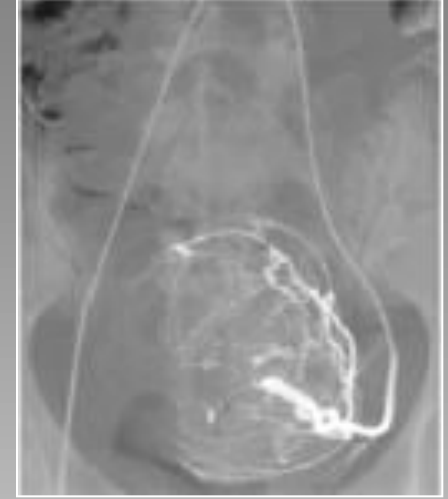
Myometriumda over ve vajinal arterlerden gelişen kollateraller sayesinde kanlanma devam eder.

Myomlar ise end-arterlerle kanlanır, kollateral dolaşımın başlaması myometriyal dokuya göre daha uzun sürer.

Uterin arter embolizasyonu

1994, Ravina et al.(Lancet)

- Teknik:
 - Genel / spinal / epidural / sedasyon
 - Fluoroskopji
 - Tek taraflı femoral arter kateterizasyonu
 - En sık polyvinyl alkol (PVA)
 - Yeni jenerasyon partiküller, embosferler (jelatin kaplı trisakril mikrosfer)
 - 45-135 dakika
 - 20 rad (cGy)
 - Anjiyografi ile kontrol
 - 2 saat narkotik



Uterin arter embolizasyonu

Majör komplikasyonlar (%1.5)

- Prematür over yetmezliđi
- Sepsis
- Pelvik adezyon
- İnguinal hematom
- Şiddetli kanama
- Amenore
- Pulmoner emboli
- Histerektomi (%1-12)
- Ölüm (%0.02)

Minör komplikasyonlar (%9)

- Cilt hematomu
- Kusma
- Geçici hipotansiyon
- Myom ekspulsiyonu
- Geçici ateş
- Kronik vajinal akıntı
- Postembolizasyon sendromu (ağrı, ateş, myalji)

Uterin arter embolizasyonu

Kontraendikasyonları:

- Gebelik
- Akut pelvik enfeksiyon
- Kontrast madde allerjisi
- Koagulasyon bozukluğu
- Vasküler hastalık
- AV malformasyon
- Ciddi renal yetmezlik
- Geçirilmiş pelvik irradyasyon
- Over, uterus ve serviks kanseri
- Tanı konmamış pelvik kitle

GENERAL GYNECOLOGY

Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis

Sanne M. van der Kooij, MD; Shandra Bipat, PhD; Wouter J. K. Hehenkamp, MD, PhD;
Willem M. Ankum, MD, PhD; Jim A. Reekers, MD, PhD

- EMMY çalışması + REST çalışması + Pinto (2003) + Mara (2005)
- 515 kadın
- 5 yıl izlem
- %60.5 myom hacminde küçülme
- %82.7 semptomlarda düzelme

Uterin arter embolizasyonu

- Operasyon süresi ve intraoperatif komplikasyonlar EŞİT.
- Erken postoperatif dönemde ağrı ve febril morbidite DAHA AZ.
- Hastanede yatış ve günlük aktivitelere dönüş süresi DAHA KISA.
- Postoperatif komplikasyonlar histerektomiden FAZLA, myomektomi ile EŞİT.
- Hasta memnuniyeti, over disfonksiyonu (FSH>40IU/l) EŞİT.
- ***Hastaneye yatış ve myom semptomları nedeniyle tekrar müdahale gereği myomektomiden FAZLA (%32.8 vs %3.2)***

Uterin arter embolizasyonu

- HOPEFUL alışması (986 hasta):
 - 4.6 yıl takip, çok merkezli alışma
 - Histerektomiden daha az komplikasyon
 - %23 oranında tekrar girişim ihtiyacı

Uterine arter embolizasyonu ve infertilite

- Embolizasyon materyalinin ovaryan arterler migrasyonu → POF (%1-14)
(Payne ve ark, Obstet Gynecol, 2002)
- Endometriyal vaskularitede azalma ile implantasyon başarısızlığı
- Enfeksiyon nedeniyle fallop tüplerinde hasar
- Myomektominin reproduktif başarısı daha yüksek, daha fazla gebelik, daha fazla doğum ve daha az abortus (Mara, 2005).

Uterin arter embolizasyonu ve gebelik

- Erken doğum (%28)
- Malprezentasyon (%17)
- SGA (%7)
- Sezaryen (%58)
- Postpartum kanama (%13)
- Abortus
- Uteroplental yetmezlik
- Myometrium nekrozuna bağlı olarak uterus perforasyonu

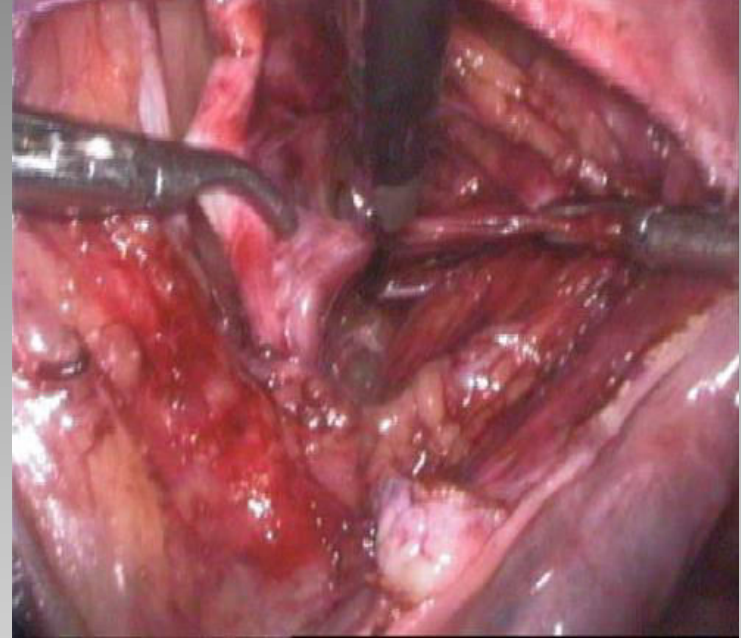
(Goldberg,Pregnancy after uterine artery embolization, Obstet Gynecol, 2002)

Uterin arter embolizasyonu

- Histerektomiye alternatif başarılı bir yöntemdir.
- Opere olamayacak olan anestezi riski yüksek hastalarda tercih edilebilir.
- Myomektomiden önce intraoperatif kanamayı ve operasyon süresini kısaltmak azaltmak amacıyla da kullanılabilir *(Butori, 2011, European Journal of Radiology)*.
- En büyük dezavantajı yüksek oranda semptomların tekrarlaması ve yeniden müdahale ihtiyacıdır.
- ***Sadece ailesini tamamlamış, gebelik planlamayan hastalara önerilmelidir.***

Laparoskopik uterin arter oklüzyonu

- Liu ve ark., 2000
- Bipolar koagulasyon veya endoklip
- İliak arter seviyesinde
- Utero-ovaryan ligaman koagule edilir



Laparoskopik uterin arter oklüzyonu

- Uterin arter embolizasyonu ile benzer etkinlik (Myomda %36 küçülme)
- Hasta memnuniyeti aynı (86.7 vs %88.8)
- Hastanede yatış ve işlem süresi eşit
- Avantajı postoperatif daha ağrının az olması (UAE inflamatuvar reaksiyon ve fokal anjiyonekroz)
- Dezavantajı cerrahi ve anestezi riski
- 12 ay sonra daha fazla menoraji (%8.8 vs %6.6)

(Uterin arterde anatomik varyasyon, UAE' dan sonra reperfüzyon daha yavaş ve inkomplet)

(Helal ve ark, Uterine artery occlusion for treatment of symptomatic uterine myomas, 2010, JSLS)

Laparoskopik uterin arter oklüzyonu

- Spesifik komplikasyonu obturator sinir yaralanmasıdır
- Teknik olarak zor olması yaygınlaşmasını önlemektedir.
- Sadece umbilikusun altındaki myomlara uygulanabilir.
- Myomektomiden sonra nüksü önlemek amacıyla da uygulanır (Liu ve ark., 2011)
- Prematür over yetmezliğine yol açmaz.
- Uzun dönemli sonuçlar bilinmiyor
- Embolizasyona göre daha az abortus (%43 vs %15), preterm doğum aynı
(Holub ve ark, 2009, Int J Gynec Obstet)

Temporary uterine artery occlusion for treatment of menorrhagia and uterine fibroids using an incisionless Doppler-guided transvaginal clamp: Case report

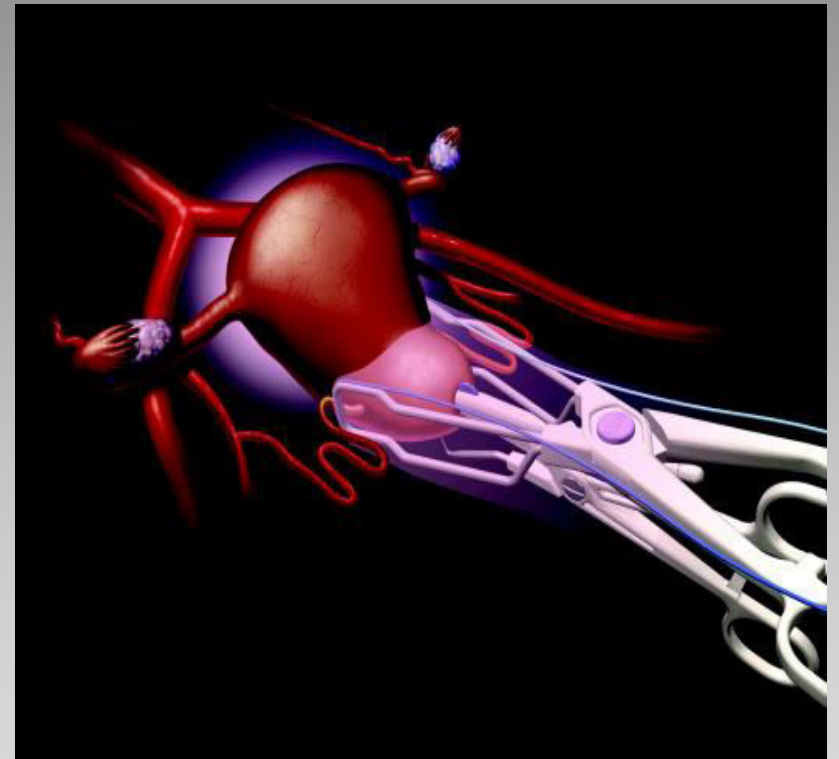
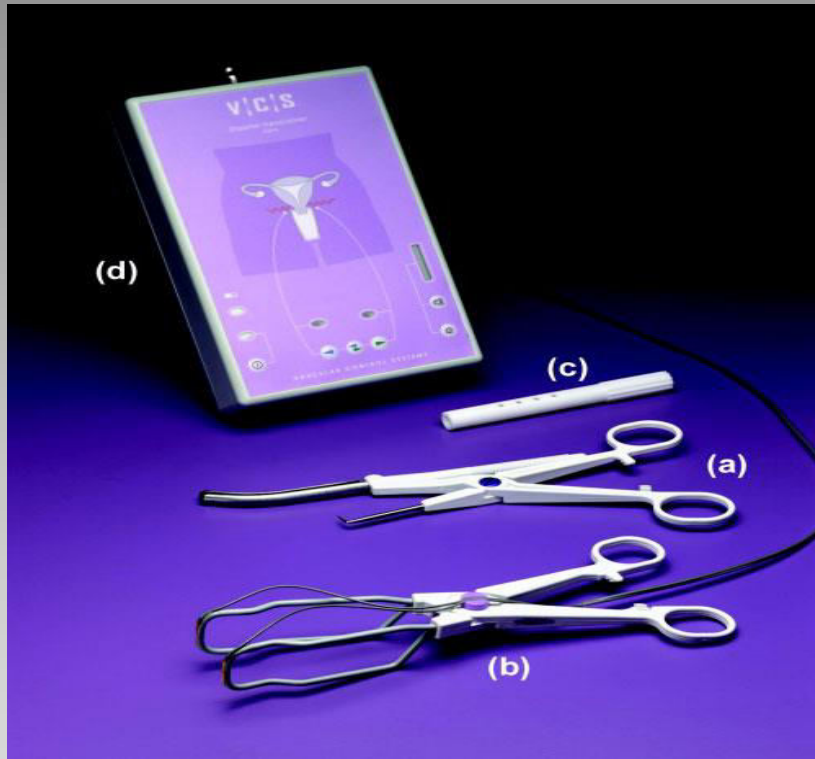
G.A.Vilos^{1,3}, E.C.Vilos¹, W.Romano² and B.Abu-Rafea¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology and ²Department of Radiology, University of Western Ontario, St Joseph's Health Care, London, Ontario, Canada

- Vilos et al., 2006
- Epidural analjezi
- Ucunda ultrason kristalleri olan vajinal klemp
- 6 saat



Geçici transvajinal klemp



Geçici transvajinal klemp

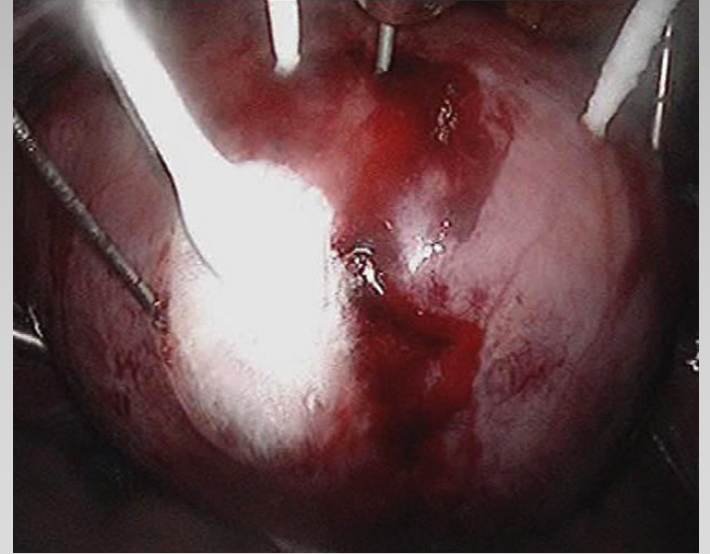
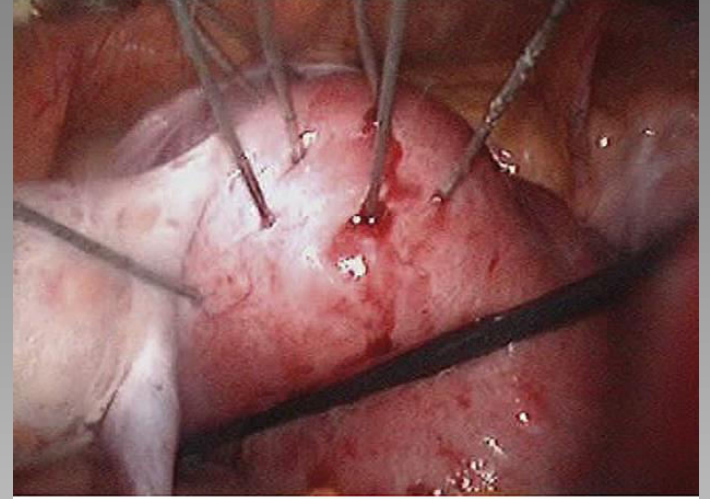
- 30 hasta- 6 ayda %24 myomda küçülme, %12 uterusta küçülme, %42 menorajide azalma

(Vilos ve ark, J Obstet Gynaecol Can, 2010)

- Cerrahi bir yöntem olmaması ve teknik olarak kolay olması avantajı
- Over disfonksiyonuna yol açmaz.
- L/S myomektomiyle beraber kullanılabilir.

Myolizis

- Direk olarak myomun nekroze edildiği yöntemlerdir.
- Geleneksel : Lazer, bipolar koter, diatermi ile termolizis (>55 derece), kriyoprob ile kriyomyolizi (-20-50 derece)
- Laparoskopik veya MR/US kılavuzluğunda perkutan
- Endometriyal rezeksiyon/ablasyonla beraber
- Yaygın değil, büyük randomize kontrollü çalışmalar yok
- Adezyon ve myometriyumun koagülasyon riski var.
- Ailesini tamamlamış ve endoskopik myomektomi uygulanamayacak büyüklükteki myomlar.



Radyofrekans termal ablasyon

- Çok uçlu aletler bir defada tek bir büyük nekroz alanının yaratılmasını sağlar
- Daha az adezyon
- L/S veya ultrason klavuzluğunda
- Perkutan suprapubik veya transvajinal
- L/S ablasyon ve US eşliğinde perkutan ablasyon ile ilgili çok az çalışma var.



Ultrason kılavuzluğunda transvajinal radyofrekans ablasyon

- Transabdominal veya transrektal ultrason
- Transservikal yolla radyofrekans iğnesi myomun merkezine yerleştirilir.
- Douglas veya vezikouterin boşluktan da girilebilir.
- Ultrason ile ablasyon alanı ekojenite artışı olarak izlenir (%90 oluncaya kadar)
- Koagulasyon nekrozu, interstisyel damarlarda obliterasyon
- Östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu engellenmiş olur
- İşlem sonrası 2 saat takip, analjezi

Ultrason kılavuzluğunda transvajinal radyofrekans ablasyon

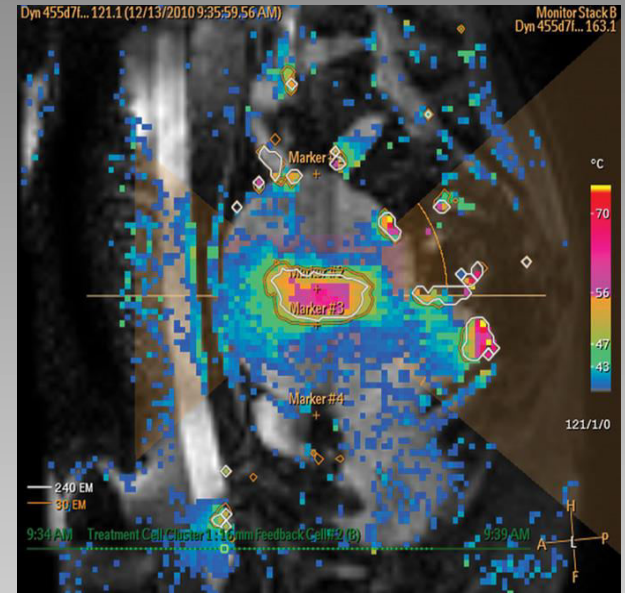
- En büyük çalışma: 153 kişi, 18 ay takip
(Cho, Aust NZJ Obstet Gynecol, 2008)
- İşlem süresi 10-40 dk
- %73 küçülme, %4.3 tekrar müdahale ihtiyacı
- Semptomlarda azalma, hayat kalitesinde belirgin artış
- Komplikasyon: %14.5' te vajinal akıntıda artış, 8 hafta süren ağrı.

Ultrason kılavuzluğunda transvajinal radyofrekans ablasyon

- Hemen günlük yaşantıya dönülebiliyor olması en büyük avantajı
- Gebelik ve fertilité üzerindeki etkileri bilinmiyor
- Myometrium ve endometriumda devaskularizasyon ve uterus rüptürü olası komplikasyonlar
- Randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç var.

MR kılavuzluğunda fokuslanmış ultrason (MRgFUS, HIFU)

- FDA tarafından 2004 yılında onaylanmıştır.
- Ultrason dalgalarının meydana getirdiği yüksek ısı ile myomda koagulasyon nekrozu ve ağrısız küçülme sağlanır
- MR ile ultrason dalgalarının gönderileceği yer belirlenir (çevredeki damar ve bağırsaklar hedef alınmamalıdır)
- 15-25 saniye süreyle 2000-4000 J
- MR ile 3,4 sn' de bir elde edilen görüntü ile US dalgalarının hedef dokuya ulaşıp ulaşmadığı kontrol edilir.
- Pahalı olması nedeniyle yaygınlaşamamıştır.



MR kılavuzluğunda fokuslanmış ultrason (MRgFUS, HIFU)

- Komşu organlarda yaralanma henüz bildirilmemiştir.
- Sedasyon altında
- Hastaneye yatış yapılmadan işlem uygulanabilir.
- Ağrısız olması, yan etkisinin az olması ve bir gün sonra günlük hayata dönebilme olanağı avantajlarıdır.
- Randomize kontrollü çalışma henüz yapılmamıştır.
- Uzun dönemli sonuçlar yok (sadece 1-2 yıl izlem)

MR kılavuzluğunda fokuslanmış ultrason (MRgFUS, HIFU)

130 hastanın 1 yıllık takibi sonucunda:

- %88 oranında semptomlarda gerileme
- %7.4 ek tedaviye ihtiyaç
- Bir kişide DVT
- %13.1 minör komplikasyon (Subkutan yağ dokusunda ödem, ciltte eritem, siyalji, geçici cilt yanığı)

*Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: Review of 12-month outcome of 130 clinical patients.
Gorny ve ark, 2011, J Vasc Interv Radiol*

MR kılavuzluğunda fokuslanmış ultrason (MRgFUS, HIFU)

- T2 ağırlıklı imajlarda myometriyumla aynı veya daha yüksek intensiteli myomlarda,
> 10 cm olan myomlarda ve obezlerde başarı şansı daha düşük.

(Funaki ve ark, 2009, Ultrasound Obstet Gynecol)

- Gebelik sonuçları olumlu:

51 kadın, 7 ülke, toplam 44 gebelik: %41 canlı doğum, %28 abortus, %11 elektif sonlandırma, %20 devam eden gebelik, %64 vajinal doğum

(Rabinovici ve ark, 2010, Fertil Steril)

***MR kılavuzluğunda fokuslanmış ultrason
(MRgFUS, HIFU)***

**FIRSTT (Fibroid Interventions: Reducing
Symptoms Today and Tomorrow)
çalışması (NCT00995878)**

İki merkezde (Mayo Clinic ve Duke University) 220 premenapozal hastada uterin arter embolizasyonu ile MRgFUS' nun karşılaştırılması.

Medikal tedavi yöntemleri

- Myomlar monoklonal tümörlerdir.
- Somatik mutasyonu takiben östrojen ve progesteron etkisiyle büyüme gösterir.
- Myometriumdan daha fazla östrojen ve progesteron reseptörü vardır.
- Aynı zamanda büyüme faktörleri de önemli rol oynamaktadır.

Medikal tedavi yöntemleri

- **GnRH analogları:**

Vazomotor semptomlar ve kemik üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle en fazla 6 ay kullanılır. Tibolon, raloksifen birlikte kullanılabilir.

Preoperatif kullanımı: Histereskopi veya vajinal histerektomi, aneminin düzeltilmesi. Ama plan kaybıyla enükleasyon daha zor, pahalı, küçük myomların operasyonda gözden kaçıp nükse neden olması dezavantajı.

- **GnRH antagonistleri** (Abarelix, cetrorelix, ganirelix):

GnRH analogundan daha hızlı, yan etkisi daha az.

Medikal tedavi yöntemleri

- **Aromataz inhibitörleri** (Anastrozol, fadrazol):

Myom hücrelerinde çok miktarda aromataz enzimi bulunmaktadır. Randomize kontrollü çalışma yok, sadece olgu sunumları şeklinde. Premenapozal dönemdeki etkileri net değil. Kemik kaybı, sıcak basması, vajinal kuruluk, kas ve kemik ağrısı yan etkileri

- **SERM** (Raloksifen):

Sadece postmenapozal dönemde myomları küçültür. Bu nedenle tercih edilmez.

Medikal tedavi yöntemleri

- **Danazol:**

4-6 ay 100-400 ng/gün dozunda kullanılır. Uterusta %30, myomda %37 küçülme.

- **Gestrinon:**

Reseptör düzeyinde anti-östrojenik anti-progestajenik etki. 2.5-5 ng/gün. Orta şiddetli androjenik etki. Yan etki spektrumu çok geniş.

- **Kabergolin:**

Dopaminerjik etkiyle GnRH' ı azaltır. Klinik kullanımı yok.

Anti-progestajenik tedavi

- Son yıllarda progesteronun myomlar üzerindeki etkisi dikkati çekmiştir
 - Bu ilaçların en büyük avantajı anti-östrojenik etkileri olmadan myomun hacminde küçülme sağlamasıdır.
1. Mifepriston (RU-486)
 2. Selektif progesteron reseptör modulatorleri

Mifepriston

- 25 mg /gün dozla 6 aylık kullanımında myom hacminde %30, uterus hacminde %53 azalma
- Kanama semptomlarında azalma, hayat kalitesinde yükselme
- En büyük problem endometriyal hiperplazi gelişimi (2/30)
(Mukherjee ve Chakraborty, 2011, Nigerian Medical Journal)
- 5 mg/gün dozun da yeterince etkili olduğu ve yan etkilerinin az olduğu gösterilmiş (bulantı, ateş, diare, baş ağrısı, karın ağrısı)
- Endometriyal hiperplazi kullanımını kısıtlamakta, randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç var.

Selektif progesteron reseptör modulatörleri

- *Asoprisnil, ulipristal asetat, telapriston asetat*
- Bazı dokularda agonistik bazı dokularda antagonistik etki
- Myom üzerinde mifepristona benzer etkinlik (Myomda %17-57, uterusda %9-53 küçülme)
- Endometriyumda proliferatif etkileri yok
- Beyin ve meme üzerinde yan etki yok

Selektif progesteron reseptör modulatörleri

- Sadece myom hücrelerinde anti-proliferatif, proapoptotik, antifibrotik etki
- Büyüme faktörlerini ve reseptörlerini azaltır
- Kollajen sentezini inhibe eder
- Myom hücrelerinde progesteron reseptör isoformlarının (PR-A ve PR-B) oranlarını değiştirir
- Böylece östrojen sentezini etkilemeden kanama miktarını azaltmış olur.

Selektif progesteron reseptör modulatörleri

- Proellex (CDB-4124): Endometriyumda fizyolojik olmayan ve normal siklusta görünmeyen değişiklikler
- Endometriyal bezlerde kistik dilatasyon
- Ultrasonda endometriyal kalınlaşma
- Hiperplazi ile karışabilir.

(Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124: a selective progesterone receptor modulator. Mod Pathol, 2009, Ioffe ve ark).

Selektif progesteron reseptör modulatörleri

- Yan etkileri:
 1. Over kisti
 2. Prolaktin seviyesinde artış (Ulipristal)
 3. Karaciğer enzimlerinde yükselme
(Sadece onapriston ve telapriston asetat)
- Kemik mineral yoğunluğunda kayıp meydana gelmez

Levanorgestrel salınımlı intrauterin sistem

- 20 µg/gün
- Menoraji için yapılan çalışmalarda kanama miktarında %94 azalma
- Myom tedavisi için yapılmış randomize kontrollü çalışma yok
- Bazı çalışmalarda myom ve uterus hacmini küçülttüğü gösterilmiş
- Myom hücrelerinin viabilitesini azaltır ve apoptozu artırır
- Endometriyumda östrojen ve progesteron reseptörlerini azaltır
- Uterin kan akımını azaltır

Levanorgestrel salınımlı intrauterin sistem

- %0-20 ekspulsiyon, myom olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek ve uterus hacmiyle orantılı

(Zapata ve ark, Contraception, 2010)

- Özellikle menorajisi olan ve kontrasepsiyon isteđi olan kadınlarda tercih edilebilir.

Medikal tedavi yöntemleri

- **Hormonal olmayan ilaçlar:**

Henüz araştırma düzeyinde.

Büyüme faktörlerini azaltıp, apoptozu arttıracak ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır.

Pirfenidon, halofuginon, heparin, IFN- α , tiazolidinedion, tokoferol

Sonuç

- Uterin arter oklüzyonu ve termal ablasyon teknikleri gebelik planlamayan ailesini tamamlamış kadınlarda histerektomiye alternatif.
- Premenapozal dönemde kullanılabilecek, fertilitiyi etkilemeyen minimal invazif bir yöntem henüz yok.
- İlaçların büyük çoğunluğu geçici etkili ve yan etkileri yüksek.
- SERM ve aromataz inhibitörleri premenapozal dönemde etkili değil.

Radyolojik yöntemler arasında MR kılavuzluğunda fokuslanmış ultrason tedavisi, medikal tedavi seçenekleri arasında SPRM en fazla umut vaadeden yöntemlerdir.