

Titel

Behandling af fibromyoma uteri

Forfattere:

Janne Kainsbak Andersen, Lars Franch Andersen, Margit Dueholm, Ina Houmann, Helene Iversen, Maja Lundegaard Iversen, Britt Ljungström, Vibeke Kramer Lysdal, Torben Munk, Charlotte Møller, Therese Faurschou Nielsen, Anna Lund Rasmussen, Peter Secher og Tine Warner

Korrespondance:

Charlotte Møller: charmoel@rm.dk

Status

Første udkast: august 2013

Diskuteret på Hindsgavl dato: sept. 2013

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato: maj 2014

Guideline skal revideres seneste dato: 2017

Indholdsfortegnelse:

| | |
|--------------------------------------|---------|
| Indledning: | side 1 |
| Medicinsk behandling af fibromer | side 3 |
| Embolisering af uterine arterier | side 8 |
| Ablation | side 19 |
| Myomektomi | side 31 |
| Transcervikal fibromresektion (TCRF) | side 36 |
| Appendices | side |

Indledning:

Baggrund:

Fibromer er benigne tumorer, som findes hos op til 70-80 % af fertile kvinder (High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(1):100.). Ikke alle fibromer er symptomgivende og derfor behandlingskrævende.

I denne guideline gennemgås de uterinbevarende behandlinger, som i dag tilbydes kvinder med symptomgivende fibromer.

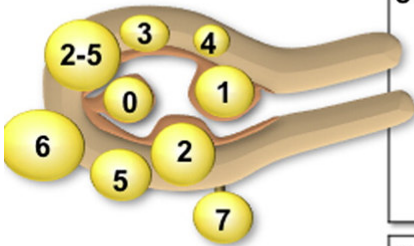
Den anvendte klassifikation af myomer er:

Submukøse fibromer: Nær uterinkaviteten. Type 0 er beliggende i kaviteten, type 1 har mere end 50% af sit volumen i kaviteten, og type 2 har 50 % eller mere af sit volumen i uterinvæggen.

Intramurale fibromer: i uterinvæggen (kan være transmurale, dvs. strækkende sig fra mukosa til serosa)

Subserøse fibromer: Opstået serosanært, kan være bredbaserede eller stilkede (evt. intraligamentære).

Leiomyoma Subclassification System



| | | |
|---|--|--|
| SM- Submucosal | 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 | Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively. |

Munro. FIGO classification system for causes of AUB. Fertil Steril 2011

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline beskriver foreliggende evidens vedrørende behandling af fibromer, men ikke hysterectomi eller observation af fibromer uden behandling.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning er beskrevet under de enkelte afsnit.

Problemstilling

Medicinsk behandling af fibromer

Forfattere:

Lars Franch Andersen & Anna Lund Rasmussen

Litteratur søgning afsluttet dato: 21.03.2013

Elektronisk søgning i PubMed, Tripdatabase.com og UpToDate.com

GnRH-agonister

Buserelin, goserelin, triptorelin, leuprorelin m.fl. er syntetiske peptider, der ligner neurohormonet GnRH, som udløser sekretion af FSH og LH fra hypofysen. GnRH-agonisterne aktiverer GnRH-receptorerne på hypofysen, der i løbet af den første uges behandling depleteres for FSH/LH ("flare up"), hvorefter receptorerne nedreguleres, sekretionen af FSH/LH minimeres, og der indtræder reversibel hypogonadotrop hypogonadisme. Denne hypoøstrogene tilstand medfører typisk betydelig skrumpning af uterusfibromer (typisk 30-40% afhængigt af fibromets størrelse), men også oftest klimakterielle bortfaldssymptomer og accelereret knogleafkalkning, hvorfor behandlingen med GnRH-agonist alene normalt ikke bør benyttes længere end 3-6 måneder; behandlingen kan eventuelt suppleres med add back med HT-præparat. Tre-fire måneders (for-)behandling med GnRH-agonist er i en række kontrollerede undersøgelser vist at reducere blood flow til uterus, ændre genekspressionen i fibromer, inducere signifikant reduktion af uterus- og fibromstørrelse, mindske præoperativ menoragi, reducere peroperativt blodtab, og dermed hæve præ- og postoperativ hæmoglobiniveau, lette den operative procedure, således at minimal invasiv operation (f.eks. hysteroskopisk resektion, vaginal eller laparoskopisk hysterektomi) bliver mulig, samt at mindske indlæggelsestid (8,9,12).

Andre har i placebokontrolleret undersøgelse ikke har kunne påvise signifikante fordele ved forbehandling med GnRH-agonist før transcervikal resektion af submukøst uterusfibrom (TCRF) (13).

Gevinsterne ved forbehandling med GnRH-agonist skal vejes op mod de ofte relativt betydelige omkostninger og bivirkninger, der er forbundet med behandling med GnRH-agonist i månedsvis (9).

Efter seponering af behandling med GnRH-agonist genvinder uterusfibromer normalt hurtigt deres oprindelige størrelse – og kan vokse videre. (1)

GnRH-antagonister

GnRH-antagonister (cetorelix (Cetrotide®), ganirelix (Orgalutran®)) virker gennem kompetitiv, direkte hæmning af hypofysens GnRH-receptorer og undgår således flare up-fænomenet. Som GnRH-agonisterne kan –antagonisterne inducere betydelig skrumpning af uterusfibromer (op til 50%). Behandlingen har hidtil skullet gives som daglig injektion og er relativt kostbar. Nye oralt administrerede antagonister (f.eks. elagolix) synes at kunne inducere hypoøstrogenisme i samme omfang som de parenteralt administrerede –agonister og –antagonister (1). Der foreligger endnu ikke kontrollerede undersøgelser af virkningen på uterusfibromer.

Cabergolin

Cabergolin (Dostinex®) er en dopamin-agonist, der ud over at hæmme sekretion af prolaktin også hæmmer sekretion af GnRH og således kan inducere hypogonadotrop hypogonadisme. Den dermed forbundne hypoøstrogenisme kan teoretisk hæmme uterusfibromvækst. I et par mindre, kliniske studier angives betydelig skrumpning af uterusfibromer (op til 50% efter 6 uger) under cabergolinbehandling (1). Forholdende omkring cabergolinbehandling og uterusfibromer må dog fortsat anses for at være uafklarede.

Selektive østrogenreceptormodulatorer (SERMs)

SERMs (f.eks. clomifen, tamoxifen, raloxifen) er non-steroider, der vævsspecifikt bindes til østrogenreceptorer som agonister eller antagonist og modulerer receptorerne. Raloxifen (Evista®) har østrogeneffekt på knoglevæv og anti-østrogeneffekt på mamma og uterus og hæmmer kollagensyntesen i leiomyocytter og formentlig vækst af uterusfibromer. Raloxifen reducerer risikoen for udvikling af endometriehyperplasi og – cancer (14) og er i kliniske studier fundet at fremskynde skrumpning af uterusfibromer hos postmenopausale kvinder (1). En metaanalyse af tre randomiserede studier fandt imidlertid ikke overbevisende fibromskrumpende effekt af behandling med raloxifen hos præmenopausale kvinder (15). På grund af klimakterielle bortfaldssymptomer og kardiovaskulære bivirkninger er raloxifen normalt ikke relevant alene som forebyggelse af gener fra uterusfibromer (14). Der er kasuistiske meddelelser om, at tamoxifen muligvis kan inducere vækst af uterusfibromer.

Selektive progesteronreceptormodulatorer (SPRMs)

Uterusfibromer stimuleres ikke blot af østrogen, men også af progesteron. Østrogen øger formentlig ekspressionen af progesteronreceptoren i fibromvæv, der så stimuleres af progesteron. Modulering eller blokering af progesteronreceptorer kan hæmme væksten af uterusfibromer.

Ulipristalacetat

Ulipristalacetat (Esmya®) ligner strukturelt mifepriston og er in vitro vist at hæmme proliferation af og inducere apoptose i uterusfibromer. Ulipristal er i kontrollerede studier fundet effektivt at reducere fibrombetaget menoragi samt at reducere fibromvolumen med 17-24% efter 3 mdr. behandling (18,19). Skrumpningen af fibromerne varer ved i alt fald 6 mdr. efter afsluttet behandling. Ulipristal er godkendt af FDA og Lægemiddelstyrelsen til korttidsbehandling (<3 mdr.) af fibromer før operation. Som de fleste andre SPRMs forårsager ulipristalbehandling endometriefortykkelse og -hyperplasi med karakteristiske histologiske forandringer i endometriet. Betydningen heraf på længere sigt er uafklaret (18,19).

Asoprisnil

Inducerer morfologiske ændringer i uterusfibromer og hæmmer væksten af endometrie og fibromer. Behandling i tre måneder medfører signifikant reduktion i fibromstørrelse (16), og det medfører fortykkelse af og karakteristiske morfologiske ændringer i endometriet.

Progesteronantagonister - mifepriston

Anti-progesteronet mifepriston (Mifegyne), der kompetitivt bindes til og blokerer progesteron-receptorer, er i flere studier fundet at kunne reducere – fibrombetaget? - menoragi og inducere amenoré. I en metaanalyse af tre kontrollerede studier (5) fandtes imidlertid ikke dokumentation for signifikant reduktion af uterus- eller fibromvolumen under behandling med mifepriston. En betydelig del af de mifepristonbehandlede kvinder udviklede endometriehyperplasi. På baggrund af foreliggende data kan mifepriston således ikke anbefales som behandling af uterusfibromer.

Danazol

Danazol er et testosteronderiveret gestagen, der hæmmer dannelsen af østrogen i ovariet. Teoretisk bør danazol således kunne hæmme vækst af østrogenfølsomme uterusfibromer; kasuistiske meddelelser tyder da også herpå, og danazol har i en årrække været benyttet som medicinsk behandling af uterusfibromer (4). Der foreligger ingen randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser af danazols virkning på uterusfibromer. Behandling med danazol medfører ofte betydelige androgene bivirkninger samt risiko for leverpåvirkning, og behandling af uterusfibromer med danazol forekommer i øjeblikket ikke relevant. (III)

Aromatasehæmmere

Anastrozol (Aramidex®) exemestan (Aromasin®), letrozol (Femar®) hæmmer den enzymatiske omdannelse

af androgen til østrogen såvel i ovariet som perifert. Letrozol er i korttidsstudier vist at kunne mindske uterusfibromer signifikant (ca. 50% efter 3 mdr.) med hurtigere indsættende virkning end GnRH-agonist, måske på grund af fraværet af flare up-effekt.(1). Ligesom ved behandling med GnRH-agonister medfører den hypoøstrogene tilstand risiko for klimakterielle bortfaldssymptomer og knogleafkalkning ved længere tids behandling. Aromatasehæmmeres virkning og potentiale i behandling af uterusfibromer er endnu kun begrænset belyst.

Epigallocatechin (EGCG)

Grøn the indeholder en række biologisk aktive stoffer, bl.a. epigallocatechin-3-gallat (EGCG)), der hævdes at virke antiinflammatorisk, som antioxidant samt at hæmme vækst i såvel maligne som benigne tumorer, herunder humane leiomyomcellekulturer (1). Oralt administreret EGCG er i dyreforsøg fundet at hæmme vækst af leiomyomer (1). Der er iværksat kliniske fase-II undersøgelser af EGCGs potentielle virkning på symptomgivende uterusfibromer. (IV)

D-vitamin

Vitamin D virker antifibrotisk, hæmmer vækst og inducerer apoptose in vitro i humane leiomyomcellekulturer (1). Der er påvist korrelation mellem lavt se-Vitamin D og forekomst af symptomgivende uterusfibromer (1), negativ korrelation mellem lavt se-25-(OH)Vitamin D og uterusfibromvolumen og –antal (3), og der er postuleret en stærk dosis-response korrelation mellem lavt se-Vitamin D og symptomgivende uterusfibromer.

Prævalensen af uterusfibromer er 3-4 gange højere hos afro-amerikanske kvinder, der har 10 gange højere incidens af vitamin D hypovitaminose end hvide kvinder (2).

I rotteforsøg er behandling med vitamin D 0,5µg/kg fundet at reducere fibromvækst (2)

Vitamin D-mangel er således muligvis en risikofaktor for udvikling af uterusfibromer, og tilskud med Vitamin D kan muligvis forebygge – og måske endda behandle? – udvikling af uterusfibromer (III).

Akupunktur

Forskellige former for akupunktur hævdes at kunne inducere skrumpning af uterusfibromer. Et Cochrane review fra 2010 fandt ikke evidens herfor (20).

Resumé af evidens

| Resume af evidens | Evidensgrad (I-IV) |
|--|--------------------|
| Behandling med GnRH-agonist i 3 mdr. kan via induktion af hypogonadotrop hypogonadisme reducere størrelsen af uterusfibromer betydeligt. Fibromerne genvinder ret hurtigt deres størrelse efter ophør af behandlingen. | I |
| Behandling med GnRH-antagonist kan via induktion af hypogonadotrop hypogonadisme reducere størrelsen af uterusfibromer betydeligt. Fibromerne genvinder ret hurtigt deres størrelse efter ophør af behandlingen. | II |
| Cabergolin kan via induktion af hypogonadotrop hypogonadisme inducere hypo-østrogenisme; mindre kliniske undersøgelser tyder på, at der kan opnås en vis skrumpning af uterusfibromer under cabergolininduceret amenoré. | III |
| Visse SERMs virker på uterusfibromer; raloxifen synes at kunne accelerere skrumpning af uterusfibromer postmenopausalt, men næppe præmenopausalt. Tamoxifen kan muligvis inducere vækst af uterusfibromer. | III |
| Visse SPRMs virker på uterusfibromer; 3 mdrs. behandling med ulipristal acetat medfører signifikant skrumpning af uterusfibromer; virkningen synes at vare ved i op til 6 mdr., måske længere. Asoprisnil har lignende effekt. Behandling med SPRM fremkalder typisk endometrieforandringer. | I |
| Mifepriston kan som ovennævnte stoffer reducere fibrombetaget menoragi, men inducerer ikke sikkert skrumpning af uterusfibromer. Behandlingen fremkalder typisk endometrieforandringer. | I |

| | |
|--|-----|
| Danazol kan inducere hypoøstrogenisme og har på baggrund af kasuistiske observationer i begrænset omfang været benyttet til medicinsk skrumpning af uterusfibromer. Der foreligger ingen overbevisende evidens for behandlingens effektivitet, og den er typisk forbundet med en del bivirkninger. | III |
| Aromatasehæmmere inducerer hypoøstrogenisme og kan medføre skrumpning af uterusfibromer. | I |
| Epigallocatechin fra grøn te hæmmer leiomyomvækst in vitro samt i dyreforsøg. | IV |
| D-vitamin hæmmer leiomyomvækst in vitro samt i dyreforsøg, og der er epidemiologiske data, der tyder på, at vitamin D-hypovitaminose kan accelerere vækst af uterusfibromer. | IV |
| Der foreligger ikke evidens for, at akupunktur kan skrumpe uterusfibromer. | |

Tabel med kliniske rekommandationer

| Rekommandation | Styrken af rekommandation (A-D) |
|---|---------------------------------|
| Uterusfibromers størrelse kan reduceres ved at inducere hypoøstrogen tilstand via en række forskellige farmaka. Hypoøstrogenicitet vil næsten altid være forbundet med bivirkninger (bortfaldssymptomer, knogleafkalkning) og bør derfor normalt kun være forbigående (3-6 mdr.). Fibromerne genvinder typisk størrelsen, når behandlingen ophører. | A |
| Visse SPRMs (ulipristalacetat, asoprisnil) kan inducere skrumpning af uterusfibromer uden at inducere – svær – hypoøstrogenicitet, men fremkalder typisk endometrieforandringer, hvorfor de indtil videre maksimalt bør benyttes i 3 mdr. | A |
| Medicinsk behandling forekommer overvejende relevant mhp. en periode at reducere fibrombetinget menoragi, lette planlagt kirurgisk indgreb, samt hvor kirurgisk behandling er kontraindiceret. | √ |
| Uterusfibromer kan muligvis forebygges ved at undgå D-vitaminmangel. | √ |

Referencer:

- Sabry M, Al-Hendy A. Innovative Oral Treatments of Uterine Leiomyoma. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:943635
- Halder SK, Sharan C, Al-Henry A. 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. *Biol Reprod* 2012; 86(4): 116
- Sabry M, Halder SK, Allah AS et al. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int J Womens Health* 2013; 5:93-100.
- Ke LQ, Yang K, Li J et al. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD007692.
- Tristan M, Orozco LJ, Steed A et al. Mifepriston for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD007687.
- Muneyirci-Delale OO, Richard-Davis GG, Morris TT et al. Goserelin acetate 10,8 mg plus iron versus iron monotherapy prior to surgery in premenopausal women with iron-deficiency anemia due to uterine leiomyomas. *Clin Ther* 2007; 29:10.
- Grigoriadis C, Papaconstantinou E, Mellou A et al. Clinicopathological changes of uterine leiomyomas after GnRH agonist therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; 39:191-4.
- Borsari R, Bozzini N, Junqueira CR et al. Genic expression of the uterine leiomyoma in reproductive-aged women after treatment with goserelin. *Fertil Steril* 2010; 94:6.

9. Farquhar C, Brown PM, Furness S. Cost Effectiveness of pre-operative gonadotrophin releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy. National Institute for Health Research 2005.
10. Donnez JJ, Vivancos BBH, Kudela MM et al. A randomized, placebo-controlled, dose ranging trial comparing fulvestrant with goerelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. *Fertil Steril* 2003; 79:10
11. Lim SS, Sockalingam JK, Tan PC. Goserelin versus leuprolide before hysterectomy for uterine fibroids. *Int j Gynaecol Obstet* 2008; 101:6.
12. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Per-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst rev* 2001; (2):CD000547.
13. Mavrelou D, Ben-Nagi J, Davies A et al. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Hum Reprod* 2010; 25:2264.
14. Ravn P. SERM præparatet raloxifens betydning for endometriet. DSOG Hindsgavl-guidline (www.dsog.dk)
15. Wu T, Chen XY, Xie L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group*, 2012; CD005287.
16. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111:1129.
17. Islam MS, Protic O, Giannublio SR et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:921.
18. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366:409
19. Croxtall JD. Ulipristal acetate: in uterine fibroids. *Drugs* 2012;72:1075.
20. Zhang Y, Peng W, Clarke J, et al. Acupuncture for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;CD007221.

Problemstilling

Embolisering af uterine arterier

Forfattere: Margit Dueholm, Ina Houmann & Tine Warner

Litteratur søgning afsluttet dato: 02.04.2013

Litteratursøgningsmetode: Embolisation, uterus, + randomized controlled trial, or clinical trial, or guideline

Denne delguideline bygger hovedsagelig på udenlandske guidelines²⁻⁷, som har summeret litteraturen. Desuden 7 randomiserede kontrollerede studier⁸⁻²⁰, 2 større registerstudier²¹⁻²⁸ og et Cochrane review²⁹.

Emboliserings indikation:

Indikation for embolisering af uterine arterier (UAE) er fibromrelaterede gener i en sådan grad, at operativ behandling er indiceret. Til objektivisering af generne og opfølgning på effekt kan det amerikanske fibroid questionnaire anvendes³⁰.

Fibromernes antal, størrelse og lokalisation bør være beskrevet iht. FIGO-standard³¹.

Patienterne skal acceptere mulighed for hysterektomi, hvis indgrebet kompliceres med infektion.

Fibromrelaterede gener kan være:

Tryksymptomer: hyppig vandladning, afføringsbesvær, tyngdefornemmelse i det lille bækken

Kraftig blødning: Menorrhagia/metrorrhagia ved fibromer, der påvirker uterinkaviteten.

Smerter: Iskæmiserter, smerter ved fysisk aktivitet

Der er enkelte absolutte kontraindikationer³:

pågående underlivsinfektion, graviditet, genital cancer eller præcancrose.

Allergi for røntgenkontrast og svær nyresygdom, hvor røntgenkontrast er skadelig er en vigtig kontraindikation. Sædvanligvis bør ovennævnte kontraindikationer udelukkes ved rutinemæssige standardiserede undersøgelsesprogrammer før embolisering³. Atypiske myomer, hvor sarkom kan mistænkes³ og postmenopausale bør kun undtagelsesvist emboliseres - og da kun hvis de får hormonterapi, som ikke skal seponeres.

Fibromstørrelse, lokalisation, type og differentialdiagnoser:

Patienter med store og små, samt multiple myomer responderer på embolisering, og der er publiceret god effekt ved behandling af store myomer³².

Der er en 40-60% volumenreduktion af myomer. Hvis disse er over 10 cm i diameter, og når den samlede fibrommasse når over umbilicus, har patienten efter embolisering stadig en betydelig fibrommængde, hvorfor alternative behandlingsmetoder til disse patienter bør overvejes.

Embolisering af større stilkede myomer er kontroversielt. Ved totalnekrose af større stilkede subserøse myomer er der rapporteret postoperative problemer, hvorfor disse ofte ikke anbefales

emboliseret³. Stilkede subserøse myomer er dog rapporteret emboliseret med god effekt³³. Submukøse fibromer responderer godt på embolisering, men patienten bør forberedes på mulige gener i form af flour vaginalis og mulig hysteroskopisk behandling i efterforløbet^{24;34-39}.

Væsentlige differentialdiagnoser er adenomyose, uterine leiomyosarkomer, STUMP (smooth muscle tumor with unknown malignant potential) og andre atypiske leiomyomer. Ligesom endometrie og andre uterine cancerformer bør udelukkes.

MRI (magnetic resonance imaging) kan i forhold til ultralyd give yderligere information som påvirker beslutning om behandling(III)⁴⁰⁻⁴². Det drejer sig om adenomyose⁴³, nøjagtig lokalisation og antal af myomer⁴⁴, signal struktur og vasculariseringen. En del myomer er spontant infarceret med sparsom vascularisering. Disse myomer responderer ikke på UAE(III).

Samtidig tilstedeværelse af adenomyose og myomer responderer oftest på behandlingen, mens 2 til 4 års efter UAE af isoleret adenomyose⁴⁵ viser behov for kirugi hos 57%(III).

Som almen præoperativ undersøgelsesprogram anbefales ofte:

Ultralyd og oftest MRI. smear, endometriebiopsi, koagulationsstatus, og se-creatinin.

Resumé af kliniske rekommandationer

| | |
|---|---|
| Indikationer og kontraindikation for embolisering bør fastlægges ved et standardiseret udredningsprogram før embolisering | √ |
| Før behandling bør tilstedeværelse af benigne leiomyomer verificeres ved adekvat billedteknik som pelvin ultralyd eller MRI | √ |
| Fibromstørrelse, lokalisation og antal bør være beskrevet før embolisering | √ |
| Sandsynlighed for at leiomyomer er væsentligste årsag til symptomerne bør sandsynliggøres | √ |
| Contrast enhanced-MRI bør om muligt foretrækkes. Undersøgelsen kan i forhold til ultralyd give yderligere information om adenomyose, antal, lokalisation af myomer, atypisk signal struktur og vascularisering, som påvirker beslutning om behandling | √ |
| Såfremt der findes større uterine ovarielle anastomoser, har det ofte konsekvenser for ovariefunktion og UAE bør kun foretages såfremt patienten accepterer dette. | √ |
| Indikation for embolisering: | |
| Kvinder med fibrom relaterede gener, som udgør indikation for behandling | √ |
| Flere fibromer eller fibromer større end 4 cm, hvor hysteroskopisk behandling ikke er mulig eller må foregå i flere seancer. | √ |
| Kontraindikation for embolisering er | |
| Allergi for røntgen kontraststof | √ |
| Endometrie eller cervix patologi foreneligt med præcancrose eller cancer | √ |
| Atypiske myomer, hvor sarkom kan mistænkes | √ |
| Graviditet eller aktiv underlivsinfektion | √ |
| Postmenopausale, som ikke får hormonbehandling | √ |
| Nyresygdom, med forhøjet se-Creatinin | √ |
| Relative kontraindikationer: | |
| Ønske om bevaret fertilitet, hvor myomektomi er simpel eller ikke er gjort tidligere | √ |
| Fibromer, som kan fjernes ved hysteroskopisk resektion i en seance. | √ |
| Fibromer med diameter > 10 cm. Uterus og den samlede fibrommasse til umbilicus | √ |
| Kroniske underlivssmerter med myogen eller anden årsag | √ |
| Tidligere operation på bækkenets kar | √ |
| Koagulopati | |

Effekt og sikkerhed efter embolisering

Viden herom beror væsentligt på følgende studier:

| Studie | | År | Antal | | Effekt mål |
|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------|--------------------------------------|--|
| Pinto ⁸ | Randomiseret kontrolleret studie | 2003 | 57 | Hysterektomi | Hospitalsophold |
| Mara ⁹ | Randomiseret kontrolleret studie | 2008 | 121 | Myomektomi (laparoskopisk) | Symptomer |
| EMMY ^{10;11;13;14} | Randomiseret kontrolleret studie | 2007 | 177 | Hysterektomi | Fri for hysterektomi |
| REST ¹⁵⁻¹⁷ | Randomiseret kontrolleret studie | 2007 | 157 | Hysterektomi / myomektomi | Quality of life |
| HOPEFULL ^{12;21;22} | Retrospektivt kohortestudium | 2007 | 1108 | Hysterektomi | Multiple |
| Fibroid register ²³⁻²⁷ | Frivilligt kohorte studium | 2005 | 3160 | N/a | N/a |
| FUME ²⁰ | Randomiseret kontrolleret studie | 2012 | 163 | Myomektomi (abdominal) | Quality of life |
| Ruuskanen ¹⁹ | Randomiseret kontrolleret studie | 2010 (2år) | 57 | Hysterektomi | Komplikation, recovery, reinterventioner |
| Jun ¹⁸ | Randomiseret kontrolleret studie | 2012 (6mdr) | 127 | Kirurgi (abdominal myomektomi 54) | Komplikation, recovery |

Der er desuden et nyt kinesisk randomiseret studie¹⁸, hvor der er randomiseret mellem UAE og kirurgi (mest abdominal myomektomi) og data på seks måneders opfølgning. I dette manuskript er der en metaanalyse af recovery time, hospitalsophold, og "major" komplikationer med signifikant fordel for UAE. Der er desuden data fra registre i Canada 46 og England 47;48. I Danmark er der publiceret data fra Odense 49 på langtidsopfølgning 50 og fra Århus vedrørende fibromkarakteristika og outcome (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Dueholm et al).

Effekt:

| Effekt | Hysterektomi (H) | Myomektomi (M) | Embolisering (UAE) | Signifikans fordel |
|---------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Hospitalsophold | +++ | +++ | + | *UAE vs H og M |
| Recovery | +++ | +++ | + | *UAE vs H og M |
| "Minor" komplikationer | + | | ++ | |
| "Major" komplikationer | ++ | ++ | + | *UAE vs H og M |
| Symptomkontrol | + | +(+) | ++ | *H vs UAE |
| Quality of life | + | + | + | |
| Re-interventions | + | ++ | # | *H vs UAE, #M vs UAE p=0.06 |
| Cost effectiveness (short term) | ++ | | + | *UAE vs H |

8-11;13-18;20-27

I internationalt regi er der kortere hospitalsophold og hurtigere recovery sammenlignet med hysterektomi eller myomektomi (Ia). Der er flere mindre, men færre større komplikationer ved UAE sammenlignet med hysterektomi (Ia). Reinterventionsrater er større efter UAE end hysterektomi(Ia), mens der ikke er sikker forskel sammenlignet med myomektomi(Ia). Der er ingen forskel i Quality of life efter 1 og 5 år (Ia) ^{16;17}.

| Major outcome | Effekt parameter | Statement |
|---------------------------------------|---------------------------------|-----------|
| Teknisk succes | 96-100% | Ia |
| Reinterventionsrater | 1år: 10%, 3år: 15%, 5år: 20-25% | Ia |
| Forbedret symptom score | 6-24 mdr: 83-84% af behandlede | Ia |
| Δ symptom score (scala 0-100) | 3 år: 17 til 59% | Ia |
| Δ quality of life score (scala 0-100) | 3 år: 44 til 80% | Ia |
| Δ Reduktion fibrom volumen | 40-60% (1 år) | Ia |

8-11;13-17;20-27

Uterine fibromer er en sygdom i uterus' muskulatur af varierende sværhedsgrad. Der kan være enkelte myomer, men ofte er der talrige myomer af varierende størrelse. Metoden har den fordel i forhold til MR-guided fokuseret ultralyd (MR-Gfus) og radiofrekvent ablation (RFA), at alle myomer behandles på en gang, selv de små myomer. Kvinder med multiple myomer har en højere sandsynlighed for hurtig gendannelse af myomer end kvinder med enkelte myomer ⁵¹. Dette har betydning ved valg af metode. UAE kan i disse tilfælde foretages et par måneder forud for myomektomi hos kvinder hvor det er vigtigt at bevare fertiliteten.

Mht. fertilitet efter embolisering henvises til guideline om uterine årsager til infertilitet.

Resumé af kliniske rekommandationer

| | |
|--|---|
| UAE er en effektiv behandling med kortere recovery og færre major komplikationer end efter hysterektomi/myomektomi og kan anvendes ved behandling af uterine myomer | A |
| Sammenlignet med hysterektomi er der færre blødningskomplikationer efter UAE, hvorfor denne metode kraftigt bør overvejes hos patienter, som af religiøse grunde ikke ønsker blodtransfusion | √ |
| UAE kan kombineres med myomektomi ved behandling af uterine myomer | √ |
| Ved multiple mindre myomer har UAE den fordel frem for RFA (radiofrekvent ablation) og MR-Gfus (MR-guided fokuseret ultralyd) og myomektomi, at alle myomer behandles, hvorfor denne metode bør foretrækkes ved multiple myomer fremfor RFA og MR-Gfus | √ |
| Ved valg af embolisering frem for hysterektomi bør patienten informeres om reinterventionsrater. | √ |

Sikkerhed:

Infektioner 2%, sepsis og akut operation 3%(III)^{21;47}.

Vaginal expulsion af myomer(III) 2.5-5%^{21;47}

Minor komplikationer med behov for lægekontakt er relativ hyppige.

Postemboliseringssyndrom (smerter, opkast, kvalme, feber, myalgier, træthed, og influenza-lignende symptomer) optræder hos 18%, med behov for genbesøg herfor optræder hos 0-9%(III)^{21;47}.

Behandlingskrævende blødning og hæmatom ved indstikstedet forekommer i under 1% af tilfældene(III)²¹.

Permanent amenorea er sjældent (0-3% under 45 år)(III)^{21;26;47}. Væsentligste årsag er uopdagede uterine til ovarie anastomoser. Desuden kan lille partikelstørrelse være medvirkende.

Der kan være amenorea i et par cycli efter emboliseringen, og perimenopausalt optræder det i 7-14%(III).

Uintenderet nekrose af myometrievæv og uintenderet embolisering af uterine leiomyosarcomer er sjældent og udelukkende kasuistisk beskrevet.

Resumé af kliniske rekommandationer

Patienten bør informeres om:

- sjældent forekomst af uterine- ovarielle anastomoser og at behandlingen må afbrydes, såfremt patienten ikke ønsker behandling med tab af ovariefunktion √
- at permanent amenorea forekommer i 0-3% af tilfældene efter embolisering, formentlig grundet tab af ovariefunktion. √
- postemboliseringssyndrom og forholdsregler i form af smertestillende medicin mv. √
- straks at henvende sig ved temperatur forhøjelse over 38.3. √
- eventuel vaginal afstødning af myomer efter behandling √

Behandling.

Formålet er at kompromittere blodforsyningen til fibromyomerne, således at der induceres iskæmisk nekrose og efterfølgende hyalinisering og forkalkning af myomerne⁵². Der er rigelig kollateral blodforsyning til myometrievævet, hvorfor der meget sjældent optræder nekrose efter behandlingen. Inkomplet infarcerede myomer fortsætter ofte med at vokse efter skrumpning, mens komplet infarcerede myomer er permanente devaskulariserede og ikke vokser yderligere⁵³.

Behandlingseffekt afhænger således af om der opnås komplet infarcering, hvilket kan monitoreres ved "contrast enhanced MRI"^{28;54}.

Teknisk gennemførlighed og behandlingssucces afhænger af radiologens erfaring og bør centraliseres til centre, hvor interventionsradiologer har erfaring med proceduren. Behandlingen bør foregå i centre med etableret tværfagligt samarbejde med gynækologer³.

Behandlingen foregår sædvanligvis i lokalbedøvelse via perkutan katerisering af højre eller venstre arteria femoralis.

Der foretages sædvanligvis bilateral behandling i arteria uterina bilateralt til flowstop. Unilateral embolisering er anvendt, men har mindre effekt på symptomerne.

Der findes flere forskellige emboliseringagens, partikeltyper, og størrelse⁵⁵

Intravenøs smertebehandling er ofte nødvendig umiddelbart efter endt behandling⁵³.

Der er oftest morfikakrævende smerter i de første timer efter behandlingen. Langt de fleste patienter kan udskrives næste dag med perorale non-opioide analgetika³. men der er rapporteret serier med ambulans behandling.

Resumé af kliniske rekommandationer

| | |
|--|---|
| Teknisk gennemførlighed og behandlingssucces afhænger af radiologens erfaring og bør centraliseres til centre, hvor interventionsradiologer har erfaring med proceduren. | √ |
| Behandlingen bør foregå i centre med etableret tværfagligt samarbejde med gynækologer | √ |
| Bilateral embolisering anbefales | C |
| Der tilstræbes komplet infarcering af myomer, da dette har bedst symptomeffekt | C |
| Emboliseringsbehandlingen medfører iskæmiske smerter, der ofte bør behandles med morfika de første timer. | C |

Opfølgning:

Sygemelding ca. 1 uge, hvor enkelte med udtalt postemboliseringssyndrom har behov for længere sygemelding.

Patienter bør efter embolisering have hurtig adgang til klinisk kontrol. Generelt anbefales i udenlandske guidelines klinisk opfølgning med billedkontrol. Vedvarende vascularisering efter embolisering er associeret med dårlig klinisk respons og indikerer reintervention eller opfølgning^{28,54}. Ved insufficient klinisk respons bør mulighed af sarkom altid overvejes. Postmenopausale kvinder bør derfor kun undtagelsesvist emboliseres³.

Resumé af kliniske rekommandationer

| | |
|--|---|
| Der er intet fast regime mht. postoperativ opfølgning efter embolisering, men billedopfølgning og klinisk kontrol indenfor de første måneder og første år anbefales oftest | √ |
| Ved vedvarende vaskularisering efter embolisering bør patienten ofte følges og yderligere behandling overvejes . | √ |
| Sygemelding i 1 uge anbefales oftest efter embolisering | √ |
| Patienter bør efter embolisering have hurtig adgang til klinisk kontrol. | √ |

Referencer:

(1) van der Kooij SM, Klint E, Hehenkamp WJ, Bipat S, Ankum WM, Reekers JA. Implementation of uterine artery embolisation for symptomatic uterine fibroids: an inventory. *Neth J Med* 2011; 69(6):274-278.

(2) SOGC clinical practice guidelines. Uterine fibroid embolization (UFE). Number 150, October 2004. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89(3):305-318.

- (3) RCOG, RCR. Uterine Artery Embolisation in the Management of Fibroids. Guideline. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/WPRUterineArteryEmbolisation2009.pdf> [2009 [cited 2013 Feb. 1]; Available from: URL:<http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/WPRUterineArteryEmbolisation2009.pdf>
- (4) NICE. IPG367 Uterine artery embolisation for fibroids: guidance . <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11025/51706/51706.pdf> [2010 [cited 2013 Feb. 1]; Available from: URL:<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11025/51706/51706.pdf>
- (5) Burke CT, Funaki BS, Ray CE, Jr., Kinney TB, Kostelic JK, Loesberg A et al. ACR Appropriateness Criteria(R) on treatment of uterine leiomyomas. *J Am Coll Radiol* 2011; 8(4):228-234.
- (6) Hovsepian DM, Siskin GP, Bonn J, Cardella JF, Clark TW, Lampmann LE et al. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomata. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27(4):307-313.
- (7) ACOG Committee Opinion. Uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2004; 103(2):403-404.
- (8) Pinto I, Chimeno P, Romo A, Paul L, Haya J, de la Cal MA et al. Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment--a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology* 2003; 226(2):425-431.
- (9) Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31(1):73-85.
- (10) Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy--results from the randomized clinical Embolisation versus Hysterectomy (EMMY) Trial. *Radiology* 2008; 246(3):823-832.
- (11) Hehenkamp WJ, Volkers NA, Donderwinkel PF, de BS, Birnie E, Ankum WM et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(5):1618-1629.
- (12) Dutton S, Hirst A, McPherson K, Nicholson T, Maresh M. A UK multicentre retrospective cohort study comparing hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids (HOPEFUL study): main results on medium-term safety and efficacy. *BJOG* 2007; 114(11):1340-1351.
- (13) Volkers NA, Hehenkamp WJ, Smit P, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E. Economic evaluation of uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: results from the randomized EMMY trial. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19(7):1007-1016.

- (14) Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(6):519-11.
- (15) Rashid S, Khaund A, Murray LS, Moss JG, Cooper K, Lyons D et al. The effects of uterine artery embolisation and surgical treatment on ovarian function in women with uterine fibroids. *BJOG* 2010; 117(8):985-989.
- (16) Moss JG, Cooper KG, Khaund A, Murray LS, Murray GD, Wu O et al. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG* 2011; 118(8):936-944.
- (17) Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, Wu O, Murray LS, Twaddle S et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med* 2007; 356(4):360-370.
- (18) Jun F, Yamin L, Xinli X, Zhe L, Min Z, Bo Z et al. Uterine artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(5):1407-1413.
- (19) Ruuskanen A, Sipola P, Hippelainen M, Wustefeld M, Manninen H. Pain after uterine fibroid embolisation is associated with the severity of myometrial ischaemia on magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2009; 19(12):2977-2985.
- (20) Manyonda IT, Bratby M, Horst JS, Banu N, Gorti M, Belli AM. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life--results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(3):530-536.
- (21) Hirst A, Dutton S, Wu O, Briggs A, Edwards C, Waldenmaier L et al. 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; 12(5):1-248, iii.
- (22) Wu O, Briggs A, Dutton S, Hirst A, Maresh M, Nicholson A et al. Uterine artery embolisation or hysterectomy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: a cost-utility analysis of the HOPEFUL study. *BJOG* 2007; 114(11):1352-1362.
- (23) Spies JB, Scialli AR, Jha RC, Imaoka I, Ascher SM, Fraga VM et al. Initial results from uterine fibroid embolization for symptomatic leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10(9):1149-1157.
- (24) Spies JB, Roth AR, Jha RC, Gomez-Jorge J, Levy EB, Chang TC et al. Leiomyomata treated with uterine artery embolization: factors associated with successful symptom and imaging outcome. *Radiology* 2002; 222(1):45-52.
- (25) Spies JB, Myers ER, Worthington-Kirsch R, Mulgund J, Goodwin S, Mauro M. The FIBROID Registry: symptom and quality-of-life status 1 year after therapy. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6):1309-1318.

- (26) Goodwin SC, Spies JB, Worthington-Kirsch R, Peterson E, Pron G, Li S et al. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstet Gynecol* 2008; 111(1):22-33.
- (27) Worthington-Kirsch R, Spies JB, Myers ER, Mulgund J, Mauro M, Pron G et al. The Fibroid Registry for outcomes data (FIBROID) for uterine embolization: short-term outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1):52-59.
- (28) Kroencke TJ, Scheurig C, Poellinger A, Gronewold M, Hamm B. Uterine artery embolization for leiomyomas: percentage of infarction predicts clinical outcome. *Radiology* 2010; 255(3):834-841.
- (29) Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5:CD005073.:CD005073.
- (30) Spies JB, Coyne K, Guaou GN, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 99(2):290-300.
- (31) Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011; 95(7):2204-8, 2208.
- (32) Smeets AJ, Nijenhuis RJ, van Rooij WJ, Weimar EA, Boekkooi PF, Lampmann LE et al. Uterine artery embolization in patients with a large fibroid burden: long-term clinical and MR follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(5):943-948.
- (33) Katsumori T, Akazawa K, Mihara T. Uterine artery embolization for pedunculated subserosal fibroids. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(2):399-402.
- (34) Verma SK, Bergin D, Gonsalves CF, Mitchell DG, Lev-Toaff AS, Parker L. Submucosal fibroids becoming endocavitary following uterine artery embolization: risk assessment by MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(5):1220-1226.
- (35) Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrzynarz K. Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2002; 100(5 Pt 1):873-880.
- (36) Berkowitz RP, Hutchins FL, Jr., Worthington-Kirsch RL. Vaginal expulsion of submucosal fibroids after uterine artery embolization. A report of three cases. *J Reprod Med* 1999; 44(4):373-376.
- (37) Radeleff B, Eiers M, Bellemann N, Ramsauer S, Rimbach S, Kauczor HU et al. Expulsion of dominant submucosal fibroids after uterine artery embolization. *Eur J Radiol* 2010; 75(1):e57-e63.
- (38) Singh SS, Vilos GA, McLachlin CM, Kozak RI, Rebel M. Improving quality of care for patients undergoing arterial embolization for uterine fibroids: case report and review. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27(8):775-780.

- (39) Rajan DK, Beecroft JR, Clark TW, Asch MR, Simons ME, Kachura JR et al. Risk of intrauterine infectious complications after uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15(12):1415-1421.
- (40) Cura M, Cura A, Bugnone A. Role of magnetic resonance imaging in patient selection for uterine artery embolization. *Acta Radiol* 2006; 47(10):1105-1114.
- (41) Spielmann AL, Keogh C, Forster BB, Martin ML, Machan LS. Comparison of MRI and sonography in the preliminary evaluation for fibroid embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(6):1499-1504.
- (42) Rajan DK, Margau R, Kroll RR, Simons ME, Tan KT, Jaskolka JD et al. Clinical utility of ultrasound versus magnetic resonance imaging for deciding to proceed with uterine artery embolization for presumed symptomatic fibroids. *Clin Radiol* 2011; 66(1):57-62.
- (43) Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20(4):569-582.
- (44) Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(3):409-415.
- (45) Kim MD, Kim S, Kim NK, Lee MH, Ahn EH, Kim HJ et al. Long-term results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(1):176-181.
- (46) Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Zaidi M et al. Tolerance, hospital stay, and recovery after uterine artery embolization for fibroids: the Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14(10):1243-1250.
- (47) EA O'Grady JMABSTJNbcou. UK Uterine Artery Embolisation for fibroids Registry 2003- 2008. http://www.bsir.org/Images/_Members/_Thomas_1303/File/uae_report_website.pdf [2010 [cited 2013 Feb. 1]; Available from: URL:http://www.bsir.org/Images/_Members/_Thomas_1303/File/uae_report_website.pdf
- (48) Walker WJ, Barton-Smith P. Long-term follow up of uterine artery embolisation--an effective alternative in the treatment of fibroids. *BJOG* 2006; 113(4):464-468.
- (49) Andersen PE, Lund N, Justesen P, Munk T, Elle B, Floridon C. Uterine artery embolization of symptomatic uterine fibroids. Initial success and short-term results. *Acta Radiol* 2001; 42(2):234-238.
- (50) Poulsen B, Munk T, Ravn P. Long-term follow up after uterine artery embolization for symptomatic uterine leiomyomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(11):1281-1283.
- (51) Hanafi M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy. *Obstet Gynecol* 2005; 105(4):877-881.

(52) Colgan TJ, Pron G, Mocarski EJ, Bennett JD, Asch MR, Common A. Pathologic features of uteri and leiomyomas following uterine artery embolization for leiomyomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(2):167-177.

(53) Goodwin SC, Spies JB. Uterine fibroid embolization. *N Engl J Med* 2009; 361(7):690-697.

(54) Katsumori T, Kasahara T, Kin Y, Nozaki T. Infarction of uterine fibroids after embolization: relationship between postprocedural enhanced MRI findings and long-term clinical outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31(1):66-72.

(55) Joffre F, Tubiana JM, Pelage JP. FEMIC (Fibromes Embolises aux MICrospheres calibrees): uterine fibroid embolization using tris-acryl microspheres. A French multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27(6):600-606.

Problemstilling

Ablation af fibromer

Forfattere: Helene Iversen og Peter Secher

Litteratur søgning afsluttet dato: 17. Marts 2013.

Søgning via PubMed: Engelsksproget, MESH terms og fritekstsøgninger i forskellige kombinationer: HIFU, MRgFUS, USgFUS, high intensity focused ultrasound, magnetic resonance guided focused ultrasound surgery, ultrasound guided focused ultrasound surgery, focused ultrasound, ablation, fibroid, fibromyoma, leiomyoma, uterine, uterus, outcome, review, RCT, controlled trial, laser, microwave, cryomyolysis, cryotherapy, myolysis, radiofrequency.

Baggrund:

Minimal invasiv behandling, uterusbevarende og dagkirurgiske indgreb får større og større interesse såvel blandt behandlere som patienter. Ablationsbehandling er en sådan behandling af enkelte, visualiserbare fibromer. Behandlingen kan enten foregå MR- eller ultralydsvejledt, ekstracorporalt uden intervention eller via placering af en sonde i fibromet. Al thermoablationsbehandling er dagkirurgiske indgreb uden anden nødvendig rekreation eller restriktioner postoperativt.

Ablation betyder i klinisk praksis frembringelse af koagulationsnekrose ved anvendelse af varmepåvirkning af væv til over 55 grader C eller sclerohyalin nekrose ved kuldepåvirkning til under -20 grader C. Ablation af fibromer har været anvendt i mere end 20 år med anvendelse af laserablation, cryoablation, microwaveablation, radiofrekvensablation og HIFU ablation. På grund af tekniske vanskeligheder er kun radiofrekvensablation(RFA) og High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) ablation et tilbud i Vesten i dag.

Definitioner

UFS-QOL score: Et valideret score skema med 37 spørgsmål om fibromrelaterede symptomer og livskvalitet. Scoren inddeles i SSS-score, og HRQOL score.

SSS-score er symptomrelateret og jo mindre score, desto færre symptomer.

HRQOL score er livskvalitet, og jo højere score, desto større livskvalitet.

NPV (non-perfused volume): Volumen/område med ophævet perfusion, vurderet ved MR skanning med kontrast efter ablationsbehandling.

NPV ratio: Udtrykt i procent: NPV i forhold til total fibromvolumen

Laserablation: Via mange små elektroder placeret i fibromet, - varmebehandling ved anvendelse af Nd:YAG laser, svær at styre afgrænsningen af, som bestemmes af mængden af appliceret energi, og placering af elektroderne, som er mange.

Cryoablation: Via flere elektroder introduceret i fibromet, kuldebehandling med afkøling til temperaturer under -20. I praksis nedkøles til ca. -90. Klinisk får man en "kugle af is", som kan ses billeddiagnostisk, - til gengæld må den tøj op, før man kan komme videre i processen.

Mikrobølge ablation: Varmebehandling ved mikrobølger, som udgår fra den applicerede elektrode i fibromet ”som en stjerneaster”. Afgrænsningen af varmeapplikationen er derfor svær at styre, ligesom temperatureren ikke kan måles peroperativt.

Radiofrekvens ablation: (RFA) Varmebehandling opnået ved meget højfrekvent vekselstrøm,- typisk 400-480kHz, der bringer molekylerne i svingninger, så der på få sekunder frembringes mekanisk induceret varme på ca. 100 grader, afhængigt af set temperaturen på generatoren. Fremkaldes ved placering af en enkelt elektrode i fibromet.

HIFU: Ekstracorporal thermoablation i form af High Intensity Focused Ultrasound: Flere hundrede ultralydskilder i én transducer, der simultant fokuserer højenergi ultralydsbølger i et minimalt område, og hurtigt opnå en høj temperaturudvikling i et lille punkt i målområdet. – uden at det omgivende normale væv opvarmes i væsentlig grad, selvom det findes i strålegangen. Der opnås på få sekunder en temperatur på 50-80 ° C hvorved ablation af vævet opnås. Behandlingen kan udføres og overvåges ultralydsvejledt eller MR vejledt. Behandlingsvarigheden tager ofte op til tre timer.

Afgrænsning af emnet:

Da kun MRgFUS og RFA betragtes som klinisk anvendelige, med en tilstrækkelighed evidens for effekt og sikkerhed er det disse metoder, som denne guideline fokuserer på.

I Danmark kan MRgFUS aktuelt tilbydes på Skejby Hospital som led i et projekt.

RFA af uterine fibromer kan tilbydes lige så snart en afdeling i Danmark ønsker behandlingen indført.

MRgFUS vil p.g.a. begrænset kapacitet i MR scannere og behov for 3-4 timer i en MR scanner, samt investering i kostbart HIFU udstyr, og software, sandsynligvis kun kunne tilbydes meget få patienter.

RFA er lavteknologisk, og anvender ultralyd diagnostik, og kræver ingen større investeringer.

Litteraturgennemgang

MRgFUS:

Udstyr og procedure til MRgFUS af fibromer blev FDA godkendt til kommercielt brug i 2004 (GE/Insightec Exablate), desuden CE mærket i samme tidsrum (Hilli, 2010). Derudover er andre producenter godkendt via CE-mærket i 2009 bl.a. Sonalleve, Philips, (Dorenberg, 2012).

Forud for godkendelse af FDA i 2004, blev afholdt multicenter-forsøg (fase 3 studier) i Europa, USA, Israel og Asien, hvor inklusionskriterier og behandlingsprotokoller var relativt restriktive. Deltagere måtte f.eks. ikke have fremtidigt graviditetsønske eller adenomyose. Behandlingsvolumen var restriktivt således, at man i starten af forsøgene blot måtte abladere et maksimum på 33 % af volumen af alle fibromer, og max 150 cm³ af totalvolumen ved flere fibromer eller kun 100 cm³ ved et enkelt fibrom. Endvidere skulle der være en minimum afstand på 1,5 cm til serosa, 0,5 cm til fibromkapsel og endometrium (Hindley, 2004) (Froeling, 2013). En del artikler der omhandler effektivitet og sikkerhed omkring proceduren er således hidrørende disse relativt restriktive kriterier. Siden blev kravene fra FDA modificeret (2007) og de samme krav er ikke længere gældende.

Man har i et nyt studie retrospektivt sammenlignet 80 patienter, der fik foretaget enten embolisering (UAE) eller MRgFUS i samme periode (Froeling, 2013). Efterfølgende blev sammenlignet reduktion af fibromstørrelse, forbedring af symptomer (UFS-QoL score) og re-interventionsrater efter 2 år. Resultatet viste større effekt på alle mål og mindre grad af re-intervention ved UAE. Der var ingen utilsigtede hændelser i ved nogen af behandlingerne. Fibromerne var større og kvinderne var ældre blandt de UAE behandlede. Undersøgelse viste bl.a., at der ved MRgFUS-behandlingen, selv ved små abladerede volumina (NPV ratio 20-40 %) fandtes signifikant forbedring af symptomer efter 2 år hos 70%. Når man sammenligner resultater af MRgFUS med andre behandlingsmodaliteter må man tage højde for, at forudsætningerne for MRgFUS-behandlingen har forandret sig over tid. Alt andet lige, vil resultater på baggrund af tidligere studier, være dårligere end senere studier, pga. føromtalt restriktioner.

Aktuelt har man således mulighed for at abladere en større andel af fibromerne. Det er vist at man kan opnå re-interventionsrater på 7-14 % og dertil hørende forbedring symptom-score, hvis man opnår ablation af en større del af fibromvolumen, helst over 50%. (Hilli, 2010) (Funaki, 2009) (Stewart, 2007).

Laparoskopisk RFA:

Den første RFA på uterine fibromer blev udført laparoskopisk i (2003-2005) på 25 kvinder. De havde maksimalt 3 små fibromer på median 67 cm³. Foreløbige resultater i dette pilotforsøg var en median reduktion i fibromstørrelsen på 77% efter 6 mdr, og symptomfrihed hos 10 patienter efter 6 mdr. 9 kvinder blev fulgt i op til 3 år, hvor der ikke var yderligere reduktion af fibromstørrelsen, men de var stadig symptomfrie. (18,19)

Laparoskopisk kan man kun se fibromet på overfladen, og må relatere det til præoperative ultralyd "mapping" af fibromerne, desuden kan man ikke med sikkerhed se hvor i fibromet nålen er placeret, men man er til gengæld sikker på at man ikke laver ablation af andre vitale organer. I 2011 kom en undersøgelse med RFA udført laparoskopisk på 31 kvinder, men med supplement af en lille laparoskopisk UL probe, for at sikre placeringen af elektroden. Resultaterne var en ca. 50 % reduktion i fibromstørrelsen efter 1 år, men en bedring i fibromrelaterede symptomer på 82% efter 1 år (SSS score= symptom-severity-score, fra UFS-QOL score) (1). Fibromerne var max 6 cm i diameter, og højst 6 fibromer i uterus. (20)

Transvaginalt RFA i UA på uterine fibromer er lavet via cervikalkanalen, assisteret af abdominal eller rektalt ultralyd på 153 patienter med små fibromer med et volumen på gennemsnit 65 cm³. Der var efter 18 måneder en reduktion i fibromstørrelse på 73%, og næsten symptomfrihed på fibromer < 75 cm³. Konklusionen var at effekten og patienttilfredshed var bedst for fibromer < 75 cm³. Indenfor 18 mdr. var reoperationsraten 4,3 %.(21)

Transvaginal RFA assisteret af transvaginal UL er lavet i et projekt med 69 kvinder, med mindre end tre fibromer, som dog kunne være store på op til 12,5 cm i diameter og volumen i gennemsnit på 304 cm³. Effekten var god på alle størrelser fibromer med volumenreduktion på 74% efter 12 mdr. og en overall reduktion i menoragia score fra 44,4-18,7 efter 12 mdr. 3 patienter gennemførte 3 ukomplicerede graviditeter.(22)

Perkutan ultralydvejledt RFA anvendt indenfor 24 timer efter bilateral UAE (uterine artery embolization), udført på 32 patienter for at nedsætte recidiv frekvensen, set 5 år efter UAE. Det mest dominerende fibrom over 5 cm i diameter, blev behandlet med en 5 cm stor ablation. Forsøget viste at der teknisk set kun var få problemer med at "folde grenene ud fra elektroden", og indgrebet foregik med i.v. anæstesi. Resultaterne var efter 6 mdr. med betydelig effekt både på UFS-QOL score, og fibromstørrelsen, men kan ikke alene relateres til RFA. Langtidsopfølgningen efter 5 år er ikke udført. (23)

På radiologisk afd. i Varese i Italien har man i perioden 2006-2008 foretaget (6-25) behandlinger med **perkutan ultralydvejledt RFA**. Kvinderne havde maksimalt 3 små fibromer. Resultaterne viste en skrumpning af fibromer fra gennemsnit 101 cm³ til 18 cm³, og en bedring i SSS score fra 50,30 til 13,38 på de 7 patienter fulgt i 12 mdr. 1 patient fik hysterektomi efter 3 mdr. (24,25)

I Danmark er der lavet en større undersøgelse med perkutan og transvaginal ultralydvejledt RFA behandling på 43 kvinder, som en relativ uselekeret undersøgelse med inklusion af kvinder med symptomgivende fibromer, uanset BMI, antal og størrelse på fibromer, dog uden cancer suspicio, svær endometriose eller anden mistanke om adhærencer intraabdominalt. GnRH-behandling indenfor 1 år, graviditet, endometriepatologi, PID, og metaldele i kroppen var eksklusionskriterier, svarende til tidligere RFA protokoller. Kvinderne fik behandlet maksimalt 3 fibromer, med en øvre grænse for volumen af ablation på 500 cm³, svarende til en diameter på 10 cm.

RFA kunne ikke udføres på 3 patienter p.g.a. tekniske problemer med mobile fibromer, eller dårlig visualisering med abdominal UL. Tre patienter fik transvaginal UL, resten abdominalt UL. To patienter

valgte hysterektomi efter 1 og 3 mdr, p.g.a. kroniske underlivssmerter og ønske om total ophør af vaginalblødning.

Fibromerne blev inddelt i 4 grupper afhængigt af størrelsen med A : < 80 cm³, B: 80-179 cm³, C:180-279 cm³ og D> 280 cm³. Symptomerne på SSS-score og QOL score var fra start ikke relateret til størrelsen på fibromet. Effekten af behandlingen var uafhængig af skrumpningen på fibromerne, både i forhold til SSS-score og tryksymptomer. Fibromerne blev inddelt i henhold til FIGO klassifikation fra type 2-5, men effekten kunne ikke korreleres til typen af fibrom.

Ultralyd blev udført med 2D ultralyd, uden kontrast eller vurdering af perfusion. Til gengæld blev fibromerne scoret med Greytone scale, i forhold til om de var lysere eller mørkere i greytone, sammenlignet med resten af myometriet. Hvad et lysere eller mørkere fibrom betyder set på ultralyd, er ikke afklaret, men der var en næsten signifikant forskel på p=0,06, - så de mørkere fibromer skrumpede mest efter 3 mdr. SSS-score reduceredes med 48,6 % i gennemsnit, og QOL-score blev forbedret med 46,4 % efter 9 mdr. Alle fibromer uanset størrelse skrumpede lige meget med 69,7 % i gennemsnit. Effekten var mest markant efter 3 mdr. og ændredes kun lidt efter 6 og 9 mdr. (26)

Effekten mellem USgHIFU ablation og RFA er sammenlignet i et randomiseret studie på 100 kvinder. Alle fibromer blev inddelt i grupper i forhold til størrelse og vaskularisering, og konklusionen var at RFA kan anvendes lige effektivt på alle størrelser af fibromer, uanset vaskularisering, hvorimod HIFU ablation er bedst til små fibromer under 4 cm, med dårlig vaskularisering.(30)

Indikationer

MRgFUS og RFA behandling af fibromer er indiceret hos kvinder, hvor symptomer er sandsynliggjort at være forårsaget af fibromer.

Det være sig tryksymptomer (pollakisuri, obstipation), abnorm uterin blødning (især kraftig menstruation), smerter (sjældent) og tyngdefornemmelse.

Kontraindikationer

MRgFUS - Kontraindikationer:

(Disse absolutte kontraindikationer og er beskrevet i flere studier, betragtes som universelt vedtaget)

- Graviditet.
- Patologi i uterus eller adnekser af anden genese end fibromer og adenomyose (f.eks. cancer).
- Arvæv i huden, især longitudinelle ar, der forhindrer fri strålegang, kan utilsigtet opvarmes og give forbrænding. Sectio ar kan medtages, hvis strålegang skønnes fri)
- Fremmedlegemer i strålegang (feks metalclips eller intra-abdominal meshe).
- Manglende evne til at ligge på maven under behandlingen.
- Generelle kontraindikationer for gennemførelse af MR skanning med kontrast, herunder allergi overfor kontrastmiddel, klaustrofobi, nedsat nyrefunktion, inkompatible metalimplantater/pacemaker.
- Svær anæmi, Hb < 6,1mmol/L (skal behandles først)
- Hæmolytisk anæmi
- Alvorlig cerebrovaskulær sygdom indenfor de seneste 6 mdr.
- Patienten er i antikoagulansbehandling eller har en undeliggende blødersygdom.
- Aktiv underlivsinfektion.
- Vægt over 110 kg, eller ikke realistisk at kunne være i MR scanner i længere tid.

Sammenfattende: I Storbritannien har NHS udgivet en guide (NICE interventional procedure guidance 413, 2011), der efter gennemgang af evidensen, kan godkende brugen af MRgFUS til fibrombehandling, forudsat at man overholder øgede krav til information af patienten. Herunder om mulig risiko for udeblivende effekt. Derudover bør informeres om, at der er manglende/sparsom viden om langtidseffekter (mere end to år) og at der ligeledes er sparsom evidens vedrørende fertilitets- og graviditets-udkomme i forhold til gængse behandlingsalternativer. Derudover anbefales at behandlingen kun udføres af klinikere med specialtræning i proceduren og at patientseleksion bør varetages i et multidisciplinært team bestående af en gynækolog og personale med speciel indsigt i behandlingsteknikken.

RFA-Kontraindikationer :

- mistanke om onkogynækologisk sygdom
- graviditet
- svær endometriose
- adhærencer intraabdominalt
- Underlivsinfektion
- metaldele i kroppen, bortset fra clips til sterilisering
- anæmi, uforklarlig eller ubehandlet
- øget blødningstendens iatrogen eller medfødt
- BMI er ingen kontraindikation, så længe fibromerne kan visualiseres med UL.

Infertilitet og graviditet

Fremtidigt graviditetsønske hos patientener er en relativ kontraindikation (se nedenfor) og skal afvejes i forhold til alternative behandlingsmuligheder, men kan overvejes ud fra patientønske og klinisk skøn (Hilli, 2010).

Ved fravær af andre symptomer end ufrivillig barnløshed gælder samme overvejelser, idet man her tillige må vurdere det reelle behandlingsbehov vurderet ud fra fibromernes lokalisation og størrelse (typisk i samarbejde med fertilitetslæger).

MRgFUS: Fremtidigt graviditetsønske:

Spontan graviditet er opnået hos end del patienter efter MRgFUS behandling af fibromer eller adenomyose i livmoderen (Rabinovici, 2010) Disse patienter indgik i forskellige studier, der blev fulgt af producenten af udstyr mht. til godkendelse og opfølgning af FDA. 54 graviditeter hos 51 patienter, hvor 41 % har født til termin, de fleste vaginalt. Enkelte alvorlige komplikationer blev observeret, men kunne dog ikke entydigt tilskrives MRgFUS-behandlingen (placenta previa/acreta, tidligere sectio, peroperativ myomektomi med blødning). 28% oplevede spontan abort, 11% fik legal abort og yderligere 20 % var fortsat gravide efter 20. uge.

Der pågår aktuelt studie, hvor uforklarligt infertile patienter med fibromer, der påvirker uterinkaviteten, men ikke kan behandles hysteroskopisk, randomiseres til enten MRgFUS eller laparoskopisk myomektomi (NCT00730886, clinicaltrials.gov). Siden 2007 har CE-mærket udstyr været godkendt til behandling af kvinder med et fremtidigt graviditetsønske. FDA lettede på kravet om graviditetsønske som kontraindikation i 2009. (Hilli, 2010). Yderligere case-reports og meddelelser i andre studier (Froeling, 2013) m.fl., beretter om normale fødsler efter behandling. Samlet synes der at være positive udsigter til, at MRgFUS kan blive et godt tilbud til behandling af kvinder med et fremtidigt graviditetsønske.

Graviditet efter RFA af fibromer er diskuteret og er altid kontroversielt, og derfor har næsten alle ovennævnte protokoller primært udeladt kvinder, som ønskede en graviditet, undtagen i (22), hvor også 3 patienter har gennemført en ukompliceret graviditet og fødsel, og (26), hvor i hvert fald 3 kvinder har været gravide, - en med en ab.pro. før 12. uge, og to ukomplicerede graviditeter og fødsler (endnu ikke publiceret). I (20) er også meddelt en ukompliceret graviditet og fødsel. Desuden findes en case rapport med en ukompliceret graviditet og fødsel. (27)

RFA og MRgFUS er meget ens i behandlingsmetoden, og MRgFUS er i 2009 blevet FDA godkendt til patienter, som ønsker graviditet, og er grundigt informeret.

Man har historisk set pga. to tilfælde med uterin ruptur efter myolyse,- dog udført uden sammenligning med hverken RFA eller MRgFUS, været meget opmærksom på risiko for uterin ruptur under graviditet. Myolysen foregik med elektrokoagulation appliceret udenpå fibromet, via laparoskopi. (28,29)

Patientselektion

MRgFUS:

Fibromerne kan være type 2-5 (se PALM-COIN klassifikation, guideline AUB), dvs intramurale, submucøse/subserøse med mindre end 50% af volumen beliggende i kaviteten eller på serosaoverfladen, Således anbefales at stilkede fibromer ikke behandles, dels pga. risiko for detachment, dels pga. risiko for at de kan flytte sig under behandlingen.

Fibromerne skal være tilgængelige for HIFU behandlingens rækkevidde, dvs ikke dybere end 10 (12) cm fra hudoverfladen på abdomen til fibromets centrum .

Det anbefales at man begrænser behandling til patienter med højst fire fibromer og til fibromer op til 10 (12) cm i diameter (Hilli, 2010) (Abdullah, 2009). Størrelsen er valgt dels for at kunne opnå et tilfredsstillende ablationsvolumen, men også for at holde behandlingstiden indenfor realistiske rammer.

Imidlertid har et studie (Smart, 2006) vist at medicinsk forbehandling med GnRH analoger i tre måneder, der forårsager midlertidig reduktion af fibrom-volumen på op til ca 30%, muliggør en efterfølgende MRgFUS behandling. 49 af sådanne patienter, med fibromer større end 10 cm i diameter (median volumen på 1200 ml), kunne efter GnRH, behandles med vedvarende effekt efter et år hos langt de fleste. Seks patienter fik anden behandling i studieperioden. Ved modifikation af udstyret via brug af volumetrisk ablation (Sonalleve, Philips), og strategisk placering af behandlingsceller, synes man at kunne opnå effektiv ablation af større fibromer med reduceret tidsforbrug (Kim, 2011) (Voogt, 2012).

Morfologien af fibromet har imidlertid også betydning for behandlingssucces. Dette vurderes bedst ved MR skanning med kontrast, som alle patienter derved skal have foretaget inden behandling. Herved kan fibromets blodgennemstrømning vurderes og inddeles i forskellige kategorier.

Hvis det er helt uden opladning – m.a.o. fibromet er ”dødt”, kan man ikke påregne særlig effekt på symptomer, undtagen tryksymptomer. Traditionelt har fibromer med højt flow givet dårlige succesrater (Hilli, 2010) (Abdullah, 2009) (Funaki, 2009) mens nyere undersøgelser (Zhao, 2013) har vist at hyperintense fibromer (stærkt øget opladning af fibrom i forhold til normalt myometrium), samtidig med en lidt inhomogen opladning er associeret med dårlige succesrater. Hyperintens og samtidig heterogen, eller meget homogen opladning i fibromet er ligesom isodense fibromer associeret med høj succesrate. Bedste succes opnås ved hypodense (men altså ikke ”døde”) fibromer. Udtalte forkalkninger i fibrom må anses for kontraindiceret, da varmeafgivelsen i disse er svære at forudse, samtidig er de også udtryk for degeneration i fibromet og derfor næppe muligt at opnå en reduktion af symptomer ved ablationsbehandling.

RFA:

Fibromer med en placering svarende til ovennævnte PALM-COIN klassifikation type 2-5.

Størrelsen af fibromet er indenfor en radius på 12 cm, uafhængig af effekten.

Dybden af fibromet er uafhængigt af effekten, så længe placeringen af nåle elektroden er sikkert visualiseret.

I alle studier er der maksimalt behandlet 3 fibromer, og de fleste kvinder har maksimalt haft 3 fibromer.

Hvorvidt kvinder med mange fibromer kan behandles lige så effektivt er uafklaret.

Morfologien inden RFA er ikke helt klarlagt, bortset fra en kategorisering af fibromer i greystone i forhold til myometriet, således at der er en tendens til at de ”mørke” fibromer skrumper mere end de ”lyse”.

GNRH behandling inden RFA er ikke testet, men det virker usandsynligt at det ikke skulle virke på samme måde som ved HIFU ablation.

Procedure

MRgFUS: Magnetic Resonance image guided Focused Ultrasound Surgery: HIFU behandling, hvor behandlingen planlægges og monitoreres simultant via peroperativ MR billeddannelse. Udstyret består af et leje med integreret HIFU-ultralydstransducer på ca 12 cm i diameter. Fokuspunktet kan ændres enten ved mekanisk eller elektronisk modulering af transduceren. Den er inkorporeret i et kammer med væske, hvori der er et vindue op mod patienten. Imellem dette og patienten lægges en våd gel-plade eller vandposer, for at sikre luftfri strålegang af ultralyden mellem hud og transducer. Inden HIFU-behandlingen påbegyndes udføres kortlægning og indstilling af behandlingsceller i det område af fibromet der ønskes ablateret (behandlingsvolumen). Man sikrer sig at strålegang ikke går igennem uønskede områder (tarm og knoglevæv).

Derudover udføres kortlægning af basistemperatur i vævet via MR billeddannelse, der med stor nøjagtighed under HIFU-behandlingen viser simultan temperaturudvikling i behandlingsceller, samt omgivende væv, især i nær- og fjern-feltet. Dette gøres med nøjagtighed på ca. $\pm 1^\circ \text{C}$. Billedannelsen frembringer et "temperaturkort", hvor pixels på monitoren skifter farve afhængig af temperaturen. Dette billede opdateres hvert tredje sekund. Temperaturkortet interpoleres på 2D behandlingbilleder i tre planer på monitoren, så man kan se hvilket væv, der opvarmes under behandlingen. Under forberedelsesfasen udføres en lav-energi hifu-test, hvor vævet blot opvarmes få grader, for at kalibrere udstyret, så fokuspunktet kan verificeres i forhold til den monitorerede temperatur i vævet.

Derudover benyttes en algoritme til udregning af HIFU-dosis afhængig af udgangseffekt og opvarmningen ved kalibreringstesten, hvorved den ønskede ablationseffekt forventes opnået i behandlingscellen.

Efterfølgende kan ny udregning foretages ved utilstrækkelig temperaturudvikling. Noget udstyr kan i kombination med en sådan algoritme simultant, under selve HIFU seancen, via feedback fra systemet afgøre hvor stor HIFU dosis skal være. Ved begge metoder afbrydes opvarmningen når en øvre temperaturgrænse overskrides (Dorenberg, 2012) (Voogt, 2012). Behandlingen afsluttes med MR-kontrast for at vurdere NPV og NPV-ratio, som er vist at korrelere godt med behandlingseffekten målt ved efterfølgende reduktion af symptomer og fibromstørrelse (Funaki, 2009) (Hilli, 2010) (Stewart, 2007). Yderligere HIFU-behandling er herefter ikke mulig, da den eventuelle toksiske effekt ved opvarmning i feltet af Gadoliniumholdige kontrastmidler ikke kendes.

Den store fordel ved MRgFUS i forhold til USgFUS, er den simultane temperaturkortlægning og beregning af HIFU-dosis. Herved har man teoretisk en fordel ved at undgå at rask væv bliver overophedet under behandlingen.

RFA: Radiofrekvens er monopolær vekselstrøm med meget høj frekvens (10-900 kHz), hvilket dog er fuldkommen harmløst for muskel og nervevæv. Vekselstrømmen medfører at molekylerne, - i en veldefineret afstand fra elektroden, bringes i svingninger, således at der dannes en mekanisk varme. Varme applikationen er derfor ekstremt præcis, og transmitteres næsten ikke til nærliggende væv. Der ledes strøm i en afstand på 2 mm fra elektrodens spids, og såfremt der er metal i dette område vil metallet "fange" den højfrekvente strøm, og varmes op, hvorved energien også ledes væk fra elektroden. Man etablerer et elektrisk kredsløb fra en neutralplade på pt.'s lår til elektroden, der introduceres i fibromet.

Radiofrekvensablation (RFA) er gennem 20 år blevet en veletableret til behandling af cancer, især levermetastaser.

RFA er indtil videre kun udført med 2D og 3D ultralyd som billeddiagnostik, både peroperativt og ved evaluering af antal, type og størrelse af fibromerne. RFA kan udføres i en diameter fra 2-7 cm, med den samme elektrode, og temperaturen i ablationen følges peroperativt, samt lige inden afslutning af ablationen, således at man kan kontrollere om vævet har opnået en temperatur over 55 grader, hvor alt væv er nekrotisk. Elektroden kan foldes ud "som et juletræ" med 5-7 grene, afhængigt af hvor stor en ablation man ønsker. Temperaturregistreringen i alle elektrodens grene, gør at man lettere kan registrere om en af grenene evt. er placeret udenfor uterus, hvor varmeledningen er en anden end i fibromet.

Komplikationer

MRgFUS :Samtlige studier viste ganske få komplikationer og meget få alvorlige. Hyppigst er set rødme af hud. Forbigående påvirkning af N. Ischiadicus med udstrålende ubehag er set i uger efter behandling (1%). Der er rapporteret enkelt tilfælde af forbrænding af hud, der har krævet operation og i et andet tilfælde med perforation af tarm (NICE, 2011) (Hilli, 2010) (Hindley, 2004) (Stewart, 2007). Det skønnes at omkring 10.000 patienter har fået MRgFUS behandling af fibromer på verdensplan (www.Fusfoundation.org).
RFA : Endnu ikke rapporteret komplikationer til RFA.

Follow up

Effekt af behandlingen, vurderet ved symptomlindring, er i stort set samtlige MRgFUS og RFAstudier vurderet ved UFS-QoL - score som beskrevet og valideret af Spies et al (Spies, 2002). Samme system i modificeret udgave er valideret på dansk (Iversen, 2012), (Brandsborg, 2009).
Da der i samtlige studier med såvel MRgFUS og RFA er set effekt efter 3-6 mdr, virker det rimeligt med en opfølgning efter 3-6 mdr, og i tilfælde af behandlingssvigt, - at vælge en alternativ behandling.

Resume af evidens og Kliniske rekommandationer

Problemstilling: Sikkerhed og effektivitet / hvem kan behandles med MRgFUS

| Resume af evidens MRgFUS | Evidensgrad (1a-IV) |
|---|------------------------|
| MRgFUS og RFA af fibromer er en sikker og effektiv behandling på udvalgte patienter (se kontraindikationer). | IIa |
| MRgFUS og RFA er effektiv til behandling af symptomer med op til 90 % sandsynlighed | IIa |
| Hypointense fibromer har de højeste succesrater ved MRgFUS | IIa |
| Hyperintense fibromer kombineret med en lidt inhomogen opladning er associeret med dårlige succesrater ved MRgFUS | III |
| Det anbefales at begrænse MRgFUS-behandling til fibromer op til 10 cm i diameter, men RFA virker mere effektivt på disse fibromer. | IIa |
| Fibromer større end 10 cm kan dog MRgFUS-behandles hvis de forudgående formindskes med GnRH-analog | IIb |
| Specielle strategier ved modifikation af MRgFUS-udstyret via brug af volumetrisk ablation og strategisk placering af behandlingsceller, kan give effektiv ablation af fibromer større end 10 cm | IIb |
| Fremtidigt graviditetsønske er ikke en absolut kontraindikation, hverken ved MRgFUS eller RFA | IV |
| Der mangler evidens for langtidseffektiviteten (mere end 5 år) af både MRgFUS og RFA | IV |

| Rekommandation MRgFUS og RFA | Styrken af rekommandation (A-D) |
|---|--|
| MRgFUS og RFA kan tilbydes egnede patienter med symptomgivende fibromer med op til 90 % sandsynlighed for behandlingssucces | B |
| Der er skærpede krav til information af patienten om at langsigtet effektivitet kan være nedsat. | √ |
| Ved fibromer over 10 cm må forbehandling med GnRH overvejes | B |
| MR skanning med kontrast er afgørende for at screene fibromers egnethed forud for behandling mht. beliggenhed og flow ved MRgFUS | B |
| Fremtidigt graviditetsønske hos patientener skal afvejes i forhold til alternative behandlingsmuligheder, men kan overvejes ud fra patientønske og klinisk skøn | √ |
| Kvinder i menopausen, uden HT behandling med symptomgivende fibromer, bør tilbydes operation, og ikke ablation pga. risiko for at overse malignitet | √ |

Referencer:

(MRgFUS, USgFUS)

2002

Spies et al. The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology* Vol. 99, No. 2, February 2002, p290-300

2004

Hindley J. et al MRI Guidance of Focused Ultrasound Therapy of Uterine Fibroids: Early Results *American Journal of Roentgenology* December 2004 vol. 183 no. 6 1713-1719

2006

Stewart E, Rabinovici J, Tempany C, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2006;85:22–29

Smart et al, Gonadotrophin-Releasing Hormone and Magnetic-Resonance-Guided Ultrasound Surgery for Uterine Leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology* Volume 108(1), July 2006, pp 49-54

2007

Elizabeth A. Stewart, et al. Sustained Relief of Leiomyoma Symptoms by Using Focused Ultrasound Surgery. *Obstetrics & Gynecology* vol. 110, no. 2, part 1, August 2007

Xiao Dong Zhou et al. Therapeutic response assessment of high intensity focused ultrasound therapy for uterine fibroid: Utility of contrast-enhanced ultrasonography. *European Journal of Radiology* 62 (2007) 289–29

2009

Funaki K, Fukunishi H, Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Nov;34(5):584-9. doi: 10.1002/uog.7455

BJJ Abdullah, RV Subramaniam, SS Omar, P Wragg, N Ramli, AL Wui, CC Lee, Y Yusof . Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) treatment for uterine fibroids. *Biomed Imaging Interv J* 2009; 5(4):e33

Brandsborg, B et al. A Prospective Study of Risk Factors for Pain Persisting 4 Months After Hysterectomy. *The Clinical Journal of Pain* Volume 25(4), May 2009, pp 263-268

2010

Al Hilli MM, Stewart EA. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Semin Reprod Med* 2010; 28(3):242-249

Jaron Rabinovici, Matthias David, Hidenobu Fukunishi, Yutaka Morita, Bobbie S. Gostout and Elizabeth A. Stewart. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertility and Sterility* Vol. 93, No. 1, January 2010

2011

Hyun S. Kim, Jun-Hyun Baik, Luu D. Pham and Michael A Jacobs. MR-guided High Intensity Focused Ultra-sound Treatment for Symptomatic Uterine Leiomyomata: Long-term Outcomes. *Acad Radiol.* 2011 August ; 18(8): 970–976. doi:10.1016/j.acra.2011.03.008

Kim Y-S, Bae D-S, Kim B-G, et al. A faster nonsurgical solution. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:292.e1-5

Tinghe Yu, Adverse Events of Extracorporeal Ultrasound-Guided High Intensity Focused Ultrasound Therapy, *PLoS One.* 2011; 6(12): e26110.

NICE: Magnetic resonance image-guided transcatheter focused ultrasound for uterine fibroids. NICE interventional procedure guidance 413 guidance.nice.org.uk/ipg413 November 2011

2012

Helene Iversen, Suzan Lenz, Margit Dueholm. Ultrasound-guided radiofrequency ablation of symptomatic uterine fibroids: Short-term evaluation of treatment on quality of life and symptom severity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Oct;40(4):445-51. doi: 10.1002/uog.11118

Jürgen W. Jenne et al. High-intensity focused ultrasound: Principles, therapy guidance, simulations and applications *Z. Med. Phys.* 22 (2012) 311–322

Eric J. Dorenberg et al. Volumetric ablation of uterine fibroids using Sonalleve high-intensity focused ultrasound in a 3 Tesla scanner – first clinical assessment. *Minimally Invasive Therapy.* 2012; Early Online, 1–7, DOI: 10.3109/13645706.2012.702672

Marianne J. Voogt et al. Targeted Vessel Ablation for More Efficient Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2012) 35:1205–1210 DOI 10.1007/s00270-011-0313-9

2013

W.-P. Zhao et al. Feasibility of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablating uterine fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging *European Journal of Radiology* 82 (2013) e43– e4

V. Froeling et al. Midterm Results after Uterine Artery Embolization Versus MR-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment for Symptomatic Uterine Fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Mar 1. [Epub ahead of print]

Referencer: (andet end MRgFUS, USgFUS)

1. Uterine leiomyomas: individualizing the approach to a heterogeneous condition. Laughlin SK, Stewart EA. *Obstet Gynecol*. 2011 Feb;117(2 Pt 1):396-403.
2. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. Spies JB, Coyne K, Guaou G, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. *Obstet Gynecol*. 2002 Feb;99(2):290-300.
3. Laparoscopic myolysis with the Nd:YAG laser. Nisolle M, Smets M, Malvaux V, Anaf V, Donnez JJ. *Gynecol Surg*. 1993 Summer;9(2):95-9.
4. Nd:YAG laser laparoscopic coagulation of symptomatic myomas. Goldfarb HA. *J Reprod Med* 1992;37:636-638.
5. Clinical outcomes following percutaneous magnetic resonance image guided laser ablation of symptomatic uterine fibroids. Hindley JT, Law PA, Hickey M, Smith SC, Lamping DL, Gedroyc WM, Regan L. *Hum Reprod*. 2002 ct;17(10):2737-41.
6. Interstitial laser photocoagulation for uterine myomas. Visvanathan D, Connell R, Hall-Craggs MA, Cutner AS, Bown SG. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Aug;187(2):382-4.
7. Cryomyolysis, a new procedure for the conservative treatment of uterine fibroids. Zreik TG, Rutherford TJ, Palter SF, Troiano RN, Williams E, Brown JM, Olive DL. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1998 Feb;5(1):33-8.
8. Laparoscopically assisted uterine fibroid cryoablation. Pansky M, Cowan BD, Frank M, Hampton HL, Zimberg S. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Dec;201(6):571.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.028. Epub 2009 Aug 29.
9. Laparoscopic cryomyolysis: an alternative to myomectomy in women with symptomatic fibroids. Ciavattini A, Tsiroglou D, Piccioni M, Lugnani F, Litta P, Feliciotti F, Tranquilli AL. *Surg Endosc*. 2004 Dec;18(12):1785-8. Epub 2004 Oct 26.
10. Interventional magnetic resonance imaging cryotherapy of uterine fibroid tumors: preliminary observation. Cowan BD, Sewell PE, Howard JC, Arriola RM, Robinette LG. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Jun;186(6):1183-7.
11. Magnetic resonance-guided percutaneous cryoablation of uterine fibroids: early clinical experiences. Sakuhara Y, Shimizu T, Kodama Y, Sawada A, Endo H, Abo D, Hasegawa T, Miyasaka K. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006 Jul-Aug;29(4):552-8.
12. Directed laparoscopic cryomyolysis: a possible alternative to myomectomy and/or hysterectomy for symptomatic leiomyomas. Zupi E, Piredda A, Marconi D, Townsend D, Exacoustos C, Arduini D, Szabolcs B. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Mar;190(3):639-43.
13. Ultrasound-assisted laparoscopic cryomyolysis: two- and three-dimensional findings before, during and after treatment. Exacoustos C, Zupi E, Marconi D, Romanini ME, Szabolcs B, Piredda A, Arduini D. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Apr;25(4):393-400.
14. Pregnancy outcome after laparoscopic cryomyolysis of uterine myomas: report of nine cases. Ciavattini A, Tsiroglou D, Litta P, Vichi M, Tranquilli AL. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006 Mar-Apr;13(2):141-4.
15. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for symptomatic uterine fibroid treatment--a clinical study. Zhang J, Feng L, Zhang B, Ren J, Li Z, Hu D, Jiang X. *Int J Hyperthermia*. 2011;27(5):510-6.
16. Imaging manifestation of conventional and contrast-enhanced ultrasonography in percutaneous microwave ablation for the treatment of uterine fibroids. Wang F, Zhang J, Han ZY, Cheng ZG, Zhou HY, Feng L, Hu DM. *Eur J Radiol*. 2012 Nov;81(11):2947-52.
17. Transcervical microwave myolysis for uterine myomas assisted by transvaginal ultrasonic guidance. Kanaoka Y, Yoshida C, Fukuda T, Kajitani K, Ishiko O. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009 Feb;35(1):145-51.

18. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation: a new approach to symptomatic uterine myomas. Bergamini V, Ghezzi F, Cromi A, Bellini G, Zanconato G, Scarperi S, Franchi M. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Mar;192(3):768-73.
19. Midterm outcome of radiofrequency thermal ablation for symptomatic uterine myomas. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Scarperi S, Bolis P, Franchi M. *Surg Endosc.* 2007 Nov;21(11):2081-5.
20. Laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency volumetric thermal ablation of symptomatic uterine leiomyomas: feasibility study using the Halt 2000 Ablation System. Garza Leal JG, Hernandez Leon I, Castillo Saenz L, Lee BB. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 May-Jun;18(3):364-71.
21. Transvaginal radiofrequency thermal ablation: a day-care approach to symptomatic uterine myomas. Cho HH, Kim JH, Kim MR. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008 Jun;48(3):296-301.
22. Transvaginal ultrasound-guided radiofrequency myolysis for uterine myomas. Kim CH, Kim SR, Lee HA, Kim SH, Chae HD, Kang BM. *Hum Reprod.* 2011 Mar;26(3):559-63.
23. Percutaneous image-guided radiofrequency thermal ablation for large symptomatic uterine leiomyomata after uterine artery embolization: a feasibility and safety study. Kim HS, Tsai J, Jacobs MA, Kamel IR. *J Vasc Interv Radiol.* 2007 Jan;18(1 Pt 1):41-8.
24. Percutaneous sonographically guided radiofrequency ablation of medium-sized fibroids: feasibility study. Recaldini C, Carrafiello G, Laganà D, Cuffari S, Bergamini V, Ghezzi F, Fugazzola C. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Dec;189(6):1303-6.
25. Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of uterine fibroids: medium-term follow-up. Carrafiello G, Recaldini C, Fontana F, Ghezzi F, Cuffari S, Laganà D, Fugazzola C. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010 Feb;33(1):113-9.
26. Ultrasound-guided radiofrequency ablation of symptomatic uterine fibroids: short-term evaluation of effect of treatment on quality of life and symptom severity. Iversen H, Lenz S, Dueholm M. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Oct;40(4):445-51.
27. Full-term vaginal live birth after laparoscopic radiofrequency ablation of a large, symptomatic intramural fibroid: a case report. Berman JM, Puscheck EE, Diamond MP. *J Reprod Med.* 2012 Mar-Apr;57(3-4):159-63.
28. Gravid uterine rupture after myolysis. Arcangeli S, Pasquarrette MM. *Obstet Gynecol.* 1997 May;89(5 Pt 2):857.
29. Uterine rupture in pregnancy subsequent to previous laparoscopic electromyolysis. Case report and review of the literature. Nkemayim DC, Hammadeh ME, Hippach M, Mink D, Schmidt W. *Arch Gynecol Obstet.* 2000 Nov;264(3):154-6. Review.
30. Meng X, He G, Zhang J, Han Z, Yu M, Zhang M, Tang Y, Fang L, Zhou X. A comparative study of fibroid ablation rates using radio frequency or high-intensity focused ultrasound. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 794–799.

Myomektomi

Forfattere: Janne Kainsbak, Therese Faurschou Nielsen og Vibeke Kramer Lysdal

| | |
|---|---|
| Flere og større myomer kan fjernes ved AM | C |
| LM er fordelagtig overfor AM: mindre peroperativt blodtab, mindre hæmoglobinfall, kortere operationstid, flere hurtigere tilbage i arbejde, færre postoperative smerter, men længere operationstid. | A |
| RALM har kortere indlæggelsestid og men længere operationstid end AM | A |
| RALM har lavere blodtab end AM perioperativt | C |
| RALM/ LM er ligeværdige operationer til behandling af myomer | C |
| Alvorlige komplikationer, graviditetsrate og fibromrecidiv var sammenlignelige mellem LM og AM | A |
| Den kumulative sandsynlighed for reoperation for recidiv af myom efter LM er 6,7% efter 5 år | C |
| AM giver øget risiko for adhærenciaer | B |
| Risiko for konvertering (4,8 %) fra laparoskopisk til laparotomi øges ved adhærenciaer, stor uterus, BMI >30, tarmskade. | C |
| AM har lavere omkostninger til utensiler end LM der har lavere omkostninger end RALM | B |
| LM er et alternativ til laparoskopisk hysterektomi ved fibroma uteri vedr. blodtab, quality of life, indlæggelsestid og komplikationer på kort sigt | C |
| Vasopressin kan nedsætte blødningsmængden perioperativt | D |
| Jo mindre operatør erfaring jo større risiko for konvertering fra LM til AM | B |
| Risiko for atypi/malignitet i fibromer estimeres til < 1% | |
| C | |
| Risiko for implantation af myomer efter morcellering estimeres til ca. 1,2 % | D |
| Der er signifikant association mellem præterm fødsel og antallet af fjernede myomer | C |
| Der ses lige stor graviditetsrate ved hhv. LM og minilaparotomi | B |
| Uterusruptur ved efterfølgende graviditet er sjældent, specielt ved ukompliceret standard operation | D |

Litteratursøgning

Der er søgt i cochrane library med fritext eller MESH ord. Litteratursøgningen er afsluttet 1. maj 2013. Søge ordene er laparoskopisk myomektomi, abdominal myomektomi, robot assisteret laparoskopisk myomektomi

Forkortelser

LM: Laparoskopisk myomektomi

AM: Abdominal myomektomi

RALM: Robot assisteret laparoskopisk myomektomi

Baggrund

Myomektomi er et alternativ hos kvinder som ønsker uterus bevarende kirurgi dette primært kvinder i den fertile alder der ønsker at bevare uterus med henblik på fremtidig graviditet.

Laparoskopisk myomektomi (LM) er beskrevet siden 1979 [1]. LM er også en anerkendt og mulig behandling til kvinder, med behandlingskrævende fibromer, der ikke har fertilitetsønske men alligevel ønsker at bevare uterus [2]. LM er avanceret kirurgi, der kræver erfarne operatører primært pga. risiko for peroperativ blødning og erfaring med suturering af uterinmuskulatur og serosa.

Blødning

Data fra en meta analyse viser at LM er fordelagtig overfor abdominal myomektomi (AM) på følgende parameter: mindre hæmoglobinfall, kortere operationstid, flere patienter i arbejde 15 dage efter operationen, færre postoperative smerter, færre over all komplikationer men længere operationstid. Alvorlige komplikationer, graviditetsrate og fibromrecidiv var sammenlignelige mellem grupperne [3].

Flere undersøgelser har vist at robot-assisteret laparoskopisk myomektomi(RALM) og LM er ligeværdige operationer i forhold til operationstid, blodtab [4], hospitalsophold og postoperative komplikationer [5].

RALM er sammenlignet med AM i flere studier [6,7,8], fælles for dem er kortere indlæggelsestid og længere operationstid hos RALM end AM opererede. I studiet af Nash [6] et al viste lavere forbrug af i.v. morfin postoperativt hos RALM opererede, ingen signifikante forskelle i blodtab og postoperative komplikationer. Det andet amerikanske studie [7] viste signifikant lavere estimeret blodtab, mindre ændring i hæmatokrit, hurtigere indtagelse af normal kost og lavere febril morbiditet hos RALM opererede sammenlignet med AM opererede. I det tredje studie [8] viste lavere blodtab i RALM gruppen, og der var antalsmæssigt flere og alvorligere postoperative komplikationer i AM gruppen.

Recidiv

Et italiensk studie [9] randomiserede kvinder til henholdsvis AM eller LM, hvor 23 % af AM fik recidiv af myom i løbet af en 40 måneders followup-periode, mens 27 % af LM fik recidiv. Forskellen var ikke statistisk signifikant. Et andet koreansk multicenterstudie [10] fulgte 512 LM opererede og den kumulative sandsynlighed for recidiv af myom var 52,9 % efter 5 år og 84,4 % efter 8 år. Derimod var den kumulative sandsynlighed for reoperation for myom blot 6,7% efter 5 år og 16% efter 8 år Et review for AM har fundet en større risiko for adhærencedannelse postoperativt [11].

Kirurg kompetencer

Der er øget risiko for konvertering fra LM til AM ved mindre operatørerfaring [12]. Der er ved en randomiseret undersøgelse inkluderende 131 patienter fundet en konvertering risiko fra LM til AM på 4,3 % dette grundet peroperativ blødning eller problemer med suturering[13].

Risiko ved myomektomi

- Malignitetsrisiko ved morcellering. Uterine leiomyosarcomer er en sjælden men højmaligntumor i uterus og udgør ca. 1,5 % af uterine cancerte og 30 % af uterine sarcomer [14]. Risikoen for at morcellere et uventet leiomyosarcom estimeres i tre større serier til fra 0,08 % til 0,49 % [15] . I en anden opgørelse fra Indien estimerede man en risiko for sarcom transformation i et benign leiomyom fra 0,13 % til 0,81 %. Der er ingen præoperativ diagnostisk modalitet der kan diagnosticere om et fibrom indeholder maligne celler[16].

Ved morcellering af et uterus sarcom formodes at man nedsætter overlevelsen signifikant. I et studie fra Korea hvor man fulgte 56 patienter med påvist uterus sarcom i tidlig stadie, hvoraf 25 fik

foretaget morcellering var der en signifikant forskel i 5 års overlevelsen på hhv. 60 % hos pt. der ikke fik foretaget morcellering og 46 % i gruppen der fik foretaget morcellering [17]. I et japansk studie fandt man atypi i 1/16 cervikale fibromer [18].

Da risikoen for malignitet i fibromer er lille, skal man vurdere om det er en vigtig information til patienten inden laparoskopi med morcellering.

- Risiko for intravaskulær koagulation med nyresvigt: Kasuistisk meddelt, måske relateret til tourniquet [19].
- Implantation af morcellerede fibromer er kasuistisk meddelt, estimeres til 1,2 % og er formentlig afhængig af omhyggelig ved opsamling af morcellerede elementer [20].
- Kasuistisk meddelelse af uterine arteriovenous fistel er beskrevet [21].
- Vasopressin kan anvendes intramyometrialt perioperativt for at nedsætte blødningsmængde og har fuld effekt i ca. 20 minutter [22], men der er flere kasuistiske meddelelse om alvorlige og potentiel fatale bivirkninger i normal dosis [23]

Fremtidig graviditet efter myomektomi.:

- Der er aktuelt insufficient evidens fra randomiserede studier i evalueringen af myomektomi til at forbedre fertilitet. Der er ikke vist øgning af hverken graviditetsrater eller nedsættelse af abortrisiko ved kirurgisk fjernelse af submucøse og intramurale fibromer. Der er ingen forskel mellem laparoskopisk og åben kirurgi vedr. øgning af fertilitetschancen [24]
- 65 % af LM opererede pt. med graviditetsønske opnår graviditet efter 24 måneder [25].
- Graviditetsrater ved LM er 56 % versus 50 % ved minilaparotomi [26]. Hvilket ikke er signifikant forskelligt.
- I et japansk studie [27] havde 108 LM opererede et ønske om at opnå graviditet, 37 % opnåede graviditet og af de gravide gennemførte 80 % graviditet og fik levende børn.
- I et undersøgelse af RALM opererede med efterfølgende graviditeter [28] så man, at gennemsnit tiden fra operation til konception var 12,9 måneder. Fertilitetsbehandling var benyttet i 39,4 % af tilfældene. Præterm fødsel før 35. uge så man i 17,4 % af tilfældene. Der var signifikant association mellem præterm fødselsrate og antallet af fjernede myomer.

Mulighed for at nedsætte peroperativ blødning

- Der er begrænset evidens for at misoprostol, bupivacain plus epinephrine, tranexamsyre, gelatin thrombin matrix, peri-cervical tourniquet, og mesna kan reducere blødning ved myomektomi. Bupivacaine plus epinephrine har begrænset klinisk værdi sammenlignet med andre interventioner da den kliniske forskel var lille i forhold til andre medicamenter. Der er ikke evidens for at oxytocin og morcellering reducerer blodtab [29].
- Præoperativ occlusion af a. iliaca interna med ballonkateter [2].

Uterus ruptur

Der er lille risiko for uterus ruptur. I et studie blev der fundet 76 uterus rupturer ud af knap 100.000 fødsler over en 30 årig periode og kun 1 patient af disse havde fået lavet en AM [30]. Et andet studie med 137.582 graviditeter blev der fundet 133 uterus rupturer efter 28. graviditets uge heraf havde 3 fået lavet AM [31]. Indtil 1996 er der blevet reporteret 11 uterus rupturer efter LM. I det største studie af kvinder der har fået lavet LM er 2050 kvinder blevet fulgt over en periode på 42 måneder, i den periode var der 386 graviditeter, her var der 1 spontan uterus ruptur i 33. graviditets uge [32].

Referencer:

1. Lee et al. "Laparoscopic myomectomy" Taiwan J Obstet Gynecol. 2009 Dec;48(4):335-41.
2. Lemyre et al " Comparison of morbidity associated with laparoscopic myomectomy and hysterectomy for the treatment of uterine leiomyomas" J Obstet Gynaecol Can. 2012 Jan;34(1):57-62. Evidensgrad 3
3. Jin C "Laparoscopic versus open myomectomy - a meta-analysis of randomized controlled trials" Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Jul;145(1):14-21. Evidens grad 1
4. Bedient et al. "Comparison of robotic and laparoscopic myomectomy", Am J ObstetGynecol 2009, 201:566.e1-5. Evidensgrad: III
5. Nezhat et al. "Robotic-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy", FertSter, 2009, 91;556-9, Evidensgrad:III
6. Nash et al. "Robotic-assisted laparoscopic myomectomy versus abdominal myomectomy: a comparative analysis of surgical outcomes and costs" Arch GynecolObstet, 2012, 285;435-440. Evidensgrad: III
7. Ascher-Walsh et al. "Robot-assisted Laparoscopic Myomectomy Is an Improvement Over Laparotomy in Women with a Limited Number of Myomas" J Minim Invasive Gynecol, 2010, 17,306-310.Evidensgrad:III
8. Advincula et al. "Robot-assisted laparoscopic myomectomy versus abdominal myomectomy: A comparison of short-term surgical outcomes and immediate costs" J Minim Invasive Gynecol, 2007, 14,698-705.Evidensgrad: III
9. Rossetti et al "Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy", Hum Reprod. 2001, Apr;16(4)770-4. Evidensgrad: Ib
10. Yoo et al "Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy" J Minim Invasive Gynecol, 2007, 14,690-697.Evidensgrad: III
11. Mukhopadhaya et al "Conventional myomectomy" Best Pract Res ClinObstetGynaecol. 2008 Aug;22(4):677-705. Evidensgrad: 4
12. Marret et al "A retrospective multicentre study comparing myomectomy by laparoscopy and laparotomy in current surgical practice. What are the best patient selection criteria?" Study Group of the French Society of Gynaecology and Obstetrics (Ouest Division). Evidensgrad: 3
13. Seracchioli et al "Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy." Hum Reprod. 2000 Dec;15(12):2663-8. Evidensgrad: 1b
14. Harry et al "Uterine leiomyosarcomas: a review of the diagnostic and therapeutic pitfalls" The Obstetrician & Gynaecologist. 2007, Vol 9(2), 88-94.
15. Park JY et al "The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma" 2011 Nov;18(12):3453-61.
16. Anupama et al "Disseminated peritoneal leiomyosarcomas after laparoscopic "myomectomy" and morcellation." J Minim Invasive Gynecol. 2011 May-Jun;18(3):386-9. Evidensgrad 4.
17. Park JY et al " The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma." Gynecol Oncol. 2011 Aug;122(2):255-9. Evidensgrad 3.
18. Matsuoka et al "Strategy for laparoscopic cervical myomectomy." J Minim Invasive Gynecol. 2010 May-Jun;17(3):301-5. Evidensgrad 4
19. Tsimpanakos et al "Two cases of myomectomy complicated by intravascular hemolysis and renal failure: disseminated intravascular coagulation or hemolytic uremic syndrome?" Fertil Steril. 2010 Apr;93(6):2075.e11-5. Evidensgrad 4.

20. Miyake et al "A case of disseminated peritoneal leiomyomatosis developing after laparoscope-assisted myomectomy." *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67(2):96-102. Evidensgrad 4
21. Takeda et al "Temporary endovascular balloon occlusion of the bilateral internal iliac arteries for control of hemorrhage during laparoscopic-assisted myomectomy in a nulligravida with a large cervical myoma." *Fertil Steril.* 2009 Mar;91(3):935.e5-9. Evidensgrad 4
22. Takeuchi et al "Effect of vasopressin on blood flow and RI of the uterine artery during laparoscopic myomectomy" *J Minim Invasive Gynecol*, 2005 Jan-Feb;12 (1): 10-1.Evidensgrad: 4
23. Hobo et al "Bradycardia and cardiac arrest caused by intramyometrial injection of vasopressin during a laparoscopically assisted myomectomy" *ObstetGynecol*, 2009, Feb(2 Pt 2): 484-6.Evidensgrad: 4
24. Metwally et al " Surgical treatment of fibroids for subfertility" *Cochrane Systematic Review* 2012. Evidensgrad 1
25. Kubinova K et al."Reproduction after myomectomy: comparison of patients with and without second-look laparoscopy". *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2012 Mar;21(2):118-24
26. Malzoni et al "Laparoscopy versus minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas: short-term and fertility results." *Fertil Steril.* 2010 May 1;93(7):2368-73.Evidensgrad 3
27. Kumakiri et al "Pregnancy and delivery after laparoscopic myomectomy" *J Minim Invasive Gynecol*, 2005,12,241-246. Evidensgrad: 3
28. Pitter et al "Pregnancy outcomes following robot-assisted myomectomy" *Hum Reprod*, 2013,28,1,99-108. Evidensgrad: 3
29. Kongnyuy et al " Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids." *Cochrane Collaboration*, November 2011. Evidensgrad 1.
- 30 Palerme GR, Friedman EA. Rupture of a gravid uterus in the third trimester fra 1966
- 31 Garnet JD. Uterine rupture during pregnancy. An analysis of 133 patients. fra 1964
- 32 Sizzi et al. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(4):453.

Transcervikal fibromresektion (TCRF)

Forfattere: Maja Lundegaard Iversen, Britt Ljungström & Torben Munk

Litteratursøgning: Der er søgt i Pub Med, Cochrane reviews, RCOG og Up to date

Har de submucøse fibromers størrelse og beliggenhed betydning for outcome ved TCRF?

Leone (2012)ⁱ har hos 159 patienter vist, at det perioperative outcome ved TCRF af type 1 og 2 fibromer kun er afhængig af, om fibromets størrelse er over eller under 3 cm. Operationstid (median) 30 vs. 50 min. (P: 0.0001)

Komplikationer antal: 4 (3 %) vs. 6 (15 %) P: 0.008

Komplet resektion efter 1. indgreb: 116 (96 %) vs. 24 (60 %) P: 0.0001.

Gamani (2010)ⁱⁱ har vist i et studie med 33 patienter, hvor fibromernes størrelse var mindst 5 cm, at 82 % kunne reseceres komplet ved første operation. Han fandt at resektion af fibromer større end 6 cm ikke umiddelbart var attraktivt.

Det er vist i dyreforsøg, at den termiske skade i forbindelse med hysteroskopisk resektion går ca. 1-2 mm ud over resektionsområdet, Munro (1996)ⁱⁱⁱ. Er afstanden fra fibromet til serosa mindre end 5 mm, kan indgrebet eventuelt foretages laparoskopisk vejledt, eller man kan benytte resektionen med kold slynge. Casadio^{iv} så, at i takt med fibromets resektion øgedes myometriets tykkelse.

Hvordan foretages TCRF, og hvilken anæstesi/analgesi anvendes ved TCRF?

TCRF kan foretages ved minihysteroskopi med en ydre diameter på skopet på 3,5-5 mm og ved brug af resektoskoper med en ydre diameter på 6-10 mm.

Type 0 og type 1 fibromer op til 2 cm kan fjernes med minihysteroskop uden analgesi og dette gælder også type 2 fibromer op til 2 cm, der ved erfaren operatør kan fjernes ved slicing og enucleation (Se guideline om minihysteroskopi).

Dybe type 2 fibromer bør kun reseceres, hvis der er adgang til samtidig laparoskopi eller sufficient ultralysscanning (6: USA guideline link (D)) og er derfor ikke egnede til office hysteroskopi (ambulant hysteroskopi uden analgesi).

Bettocchi har udmålt diameter på orificium internum og fundet et gennemsnit på 4-5 mm hos nullipara, og 7-8 mm hos multipara., hvorfor det er fundet rimeligt at gå højere op i diameter for udførelse af office hysteroskopi end de sædvanlige 5mm. (0: Bettocchi 2003, 1: review, Munro 2010, 1a).

Kræver indgrebet en dilatation af orificium anbefales lokal analgesi af cervix til reduktion af smerterne. Dette ændrer dog ikke på risikoen for vasovagale anfald.

Fibromer med en diameter på 2-3 cm kræver mindst lokal analgesi - også selvom der anvendes minihysteroskop (D).

Paracervikal blokade (PCB) er den bedste lokal analgesi-form (se guideline for polypper og minihysteroskopi).

NSAID givet præoperativt giver reduktion i smerteoplevelsen postoperativt, men det har ingen effekt på den peroperativt oplevede smerte. Supplerende sedation reducerer smerteoplevelsen postoperativt (9: Ahmad (A), Cochrane 2010 (A)).

Der findes morcellerende hysteroskoper, som med en diameter på 6,25 mm kræver mindre dilatation og nedsætter operationstiden, således at fibromer op til 3 cm. kan fjernes i ca. 60% af tilfældene i PCB alene med lav smertescore, og de resterende 40% kan fjernes med supplerende sedation (11: Cohen Review 2011 (A)). Sikre regimer for ikke-anæstesiologer er beskrevet (12: Am Society of Anes. 2002, Federation of state.(4). 13: Rego 1997(A), 14: Veselis 1997(1a), 15: Gold 1997(1), 16: LaPierre 2012(1)).

Observationelle studier beskriver, at såvel minihysteroskopi som resektoskopi af selv store fibromer kan foregå i office regi, idet indgrebene er med stor gennemførelsesprocent ved anvendelse af ingen til moderat sedation, få komplikationer, få overflytninger til hospital og med stor patienttilfredshed (18+ 19: Morris Wortman 2013 (3)+ 2010 (4), 20: Deckardt, 1997).

Sammenlignes operative hysteroskopier udført i universel anæstesi med indgrebene foretaget i PCB + sedation, er tiden på operationsstuen den samme, men tiden til udskrivelse mindre og patienttilfredsheden størst blandt de som kun fik sedation.(21: Majholm 2011(1)).

Resumé af kliniske rekommandationer

| | |
|--|----------|
| Ved fibromer < 3 cm kan komplet resektion foretages ved ét indgreb hos 96 % af patienterne | A |
| Komplikationer og væskedeficit øges ved resektion af fibromer > 3 cm | B |
| I eksperthænder kan fibromer større end 5 cm resekeres komplet ved ét indgreb hos 82 % af patienterne | B |
| Resektion af fibromer over 6 cm er ikke attraktivt | C |
| Ved myometribræmme mindre end 5 mm til serosa kan fibromet resekeres med kold slynge | C |
| TCRF af fibromtype 0+1 med en diameter på max. 2 cm kan efter patientselektion foretages uden analgesi med mini-hysteroskop | A |
| TCRF (med enten resektoskop eller morcellator) kan efter patientselektion foretages i lokal analgesi + evt. moderat sedation (med undtagelse af dybe type 2 fibromer) | C |
| TCRF er ved minihysteroskop/resektoskop efter patientselektion et indgreb med få komplikationer, som kan foretages i office-regi med stor patienttilfredshed | A |
| Ved anvendelse af morcellerende hysteroskoper kan operationstiden nedsættes og behov for anæstesi nedsættes. | C |

Behandlingseffekt/longterm outcome af TCRF

Langtidsresultater for blødningseffekten ligger i studierne et sted imellem 70-96 %. Behov for sekundær kirurgi er opgjort til 9-16 % og risiko for hysterektomi mellem 2 og 12 %. Dansk hyskobase har for årene 2004-6 opgjort risikoen for hysterektomi inden for 12 måneder til 7 % (se appendix med oversigt over artikler og resultater)

Faktorer med indflydelse på resultatet efter TCRF:

- 1. Placering/type af fibrom (T0, T1 eller T2)**
- 2. Alder.**

3. Antal fibromer og størrelse af uterus.
4. Størrelse af fibrom og uterus
5. Efterladt væv (inkomplet resekeret)^v
6. Vækst af nye fibromer

Ad 1: Flere studier viser, at jo større intramural komponent af fibrom des større risiko er der for inkomplet resektion. T0 97-100 % komplet resekeret efter første TCRF, T1 86-90 % og T2 50-61%^{vi, vii}. Risiko for re-TCRF er i et studie fundet til T0: 1,04, T1: 1,42, T2: 1,70^{viii}. Mens Leones finder, at det kun er størrelsen af fibromet, der har betydning^{ix}.

Ad 2: Jo yngre kvinden er ved operationstidspunktet des større risiko er der for fornyet vækst af fibromer fra andre steder i uterus. Dette er dog ikke veldokumenteret. Flere har ikke fundet alderssammenhæng men i stedet sammenhæng mellem antal af børn og resultat af operation (jo flere børn des bedre).^{x, xi}

Ad 3: Emanuel et al. fandt at ved 2 eller færre fibromer var 5 års risikoen for ny kirurgi kun 9,7 % men ved forstørret uterus og 3 eller flere fibromer var risikoen 35 %^{xii}.

Ad 4: Jo større fibrom des større risiko er der for tilbagefald af symptomer. Hasard ratio 1,72/cm.^{xiii} Fernandes fandt at størrelse > 5 cm var forbundet med dårligere resultat. Hart et al. fandt bedre resultater ved uterus mindre/lig med 6 ugers gravid og fibromer mindre/lig med 3 cm^{xiv} 10 % risiko for ny kirurgi < 4 cm vs 60 % for 4 cm eller over.

Ad 5: Ved inkomplet resektion er der nogle der ikke har behov for yderligere behandling og en vis "vent og se" holdning kan anvendes. I et studie af inkomplet resekerede fibromer er der 44,5 % efter 3 års followup der er uden kirurgi.^{xv}, Bourdel har fundet 50 %^{xvi} Dette kan delvis skyldes spontan regression af efterladt væv. Afbrydelse af procedure før komplet resektion er oftest pga. absorption omkring grænseværdier (90 %) eller tekniske problemer^{xvii}.

Ad 6: Jo længere tids followup der er på studierne des flere oplever tilbagefald af symptomer, hvilket kan skyldes vækst af nye fibromer på andre steder end der, hvor der tidligere blev opereret^{xviii}.

Resumé af kliniske rekommandationer

| | |
|---|----------|
| Blødningskontrol opnås hos 70-96 % | A |
| Behov for ny kirurgi 9-16 % | A |
| Behov for hysterektomi på sigt 2-12 %. | A |
| Jo større intramural komponent af fibrom des større risiko er der for inkomplet resektion og dermed dårligere effekt på symptomerne og øget risiko for nyt indgreb for at opnå behandlingseffekt. | B |
| Ved flere end 2 fibromer er der dårligere behandlingseffekt og øget risiko for ny operation. | B |
| En samtidig TCRE kan måske bedre blødningskontrollen | B |

| | |
|---|----------|
| Ikke alle med inkomplet resektion skal reopereres. 40-50 % har ikke behov for yderligere behandling. Afvent symptomer før ny behandling | B |
| Ved type 2 fibromer informeres kvinden om, at der risiko for ny operation. | A |

Bliver resultatet bedre ved samtidig TCRE?

I nogle studier er der fundet bedre effekt på blødningsforstyrrelser ved kombination af TCRE of TCRF^{xxix, xx}. Ved TCRF kombineret med TCRE/ablation opnåede man blødningskontrol ved 96,7 vs. 84,4 % ved TCRF alene^{xxi}. Dog kunne der ikke vises effekt på efterfølgende risiko for hysterektomi. Andre finder ikke den store forskel 84,1 vs. 88,5% for blødningskontrol.^{xxii}

Komplikationer og faktorer som påvirker frekvensen

Generelt set er der få komplikationer ved hysteroskopiske indgreb, diagnostisk hysteroskopi med lavest frekvens og herefter stigende risiko ved operative indgreb som TCRP, TCRE og TCRF.^{xxiii}

I studier er risikoen opgjort til mellem 0,22 og 13 % hvoraf perforation og absorption af væske er de hyppigste.^{xxiv, xxv, xxvi, xxvii, xxviii, xxix}. De fleste studier finder dog en komplikationsfrekvens under 5 % og de fleste tal er opgjort på kohorte af forskellige hysteroskopiske indgreb.

Hyskobasen har opgjort at der for årene 2004-6 var 3 % komplikationsrisiko ved TCRF.

Problemstilling:

A: Hvilke faktorer skal vi være opmærksomme på for at kunne nedsætte komplikationsfrekvensen?

1. Fibromplacering
2. Størrelse af fibrom
3. Antallet af fibromer
- 4: Erfaring

Ad. 1. Der er et studie fra 1997, som viser, at jo større intramural komponent des store risiko for komplikationer i form af perforation, væske overload^{xxx}, blødning og luftemboli, mens et studie fra 2012, ikke kan genfinde denne sammenhæng for type 1 og type 2 fibromer.(i)

Ad. 2: Leone et al fandt flere komplikationer og øget væskedeficit ved fibromer over 3 cm vs under. Prolena fandt 0,9 % risiko for komplikationer ved fibromer < 3g og 4,1 % > 3 g.^{xxxi}

Ad. 3: Der er lavere komplikationsrate ved procedure involverende et fibrom versus multiple fibromer (1,4 vs 6,7 %) ^{xxxii}. Blandt andet ses flere adhæreencer^{xxxiii}.

Ad. 4: Resumé af evidens:

Det er vist, at Minimal invasive surgery (MIS) kræver en grundigere forberedelse af operatøren end almindelig åben kirurgi, som både tager hånd om det tekniske og det at lede et team (1: Gallagher 2001, 2: Gallagher 2003, 3: Subramonian 2003, 4: Ericsson 1996, 5: Park 2007, 6: Schmidt 1990. 7: Silbennoinen 2009).

I 2011 blev draget en europæisk konsensus for et basalt træningsprogram med simulatorer (8: Van Dongen 2011).

I mange artikler om TCRF konkluderes det, at en sober oplæring og selektion af patienterne efter sværhedsgrad i forhold til operatør-erfaring vil kunne nedsætte komplikationsfrekvensen, men det ikke noget studierne er designet til at vise.

I 1996 viste Istre, at han som eneoperatør ved TCRE måtte foretage re-TCRE hos 14% blandt de første 100 udførte indgreb versus 6,5% blandt de efterfølgende; graden af amenoré fandtes til hhv 34% og 62%.

En Hollandsk artikel opfattende 2515 blandede operative hysteroskopiske indgreb i en kvalitetsdatabase fra 1997 viste, at diagnostiske hysteroskopier var med en komplikationsfrekvens på kun 0,13%, og denne fandtes uafhængig af operatørens erfaring. Der blev udført 798 TCRF med en komplikationsfrekvens på 0,8%. 37% af komplikationerne fandtes blandt de erfarne kirurger (> 50 identiske indgreb tidligere), men med lav aktivitet (5 indgreb/år), men forklaredes ved selektionsbias (12: Jansen 2000). Eksperter anbefaler 2 hysteroskopier/uge for vedligeholdelse af færdighederne.

Hyskobaserapporten for 2004-2006 indeholdt ikke tal for betydning af operatør erfaring, men i et danske studie angives, at et udtræk viser en ”stejl læringskurve med signifikant faldende komplikationsfrekvens ved stigende rutine” (10: Clevin UfL 2004). Indberetning til hyskobasen er lovpligtig, og vil fremadrettet foregå via indretning til LPR som led i DHHD, og indeholder data for operatørerfaring.

Anvendelse af enklere og tyndere instrumenter som f.eks. Myosure nedsætter behovet for oplæring (13: Van Dongen, 2008)

Resume af kliniske rekommandationer

| | |
|--|---|
| Risikoen for komplikationer er lille ved TCRF, men stiger ved fibromstørrelse over 3 cm. | A |
| Ved mistanke om perforation uden diatermi observeres patienten for smerter og blødning | √ |
| Ved mistanke om perforation med diatermi, skal tarmlæsion mistænkes. | √ |
| Misoprostol kan nedsætte behovet for dilatation, men der er usikkerhed angående effekten på komplikationsraten | √ |
| Der er ikke evidens for præoperativ antibiotika behandling som rutine | B |
| Anvend bipolar teknik og elektrolytholdige distentionsmedier hvis risiko for absorption. | A?, vi har ingen studier ref. Som underbygger(BL) |
| Minimer absorption af væske ved brug af så lavt intrauterint tryk som muligt (70-80 mm Hg) | ? |
| Monitorer mængden af absorberet væske (deficit) | B |
| Stop proceduren ved grænseværdier (1500 ml ved elektrolytfrie væsker, 2500-3000 ml for elektrolytholdige). Mål s-Natrium ved neurologiske symptomer | √ |
| Luftembolier er hyppige ved TCRF, men har sjældent klinisk betydning. Stop procedure ved symptomer på luftemboli. | A |
| Komplikationsfrekvensen kan nedsættes og effektiviteten øges for TCRF ved god oplæring inkl. brug af simulatorer | C |
| Der foreligger ingen data for et anbefalet antal indgreb per år for vedligeholdelse af færdigheden for gennemførelse af TCRF. Men eksperter anbefaler ca. 2 hysteroskopiske indgreb per uge. | √ |

Hvilke komplikationer kan forekomme, og hvor hyppige er de?

Mulige komplikationer er

1. Perforation (0,8-1,6 %) ^{xxxiv xxxv xxxvi}, +/- mulig organlæsion.
2. Væske "overload"
3. Blødning
4. Infektion
5. Luftemboli
6. Intrauterine adhærencer
7. Uterusruptur ved efterfølgende graviditet.

Ad 1: Perforation:

Overordnet er der fundet en lille risiko for perforation (0,8-1,6 %) ^{xxxvii xxxviii xxxix} og > 50 % opstår, når man går gennem cervix. 97 % opdages peroperativt og uden efterfølgende komplikationer ^{xl}. Hvis perforationen er uden brug af diatermi er risikoen for komplikationer lav og observation af patienten oftest nok ^{xli}. Hvis der er perforeret ved brug af strøm skal man være ekstra opmærksom på evt. tarmlæsion, karlæsion og blærelæsion, hvor laparoskopi og cystoskopi kan blive aktuelt ^{xlii xliii}. Der har været lavet adskillige studier over effekten af Misoprostol som præoperativ priming af cervix. To metaanalyser fra 2011 har nok fundet et nedsat behov for dilatation og en kortere operationstid, men undersøgelserne findes dårlige og foreløbigt uden en overbevisende effekt på komplikations-frekvensen ^{xliv xlv} (evidens 1a).

AD 2: Absorption:

AAGL har opgjort risikoen for absorption til 0,2 %

Risikoen for absorption er beskrevet mellem 1- 4 %, men risikoen for komplikationer relateret til dette er få ^{xlvi}. Risikoen ved absorption afhænger af det benyttede distentionsmedium og den absorberede mængde.

Hyposmolære/elektrolytfrie distentionsmedier:

Ved brug af hypoosmolærer/elektrolytfrie distentionsmedier som glycin 1,5 % eller sorbitol 3% kan absorption medføre elektrolytforstyrrelser, som kan lede til arytmier, hjerneødem, og i sjældne tilfælde inkarcerering og død. Det er derfor nødvendigt med monitorering af deficit under operationen.

Isoosmolære distentionsmedier/elektrolytholdige distentionsmedier:

Ved brug af bipolar strøm kan der anvendes saltvand (NaCl). Det mindsker risikoen for hyponatriæmi og dermed hjerneødem, men kan stadig i sjældne tilfælde give problemer ved overload i form af lungeødem og død.

Symptomer på hyponatriæmi/hjerneødem:

Milde tilfælde giver symptomer i form af hovedpine, kvalme og opkast.

Svære tilfælde giver konfusion, agiteret, nedsat bevidsthed, arytmier, forbigående blindhed, kramper, hjerneødem og død.

Risikofaktorer for hyponatriæmi:

Stort deficit ^{xlvii}

Jo større fibrom, desto større deficit.

Højt væsketryk (absorption opstår ved intrauterin tryk over 70-80 mm Hg) ^{xlviii}

Perforation af uterus hvor væsken optages fra abdomen.

Deficit grænser:

Grænsen for acceptabel deficit afhænger af patientens alder, -vægt og evt. hjerteinsufficiens) og hvilket distensionsmedium der bruges. Mange bruger 1000-1500 ml som grænse for hypotone medier og 2500-3000 ml for isotone. Evidensen er dog ikke entydig.^{xlix}

Et randomiseret studie med sammenligning af monopolar og bipolar teknik finder at bipolar teknik med anvendelse af NaCl som distensionsmedium er mere sikker i forhold til elektrolytforstyrrelser.¹

Korrektion af hyponatriæmi:

Mild: S-Na > 120 mmol/L: Væskerestriktion, diuretika (såsom furosemid 20 mg)^{li} (dog kun ved volumen overload, da det ellers kan give hyponatriæmi)^{lii}. Anlæg KAD og mål diuresen, mål saturation, blodtryk og følg S-Na under korrektionen.

Svær: S-Na < 120 mmol/L: Korrigeres i samarbejde med anæstesiolog

Kramper, permanent hjerneskade og død er rapporteret ved se-Na på 116 mmol/L.

Ad 3: Blødning: Risikoen for større peroperative blødninger som kræver behandling som blodtransfusion, kompression med ballon/sevietter, eller nyt operativt indgreb er lille. AAGL har så lav en frekvens som 0,25 %. Andre har gjort det op til 0,5-3 %.^{liii}

Behandling af blødning kan gøres ved^{liv}:

- Elkoagulation ved visuel blødningskilde
- Bimanuel kompression af uterus
- Foley kateter str. 18 med 20-30 ml i ballon – ligge i uterus 2-4 timer før seponering.
- Komprimerende servietter i uterus
- Carboprost (prostinfenem) eller vasopressin injektion i cervix.
- Laparoskopi (lukke perforation)
- Arteria uterina embolisering.
- Hysterektomi

Ad 4: Infektion: Infektion efter hysteroskopisk indgreb er sjælden (0,5-3 %)^{lv}, men kan ses som endometrit, parametrit og pyometra. Der er dog ikke fundet indikation for antibiotikaproylakse ved disse indgreb. I et RCT fandt man ved diagnostisk hysteroskopi en infektionsrisiko < 1 % og ingen forskel på effekt ved antibiotika profylakse^{lvi}, ^{lvii}. Og selvom risikoen for infektion synes lidt højere blandt kvinder der får foretaget operativ hysteroskopi er den stadig lav^{lviii} og ikke høj nok til at finde gevinst ved rutine profylaktisk antibiotikabehandling.^{lix}

Ad 5: Luftemboli: Der er forskellige opgørelser over hyppigheden af luft/gasembolier ved hysteroskopiske indgreb. I et hollandsk RCT fra 2012 fandt man luftembolier ved 98 % af patienter med operativ hysteroskopi uanset monopolar/bipolar anvendelse. Og de fandt også uafhængig af metode at der er signifikant flere store luftembolier ved absorption > 1000 ml (således langt tidligere end grænsen på 2500-3000 ml anvendt ved bipolar teknik).^{lx} Andre har fundet 43 % af patienter med absorption mellem 1-2,5 L havde kliniske tegn på gasemboli.^{lxi}

Luftembolier er sjældent katastrofale. Tidligere tal har vist (3/17.000 hysteroskopier) havde katastrofale udfald med gas/luft embolus som årsag.^{lxii}

Symptomer på luftemboli: Hypoxi, end-tidal CO2 fald > 20 %, BT fald > 20 %, ST-forandringer på EKG (> 2 mm)^{lxiii}, takykardi og tachypnoea^{lxiv}. Man må evt. afbryde indgrebet hvis der kommer symptomer og absorptionen > 1000 ml.

Man kan mindske luft mængden i uterus og dermed risikoen for luftembolier ved følgende^{lxv}

- Få alle luftbobler ud af tilførselsslangen før skopet føres op i uterus.
- Nedsæt tiden hvor cervix står åben uden instrumenter.

- Gå så få gange ud og ind af cervix.
- Bevar intrauterine tryk < 100 mm Hg
- Fjern luftbobler i uterus
- Lejring: neutral eller anti-trendelenburg.

Ad 6: Intrauterine adhærencer (IUA): Risiko for adhærencer efter TCRF er i et review opgjort til mellem 1-13 %^{lxvi}. Der er større risiko efter resektion af multiple fibromer^{lxvii}. IUA kan give symptomer som smerter, infertilitet, blødningsforstyrrelser, spontane aborter og abnorm placentalkalisation.

Generelt er anbefalingen for at undgå IUA: Vær varsom ved resektion af ved fibromer placeret over for hinanden. Dette udføres af erfaren kirurg (Indman 2006)^{lxviii}. Undgå traume af omkringliggende endometrie og myometrie (undgå unødige resektion).

I forhold til profylakse for IUA: se separat guideline om adhærenceprofylakse.

Ad 7: Uterusruptur ved graviditet: Uterusruptur er sjælden efter TCRF og stort set ikke eksisterende efter ukomplicerede indgreb. Der er dog kasuistiske meddelelser om ruptur, og der synes måske at være en sammenhæng efter perforation med el-slynge (1 case)^{lxix}.

Referencer:

ⁱ Gynecol Surg (2012) 9:155–161. Feasibility and long-term efficacy of hysteroscopic myomectomy for myomas with intramural development by the use of non-electrical “cold” loops. Leone FPG

ⁱⁱ J Minim Invasive Gynecol. 2010 Jan-Feb;17(1):59-65. Hysteroscopic management of large symptomatic submucous uterine myomas. Camanni .

ⁱⁱⁱ J Minim Invasive Gynecol. 2006;13:36–42. Mechanisms of thermal injury to the lower genital tract with radiofrequency resectoscopic surgery. Munro MG.

^{iv} J Fertility and Sterility.2011;95:1764–8. Myomectomy and myometrial free margin. Casadio. P

^v [Hysteroscopic myomectomy: recurrence and satisfaction survey at short- and long-term]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2011 Apr ;40(2):116-22. doi: 10.1016/j.jgyn.2011.01.003. Epub 2011 Feb 22 .

^{vi} Van Dongen H. Follow-up after incomplete hysteroscopic removal of uterine fibroids. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006 ;85(12):1463-7

^{vii} Factors associated with operative hysteroscopy outcome in patients with uterine adhesions or submucosal myomas. Int J Gynaecol Obstet. 2010 May ;109(2):125-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.11.018. Epub 2010 Jan 22

^{viii} Wamsteker K. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. Obstet Gynecol. 1993 Nov ;82(5):736-40.

^{ix} Gynecol Surg (2012) 9:155–161. Feasibility and long-term efficacy of hysteroscopic myomectomy for myomas with intramural development by the use of non-electrical “cold” loops. Leone FPG

^x Factors associated with operative hysteroscopy outcome in patients with uterine adhesions or submucosal myomas.

Int J Gynaecol Obstet. 2010 May ;109(2):125-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.11.018. Epub 2010 Jan 22

^{xi} Emmanuel MH. Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol. 1999 May ;93(5 Pt 1):743-8.

^{xii} Emmanuel MH. Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol. 1999 May ;93(5 Pt 1):743-8.

^{xiii} Follow-up after incomplete hysteroscopic removal of uterine fibroids. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006 ;85(12):1463-7

^{xiv} Long term follow up of hysteroscopic myomectomy assessed by survival analysis. Br J Obstet Gynaecol. 1999 Jul ;106(7):700-5.

^{xv} Follow-up after incomplete hysteroscopic removal of uterine fibroids. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006 ;85(12):1463-7

^{xvi} [Hysteroscopic myomectomy: recurrence and satisfaction survey at short- and long-term]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2011 Apr ;40(2):116-22. doi: 10.1016/j.jgyn.2011.01.003. Epub 2011 Feb 22 .

^{xvii} Follow-up after incomplete hysteroscopic removal of uterine fibroids. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006 ;85(12):1463-7

^{xviii} Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility. Obstet Gynecol. 1999 Sep ;94(3):341-7.

^{xix} Loffer FD. Improving results of hysteroscopic submucosal myomectomy for menorrhagia by concomitant endometrial ablation. J Minim Invasive Gynecol. 2005 May-Jun ;12(3):254-60.

^{xx} Indman. Hysteroscopic treatment of menorrhagia associated with uterine leiomyomas. Obstet Gynecol. 1993 May ;81(5 (Pt 1)):716-20

^{xxi} Loffer FD. Improving results of hysteroscopic submucosal myomectomy for menorrhagia by concomitant endometrial ablation. J Minim Invasive Gynecol. 2005 May-Jun ;12(3):254-60.

^{xxii} Phillips DR. Transcervical electrosurgical resection of submucous leiomyomas for chronic menorrhagia. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1995 Feb ;2(2):147-53.

^{xxiii} Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. Obstet Gynecol. 2000 Aug ;96(2):266-70.

^{xxiv} Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. Obstet Gynecol. 2000 Aug ;96(2):266-70.

^{xxv} Long-term results of hysteroscopic myomectomy in 235 patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007 Feb ;130(2):232-7. Epub 2006 Mar 10 .

^{xxvi} [Hysteroscopic resection of submucous myomas: long term results].
Ann Chir. 2001 Feb ;126(1):58-64.

^{xxvii} Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk.
Propst AM, Liberman RF, Harlow BL, Ginsburg ES.
Obstet Gynecol. 2000 Oct; 96(4):517-20.

^{xxviii} [Intraoperative complications of 697 consecutive operative hysteroscopies].
Minerva Ginecol. 2001 Feb ;53(1):13-20.

^{xxix} Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk.
Obstet Gynecol. 2000 Oct ;96(4):517-20.

^{xxx} An analysis of fluid loss during transcervical resection of submucous myomas.
Fertil Steril. 1997 Nov ;68(5):881-6.

^{xxxi} Long-term results of hysteroscopic myomectomy in 235 patients.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007 Feb ;130(2):232-7. Epub 2006 Mar 10 .

^{xxxii} Long-term results of hysteroscopic myomectomy in 235 patients.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007 Feb ;130(2):232-7. Epub 2006 Mar 10 .

^{xxxiii} Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery.
J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2000 Aug ;7(3):351-4.

^{xxxiv} Complications of hysteroscopic surgery: "Beyond the learning curve".
J Minim Invasive Gynecol. 2007 Mar-Apr ;14(2):218-22.

^{xxxv} Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study.
Obstet Gynecol. 2000 Aug ;96(2):266-70.

^{xxxvi} A multicenter survey of complications associated with 21,676 operative hysteroscopies.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 Sep 10 ;104(2):160-4.

^{xxxvii} Complications of hysteroscopic surgery: "Beyond the learning curve".
J Minim Invasive Gynecol. 2007 Mar-Apr ;14(2):218-22.

^{xxxviii} Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study.
Obstet Gynecol. 2000 Aug ;96(2):266-70.

^{xxxix} A multicenter survey of complications associated with 21,676 operative hysteroscopies.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 Sep 10 ;104(2):160-4.

^{xl} Risk of uterine perforation during hysteroscopic surgery.
J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2002 Aug ;9(3):264-7.

^{xli} A multicenter survey of complications associated with 21,676 operative hysteroscopies.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 Sep 10 ;104(2):160-4.

^{xlii} Indman PD. Hysteroscopic treatment of submucous myomas.
Clin Obstet Gynecol. 2006 Dec ;49(4):811-20.

^{xliii} Complications of hysteroscopy.

Obstet Gynecol Clin North Am. 1999 Mar ;26(1):39-51

^{xliv} A systematic review and meta-analysis of randomized studies comparing misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to hysteroscopy.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Sep ;158(1):17-23. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.022. Epub 2011 May 31

^{xlv} Misoprostol in operative hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis.

Obstet Gynecol. 2011 Oct ;118(4):941-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822f3c7b.

^{xlvi} Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk.

Obstet Gynecol. 2000 Oct ;96(4):517-20.

^{xlvii} O Istre. Postoperative cerebral oedema after transcervical endometrial resection and uterine irrigation with 1.5% glycine.

Lancet. 1994 Oct 29 ;344(8931):1187-9.

^{xlviii} Shirk GJ. Control of intrauterine fluid pressure during operative hysteroscopy.

J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1994 May ;1(3):229-33.

^{xlix} AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas.

J Minim Invasive Gynecol. 2012 Mar-Apr ;19(2):152-71. doi: 10.1016/j.jmig.2011.09.005.

¹ 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 Apr ;91(4):1273-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.083. Epub 2008 Apr 18 .

li

Anaesthetic considerations for hysteroscopic surgery.

Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2002 Mar ;16(1):35-52.

^{lii} Furosemide-induced disturbances of renal function in patients undergoing TURP.

Urology. 1990 Apr ;35(4):295-300.

^{liii} Phillips DR. Transcervical electrosurgical resection of submucous leiomyomas for chronic menorrhagia.

J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1995 Feb ;2(2):147-53.

^{liv} AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas.

J Minim Invasive Gynecol. 2012 Mar-Apr ;19(2):152-71. doi: 10.1016/j.jmig.2011.09.005.

^{lv} Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk.

Obstet Gynecol. 2000 Oct ;96(4):517-20.

^{lvi} Antibiotic prophylaxis in diagnostic hysteroscopy: is it necessary or not?

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Aug ;163(2):190-2. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.03.027. Epub 2012 Apr 16 .

^{lvii} Antibiotic prophylaxis for hysteroscopy evaluation of the uterine cavity.

Fertil Steril. 2011 Feb ;95(2):792-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.031. Epub 2010 Sep 24 .

^{lviii} Postoperative infection and surgical hysteroscopy.
Fertil Steril. 2002 Apr ;77(4):766-8.

^{lix} A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess Whether Antibiotic Administration Should Be Recommended During Office Operative Hysteroscopy.
Reprod Sci. 2012 Dec 10. [Epub ahead of print]

^{lx} Gas embolism during hysteroscopic surgery using bipolar or monopolar diathermia: a randomized controlled trial.
Am J Obstet Gynecol. 2012 Oct ;207(4):271.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.07.027. Epub 2012 Jul 26 .

^{lxi} Rademaker BMP, Kesteren van PJM, Haan de P, Rademaker D, France C. How safe is the intravasation limit in hysteroscopic surgery? *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:355-61.

^{lxii} Gomar C, Fernandez C, Villalonga A, Nalda MA. Carbon dioxide embolism during laparoscopy and hysteroscopy. *Ann Fr Anesth Reanim* 1985; 4: 380–2.

^{lxiii} Gas embolism during hysteroscopic surgery using bipolar or monopolar diathermia: a randomized controlled trial.
Am J Obstet Gynecol. 2012 Oct ;207(4):271.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.07.027. Epub 2012 Jul 26 .

^{lxiv} Anaesthetic considerations for hysteroscopic surgery.
Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2002 Mar ;16(1):35-52.

^{lxv} Embolism of air and gas in hysteroscopic procedures: pathophysiology and implication for daily practice.
J Minim Invasive Gynecol. 2008 Mar-Apr ;15(2):241-7. doi: 10.1016/j.jmig.2007.10.010.

^{lxvi} Spiezio. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques.
Hum Reprod Update. 2008 Mar-Apr ;14(2):101-19. Epub 2007 Dec 6 .

^{lxvii} Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery.
J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2000 Aug ;7(3):351-4.

^{lxviii} Indman. Hysteroscopic treatment of submucous myomas.
Clin Obstet Gynecol. 2006 Dec ;49(4):811-20.

^{lxix} Sentilhes. Late complications of operative hysteroscopy: predicting patients at risk of uterine rupture during subsequent pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Jun 1 ;120(2):134-8.