

Muskelknuter i livmor

Stine Andreassen (Nordlandssykehuset Bodø)

stine.andreassen@nlsh.no

Kirsten Hald (Oslo universitetssykehus, Ullevål)

Ingeborg Bøe Engelsen (Bergen Spesialistsenter)

Per Istre (Akershus universitetssykehus, AHUS)

Lene Ramberg (Sykehuset Vestfold)

ICD 10 koder

D25 Leiomyom i livmor

D25.0 Submukøst leiomyom i livmor

D25.1 Intramuralt leiomyom i livmor

D25.2 Subserøst leiomyom i livmor

D25.9 Leiomyom i livmor, uspesifisert

N97.2 Kvinnelig infertilitet som skyldes forhold i livmor

O34.1 Omsorg og behandling av mor med tumor i livmorlegemet

O34.2 Omsorg og behandling av mor på grunn av arrdannelse i livmor etter tidligere kirurgisk inngrep

Anbefalinger

Vi *anbefaler* klinisk undersøkelse med palpasjon, vaginal ultralyd og evt væskesonografi (I-II)

Vi *anbefaler* **medikamentell behandling som primærbehandling. Dersom mislykket anbefales kirurgi med minimal invasiv metode av symptomgivende myomer**(I-II)

Vi *anbefaler* hysteroskopisk reseksjon av myomer som påvirker kaviteten hos pasienter med infertilitet (I-II)

Vi *anbefaler ikke* **rutine**kontroll av asymptomatiske myomer (I)

Vi *foreslår ikke* kirurgisk behandling av intramural eller subserøse myomer for infertilitet (IV)

Søkestrategi

Pyramidesøk, UptoDate, BMJ Best Practice, Cochrane Clinical Answers. Anbefalingene bygger på RCT-studier, metaanalyser og observasjonsstudier.

Definisjon

Myomer (muskelknuter/leiomyomer/fibromer) er godartede svulster som utgår fra de glatte muskelcellene og fibroblastene i myometriet

Epidemiologi

Etiologi/Patogenese

Ukjent. Genetiske faktorer spiller sannsynligvis en rolle. Myomer er østrogen- og progesteronavhengige

Forekomst

Forekommer hos opptil 70 % av hvite og 80 % av kvinner med afrikansk opprinnelse i fertil alder, men bare ca 15 – 30 % vil ha symptomer

Risikofaktorer

Alder, hereditet, overvekt, afrikansk etnisitet, Tidlig menarche, null paritet, > BT, > alkohol-koffeininntak assosiert med økt risiko(1).

Redusert risiko: Økende paritet uavhengig av amming og alder ved graviditetene, Depo-provera kan beskytte.

Diagnostikk

Anamnese:

Symptomer (2):

- Ingen
- Menoragi
- Dysmenore
- Trykksymptomer mot blære og rektum
- Ryggsmerter
- Anemi
- Infertilitet

Klinisk undersøkelse:

- Bimanuell palpasjon:
 - Størrelse (uterus nivå ift symfyse/umbilicus)
 - Konfigurasjon
 - Mobilitet
- Spekulumundersøkelse for vurdering av cervikale muskelknuter og evt cytologi/endometriebiopsi før behandling

Gynekologisk ultralyd:

- Ultralyd har høy sensitivitet for muskelknuter. Vaginal ultralyd har fordel der muskelknutene er små, uterus er retrovertert og ved adipøse pasienter. Abdominal ultralyd kan gi ekstra informasjon ved store, fundale muskelknuter, samt stilkede.
- Muskelknuter fremstår vanligvis som
 - velavgrenset
 - hypoekkoisk forandring som kaster skygger

- tegn til kalsifikasjon
- Beskrive muskelknutenes mtp:
 - Beliggenhet iht Figo klassifikasjon
 - Størrelse i cm eller volum
- For kartlegging av intrakavitære forandringer benyttes væskesonografi (SIS) (video) og/eller 3D ultralyddiagnostikk.

Hysteroskopi:

Kan benyttes til bedømming av intrakavitære myomer, men kan med lavere sikkerhet angi størrelse og lokalisasjon i myometriet sammenliknet med vaginal ultralyd og væskesonografi

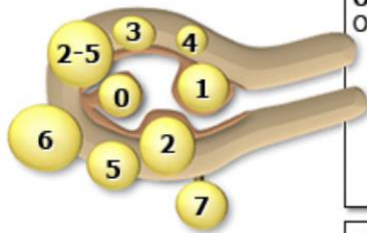
MR:

Nyttig tilleggs metode for kartlegging av størrelse, antall og lokalisasjon av muskelknuter. Kan benyttes preoperativt før myomektomi for vurdering av myomets relasjon til endometriet.

Ved MR før embolisering bør det presiseres i rekvisisjon at man ønsker vurdering og egnethet for denne behandlingen. MR kan ikke utelukke malignitet.

Klassifikasjon:

Leiomyoma subclassification system



SM - Submucosal	0	Pedunculated intracavitary
	1	<50 percent intramural
	2	≥50 percent intramural
O - Other	3	Contacts endometrium; 100 percent intramural
	4	Intramural
	5	Subserosal ≥50 percent intramural
	6	Subserosal <50 percent intramural
	7	Subserosal pedunculated
	8	Other (specify, eg, 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	Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.

(2)

Oppfølging/behandling:

Medikamentell behandling:

- Cyklokapron (I)
- P-piller, særlig ved samtidig dysmenore (I)
- NSAIDs (III)
- Gestagener (IUD, implantat/injeksjon/po) ved milde symptomer (II)

- GNRH antagonister har vist god blødningskontroll og smertelindring hos pasienter med myomer. Godkjente medikamenter er på markedet for behandling på denne indikasjonen (Ryeqo®).
- Selektive Progesterine Receptor Moderator (SPRM) (Esmya®) er godkjent for pasienter som ikke kan behandles kirurgisk/embolisering. Man må være oppmerksom på risiko for leversvikt som bivirkning og følge anbefalt kontrollregime.
- Det anbefales ikke bruk av GnRh som langtidsbehandling. GnRH antagonister har i nye studier vist å gi smertelindring og god blødningskontroll. Disse kan likevel ikke anbefales grunnet mangelfull dokumentasjon.
- Androgene steroider, antiprogesteron, aromatasehemmere, SERM, og gabergolin anbefales ikke grunnet dårlig dokumentasjon (3, 4).

Medikamentell behandling før kirurgi:

- Hysteroskopi:

Preoperativ behandling kan i noen tilfeller benyttes for å minske myomstørrelsen før TCRM (transcervikal myomreseksjon). 3 måneders bruk av GnRH analog minsker ofte størrelsen på myomet (gjennomsnittlig volumreduksjon ca 50 %). Forbehandling med GnRH analog har i noen tilfeller vist å gi kortere operasjonstid og mindre peroperativ væskedeficitt, men preparatet er kostbart og har bivirkninger, og det er ikke vist at rutinemessig bruk gir bedre sluttresultat (5).

- Laparoskopi:

Preoperativ behandling med GnRH kan redusere blodtap ved laparoskopisk behandling av myomer (hysterektomi/myomektomi). For hysterektomi kan også operasjonstid og komplikasjonsrisiko reduseres.

- Anemi bør korrigeres preoperativt.

Hysteroskopisk behandling:

TCRM:

- Anbefales ved submucøse myomer type 0, 1 og 2 og kan reduserer menoragi hos opp til 80-90 % (6,7). For behandling av menorrhagi hos kvinner som ikke har barneønske, anbefales samtidig endometrireseksjon (**TCRE** (transcervikal endometrireseksjon)) (II).
- For godt resultat etter TCRM er det anbefalt diameter på myomet under 3-5 cm (III)(8), men dette vil også avhenge av hvor dypt myomet ligger i myometriet, samt kirurgens erfaring. Ved større myomer kan det være nødvendig med gjentatte inngrep, eventuelt forbehandling (se eget avsnitt).

- Det kan brukes hysteroskopisk mekanisk morcellator eller resektoskop med elektrisk loop (9). Residiv av menoragi/nye myomer er ca. 20-30 % ved oppfølging i mer enn 3 år (8).

TCRE:

- Sondemål **anbefales å være mindre enn 10 -12 cm og må sees i sammenheng med myomenes lokalisasjon** (IV).

Embolisering (UAE)

- Prosedyre:
Forutsetter vaskularisert myom (MR eller ultralyd med doppler). Prosedyren utføres av intervensjonsradiologer og forutsetter tilgang til intervensjonsradiologisk laboratorium, trente radiologer og godt samarbeid mellom radiologisk og gynekologisk avdeling.
En eller begge arteria femoralis kateteriseres i lokalbedøvelse og emboliserende agens sprøytes inn i uterus via arteria uterina bilateralt. Det første døgnet har de fleste pasientene behov for betydelig smertelindring, men kan som regel skrives ut på 2. dag.
- Behandlingseffekt:
80-95 % av pasientene får normale eller små blødninger, 60-90 blir bra av trykksymptomer (III).
- Komplikasjoner:
Alvorlige komplikasjoner er sjeldne. Mindre komplikasjoner vanlig:
Postemboliseringsyndrom: feber, utflod, smerter (15 %), fødsel av nekrotisert myom (5 %). Permanent amenore (4 %), rapportert i hovedsak hos kvinner over 40 år.
Kronisk ikke-infeksiøs endometritt hos 1-2 % (III)(12).
- Residiv:
10-20 % 5 år (III)
- Effekt:
Sammenlignet med åpen hysterektomi og myomektomi (alle typer) er tilfredshet like stor, alvorlige komplikasjoner lik, flere små komplikasjoner etter UAE, kortere liggetid og rekonvalesens etter UAE, men høyere re-intervensjonsrate etter 2-5 år (I)(13).
- Fertilitet:
Kvinner med symptomer fra myomer (menorragi og /eller trykksymptomer) og som har fremtidig barneønske kan tilbys embolisering hvis myomektomi er helt eller delvis kontraindisert eller myomektomi synes uhensiktsmessig (III). Det er usikkerhet om hvordan emboliseringsbehandling påvirker fertilitet i forhold til ingen eller annen behandling, da det ikke er publisert gode studier som kan gi svar på dette(13, 14).

Annen kirurgisk behandling:

- Myomektomi per laparoskopi eller laparotomi er aktuell behandling ved ønske om bevart fertilitet.
Metode avhenger av myomets størrelse, lokalisasjon og operatørs erfaring. Kvinnen må informeres om at blødning med behov for hysterektomi kan oppstå.
- **Det anbefales å benytte metoder for å redusere blødning peroperativt som**
 - vaginal misoprostol
 - intramuskulær vasopressin
 - clipsing
 - intravenøs tranexamsyre (II)(15)
- Hysterektomi er god behandling ved myomer uten fremtidig fertilitetsønske. Denne kan utføres vaginalt, per laparoskopi eller laparotomi. Minimal invasiv metode anbefales og gir lavere risiko for komplikasjoner enn abdominal hysterektomi til tross for stort volum (III)(16, 17).
- Bruk av morcellering ved laparoskopisk myomektomi og hysterektomi er ikke endelig avklart. Risiko for malignitet er svært lav (0,05-0,3 %), særlig ved myomer kjent over tid (18). Ifølge FDA (U.S Food and Drug Administration) er morcellering kontraindisert hos peri- og postmenopausale kvinner, hos pasienter der preparatet kan ekstraheres en bloc og ved kjent malignitet (19). I Norge øker bruken av morcellering i pose, men den risikoreduserende effekten av dette er ikke avklart (IV).

Endometrieablasjon:

- Endometrieablasjon ved hjelp av for eksempel ballong (**Thermachoice®**) eller radiofrekvens (**Novasure®**) kan være en alternativ behandling for menoragi, også ved myomer som ikke deformerer kaviteten (II).
- Sondemål bør ikke overstige 10 cm. **Submukøse myomer og store polypper er relative kontraindikasjoner og ser ut til å redusere effekten av ballongbehandling ved menoragi (III)**
- Det er ikke indikasjon for profylaktisk antibiotika i forbindelse med operativ hysteroskopi (11). **Preoperativ endometriebiopsi bør tas for å utelukke patologi.**

Ultralydsbehandling (HIFU):

Benyttes for behandling av myomer, men foreligger ikke som tilbud i Norge i dag.

Komplikasjoner for fertilitet og senere svangerskap:

Fertilitet:

Lokalisasjonen fremfor størrelsen er avgjørende og er forbundet med infertilitet og spontanabort. Submukøse og intramurale som affekterer livmorhulen har vist å ha betydning (II) (1, 24-28). Subserøse påvirker ikke fertilitet (II) (24-26,28).

Ekstirpasjon av submukøse type 0 og type 1 hos infertile før fertilitetsbehandling kan ha en effekt (II). Kirurgisk intervensjon av intramurale myomer (type 3 og 4) før fertilitetsbehandling er ikke tilstrekkelig dokumentert, kan vurderes individuelt hvis affeksjon av endometriet (I). Kirurgisk intervensjon av subserøse myomer før fertilitetsbehandling er lite dokumentert (II) (1, 24-27).

Obstetriske komplikasjoner:

- Myomer øker risiko for svangerskapssmerter, keisersnitt, postpartumblødning, for tidlig fødsel, placenta praevia, -abruptio og accreta (III-IV). Effekten av behandling er ikke tilstrekkelig undersøkt(24, 29).
- Hysteroskopisk myomektomi ser ut til å øke risiko for unormal placentering (IV).
- **Vaginal fødsel etter myomektomi har risiko for uterusruptur på samme nivå som etter keisersnitt.** (IV).

Pasientinformasjon: <https://helsenorge.no/sykdom/underliv/livmorknuter>

Nasjonale kvalitetsregistre:

Alle endoskopiske gynekologiske inngrep skal registreres i Norsk Gynekologisk Endoskopiregister <https://www.siv.no/norsk-gynekologisk-endoskopiregister>

1. American Association of Gynecologic Laparoscopists : Advancing Minimally Invasive Gynecology W. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. J Minim Invasive Gynecol. 2012;19(2):152-71.
2. MG M. Abnormal Uterine Bleeding: Cambridge University Press; 2010.
3. Carr BR, Stewart EA, Archer DF, Al-Hendy A, Bradley L, Watts NB, et al. Elagolix Alone or With Add-Back Therapy in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2018;132(5):1252-64.
4. Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, Archer DF, Barnhart KT, Bradley LD, et al. Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids. N Engl J Med. 2020;382(4):328-40.
5. Muzii L, Boni T, Bellati F, Marana R, Ruggiero A, Zullo MA, et al. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. Fertil Steril. 2010;94(4):1496-9.
6. Loffer FD. Improving results of hysteroscopic submucosal myomectomy for menorrhagia by concomitant endometrial ablation. J Minim Invasive Gynecol. 2005;12(3):254-60.
7. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. Obstet Gynecol. 1993;82(5):736-40.
8. Hart R, Molnar BG, Magos A. Long term follow up of hysteroscopic myomectomy assessed by survival analysis. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106(7):700-5.

9. Deutsch A, Sasaki KJ, Cholkeri-Singh A. Resectoscopic Surgery for Polyps and Myomas: A Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(7):1104-10.
10. Berg A, Sandvik L, Langebrekke A, Istre O. A randomized trial comparing monopolar electrodes using glycine 1.5% with two different types of bipolar electrodes (TCRis, Versapoint) using saline, in hysteroscopic surgery. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1273-8.
11. Muzii L, Donato VD, Boni T, Gaglione R, Marana R, Mazzon I, et al. Antibiotics Prophylaxis for Operative Hysteroscopy: A Multicenter Randomized Controlled Clinical Study. *Reprod Sci.* 2017;24(4):534-8.
12. Toor SS, Jaberi A, Macdonald DB, McInnes MD, Schweitzer ME, Rasuli P. Complication rates and effectiveness of uterine artery embolization in the treatment of symptomatic leiomyomas: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(5):1153-63.
13. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(12):CD005073.
14. Karlsen K, Hrobjartsson A, Korsholm M, Mogensen O, Humaidan P, Ravn P. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(1):13-25.
15. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(8):CD005355.
16. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BW, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(8):CD003677.
17. Louie M, Strassle PD, Moulder JK, Dizon AM, Schiff LD, Carey ET. Uterine weight and complications after abdominal, laparoscopic, and vaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(5):480 e1- e8.
18. <https://www.fda.gov/media/109018/download>.
19. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404182209/https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm424443.htm>.
20. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA, et al. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2010;93(1):199-209.
21. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2006;85(1):22-9.
22. Keserci B, Duc NM. Magnetic Resonance Imaging Parameters in Predicting the Treatment Outcome of High-intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids With an Immediate Nonperfused Volume Ratio of at Least 90. *Acad Radiol.* 2018;25(10):1257-69.
23. LeBlang SD, Hocter K, Steinberg FL. Leiomyoma shrinkage after MRI-guided focused ultrasound treatment: report of 80 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(1):274-80.
24. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):357-66.
25. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-23.

26. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:66-73.
27. Whynott RM, Vaught KCC, Segars JH. The Effect of Uterine Fibroids on Infertility: A Systematic Review. *Semin Reprod Med.* 2017;35(6):523-32.
28. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(2):106-9.
29. Harlev A, Wainstock T, Walfisch A, Landau D, Sheiner E. Perinatal outcome and long-term pediatric morbidity of pregnancies with a fibroid uterus. *Early Hum Dev.* 2019;129:33-7.