

Miom i reprodukcija STATE OF THE ART

Šibenik, 2016.

Utjecaj na reprodukciju - vjerojatan

UTJECAJ NA PRIRODNO ZANOŠENJE – NEMA STUDIJA

Dovodi li uspješno uklanjanje do
boljeg reproduksijskog uspjeha
- ????????

Odlučujući činitelj: POLOŽAJ MIOMA /**Casini ML, et al. 2006/**

Submukozni: deformiraju materište /0, I, II/
Intramuralni: ne deformiraju materište,
<50% prodiru prema serozi
Subserozni:>50% prodiru preko seroze
/EAGE, Polena V, Mergui JI, 2007/

UČESTALOST

Zdrava, nebirana populacija:

**59% crnkinje
43% bjelkinje**

/Day BD et al., 2003/

UZV

77%

/Kramer S, Patoe A. 1990/

PHD

**U trudnoći : 1,6%-10,7% miom >1
cm**

/Ouyang DW, Norwitz ER, 2016/

**U 1-2% infertilite jedini uzrok je
miom** /Bajekal, Li 2000 CDesai i Patel 2011/

Konzervativno liječenje

- GNRH agonisti i antagonisti
- Mifepriston
- Androgeni-danazol
- E i P rec. modulatori
- Inhibitori aromataze

OPERACIJA ?

Priprema: SHG, Hys
MRI

**“Klasičan” UZV i HSG
nisu dostatni**

**U trudnoći
porast dimenzija >10% u 1/3
smanjenje >10% u 1/5**

**- nema dobrih studija koje koreliraju broj,
veličinu, lokaciju i ishod trudnoće, ali SVE
pokazuju izostanak značajnijeg nepovoljnog
učinka**

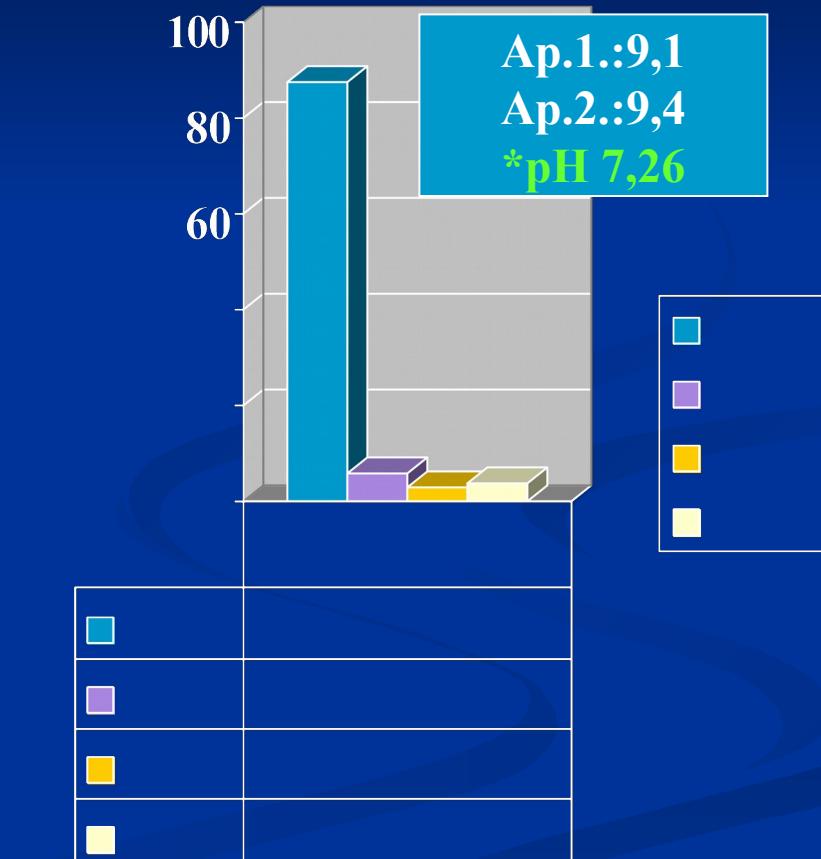
/Ouyang DW, Norwith ER, Uptodate 2016/

Trudnoće u miomatoznoj maternici

Klinika 2008-2012, N=135
dob 35,4 god.

- 17 ranija
miomektomija: 17,6%
- 35 prethodno rodile: 25, 9%
- 84 prva trudnoća 62, 2%
- 22 prethodno pobačaji: 16, 2%
- IVF: 9 (6,6%)

Vaginalni porod: 39 (28, 8%)
Komplikacije: 6 (4, 4%)
Ruptura uteri completa 1
Hysterectomy abd.: 5



N plodova >22 tj = 134 (1 trojci i 1 blizanci)
Perinatalno umrli 1/134 = 7,4%
23 tjedna, Apgar 1/0

Skrablin et al..

Successful pregnancy
after spontaneous rupture
of scarred uterus following
fundal myomectomy.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.
2005;121(2):251-2

- 15 prethodno rodile: 30,0%
- 27 prva trudnoća: 54,0%
- 9 prethodno pobačaji: 18,0%
- 3 IVF: 6%

Op. tehnika:
18 lap: 36,0 %
26 LPSC: 52,0%
2 Hys: 4%
1 uz sc: 2%
1 konverzija : 2%
2 ?: 4%

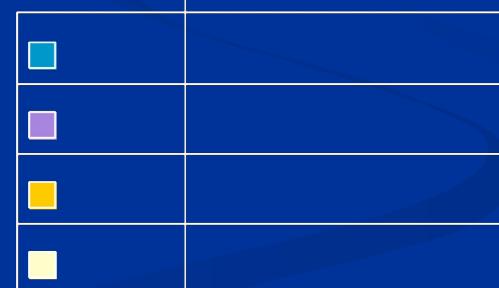
Trudnoće nakon miomektomije

Klinika 2008-2012, N=50

dob 35,9 god.



N = 52 plodova
(3 puta blizanci)
Perinatalno umrli:
3/52 = 57,6%
(26 gemin
31 ruptura
32 IUGR)



Vaginalni porod: 4 %
Komplikacije: 1 (2, 0%)
Ruptura uteri completa 1 (31 tj., mors fetus in grav)

Ap.1.:8,7
Ap.2:9,1
***pH: 7,16**

Način poroda nakon prethodne miomektomije

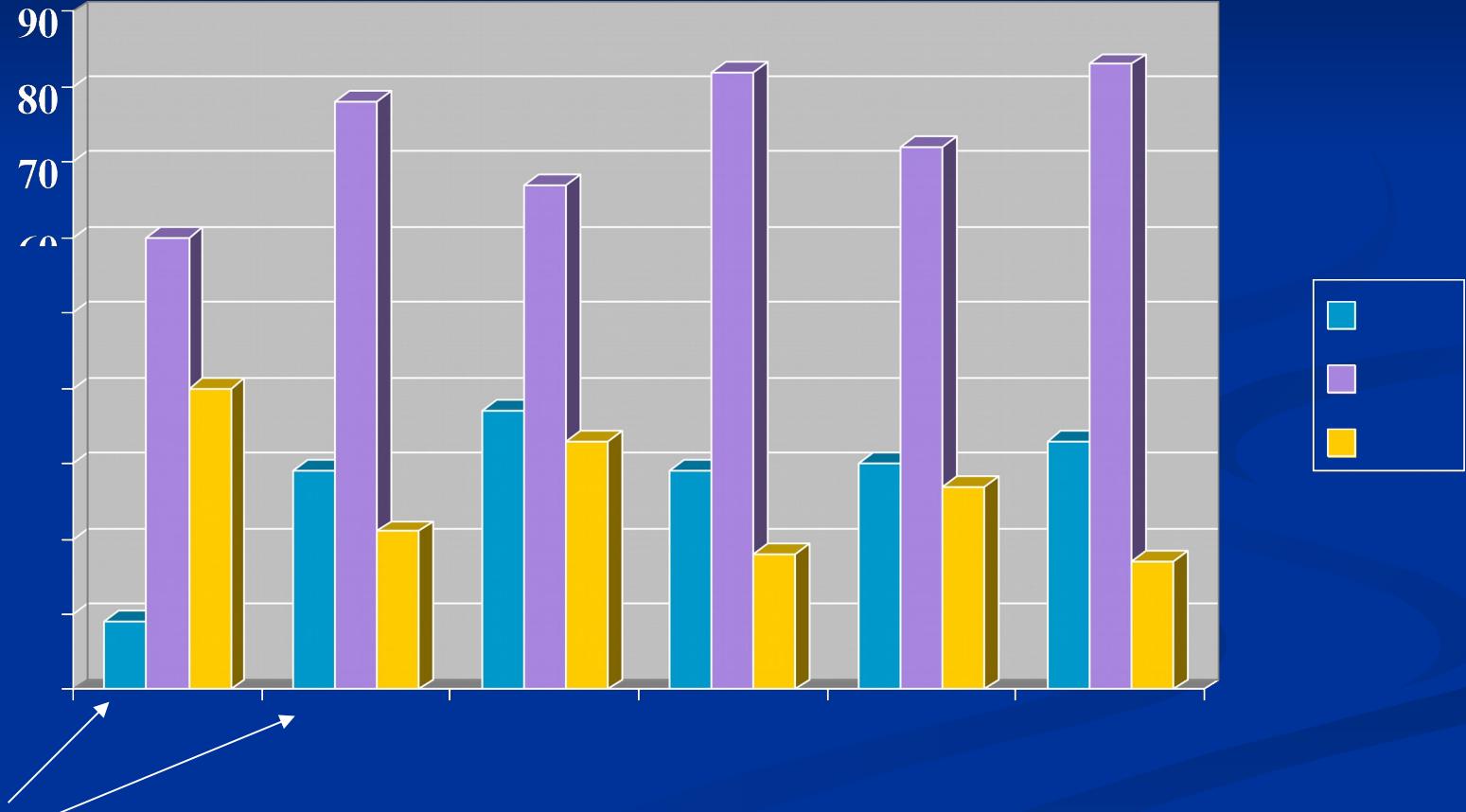
- Primarno s.c. ako se procijeni da je rizik prsnuća izuzetno visok- multipli miomi, značajno razoren miometrij kod op /Ouyang DW, Norwitz ER, up to date 2016/

Prsnuće maternice prije početka trudova u 0,002% nakon abdominalne i 1% nakon LPSC miomektomije /Tulandi TT, Barbieri RL, Falk SJ, up to date 2016/

- Prsnuće 1:40 vaginalnih poroda nakon abdominalne miomektomije /Georgakopoulos PA, Bersis G., 1981/
- Ni jedno prsnuće nakon 296 abdominalnih op. /Brown AB, Chabmerlain R, TE Linde RW, 1956, Gyamfi-Bannerman C et al., 2012/
- Rizik je veći nakon LPSC miomektomije /Matsunaga JS et al., 2004, Grande N. Et al., 2005/

Utjecaj mioma na implantaciju i ranu trudnoću - IVF/ICSI

ciklusi – meta analiza /Bajekal , Li
2000/



$P < 0,05$ prema zdravima

Utjecaj SM mioma na implantaciju i ranu trudnoću – infertilne žene – meta analiza

/Pritts EA, Parker WH, Olive DL, 2009/

■ SM – tip 0

	N	RR	p
CPR	4	0,36	0,05
IR	2	0,28	0,003
LBR	2	0,31	<0,001
SA	2	1,68	n.s.

■ SM –tip I i II

	N	RR	p
	24	0,89	n.s.
	14	0,79	<0,001
	16	0,78	<0,001
	16	1,89	<0,001

Utjecaj submukoznih mioma na zanošenje i ishod trudnoće /Rackow and Taylor, 2010/

- Biljezi receptivnosti endometrija: HOXA10, HOXA11, LIF, BTEB1
- Glavni biljeg receptivnosti mRNA HOXA 10 i HOXA 11  u žena s **submukoznim miomom u usporedbi s intramuralnim miomom ili bez mioma**
- Deficit **globalan-ispod mioma, ali i u drugim dijelovima endometrija**
- Infertilitet posljedica poremetnji molekularnog mehanizma, a ne mehaničkih uzoraka
- **Ne ovisi o veličini mioma!!!!**



Glycodelin i IL-10 – poticatelji implantacije
u žena sa submukoznim miomom /Ben-Nagi J et al., 2010/



/Trivedi P, Abreo M, 2009/

Infiltracija makrofaga i stvaranje PG i kemokina u miomu i endometriju

/Miura S et al., 2006/

SM,IM i zdravi miometrij i endometrij

- Monocyte chemotactic protein – (MCP-1),
infiltracija makrofizima i PGF2alfa u SM i IM
značajno viši no u SSM, u zdravom miometriju i
u zdravom endometriju
- Stupanj infiltracije makrofaga **neovisan o**
veličini mioma
- → Upalna reakcija remeti reproduksijski ishod

SUBMUKOZNI/INTRAKAVITARNA PROTRUZIJA

- Hys – komplikacije
 - adhezije – 7,5% /Touboul C et al., 2008/

POSLIJEOPERACIJSKI ISHOD:

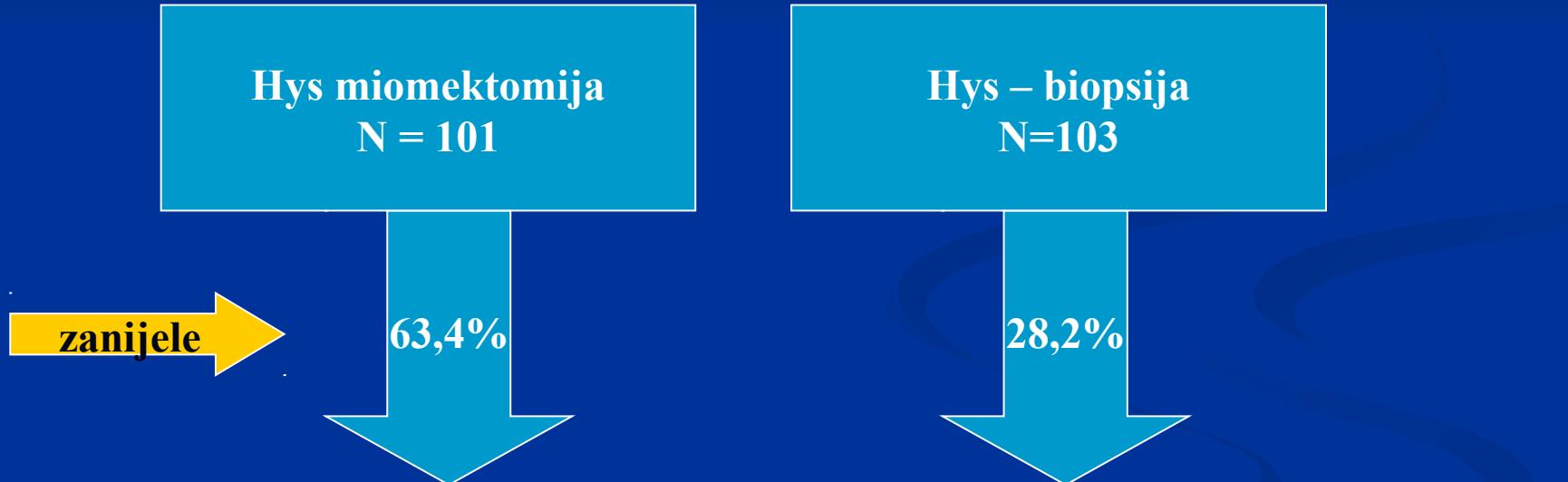
Učinak miomektomije

- PCT - Operirane: neoperirane (spontane trudnoće)
 - 15% absolutni porast fertilitosti, ali ne i smanjenje učestalosti spontanog pobačaja - nije pokazan ishod trudnoće */Casini ML et al., 2006/*
 - 10 studija – nedovoljno dokaza da bi se mogao procijeniti rizik komplikacija nakon miomektomije

/Viswanathan et al., 2007/

Učinak miomektomije randomizirana “matched control” studija

/Shokeir T, et al. 2010/



Uspjeh u op. žena s miomom tipa O i I, ali **NE** i u onih s op. miomom tipa II

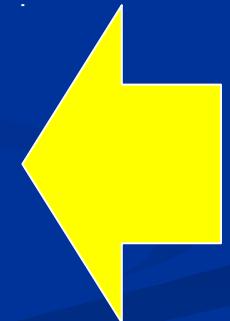
Utjecaj miomektomije na na fertilnost (SM) /Pritt EA, Parker WH, Olive DL, 2009/

■ A. SM in situ **/bez miomektomije**

	N	RR	p
CPR	2	2,03	0,028
LBR	1	2,65	n.s.
SA	1	0,77	n.s.

■ B. Infertilne bez SM

CPR	2	1,54	n.s.
IR	2	1,11	n.s.
LBR	2	1,13	n.s.
SA	2	1,24	n.s.



INTRAMURALNI

IR 18,2%: 22,1%

CPR 36,9%: 41,1%

SA 15,3%: 7,7% /

19 kontroliranih studija /Klatsky et al. 2008



Miomni koji nemaju dodir s endometrijem nemaju utjecaja na plodnost i iznošenje /Somigliana et al. 2011/

Miomni koji ne mijenjaju oblik endometrija ne umanjuju uspjeh IVF/ICSI postupaka

Broj mioma nema utjecaj na ishod /Moon J-W, et al. 2015/

UTJECAJ IM MIOMA NA REPRODU

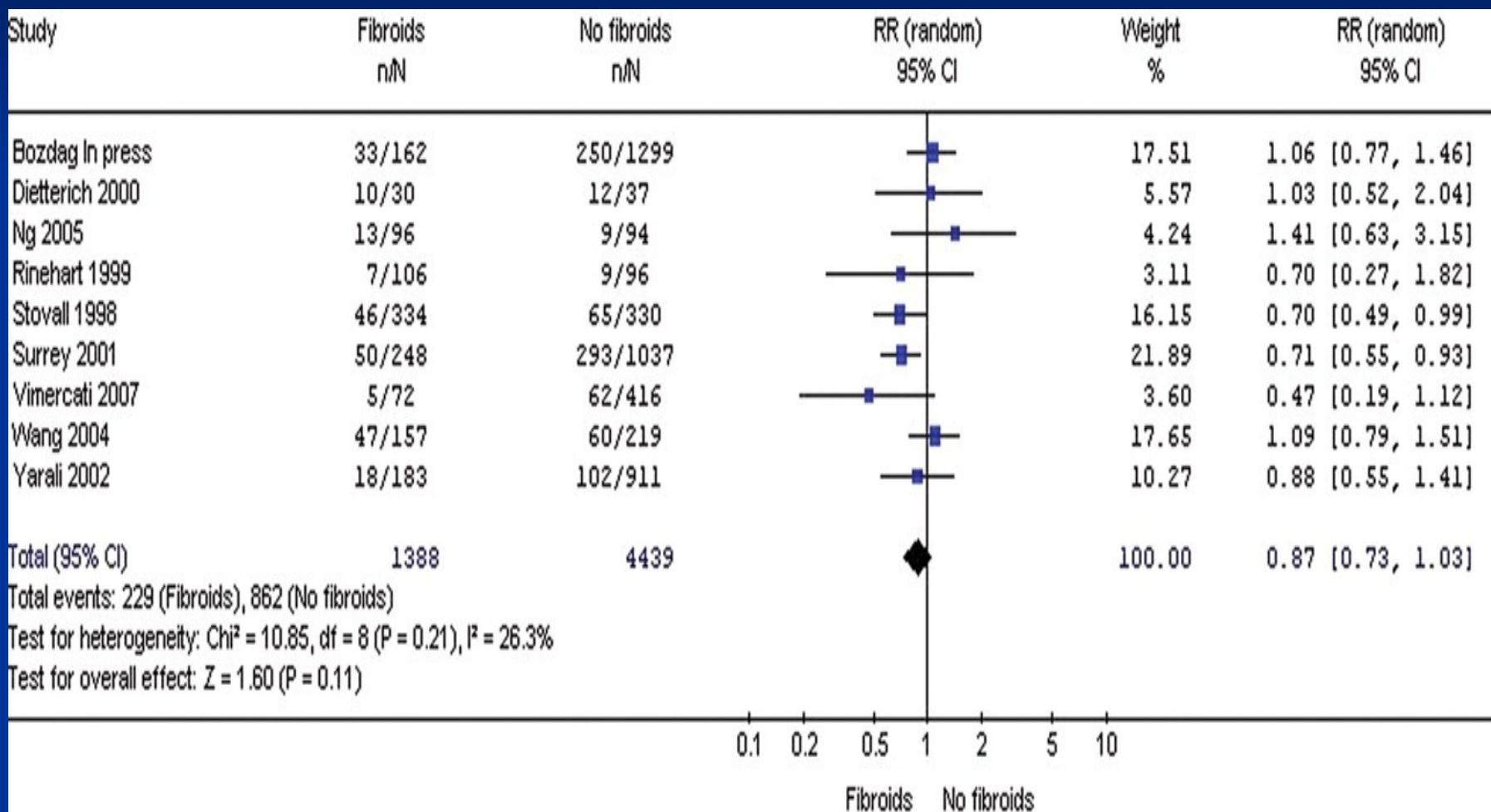
KCIJU
*/Pritt EA,
Parker WH,
Olive DL, 2009/*

	N	RR	p
■ Sve studije			
CPR	12	0,81	0,06
IR	7	0,68	<0,001
LBR	8	0,70	<0,001
SA	8	1,75	0,002
PD	1	6,00	n.s.
■ Prospektivne studije			
CPR	3	0,71	n.s.
IR	2	0,55	<0,001
LBR	2	0,46	0,019
SA	2	2,38	0,002
PD	0		
■ <u>Studije s HYS</u>			
CPR	2	0,84	n.s.
IR	1	0,71	0,013
LBR	2	0,73	n.s.
SA	2	1,21	n.s.



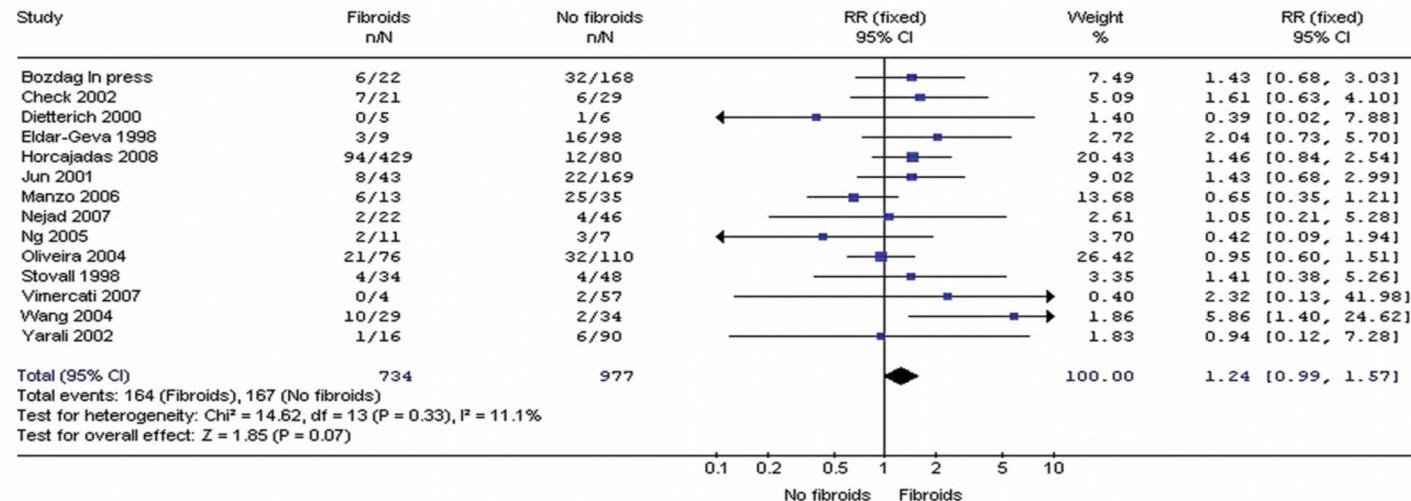
Forest plot of studies of non-cavity-distorting intramural fibroids versus no fibroids in women undergoing IVF treatment for outcome of Irs /Sunkara et al., 2010/

Neznakovito smanjenje IR /RR 0,87/
u žena s intramuralnim miomima
u usporedbi sa ženama bez mioma



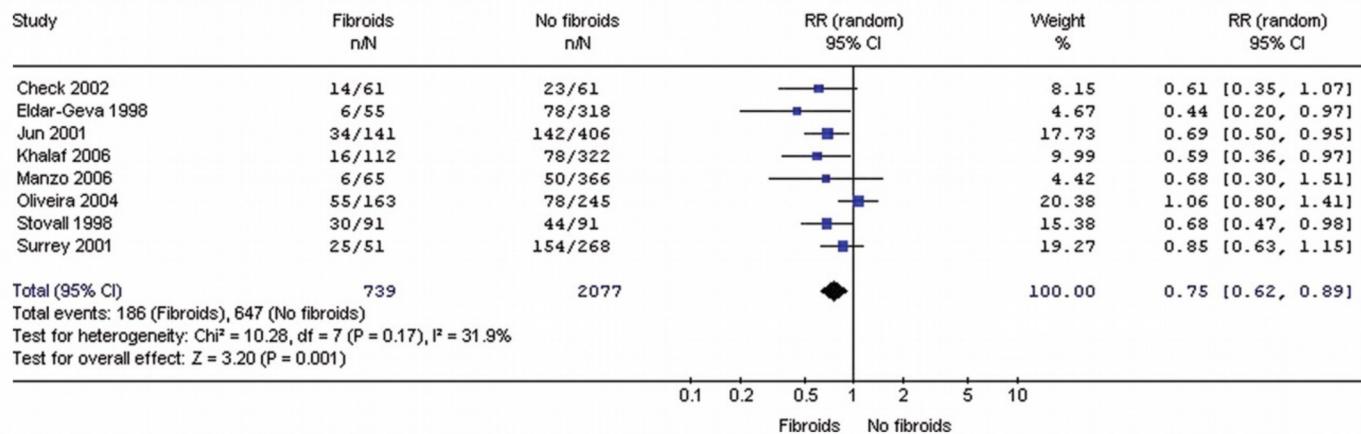
Neznakoviti porast SA /RR 1,24/ u žena s intramuralnim miomima u usporedbi sa ženama bez mioma

Forest plot of studies of non-cavity-distorting intramural fibroids versus no fibroids in women undergoing IVF treatment for outcome of miscarriage rates.



Sunkara S K et al. Hum. Reprod. 2010;25:418-429

Forest plot of studies of non-cavity-distorting intramural fibroids versus no fibroids in women <37 years undergoing IVF treatment for outcome of live birth rates.

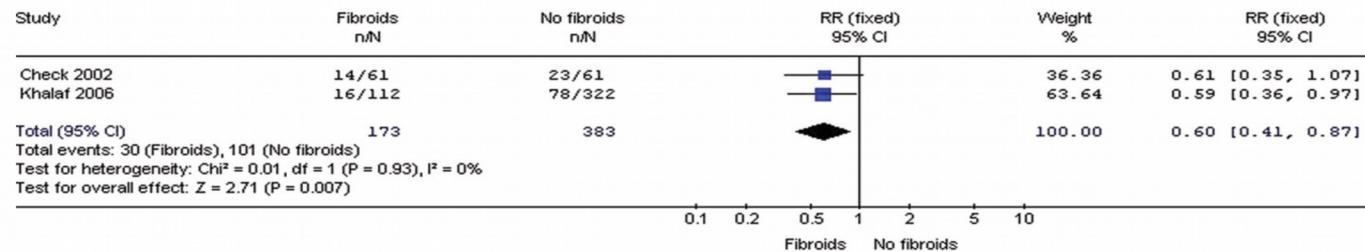


Sunkara S K et al. Hum. Reprod. 2010;25:418-429

8 retrospektivnih studija:
 smanjenje živorodjenih
 u žena s intramuralnim miomom
 u usporedbi sa ženama bez mioma /RR 0,79/
 P< 0, 00000

2 prospektivne studije:
smanjenje živorodjenih
u žena s intramuralnim miomima
u usporedbi sa ženama bez mioma /RR 0,60/
 $P < 0,00000$

Forest plot of prospective studies of non-cavity-distorting intramural fibroids versus no fibroids in women undergoing IVF treatment for outcome of live birth rates.



Sunkara S K et al. Hum. Reprod. 2010;25:418-429

INTRAMURALNI AR ciklusi - meta analiza

/Metwally M, Farquhar CM, Li TC, 2011/

- 3 studije: 173 s IM i 478 bez IM – **bez razlike u broju živorodjenih**
- 9 studija: 1300 s IM i 1875 bez IM – **značajne razlike u kliničkim trudnoćama (OR 0,60 IM), ali se i one gube kad se analiziraju samo najkvalitetniji radovi**
- 4 studije: 495 s IM i 514 bez IM- **bez razlike u učestalosti spontanog pobačaja**

IM miomi

- Analiza ekspresije 22 283 gena unutar mioma i u okolini – nije nadjena ni jedna promjena u genima kojima reguliraju implantaciju /Arslan et al., 2005/
- Disregulacija samo 3 od 25 gena implantacijskog prozora / Horcajades et al. 2008/
- Bez promjena RI i PI subendometrijskih krvnih žila /Moon J-W, et al., 2015/

OP

1 od 100 nakon LPSC
/Dubuisson et al., 2000/

MINILAP LPSC

- 2 randomizirane studije – isto trajanje i gubitak krvi, manja postop. bol i brži oporavak uz lpsc */Mais V et al, 1996, Seracchioli R et al. 2000/*
- **Ruptura tijekom trudnoće** – nema studija koje bi kvalitetno usporedile metode
- Multicentrična studija – minilap: brža, lakša ako je miom sprijeda, lateralno ili fundus
 - Ipsc: brža i lakša ako je miom straga i intraligamentarno
 - učestalost trudnoća i živorodjenih nakon 12 mjeseci jednaka */Palomba S, et al. 2007, Kasum M 2009, Malzoni et al., 2010/*

POSLIJEOPERACIJSKI ISHOD

Recidiv 27% unutar 3 godine

Retrospektivne studije:

- Ročne trudnoće : 40-50% nakon miomektomije
- Većina trudnoća unutar 12 mjeseci od op.
- Broj i veličina mioma ne utječe na mogućnost zanošenja nakon op.
- Učinak na smanjenje broja spontanih pobačaja ili porast broja prijevremenih poroda nije istražen
- **Ni jedna ruptura maternice tijekom 212 poroda (83% vaginalnih)**

/Verkauf BS, 1992, Hallez JP, 1995, Goldenberg M et al., 1995, Kumakiri et al. 2005, PCASRM and SRS, 2008, Desai P i Patel P 2011/

Utjecaj miomektomije na na fertilnost (IM) /Pritts EA, Parker WH, Olive DL, 2009/

■ IM in situ	N	RR	p
CPR	2	3,76	n.s.
LBR	1	1,67	n.s.
SA	1	0,76	n.s.

“..as yet
no data

to support myomectomy

in the treatment of IM myomas to improve fertility outcome”

Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence /Kroon B et al., 2011/

- Subserozni – nemaju utjecaj na fertilnost
- Intramuralni bi mogli utjecati nepovoljno - nema dokaza da enukleacija poboljšava fertilnost
- Submukozni – imaju nepovoljan učinak – enukleacija vjerojatno poboljšava fertilnost
- Učinak više mioma, njihove veličine – nepoznat – enukleacija bezuspješna
- Provjeriti odnos mioma i endometrija – MRI, SHG, Hys (osjetljivost i specifičnost UZV i HSG nedostatna)

Liječenje mioma odgadja trudnoću i ne preporuča se kao način liječenja infertiliteta povezanih s miomima.

Barbieri, Falk, Uptodate 2011

■ Asymptomatic leiomyomas

- Suggestion not to postpone pregnancy, since leiomyomas, combined with advanced maternal age, may impair fertility and adversely impact pregnancy (**Grade 2C**)
- Suggestion not to perform prophylactic myomectomy to prevent pregnancy complications (**Grade 2C**)

■ Infertile or a history of recurrent pregnancy loss:

- Intracavitary component - myomectomy (**Grade 2C**).
- Subserosal - against myomectomy (**Grade 2C**).
- Intramural fibroids that do not distort the uterine cavity, other sources of infertility should be addressed. The decision to perform a myomectomy should be made based on patient preference and clinical factors (eg, obstructing of a fallopian tube or the cervical canal or failure of other infertility treatments).

■ IVF

Fibroid that deforms the uterine cavity should be removed (**Grade 2C**).