

Fibrom i livmoderen

Bente Bækholm Poulsen, Torben Munk, Martin Rudnicki & Pernille Ravn



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:V04170287

Uterint leiomyom, i daglig tale fibrom, er den hyppigste benigne tumor i uterus.

Da fibromer i uterus hyppigt er asymptomatiske, kendes den præcise prævalens ikke. I et amerikansk studie var prævalensen i 50-årsalderen 70% blandt kaukaside kvinder og over 80% blandt afroamerikanske kvinder [1]. I epidemiologiske studier har man fundet flere disponerende faktorer [2-4] (**Tabel 1**).

Patogenesen er ikke fuldstændig kendt, men genetiske faktorer er sandsynlige pga. tendens til familiær ophobning og association med race. Desuden har man i genetiske studier identificeret genetiske variationer, der er associeret med fibromer [2]. Fibromer ses kun efter menarchen og regredierer oftest efter menopausen. Histologiske undersøgelser har vist større forekomst af receptorer for kønshormoner og vækstfaktorer i fibromer end i myometriet [2]. Disse forhold støtter antagelsen om kønshormonernes betydning for væksten af fibromer. De fleste af disse forhold kan i dag imidlertid ikke anvendes i den kliniske behandlingsstrategi, men indgår i forskningen for bedre forståelse af ætiologien og i udviklingen af nye behandlingsmetoder og måske på længere sigt præventive tiltag.

SYMPTOMER

Kun symptomgivende fibromer bør behandles [5]. Klassiske symptomer er blødningsforstyrrelser, dysmenoré, tyngdefornemmelse samt tryksymptomer på urinveje og tarm [6]. Afhængig af størrelse og lokalisation kan fibromerne nedsætte chancerne for graviditet og give øget risiko for spontan abort [7]. Under en graviditet kan der opstå nekrose i og smerter i fibromerne. Ved store fibromer kan der forekomme øget hyppighed af føtal væksthæmning, malpræsentation af fosteret, præ-

TABEL 1

Disponerende faktorer for fibromer i uterus.

Risikofaktorer

Alder
Præmenopausal status
Race
Familiær disposition
Tidlig menarche

Livsstilsfaktorer

D-vitaminmangel
Højt indtag af rødt kød, koffein og alkohol
Hypertension
Højt BMI

Beskyttende faktorer

Rygning ved BMI < 22 kg/m²
Brug af orale kontraceptiva samt p-sprøjte
Høj paritet

term fødsel, dystoci, abruptio placenta, og post partum-blødning. De fleste gravide kvinder med fibromer vil dog opleve en ukompliceret graviditet [8].

Antal, lokalisation og størrelse af fibromerne er afgørende for symptomernes karakter og sværhedsgrad. Der kan desuden hos den enkelte være stor forskel på, hvordan symptomer fra fibromer opleves og accepteres.

DIAGNOSE

Mistanke om fibromer fås ved en gynækologisk undersøgelse. Ved en vaginal ultralydskanning vil man oftest kunne bekræfte diagnosen på grund af fibromernes karakteristiske ultrasoniske udseende (**Figur 1**). Supplerende MR-skanning er nyttig for mere eksakt bestemmelse af antal og lokalisation ved multiple eller store fibromer [9].

En nøjagtig beskrivelse af beliggenhed og størrelse af fibromerne er afgørende for valget af behandling. International Federation of Gynecology and Obstetrics har udviklet et klassifikationssystem, hvor fibromerne klassificeres efter deres beliggenhed: type 1-7 [10] (**Figur 2**).

Desværre findes der endnu ingen sikker prædiktiv metode til skelnen mellem benigne fibromer og maligne sarkomer, som er en højmalig tumor med dårlig

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Uterine fibromer er en udbredt lidelse, som kan have stor indvirkning på livskvaliteten.
- ▶ Hysterektomi har været den klassiske behandling, men mere skånsomme behandlingsmuligheder – både medicinske og kirurgiske – er nu tilgængelige.
- ▶ Fremtidens fibrombehandling vil formentlig byde på en endnu større palette af både medicinske og kirurgiske behandlingsmuligheder, som må tilpasses den enkelte kvinde.

prognose. Øget opmærksomhed bør udvises hos kvinder, der er over 45 år og har solitære fibromer på over 8 cm, hvor ultralydskanning viser en heterogen struktur uden forkalkninger samt høj vaskularisering centralt i fibromet. En MR-skanning kan vise karakteristiske forandringer, som desværre kan være svære at skelne fra fibromer med degeneration [9]. Er der mistanke om sarkom, bør patienten tilrådes operativ fjernelse af uterus.

Den hyppigste behandling af fibromer er total laparoskopisk hysterektomi, men der findes flere effektive såvel kirurgiske som ikkekirurgiske metoder til behandling af uterine fibromer. Disse behandlingsmuligheder gennemgås nedenfor.

MEDICINSK BEHANDLING

Blødningsforstyrrelser pga. fibromer kan behandles med nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og tranexamsyre. Tranexamsyre er påvist at reducere blødningen med op til 40% hos kvinder med menoragi [11], og præparatet nedsætter også blødningsmængden hos kvinder med fibromer [12]. Gestagenspiral kan anvendes, hvis fibromerne ikke er en anatomisk hindring. Gestagenspiral kan bedre blødningsmønsteret, men reducerer ikke størrelsen af fibromerne. Der er øget risiko for afstødning af spiralen [13]. Den beskudne evidens, der foreligger, tyder på bedre effekt af gestagenspiral end af orale kontrceptiva på kraftig blødning i relation til fibromer [14]

Gonadotropinfrisættende hormon (GnRH)-analoger bevirker reversibel hypogonadotrop hypogonadisme. Denne hypoøstrogene tilstand medfører betydelig reduktion af fibromernes størrelse og giver oftest amenoré under behandling, men recidiv efter behandlingsophør [15]. Samtidig har behandlingen betydelige bivirkninger i form af menopausale symptomer og afkalkning af knoglerne. Behandlingen bør derfor kun gives i maksimalt seks måneder; f.eks. før en operation med henblik på præoperativ skrumpning af fibromet og reduktion af anæmien. Efter introduktion af andre behandlingsmuligheder bruges GnRH-analoger i aftagende grad. Medikamina med antiøstrogene effekter f.eks. letrozol og tamoxifen kan mindske fibromers størrelse, men pga. bivirkninger bruges disse medikamina ikke i daglig klinisk praksis [16].

Fibromer stimuleres ikke blot af østrogen, men også af progesteron. Mekanismen er formentlig, at progesteronreceptorerne stimuleres via østrogen. Flere medikamina med antiprogesteroneffekt kan reducere fibromstørrelsen og blødningsmængden. Bekymringen ved denne behandling er, at endometriet under behandlingen kun påvirkes af østrogen med risiko for udvikling af hyperplasi og malignitet [16].

Der er nu udviklet selektive progesteronreceptormodulatorer (SPRM), der ikke har samme bivirkninger på

endometriet. Ulipristalacetat er p.t. det eneste kommercielt tilgængelige SPRM. Behandlingen gives som en daglig tablet i tre måneder. Herefter pauseres behandlingen, indtil patienten afstøder endometriet. Næste kur påbegyndes en af de første dage i næste menstruation. Randomiserede forsøg har vist, at tre måneders behandling gav signifikant bedre blødningskontrol og reducerede fibromvolumen [17, 18]. Efter de første 12 ugers behandling er der beskrevet amenoré hos 79% og en medianreduktion af fibromvolumen på 45%. Ved gentagne behandlinger havde 90% amenoré under fjerde behandlingskur med en medianreduktion af fibromvolumen på 72%. Ved kontrol tre måneder efter behandlingsophør var den mediane fibromreduktion 59%. Hos de patienter, der havde sparsom eller ingen reduktion af fibromvolumen, var der fortsat en høj rate af amenoré [19]. De hyppigst beskrevne bivirkninger er hovedpine og hede-/svedeture. Der ses præmenopausale serumværdier af østrogen i blodet, således at der ikke er risiko for osteoporose ved behandlingen. Under behandlingen får mange karakteristiske forandringer i endometriet, men de forsvinder



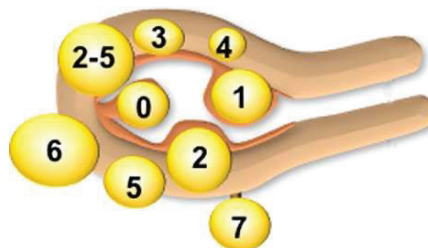
FIGUR 1

Ultralydsbillede af fibrom.



FIGUR 2

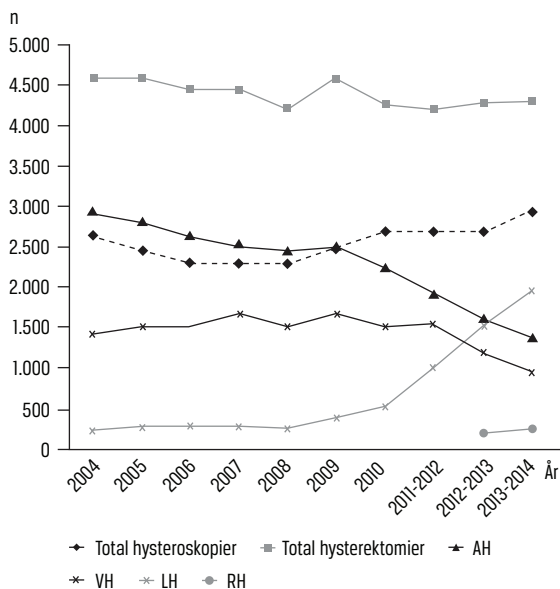
International Federation of Gynecology and Obstetrics' klassifikationssystem, hvor fibromerne klassificeres efter deres beliggenhed. Type 0-2: submukøse, type 3-5: intramurale, type 6-7: subserøse [10].





FIGUR 3

Antal hysterektomier og hysteroskopier i Danmark, 2004-2014 [29].



AH = abdominal hysterektomi; LH = laparoskopisk hysterektomi; RH = robot-assisteret hysterektomi; VH = vaginal hysterektomi.

efter behandlingsophør, og der er ikke påvist malign transformation [17, 19]. Efterfølgende studier har ikke vist øget risiko for forandringer eller malign transformation i endometriet efter op til otte behandlingskure af tre måneders varighed [20].

EMBO LISERING

Embolisering af arteria uterina er en minimalt invasiv procedure, hvor man udnytter, at fibromer forsynes af endearterier. Via et kateter i arteria femoralis opsøges arteria uterina bilateralt, og endearterierne emboliseres. Derved afskæres blodforsyningen til fibromet, mens uterus fortsat forsynes af kollateraler. Patienten er oftest indlagt et døgn efter proceduren med henblik på smertebehandling udløst af iskæmiserter; typisk med NSAID og subkutan morfinpumpe.

Flere studier har vist overbevisende effekt af embolisering med 40-60% skrumpning af fibromernes størrelse og heraf følgende reduktion af symptomerne [16, 21]. I et Cochranereview fra 2014 fandt man ingen forskel i patienttilfredshed to år efter behandlingen med hhv. embolisering, myomektomi eller hysterektomi [22]. I Danmark har en langtidsopfølgning vist behov for yderligere behandling hos 25% [23]. Ved større fibromer bør patienten informeres om øget risiko for behandlingssvigt, idet skrumpningen af fibromerne efter embolisering ofte ikke vil give patienten tilfredsstillende symptomlindring [16].

Generelt anbefaler man ikke embolisering til kvin-

der med graviditetsønske. Der er dog i flere studier beskrevet gennemførte graviditeter efter embolisering. I studier har man fundet en tendens til, at myomektomi er associeret med færre graviditetskomplikationer end embolisering. Evidensen er dog beskedn, og der er behov for yderligere studier til nærmere afklaring [22].

Ablation af fibromerne er en behandlingsmetode, der er under udvikling og implementering. Det mest lovende er p.t. *magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery*, der har været tilbudt i Danmark som del af et projekt, og radiofrekvensablation. Behandlingen foregår ambulantly uden anæstesi og har lav rekonvalescenstid [16].

KIRURGISK BEHANDLING

Afhængig af antal, størrelse og lokalisation af fibromerne samt ønsket om fremtidig fertilitet kan der tilbydes flere typer kirurgisk behandling.

Ved submukøse fibromer type 0-2 (Figur 2) op til 3-4 cm kan der udføres hysteroskopisk fibromfjernelse. De mindste fibromer kan fjernes ved minihysteroskopi uden anæstesi. Ved fibromer, der ikke er tilgængelige for hysteroskopisk fjernelse, er den kirurgiske behandling myomektomi eller hysterektomi. Er der alene tale om at øge graviditetschancen hos kvinder med fibromer, er der god evidens for fjernelse af fibromer, der medfører forandringer af uterinkaviteten (type 1-3). Derimod vil fjernelse af subserøse fibromer (type 6-7) normalt ikke øge graviditetschancerne [7].

Intramurale fibromer (type 3-5) nedsætter fertiliteten, men der er dog ikke sikker evidens for, at myomektomi forbedrer chancen for at opnå og gennemføre en graviditet [24, 25]. Myomektomi foretages oftest laparoskopisk. Ved sammenligning med åben operation har man fundet, at laparoskopisk myomektomi er forbundet med kortere indlæggelsestid, færre postoperative smerter, færre tilfælde af postoperativ feber og samtidig ingen øget risiko for recidiv [26].

Hysterektomi foretages i stigende grad som minimalt invasiv kirurgi. Fordelen er kortere rekonvalescensperiode efter operationen og færre postoperative infektioner. Studier har vist, at laparoskopisk hysterektomi er forbundet med længere operationstid end åben operation, ligesom de tidligste studier viste øget risiko for skader på urinvejene [27]. Senere studier har vist lav risiko for urinvejsskader og kortere operationstider ved laparoskopisk hysterektomi end ved åben operation [28], hvilket tyder på bedre resultater, når først proceduren er velimplementeret.

I Dansk Hysterektomidatabase har man opgjort, at over 80% af hysterektomierne i Danmark nu gennemføres ved minimalt invasiv kirurgi, dvs. vaginalt eller laparoskopisk (Figur 3). Samtidig er der set et fald i indlæggelsestider og i antallet af komplikationer [29].

Ved fjernelse af store fibromer eller uterus kan der

anvendes mekanisk morcellering, hvorved præparatet deles i mindre stykker. Proceduren giver risiko for spredning og implantation af myomvæv. Risikoen for at morcellere et uerkendt sarkom vurderes som lav, men med alvorlig konsekvens [30]. Pga. denne risiko er man i Danmark ophørt med at anvende morcellering frit i abdominalhulen, som man gjorde tidligere. I stedet deles uterus med mekanisk morcellator eller med en kniv/saks i en pose, som fjernes via en laparoskopiport, vagina eller ved minilaparotomi.

KONKLUSION

Uterine fibromer er hyppige og bør kun behandles ved symptomer. Den kirurgiske behandling er associeret med få komplikationer. Alternativt findes der medicinsk behandling med få bivirkninger. Den rette behandling bør tilrettelægges sammen med den enkelte kvinde i forhold til gener, alder, ønske om fremtidig fertilitet og eventuelle konkurrerende lidelser. Dette fordrer individualiseret rådgivning og patientinvolveret behandlingsvalg.

SUMMARY

Bente Bækholm Poulsen, Torben Munk, Martin Rudnicki & Pernille Ravn:

Uterine fibroids

Ugeskr Læger 2017;179:Vo4170287

Uterine fibroids are common, and only women with symptoms need treatment. Hysterectomy has been the most common treatment, but current management strategies offer a wide variety of treatment options ranging from medical, radiological to surgical treatment. The treatment needs to be individualized to each patient according to symptoms, age, number and position of fibroids and wish for future fertility.

KORRESPONDANCE: Bente Bækholm Poulsen.

E-mail: Bente.baekholm.poulsen2@rsyd.dk

ANTAGET: 3. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 23. oktober 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100-7.
2. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59:2-24.
3. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016;22:665-86.
4. Stewart EA, Cookson C, Gandolfo RA et al. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG* 14. mar 2017 (e-pub ahead of print).
5. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril* 2007;88:255-71.
6. Miller CE. Unmet therapeutic needs for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:11-21.
7. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:483-91.
8. Ezzedine D, Norwitz ER. Are women with uterine fibroids at increased risk for adverse pregnancy outcome? *Clin Obstet Gynecol* 2016;59:119-27.
9. Dueholm M, Hjorth IM. Structured imaging technique in the gynecologic office for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;40:23-43.

10. Munro MG, Critchley HO, Broder MS et al. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3-13.
11. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD000249.
12. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:31-44.
13. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK et al. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010;82:41-55.
14. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA et al. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112:126-30.
15. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002;109:1097-108.
16. Andersen JK, Andersen LF, Dueholm M et al. Behandling af fibromyoma uteri. 2013. www.dsog.dk (1. jul 2017).
17. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *New Eng J Med* 2012;366:421-32.
18. Kalampokas T, Kamath M, Boutas I et al. Ulipristal acetate for uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:91-6.
19. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014;101:1565-73.
20. Fauser BC, Donnez J, Bouchard P et al. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *PLoS One* 2017;12:e0173523.
21. Goodwin SC, Walker WJ. Uterine artery embolization for the treatment of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:315-20.
22. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD005073.
23. Poulsen B, Munk T, Ravn P. Long-term follow up after uterine artery embolization for symptomatic uterine leiomyomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:1281-3.
24. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215-23.
25. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD003857.
26. Bhav Chittawar P, Franik S, Pouwer AW et al. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD004638.
27. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD003677.
28. Adelman MR, Bardsley TR, Sharp HT. Urinary tract injuries in laparoscopic hysterectomy: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:558-66.
29. Topsøe MF, Ibfelt EH, Settnes A. The Danish Hysterectomy and Hysteroscopy Database. *Clin Epidemiol* 2016;8:515-20.
30. Lieng M, Berner E, Busund B. Risk of morcellation of uterine leiomyosarcomas in laparoscopic supracervical hysterectomy and laparoscopic myomectomy, a retrospective trial including 4791 women. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:410-4.