

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМ. П.Л.ШУПИКА
ГО «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»
ГО «АСОЦІАЦІЯ ГІНЕКОЛОГІВ-ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ»

**ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК
З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Татарчук Тетяна Феофанівна	заступник директора з наукової роботи, науковий керівник відділення ендокринної гінекології державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової Національної академії медичних наук України», експерт Міністерства охорони здоров'я України, чл. -кор. Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Булавенко Ольга Василівна	завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор;
Грищенко Ольга Валентинівна	завідувач кафедри акушерства та гінекології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, д.мед.н., професор;
Артьоменко Володимир Вікторович	професор кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету, експерт Міністерства охорони здоров'я України, д.мед.н., професор;
Дубоссарська Юліанна Олександрівна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор;
Занько Олена Василівна	старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», к.мед.н;
Калугіна Людмила Вадимівна	провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», д.мед.н., старший науковий співробітник;
Камінський В'ячеслав Володимирович	завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, академік Національної академії медичних наук України, експерт Міністерства охорони здоров'я України, д.мед.н., професор;

Козаренко Тетяна Маратівна	професор кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;
Косей Наталія Василівна	завідувач відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», д.мед.н., професор;
Педаченко Наталія Юріївна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;
Регеда Світлана Іванівна	завідувач гінекологічного відділення Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», к.мед.н., старший науковий співробітник;
Тутченко Тетяна Миколаївна	старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», к.мед.н.;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
є членом
Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Гладчук Ігор
Зіновійович

завідувач кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професор;

Бойчук Алла
Володимирівна

завідувачка кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, заслужений лікар України, д.мед.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	2
Скорочення	7
Передмова робочої групи	8
Методологія створення клінічної настанови	8
Анотація.....	9
Стислий виклад рекомендацій.....	11
Вступ.....	15
Клінічне значення міоми матки	15
Патофізіологія міоми матки	16
Клінічна картина міоми матки	19
Міома і фертильність.....	19
Міома при вагітності	20
Занепокоєння щодо злоякісності	23
Лейоміосаркоми.....	23
Гладком'язові пухлини невизначеного злоякісного потенціалу	23
Інші злоякісні новоутворення	24
Оцінка	26
Лікування міоми матки	26
Вичікувальна тактика	27
Медикаментозне лікування	29
Оральні контрацептиви	29
Прогестагени/внутрішньоматкова система с левоноргестрелом	30
Агоністи гонадотропін-релізінг гормону.....	30
Антагоністи ГнРГ	31
Андрогени (Даназол).....	31
Інгібітори ароматази (Летрозол).....	32
Модулятори рецепторів естрогену (Фульвестрант)	32
Селективні модулятори рецепторів естрогенів.....	32
Селективні модулятори рецепторів прогестерону.....	33
Міфепристон.....	33
Уліпристалу ацетат	33
Хірургічне лікування	35

Гістеректомія	35
Міомектомія.....	35
Хірургічне планування	36
Гістероскопічна міомектомія	36
Міомектомія плюс абляція ендометрія	38
Лапароскопічна міомектомія	38
Міні-лапаротомія	40
Роботизована лапароскопія.....	40
Морцеляція міоматозних вузлів або матки.....	40
Передопераційна оцінка та допоміжні засоби.....	43
Агоністи ГнРГ	44
Уліпристалу ацетат.....	44
Інтраопераційні допоміжні засоби	44
Мізопростол	45
Окситоцин.....	45
Вазопресин.....	45
Бупівакаїн і адреналін	46
Антифібринолітики	46
Желатин-тромбінова матриця.....	47
Інтраопераційна оклюзія маткових артерій (ОМА).....	47
Перицервікальний джгут.....	47
Антиадгезивні бар'єри	47
Інше консервативне лікування.....	48
Емболізація маткових артерій (ЕМА)	48
Системи доставки сфокусованої енергії.....	50
МР-ФУЗ	50
Радіочастотний міоліз	51
Особливі міркування	53
Аномальні маткові кровотечі	53
Рекомендації для майбутніх досліджень	55
Корисні посилання та групи підтримки.....	55
Список літератури.....	56

Скорочення

- АМК – аномальна маткова кровотеча
 ВР – відносний ризик
 ВШ – відношення шансів
 ГнРГ – гонадотропін-рилізінг-гормон
 ДІ – довірчий інтервал
 ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
 ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення
 ІМ – інтрамуральна [міома матки]
 КТ – комп'ютерна томографія
 МГТ – менопаузальна гормональна терапія
 ММ – міома матки
 МРТ – магнітно-резонансна томографія
 МР-ФУЗ – МРТ-керований фокусований ультразвук
 ЛМС – лейоміосаркома
 ЛНГ-ВМС – левоноргестрел-вмісна внутрішньоматкова система
 ОМА – оклюзія маткових артерій
 РКД – рандомізоване контрольоване дослідження
 СМ – субмукозна [міома матки]
 СМРП – селективні модулятори рецепторів прогестерону
 СМРЕ – селективні модулятори рецепторів естрогену
 СС – субсерозна [міома матки]
 ТМ – трансмуральна [міома матки]
 Т1-ЗЗ – Т1-зважене зображення
 УПА – уліпрісталу ацетат
 ЕМА – емболізація маткових артерій
 ЯЖ – якість життя
 SOGC – Товариство акушерів-гінекологів Канади (англ. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)
 ACOG – Американський коледж акушерів та гінекологів (англ. American College of Obstetricians and Gynecologists)
 NICE – Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (англ. The National Institute for Health and Care Excellence)
 RANZCOG – Королівський австралійський та новозеландський коледж акушерів-гінекологів (англ. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists)
 FIGO - Міжнародна федерація гінекології та акушерства (фр. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique).

Передмова робочої групи

Актуальність для України

Статистичні дані щодо захворюваності на лейоміому матки в Україні відсутні. Можна вважати, що частота лейоміоми в популяції жінок України відповідає такій у світі - зустрічається у 70-80% жінок, які досягли 50-річного віку.

Частота необґрунтованих гістеректомій при лейоміомі матки пов'язана із недостатнім розумінням її етіопатогенезу, симптоматичністю та обсягу наявних методів лікування.

Відповідно до НК 025: 2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем в охороні здоров'я» лейоміома матки кодується як:

D25 Лейоміома матки:

D25.0 Підслизова лейоміома матки

D25.1 Інтрамуральна лейоміома матки

D25.2 Субсерозна лейоміома матки

D25.9 Лейоміома матки, неуточнена

Методологія створення клінічної настанови

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **SOGCCLINICALPRACTICEGUIDELINE** **The management of Uterine Leiomyomas** (Клінічні практичні рекомендації Товариства акушерів-гінекологів Канади (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC), 2015), [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(15\)30338-8/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(15)30338-8/pdf), що була обрана робочою групою, як приклад найкращої практики щодо надання медичної допомоги у нашій країні.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови «Коментарів робочої групи», у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН та відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Для синтеза поточної версії КН використані дані з клінічної настанови:

- **Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline.** Видалення міом у безсимптомних пацієнтів для поліпшення фертильності та/або зменшення частоти викиднів: настанова. Систематичний огляд Практичного комітету Американського товариства репродуктивної медицини (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2018) [https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282\(17\)30493-4](https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282(17)30493-4)
- **Ultrasound-guided high-intensity transcutaneous focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids: Interventional procedures guidance.** Високоінтенсивний черезшкірний фокусований ультразвук ультразвуковою навігацією для лікування симптоматичної міоми матки: вказівки до інтервенційних процедур.

Керівництво Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги NICE (The National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg657>

Клінічна настанова «ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ» (КН) – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичної допомоги. Дотримання положень КН не гарантує успішної допомоги у конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та профілактики або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності спеціалістів з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретної пацієнтки. Спеціаліст з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору визначеної клінічної процедури або плану спостереження повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнтки, можливостей для проведення діагностики та профілактики у конкретному закладі охорони здоров'я.

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE The management of Uterine Leiomyomas

Анотація

Ціль. Метою цієї настанови є надання клініцистам інформації розуміння патофізіології, поширеності та клінічного значення міоми, а також найкращі доступні докази щодо методів лікування.

Опції. Питання клінічної практики, що розглядалися при формулюванні цих рекомендацій: оцінка, медикаментозне лікування, консервативне лікування міолізу, селективна оклюзія маткової артерії та хірургічні альтернативи, включаючи міомектомію та гістеректомію.

Результати. Впровадження цієї настанови має оптимізувати процес прийняття рішень жінками та медичними працівниками при подальшому обстеженні та лікуванні міоми матки, розглядаючи процес захворювання та доступні варіанти лікування, а також зважуючи ризики та очікувані переваги.

Докази. Опублікована література була отримана за допомогою пошуку у PubMed, CINAHL та Cochrane Systematic Reviews у лютому 2013 року, використовуючи відповідний перелік ключових слів (міома матки, міома, лейоміома, міомектомія, міоліз, тяжкі менструальні кровотечі та менорагія) та ключові слова (міома, лейоміома, міома, міомектомія, емболізація маткових артерій, гістеректомія, тяжкі менструальні кровотечі, менорагія). У переліку посилань на визначені статті також здійснювався пошук інших відповідних публікацій. Результати були обмежені систематичними оглядами, рандомізованими контрольними дослідженнями/контрольованими клінічними дослідженнями та спостережними дослідженнями. Не було обмежень щодо дати, але результати були обмежені матеріалами англійською чи французькою

мовами. Пошукові запити регулярно оновлювались та включались до настанови до січня 2014 року.

Переваги, недоліки та/або витрати. Більшість міом безсимптомні і не потребують втручання або подальших досліджень. Для симптомної міоми, що викликає порушення менструального циклу (наприклад, сильні, нерегулярні та тривалі маткові кровотечі), залізодефіцитну анемію або поширені симптоми (наприклад, тазовий біль, відчуття здавлення внутрішніх органів, обструктивні симптоми), гістеректомія є остаточним рішенням. Однак це не найкраще рішення для жінок, які бажають зберегти фертильність та/або матку. Обране лікування має бути спрямоване на покращення якості життя та зменшення симптомів. Вартість лікування жінок з міомою матки для системи охорони здоров'я повинна інтерпретуватися в контексті вартості нелікованих захворювань та вартості постійних або повторних методів діагностики чи лікування.

Значення: Якість доказів у цьому документі оцінювалася за допомогою критеріїв, описаних у звіті Канадської групи (Таблиця 1).

Таблиця 1. Ключ до доказів та оцінювання рекомендацій, використовуючи рейтинг Канадської робочої групи з питань превентивного медичного обслуговування

Оцінка якості доказів *	Класифікація рекомендацій †
I Докази, отримані принаймні з одного належним чином рандомізованого контрольованого дослідження.	A. Є вагомими докази, що рекомендують клінічну профілактичну дію.
II - 1 Докази добре продуманих контрольованих досліджень без рандомізації.	B. Є помірні докази, що рекомендують клінічну профілактичну дію.
II - 2 Докази з добре розроблених когорт (проспективних чи ретроспективних) або досліджень з використанням випадків, бажано з більш ніж одного центру або дослідницької групи.	C. Наявні докази суперечливі і не дозволяють давати рекомендації щодо або проти використання клінічної профілактичної дії; однак інші фактори можуть впливати на прийняття рішень.
II - 3 Докази, отримані в результаті порівняння часу чи місця з втручанням чи без нього. Драматичні результати неконтрольованих експериментів (наприклад, результати лікування пеніциліном у 1940-х роках) також	D. Є вагомими докази, які рекомендують проти клінічних профілактичних заходів E. Є вагомими докази, які

Оцінка якості доказів *	Класифікація рекомендацій †
можуть бути включені до цієї категорії.	рекомендують проти клінічної профілактичної дії.
III Думки шанованих авторитетів, засновані на клінічному досвіді, описових дослідженнях або звітах експертних комісій.	L. Існує недостатньо доказів (за кількістю або якістю) для надання рекомендації; однак інші фактори можуть впливати на прийняття рішень.

* Якість доказів, про які повідомляється тут, адаптована на основі критеріїв оцінки доказів, описаних у Канадській робочій групі з питань превентивної медичної допомоги.

† Рекомендації, включені до цих настанов, адаптовані на основі критеріїв класифікації рекомендацій, описаних у Канадській робочій групі з питань превентивного медичного обслуговування.

Стислий виклад рекомендацій

Підсумкові положення	Рівень доказовості
Міома матки є поширеною доброякісною пухлиною і виникає у 70% жінок до 50 років; від 20 до 50% міом, симптомні, мають значний соціальний та економічний вплив.	II-3
Наявність міоми матки може призвести до різноманітних клінічних проблем.	III
Побоювання щодо можливих ускладнень, пов'язаних з міомою під час вагітності, не є показанням до міомектомії, за винятком жінок, які раніше мали ускладнення вагітності, пов'язані з міомою.	III
Жінкам, у яких міома матки виявлена під час вагітності, може знадобитися додаткове спостереження.	II-2
Ефективне лікування жінок з аномальними матковими кровотечами, пов'язаними з міомою матки, включає: <ul style="list-style-type: none"> ● внутрішньоматкові способи введення прогестагенів (ЛНГ-ВМС), ● агоністи ГнРГ, ● селективні модулятори рецепторів прогестерону, ● оральні контрацептиви, ● прогестини, 	I I I II-2 II-2 II-2

● даназол.	
Ефективні медикаментозні методи лікування жінок із симптомами здавлення, пов'язаними з міомою, включають селективні модулятори рецепторів прогестерону та агоністи ГнРГ.	I
Гістеректомія є найефективнішим засобом лікування симптомної міоми матки.	III
Міомектомія - це варіант для жінок, які бажають зберегти матку або підвищити фертильність, але таке лікування не виключає подальші втручання.	II-2
З усіх консервативних малоінвазивних інтервенційних методів лікування, що наявні у даний час, емболізація маткових артерій має найбільшу тривалість спостережень і, як було доведено, є ефективною у правильно відібраних пацієнток.	II-3
Нові методи цілеспрямованої доставки енергії є перспективними, але не мають даних довгострокових досліджень.	III
Рекомендації	
Жінок з безсимптомною міомою слід запевнити, що немає жодних доказів, що підтверджують серйозне занепокоєння щодо злоякісності цієї пухлини, і що гістеректомія їм не показана.	III-D
Лікування жінок з міомами матки повинно бути індивідуальним на основі симптоматики, розміру та локалізації міоми, віку, потреби та бажання пацієнтки зберегти фертильність або матку, доступності терапії та досвіду лікаря.	III-B
У жінок, які не бажають зберігати фертильність та/або матку, і яким надавали консультації щодо альтернатив та ризиків, гістеректомія з найменш інвазивним підходом, може бути запропонована, як остаточне лікування симптомної міоми матки та пов'язана з високим рівнем задоволеності лікуванням.	II-2A
Гістероскопічну міомектомію слід вважати органозберігаючою хірургічною терапією першої лінії для лікування симптомної внутрішньопорожнинної міоми.	II-3A

Хірургічне планування міомектомії повинно базуватися на визначенні локалізації, розміру та кількості міом за допомогою відповідної візуалізації.	III-A
Якщо для видалення міоми або матки необхідна морцеляція, пацієнтку слід поінформувати щодо можливих ризиків та ускладнень, приймаючи до уваги той факт, що у рідкісних випадках міома може зляккісно перероджуватися, а також, що лапароскопічна енергетична морцеляція може дисемінувати новоутворення, потенційно погіршуючи прогноз.	III-B
Анемія повинна бути відкорегована перед тим, як здійснювати планову операцію. Селективні модулятори рецепторів прогестерону та агоністи ГнРГ ефективні для корекції анемії, і слід враховувати можливість їх застосування до операції у пацієнок з анемією.	II-2A I-A
Слід враховувати, що застосування вазопресину, бупівакаїну та адреналіну, мізопростолу, перицервікального джгута або желатино-тромбінового матриксу зменшує крововтрату при міомектомії.	I-A
Оклюзія маткових артерій шляхом їх емболізації або хірургічного методу можуть бути запропоновані певній групі жінок із симптомною міомою матки, які бажають зберегти матку. Жінок, які обирають емболізацію маткових артерій для лікування міоми, слід консультувати щодо можливих ризиків, включаючи ймовірність впливу на фертильність та вагітність.	II-3A
У жінок, у яких спостерігаються гострі маткові кровотечі, пов'язані з міомою матки, може бути розглянуто консервативне лікування естрогенами, селективними модуляторами рецепторів прогестерону, антифібринолітиками, тампонада катетером Фолея та/або оперативне гістероскопічне втручання, але в деяких випадках може виникнути необхідність у видаленні матки. У центрах, де це можливо, можна розглянути можливість втручання шляхом емболізації маткових артерій.	III-B

Коментар робочої групи: станом на 01.11.2022 року лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою даназол в Україні не зареєстровано. Міжнародна непатентована назва лікарського засобу адреналін - епінефрин.

Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline.

Підсумкові положення	Рівень доказовості
Недостатньо доказів для висновків, що міоми зменшують ймовірність вагітності при лікуванні безпліддя або без.	С
Недостатньо доказів, щоб стверджувати, що конкретні розмір, кількість або локалізація міоми (за винятком підслизових міом або інтрамуральних міом, що впливають на контур порожнини матки) пов'язані зі зниженою ймовірністю вагітності або підвищеним ризиком втрати вагітності на ранніх термінах.	С
Недостатньо доказів того, що видалення субсерозної міоми покращує фертильність.	С
Є достовірні докази того, що міомектомія не погіршує репродуктивні результати (клінічні показники вагітності, показники народжуваності) після ДРТ.	В
Недостатньо доказів того, що міомектомія (лапароскопічна або лапаротомічна) зменшує частоту викиднів.	С
Є достовірні докази того, що гістероскопічна міомектомія підслизових міом покращує клінічну частоту вагітності.	В
Недостатньо доказів того, що гістероскопічна міомектомія зменшує ймовірність втрат вагітності на ранніх термінах у жінок з безпліддям та підслизовою міомою.	С
Рекомендації	
У жінок з безсимптомними міомами, що спотворюють порожнину матки (інтрамуральні з субмукозним компонентом або субмукозні), міомектомія (лапаротомічна, лапароскопічна або гістероскопічна) може розглядатися для збереження можливості настання вагітності.	
Як правило, не рекомендують міомектомію для поліпшення результатів вагітності у жінок з безсимптомними міомами, що не деформують порожнину матки. Однак міомектомія може бути	

обґрунтованою за певних обставин, таких як (включаючи, але не обмежуючись) серйозні спотворення тазової архітектури, що ускладнюють доступ до яєчників для вилучення ооцитів.	
---	--

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE The management of Uterine Leiomyomas

Вступ

Клінічне значення міоми матки

Терміни «фіброміома», «міома», «лейоміома» є синонімами і позначають розповсюджену гінекологічну пухлину, що зустрічається у 70-80% жінок, які досягли 50-річного віку¹. Згідно з соціологічним дослідженням, у 95 061 американських медсестер у віці від 25 до 44 років захворюваність на міому матки склала 8,9/1000 для білих жінок і 30,9/1000 – для афроамериканок².

Поширеність захворювання збільшується з віком, досягаючи максимуму у 40-річних жінок. Патологогістологічний аналіз показав наявність міоми матки (ММ) в 77% видалених під час гістеректомій маток³.

У багатьох жінок ММ може перебігати безсимптомно і діагностується випадково при клінічному обстеженні або візуалізації. Проте, міоми можуть проявлятися клінічно, в тому числі у вигляді менструальних порушень (наприклад, тяжкі, нерегулярні і тривалі маткові кровотечі), залізодефіцитної анемії, «поширених» симптомів (наприклад, здавлювання органів малого таза – кишечнику, сечового міхура – обструктивні симптоми), болю, а також проблем фертильності. Симптомні міоми значно впливають на якість життя (ЯЖ) жінок: в одному з досліджень у понад 21000 жінок з 8 країн, у тому числі 2500 з Канади, ці симптоми мали негативний вплив на сексуальне життя (43%), працездатність (28%) і відносини у родині (27%)⁴⁻⁶.

З 11 880 обстежених канадських жінок у віці від 20 до 49 років 12% вказали, що у них було діагностовано наявність ММ, в тому числі 3,2% повідомили про наявну на даний момент ММ. Пацієнтки з наявністю симптомів міоми від помірних до важких мають значно більш тяжкий перебіг захворювання з втратою працездатності та зниженням ЯЖ⁷.

Міома матки на даний час – найбільш поширене показання до гістеректомії в усьому світі. Зокрема, у Канаді таке показання складає 30% від усіх гістеректомій, другої найбільш поширеної гінекологічної операції після кесаревого розтину⁸. Гістеректомія пов'язана зі значною захворюваністю, смертністю і є економічним тягарем для системи охорони здоров'я⁹⁻¹⁰. Кожна четверта канадська жінка у віці старше 45 років перенесла згадане втручання.

Підсумкове положення

1. Міома матки часто зустрічається, виявляється у 70% жінок до 50 років; від 20% до 50% з них симптоматичні та мають значний соціальний та економічний вплив у Канаді. (II-3).

Коментар робочої групи: проведене у США опитування 968 жінок з ММ демонструє, що жінки чекали в середньому 3,6 роки, перш ніж звертатися за лікуванням ММ, і 41% консультувались у ≥ 2 медичних працівників. Майже третина працевлаштованих респонденток (28%) повідомили про пропуски роботи через симптоми ММ, а 24% вважали, що їх симптоми заважають їх кар'єрному потенціалу. Жінки висловили бажання лікування, яке б не передбачало інвазивної хірургії (79%), зберегло матку (51%) та фертильність (43% респонденток у віці до 40 років).

Джерело: Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Oct;209(4):319.e1-319.e20. doi: 10.1016/j.ajog.2013.07.017. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23891629; PMCID: PMC4167669.

Патофізіологія міоми матки

Міома матки – це моноклональна пухлина, що виникає з гладкоім'язової тканини матки (тобто міометрія). Це доброякісні новоутворення, що складаються з непорядкованих «міофібробластів», заглиблених у великій кількості позаклітинного матриксу, що становить значну частину об'єму пухлини. Ініціюючі події генезу міоми залишаються не до кінця зрозумілими.

Клітини проліферують з помірною швидкістю, а їх ріст залежить від стероїдів яєчників, естрогену та прогестерону, і тому більшість міом зменшується після менопаузи. Біологічно потужний естроген естрадіол індукує вироблення PR за допомогою ER- α . PR має важливе значення для реакції міомної тканини на прогестерон, що виділяється яєчниками.

Прогестерон і PR є незамінними для росту пухлини, збільшення проліферації та виживання клітин, а також утворення позаклітинного матриксу. За відсутності прогестерону та PR, естрогену та ER- α недостатньо для росту міоми.¹¹ Міоми можуть бути поодинокими або множинними і можуть відрізнятися за розміром, локалізацією та перфузією. Міоми зазвичай поділяються на 3 підгрупи залежно від їх розташування: субсерозні (виступають за межі матки), інтрамуральні (всередині міометрія) та або підслизові (виходять у порожнину матки).

Новіша, детальніша система класифікації була розроблена та рекомендована FIGO (рис. 1).¹² Визнані фактори ризику розвитку міоми матки включають відсутність пологів в анамнезі, раннє менархе, збільшення частоти менструацій, дисменорею в анамнезі, сімейний анамнез міоми матки, африканське походження, ожиріння та вік (пік захворюваності від 40 до 50 років). До клінічних станів, що підвищують ризик міоми, належать артеріальна гіпертензія та цукровий діабет.¹³

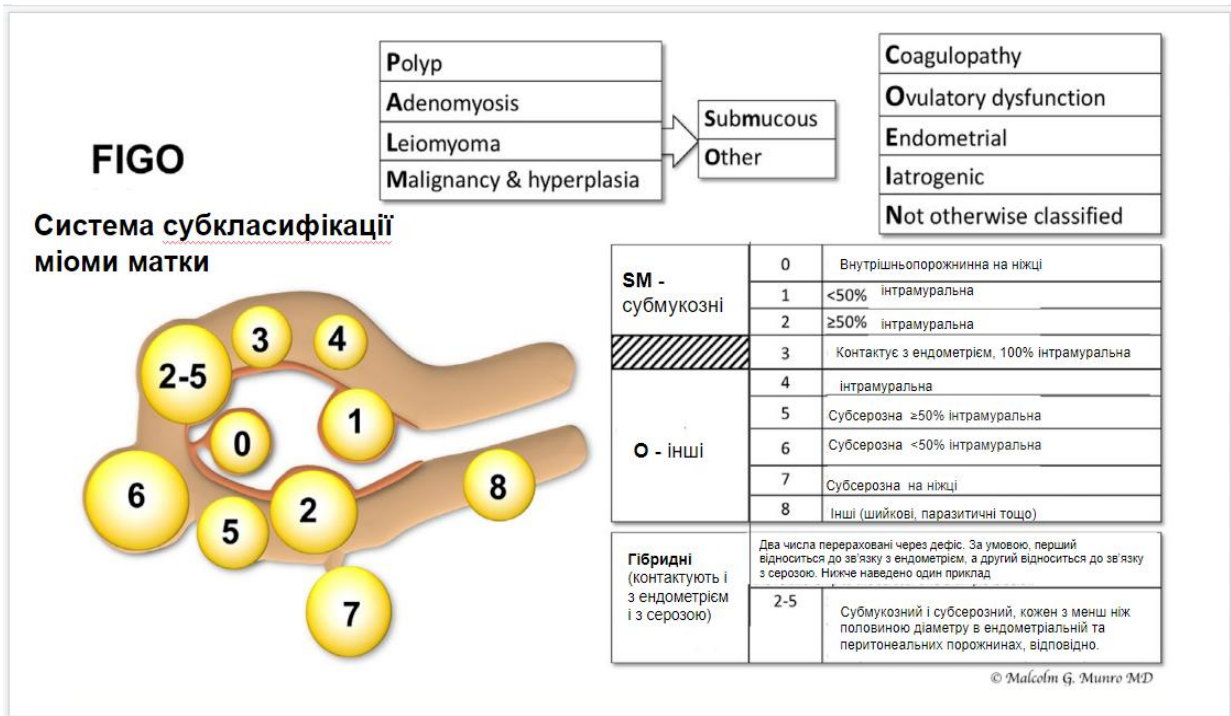


Рисунок 1. Система підкласифікації лейоміом FIGO¹²

Коментар робочої групи: пояснення до рисунку 1: *Polyp* - поліп, *Adenomyosis* - аденоміоз, *Leiomyoma* - лейоміома, *Malignancy & hyperplasia* - злоякісне утворення і гіперплазія, *Submucous* - субмукозний, *Other* - інші, *Coagulopathy* - коагулопатія, *Ovulatory dysfunction* - овуляторна дисфункція, *Endometrial* - ендометріальний, *Iatrogenic* - ятрогенний, *Not otherwise classified* - не класифікований іншим чином.

Коментар робочої групи:

FIGO представила систему класифікації, що включає систему підкласифікації лейоміоми. Система, що включає третинну класифікацію ММ, класифікує субмукозну (СМ) групу та додає категоризацію для інтрамуральних (ІМ), субсерозних (СС) та трансмуральних (ТМ) міом.

Для повноцінного розуміння особливостей ММ та визначення тактики ведення додають більш детальну характеристику розташування пухлини відносно відсотку залученого міометрія:

Тип 0 - вузол знаходиться в порожнині матки та має «ніжку», за допомогою якої сполучений із міометрієм;

Тип 1 - вузол виходить в порожнину матки, частина його, що менша за 50%, розташована інтрамурально;

Тип 2 - вузол виступає в порожнину матки та більша його частина (більш за 50%) розташована інтрамурально;

Тип 3 - вузол контактує з ендометрієм та на 100% відсотків розташований в товщі м'язового шару матки;

Тип 4 - вузол розташований в товщі м'язового шару матки без контакту з ендометрієм;

Тип 5 – вузол виступає в бік черевної порожнини, однак більша його частина розташована у м'язовий шар матки;

Тип 6 – вузол виступає в бік черевної порожнини та менша за 50% його частина залучена у м'язовий шар матки;

Тип 7 – вузол виступає в бік черевної порожнини та сполучений так званою «ніжкою» з маткою.

Тип 8 – вузли, що мають особливе нетипове розташування, зокрема які не належать до міометрія зовсім, але залучають шийку матки, ті, які існують в товщі круглої або широкої зв'язок, не маючи безпосереднього прикріплення до матки, та інші так звані "паразитуючі" новоутворення (наприклад, цервікальна).

Тип гібридний (наприклад: 2-5) – вузли, що контактують як з ендометрієм, так і з серозною оболонкою.

Джерело: (<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>)

Munro, M. G., Critchley, H. O., Broder, M. S., Fraser, I. S., & FIGO Working Group on Menstrual Disorders. (2011). FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 113(1), 3-13.

Коментар робочої групи: Під час перегляду FIGO сучасної класифікації АМК були внесені корективи стосовно ММ та уточнена ультразвукова інтерпретація локалізації вузлів. Вузли міоми 3 типу, що контактують з ендометрієм, але не деформують порожнину матки, були віднесені до субмукозних міом. Було виділено гібридний тип міом, які контактують як з ендометрієм, так і з серозною оболонкою.

Згідно з введеним уточненням, різниця між типами 0 і 1 і між типами 6 і 7 лейоміом тепер визначається шляхом порівняння діаметра ніжки із середнім діаметром лейоміоми: типи 0 і 7 – лейоміоми з діаметром ніжки, що становить 10% або менше середнього діаметра лейоміоми, а типи 1 і 6 – з діаметром ніжки, що становить більше 10% її середнього діаметра.

Гістероскопія – стандарт для розмежування між типами 2 і 3 міом, при цьому оцінка повинна здійснюватися на найнижчому тиску рідини, що сприяє візуалізації деформації порожнини матки та ендометрія.

Розрізнення між лейоміомами 4 і 5 типів повинно ґрунтуватися на спостереженні за спотворенням серозної оболонки (тип 5) за допомогою ультрасонографії або МРТ.

Окремо виділено тип лейоміоми 2-5, який спотворює як зовнішній контур матки, так і внутрішній (порожнину матки).

Визнається, що існують деякі труднощі у визначенні підкласів лейоміоми у випадках наявності великих маток з множинними ММ.

Мінімальний набір даних для опису таких лейоміом:

- оцінка загального обсягу матки;
- оцінка кількості лейоміом (1, 2, 3, 4 або більше 4).

(якщо така візуалізація недоступна, можливо вказати оцінку розміру матки, еквівалентну «X» тижнів вагітності).

- локалізацію міоми (передня, задня стінки, ліве, праве ребро або по центру) і місце розташування у вертикальній площині: верхня половина, нижня половина або в обох;

- розміри найбільшої лейоміоми за наявності множинних вузлів;

- якщо ендометрій візуалізується, то повинний бути описаним зв'язок між задокументованими міомами і ендометрієм з використанням системи класифікації FIGO (типи лейоміом 0,1,2,3, 2-5 - класифікуються як субмукозні міоми).

Джерела: "The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions" [Int J Gynecol Obstet 143(2018) 393-408.].

Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Feb;144(2):237. doi: 10.1002/ijgo.12709. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30609040

Клінічна картина міоми матки

Наявність міоми матки може призвести до різних клінічних проблем. Необхідність і вибір втручання повинні бути індивідуалізовані з урахуванням клінічної ситуації.

Найпоширенішим симптомом лейоміоми матки є АМК. В опублікованій серії міомектомій 30% жінок страждали від сильної менструальної кровотечі.¹⁴⁻

¹⁵ Механізм кровотечі, асоційований з міомою, невідомий.

Збільшення площі поверхні ендометрія, порушення регуляції судин та порушення ендометріального гемостазу були запропоновані як можливі пояснення.¹⁶ Клініцистам із пацієнтами з АМК слід звертатися до клінічної практики SOGC щодо лікування АМК.¹⁷

Рідко зустрічається при міомі тазовий біль і зазвичай означає дегенерацію, перекрут або, можливо, пов'язаний аденоміоз та/або ендометріоз. Тазовий тиск, дисфункція кишечника та симптоми сечового міхура, такі як часте сечовипускання та позиви на сечовипускання, можуть бути наявними при великій міомі. Симптоми сечовипускання слід досліджувати перед хірургічним лікуванням міоми, щоб виключити інші можливі причини.¹⁵

У жінок у постменопаузі з появою болю та/або кровотечі при нових або наявних міомах слід розглянути лейоміосаркому.

Міома і фертильність

Нові рекомендації SOGC щодо лікування міоми матки у жінок з безпліддям, що не можна пояснити, буде опубліковано навесні 2015 року.¹⁹

Коментар робочої групи: посилання на вказані рекомендації SOGC щодо лікування міоми матки у жінок з безпліддям:

Carranza-Matane, B., Havelock, J., Hemmings, R., REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY COMMITTEE, & SPECIAL CONTRIBUTOR (2015). The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC, 37(3), 277-285. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30318-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30318-2)

Міома при вагітності

Оцінки поширеності міоми під час вагітності варіюються в залежності від якості ультразвукового дослідження, раси та віку жінок, які досліджуються. Нещодавнє дослідження показало, що поширеність становить 18% серед афроамериканок, 8% у білих і 10% у латиноамериканок.²⁰

Більшість досліджень щодо ультразвукових досліджень виявили, що міоми залишаються того ж розміру або стають меншими під час вагітності.^{21–23} У звіті за 2011 рік 171 вагітна жінка з фіброміомою пройшла серійне ультразвукове дослідження. Після пологів у 36% жінок не було виявлено міоми, а 79% інших фіброміоми зменшилися в розмірі.²⁴ В одному дослідженні повідомлялося про збільшення розміру міоми під час вагітності.²⁵

Кілька великих ретроспективних досліджень щодо ультразвукових досліджень та медичних записів вагітних жінок повідомляють про вплив фіброміоми на результати вагітності.^{26–30} Мета-аналіз 2008 року виявив загальний підвищений ризик неправильного передлежання плода (ВР 2,9; 95% ДІ 2,6–3,2), кесаревого розтину (ВР 3,7; 95% ДІ 3,5–3,9) та передчасних пологів (ВР 1,5; 95% ДІ 1,3–1,7).³¹ У 2010 році дослідження, яке включало 72000 вагітностей, повідомило про значні відмінності у співвідношеннях шансів передлежання плаценти, відшарування плаценти, передчасного розриву плодових оболонок, передчасних пологів < 34 тижнів і внутрішньоутробної смерті плода, але всі відмінності були < 2%, що не вважалося б клінічно значущим.³² Жінки з міомами, особливо великими, заслуговують ретельного акушерського огляду та спостереження, а вагітність, ймовірно, матиме хороший результат.

Традиційно вважається що міомектомія, крім симптоматичної міоми на ніжці, не повинна проводитися вагітним жінкам через підвищений ризик неконтрольованої кровотечі. Однак, у ряді випадків повідомляють про хороші результати після міомектомії, виконаної під час вагітності або під час кесаревого розтину, тому її можна розглядати як варіант лікування, якщо є клінічна необхідність.^{33–36}

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2018 Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline.

Більшість доступних даних включають дослідження, що оцінюють вплив міоми на успіх лікування безпліддя, зокрема екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Кілька проспективних когортних досліджень досліджували вплив лейоміом на настання вагітності за допомогою ЕКЗ. Найбільше дослідження продемонструвало зниження частоти клінічної вагітності на пересадку ембріона (23,3% у жінок з інтрамуральною міомою 5 см (середній розмір становив 2,3 см і 90% діапазон становив 2,1–2,5 см) порівняно з 34,1% у жінок без міоми)⁹. Однак, це дослідження було піддано критиці, оскільки жінки, у яких діагностовано лейоміому (n=112), були старшими (36,4 року порівняно з 34,6 роками в групі без уражень [n=322]), і, таким чином, результати могли бути

спотворені віком. Проспективне дослідження за участю жінок з міомою без деформації порожнини матки та безплідних жінок без міоми як контрольної групи, продемонструвало зниження клінічних показників вагітності та пологів¹⁰. У групі міоми було 34 клінічні вагітності (37%) і 30 пологів (33%), а в контрольній групі – 48 клінічних вагітностей (53%) і 44 пологи (48%). Середній розмір найбільшого розміру міоми становив 28,7 мм. Інше проспективне когортне дослідження показало, що жінки з міомою, що не деформує порожнину матки (n=77), мали однакові показники настання вагітності на перенесення ембріона порівняно з жінками без міоми (n=312)¹¹. Декілька інших досліджень, присвячених цьому питанню, є ретроспективними, і більшість із них недостатньо здатні продемонструвати різницю між ураженими та неураженими групами¹²⁻²¹. З інших оцінених ретроспективних досліджень є дані, які підтверджують²²⁻²⁹ і спростовують^{23,30-33} негативний вплив лейоміом на клінічну вагітність або живонароджуваність. Спроби консолідувати дані заважають суттєвій варіації в характеристиках досліджуваних популяцій пацієнок і лейоміом. Різноманітність лейоміом і характеристик пацієнок також обмежує можливість визначити, чи впливають розмір і розташування лейоміоми на репродуктивні результати. Наприклад, лейоміома розміром 2,5 см, визначена як субсерозна, може мати мінімальний вплив на результат вагітності, тоді як підслизова лейоміома такого ж розміру може мати більший вплив. Крім того, багато жінок страждають від множинних лейоміом, і важко залучити жінок, які мають однакову кількість, розмір і розташування лейоміом, щоб усунути ці відмінності. Таким чином, дослідження продемонстрували суперечливі репродуктивні результати, пов'язані з розміром міоми. Наприклад, деякі дані підтверджують думку про те, що більші лейоміоми >2,85 см²³ або >3,0 см³⁴ негативно впливають на репродукцію, тоді як інші дослідження показують, що лейоміоми <5 см не мають негативного впливу на репродукцію^{8,16,18,24,30,31}. Крім того, дослідження показують, що розташування та кількість не є позитивними показниками репродуктивної функції^{16,28,30,35,36}, але багато з цих досліджень навмисно виключали жінок, які мали підслизову лейоміому. Враховуючи суперечливі результати, не можна дати жодних конкретних рекомендацій.

Вплив міомектомії на частоту вагітностей за допомогою ДРТ

Існує кілька досліджень рівня II, які оцінюють вплив видалення міоми на частоту настання вагітності, але дуже мало, які використовують відповідну контрольну групу з міомою, залишеною на місці. З досліджень, у яких використовується відповідна контрольна група, остаточної переваги міомектомії на результати після ДРТ не були продемонстровані. В одному когортному дослідженні порівнювали 63 безплідних жінок з інтрамуральною міомою зі 100 пацієнтками контрольної групи відповідного віку без міоми, які проходили такий самий протокол стимуляції для ЕКЗ³⁵. З 63 жінок з міомою 19 перенесли міомектомію перед ЕКЗ³⁵. Клінічні показники вагітності не мали статистичних відмінностей між групами (36% міомектомії проти 29% інтрамуральної міоми без міомектомії проти 36% контрольної групи, P=0,25)³⁵. Подібні результати були отримані в ретроспективному когортному дослідженні 58 жінок, які

проходили ДРТ з попередньою міомектомією (n=47) або міомою *in situ* (n=11)⁴¹. Загалом у 10 з 11 пацієток із міомою *in situ* була субсерозна міома, а у 50,7% групи міомектомії субсерозна міома була видалена⁴¹. Групи були подібними за віком і тривалістю безпліддя, але група міомектомії мала значно вищу частоту первинного безпліддя порівняно з групою міоми (74,5% проти 45,5%, P 5 см і відсутність підслизового компонента) порівняно з результатами серед тих, хто пройшов лапароскопію раніше ДРТ порівняно з жінками з міомою без операції до ДРТ. Дослідники повідомили про вищий кумулятивний рівень вагітності (34% [28/84] проти 15% [13/84], P 5 см і нормальна порожнина матки, але вікові відмінності між групами не були повідомлені або враховані в аналізі. Додаткові обмеження включають відсутність порівняння розміру та кількості фіброміом між групами та потенційне упередження відбору, оскільки суб'єкти вибирали, яке втручання вони отримували (хірургічне втручання чи відсутність хірургічного втручання). Таким чином, хоча ці випробування свідчать про те, що міомектомія може покращити рівень настання вагітності, занепокоєння щодо упередженості відбору та плутанини за віком ускладнюють рекомендацію міомектомії для покращення показників вагітності та народжуваності. З опублікованих систематичних оглядів більшість дійшли висновку, що немає достатніх доказів щодо впливу видалення інтрамуральних міом (лапароскопічним або відкритим доступом) на репродуктивні результати у безплідних жінок^{45,46}. Недавній систематичний огляд⁴⁵ повністю зосереджений на результатах після ДРТ, тоді як систематичний огляд 2009 року⁴⁶ включав дослідження з різними методами лікування безпліддя та кілька досліджень без лікування після операції. Ці результати були підтверджені систематичним оглядом, який включав жінок зі зниженою фертильністю, у яких післяопераційне лікування включало вичікувальне лікування за допомогою статевих актів в певний час і ДРТ⁴⁷. Цей систематичний огляд не виявив суттєвого впливу міомектомії на клінічні показники вагітності залежно від типу видаленої міоми (інтрамуральний: співвідношення шансів [ВШ] 1,88, довірчий інтервал [ДІ] 0,57–6,14, одне РКД, 45 жінок; субмукозний: ВШ – 2,04, ДІ 0,62–6,66, 52 жінки; інтрамурально-субсерозний: ВШ – 2,0, ДІ 0,40–10,09, 31 жінка; інтрамурально-субмукозний: ВШ – 3,24, ДІ 0,72–14,57, 42 жінки)⁴⁷. Дані базувалися на одному рандомізованому дослідженні³⁹. У той час як у двох інших систематичних оглядах було продемонстровано покращення репродуктивних результатів у жінок зі зниженням фертильності та безпліддям після міомектомії, обидва є низької якості. Післяопераційне лікування включало як вичікувальне лікування зі статевим актом у визначений час, так і ДРТ відповідно^{48,49}.

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE The management of Uterine Leiomyomas

Занепокоєння щодо злякисності

Лейоміосаркоми

У клінічній практиці лише виявлення пухлин малого тазу у жінок із симптомами чи без симптомів може викликати занепокоєння щодо злякисності як у пацієток, так і у медичних працівників.

У огляді 6815 пацієнтів, які перенесли міомектомію між 1950 і 1993 роками, лише 18 пацієток (0,26%) мали лейоміосаркоми. У субпопуляції жінок, у яких міома швидко зростала, поширеність була однаковою – 0,27%.³⁷ Виходячи з цих даних, швидке зростання міоми не є предиктором лейоміосаркоми.

Проте, ріст міоми в постменопаузі або поява симптомів повинні мати більш високий рівень підозри на злякисне новоутворення.

Інші серії випадків оцінюють захворюваність на лейоміосаркому від 0,22% до 0,49%, хоча у жінок на 6-му десятилітті вона може зрости до 1% (від усіх маток після гістеректомії).^{37,38} Останні огляди узгоджуються з попередніми дослідженнями та визначають, що у жінок, які перенесли операцію з приводу міоми, приблизно 1 з 400 (0,25%) піддається ризику розвитку лейоміосаркоми.³⁹

Хоча випадкові лейоміосаркоми матки зустрічалися під час рутинної резектоскопічної міомектомії⁴⁰, їх частота виявляється нижчою, ніж повідомлялося після гістеректомії (0,13%).⁴¹ Невідомо, чи розвиваються лейоміосаркоми з лейоміоми чи виникають незалежно. Проблема полягає в тому, що лейоміоми та лейоміосаркоми неможливо надійно розрізнити клінічно або за допомогою будь-якого методу візуалізації.

Гладком'язові пухлини невизначеного злякисного потенціалу

Морфологічно існує спектр маткових гладком'язових пухлин з традиційно чітко окресленими гістологічними критеріями і клінічними результатами, передбаченими двома варіантами – ММ і ЛМС. Однак спектр гладком'язових пухлин матки включає в себе кілька варіантів зі специфічними ознаками, які можуть вказувати на злякисність, включаючи різні комбінації і співвідношення трьох гістологічних критеріїв (ядерна атипія, мітотичний індекс і зональний некроз).

Часто ці варіанти є діагностичними проблемами, оскільки демонструють деякі риси злякисності, але не відповідають всім її критеріям і, отже, не можуть бути чітко інтерпретовані і класифіковані як доброякісні або злякисні. Крім того, клінічні результати, пов'язані з деякими з цих варіантів, ще не з'ясовані. Ця невизначеність часто призводить до терапевтичних проблем, особливо коли діагноз встановлений на підставі зразків, взятих при міомектомії у жінок, які хочуть зберегти або підвищити фертильність. У 2003 році Всесвітня Організація Охорони Здоров'я назвала ці пухлини «гладком'язовими пухлинами невизначеного злякисного потенціалу» (smooth muscle tumours of uncertain malignant potential - STUMP)^{42,43}.

Інші злоякісні новоутворення

Інші злоякісні пухлини матки, такі як рак шийки матки і рак ендометрія, також можуть бути причиною АМК; вони повинні бути виключені під час проведення діагностичних процедур.

***Коментар робочої групи:** МРТ відіграє важливу роль перед лікуванням злоякісних утворень міометрія. Хоча МРТ включає такі методи, як дифузійно-зважена візуалізація та динамічна МРТ із контрастним підсиленням, диференціація між міомою матки та саркомою завжди є проблематичною.*

Однією з проблем у діагностиці саркоми матки є її диференціація від лейоміоми матки з дегенерацією. Хоча МРТ часто використовується для встановлення правильного діагнозу, в даний час остаточна диференціація між саркомою матки та лейоміомою матки з дегенерацією залишається складною. Однак можна видалити пухлину з підозрою на саркому.

Тобто, при диференційній діагностиці міоми матки від саркоми матки, що вимагає інтерпретації радіологом зображень МРТ, метою є не встановити остаточний діагноз саркоми матки, а не пропустити утворення, яке може бути саркомою. Отже, потрібна точна оцінка того, чи можна ідентифіковане утворення діагностувати як МР-зображення типової ММ (Табл. 1).

Слід зазначити, що саркоми включають лейоміосаркоми (ЛМС), стромальні саркоми ендометрію (LGESSs) та стромальні саркоми ендометрію високого ступеня (HGESS) і виключають карциносаркоми. Слід звертати увагу на такі особливості:

- *У T2WI встановіть інтенсивність сигналів від пухлинної маси (вузла). Чи є сигнали від пухлини в проміжних та високоінтенсивних зонах? Типова міома матки представлена у вигляді низькоінтенсивних МР-сигналів.*

- *У T2WI вивчіть межі пухлинної маси. Якщо межі спотворені та нечіткі, це свідчить про інфільтративне проростання на периферію, і є підозра на саркому.*

- *У випадку, коли пухлинна маса представляє високоінтенсивні сигнали в T2WI, тоді встановіть сигнали в T1WI. Геморагічний некроз у межах маси, необхідний для діагностики саркоми, відображається як слабка зона з високоінтенсивним сигналом. Однак LGESS, як правило, подається як низькоінтенсивний рівень сигналу в T1WI.*

- *Визначте інтенсивність контрастування (вузла). Хоча саркома демонструє сильний контрастний ефект на ранній стадії, в деяких випадках контрастний ефект виявляється недостатньо, оскільки така ділянка може інтерпретуватися як некроз.*

- *Чи існує в DWI рестрикція дифузії у підозрілих осередках вузла (значення видимого коефіцієнта дифузії (ADC) низькі)? Значення ADC низькі у саркоми з високою щільністю клітин. Тим не менше, лише за допомогою цієї знахідки важко відрізнити ЛМС від ММ.*

Таблиця 1. Диференційна діагностика міоми та лейоміосаркоми

Ознака	Міома	Міома, що зазнала дегенерації	Клітинна міома	Лейоміо- саркома
Кількість	Множинна	Множинна	Множинна	Одинична
Чіткі межі (контур вузла)	Так	Так	Так	-
Асцит	-	-	-	Ні
T2 зважене зображення	Гіпоінтенсивний сигнал	Гіпо- чи гіперінтенсивний сигнал	Проміжний сигнал	Гіперінтенсив- ний сигнал
T1 зважене зображення	Ізоінтенсивний сигнал	Гіпо- чи гіперінтенсивний сигнал	Ізоінтенсивний сигнал	Гіперінтенсив- ний сигнал
Дифузійно- зважене зображення	Ізоінтенсивний сигнал	Ізоінтенсивний сигнал	Гіперінтенсивни- й сигнал	Гіперінтенсив- ний сигнал
Потовщення ендометрію	Ні	-	-	Так
ADC <1.23 × 10⁻³ mm²/s	-	-	+	+
T1 зважене контрастува- ння гадолінієм	Гіповаскулярний гетерогенний	Гіповаскулярний гетерогенний	Однорідне прогресивне накопичення	Раннє гетерогенне Прогресивне накопичення

Джерело: Suzuki, A., Aoki, M., Miyagawa, C., Murakami, K., Takaya, H., Kotani, Y., Nakai, H., & Matsumura, N. (2019). Differential Diagnosis of Uterine Leiomyoma and Uterine Sarcoma using Magnetic Resonance Images: A Literature Review. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 7(4), 158. <https://doi.org/10.3390/healthcare7040158>

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE The management of Uterine Leiomyomas

Підсумкове положення

2. Наявність міоми матки може призвести до різноманітних клінічних проблем. (III)

3. Занепокоєння щодо можливих ускладнень, пов'язаних із міомою під час вагітності, не є показанням до міомектомії, за винятком жінок, які раніше перенесли вагітність із ускладненнями, пов'язаними з цими фібромами. (III)

4. Жінкам, у яких виявлена міома під час вагітності, може знадобитися додаткове спостереження матері та плода. (II-2)

Рекомендація

1. Жінок з безсимптомною міомою слід запевнити, що немає доказів, щоб підтверджували серйозне занепокоєння щодо злоякісності, і що гістеректомія не показана. (III-D)

Оцінка

При фізикальному огляді збільшена, рухлива матка (що відповідає масі приблизно 300 г або 12 тижнів вагітності) з неправильним контуром, вважається такою, що має міому.

УЗД (трансабдомінальне, трансвагінальне та контрастна соногістерографія) є найуживанішим методом через доступність, простоту використання та економічність.

Особливо корисно оцінити розміри міоми та придатків матки, якщо їх неможливо з упевненістю пальпувати окремо.⁴⁴ Контрастна сонографія з фізіологічним розчином або гелем, а також 2D та 3D соногістерографія є дуже точними діагностичними процедурами для виявлення уражень підслизової локалізації, з чутливістю та специфічністю 98% та 100% відповідно.^{45,46} У жінок з великою міомою діагностична візуалізація іноді демонструє гідронефроз, клінічне значення якого невідоме. Повна непрохідність сечоводу зустрічається вкрай рідко⁴⁷.

КТ має обмежену цінність у визначенні розташування міом відносно ендометрія або міометрія.⁴⁸ МРТ є найбільш точним методом оцінки придатків⁴⁹ та матки, оскільки вона також надає інформацію про розміри, розташування, кількість та васкуляризацію лейоміом, а також наявність іншої патології матки, включаючи аденоміоз та/або аденоміому.⁵⁰⁻⁵²

Лікування міоми матки

Більшість ММ є безсимптомними і не потребують лікування. Проте, від 20 до 50% міом симптоматичні та є причиною АМК, залізодефіцитної анемії, здавлення тазових органів та/або безпліддя,⁵³ що може потребувати лікування.

Лікування жінок з ММ має бути індивідуалізованим на підставі симптомів, розмірів і локалізації вузлів, віку, потреб та побажань пацієнтки щодо збереження фертильності або матки, можливостей терапії і досвіду лікаря.

Симптоматичні міоми матки можна лікувати медикаментозно, малоінвазивно, хірургічно або комбінуючи ці методи (Рисунок 2).

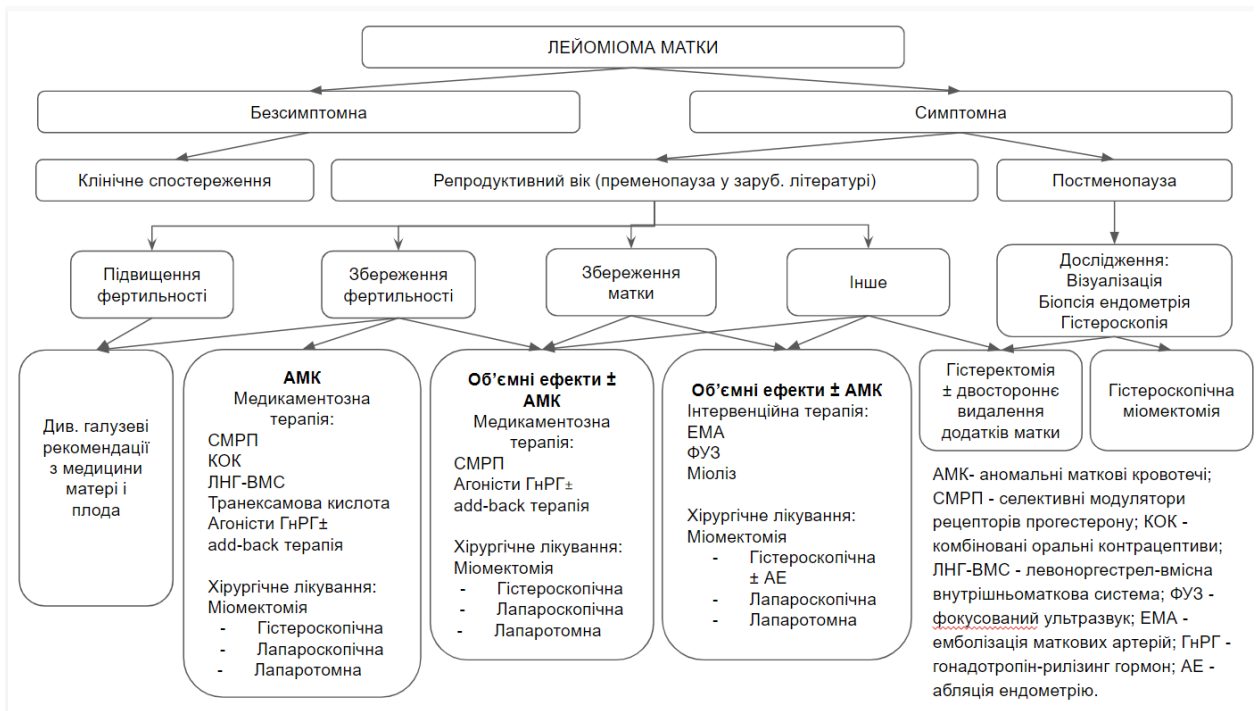


Рисунок 2. Алгоритм менеджменту міоми матки

Коментар робочої групи:

При плануванні лікувальної стратегії міоми важливо провести стратифікацію ризику онкологічної патології органів малого тазу, що включає належне використання візуалізації, скринінг на рак шийки матки та за потреби забір тканин ендометрія або власне міоматозного вузла.

Джерело: *Committee Opinion Number 770 Uterine morcellation for presumed leiomyomas. Морцеляція матки при міомі матки. Настанова Товариства урогінекології (The American Urogynecologic Society) Американського коледжу акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 2021*

Вичікувальна тактика

Проспективні дослідження показують, що 3-7% нелікованих міом матки у жінок в репродуктивному віці регресують від 6 місяців до 3 років.^{54,55}

У більшості жінок відбувається зменшення міоматозних вузлів і регрес симптомів в постменопаузальному періоді; тому в залежності від тяжкості симптомів, жінки, які наближаються до менопаузи, можуть віддати перевагу очікуванню менопаузи до прийняття рішення про лікування. Менопаузальна гормональна терапія не протипоказана за наявності міоми і не призводить до розвитку нових вузлів, хоча і може бути пов'язана з деяким зростанням міоми, що, в свою чергу, може призводити до клінічних проявів.^{56,57}

МГТ і міома матки

Коментар робочої групи: За результатами пошуку літературні дані, що стосуються лікування міоми матки, є дуже обмеженими. Не існує керівництв, які б регламентували використання МГТ у жінок, що мають міому матки.

Природний регрес ММ у менопаузі обумовлений більш низьким рівнем циркулюючих естрогенів та прогестерону.

Багатьох клініцистів турбує вплив МГТ через повторне зростання ММ. Дослідження на цю тему залишаються безрезультатними. Кілька проспективних клінічних випробувань показали, що зростання ММ досягло максимуму протягом перших двох років МГТ, а потім знизилося після третього року.

Джерело: Templeman C, Marshall SF, Clarke CA, Henderson KD, Largent J, Neuhausen S, et al. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. *Fertil Steril.* 2009;92(4):1436–46.

Огляд 2019 року продемонстрував значну неоднорідність досліджень, а саме дизайн дослідження, розмір вибірки та, найголовніше, схеми гормональної терапії.

Тиболон 5 досліджень - 237 жінок	Естроген/прогестерон 13 досліджень - 914 жінок	СМРЕ 2 дослідження - 102 жінки
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Суперечливі результати ✓ Немає суттєвого впливу на ріст міоми в порівнянні з плацебо і естроген-прогестиновою терапією ✓ Значна відмінність в термінах росту міоми була виявлена в одному дослідженні 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Суперечливі результати ✓ Значний вплив на збільшення міом та знову виявлені міоми в менопаузі ✓ Не було значного збільшення розмірів міом, хоча була відмічена тенденція до збільшення 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Вплив на міому матки в значній мірі невідомий ✓ Значне зменшення розмірів міоми

Деякі дослідження, що показують збільшення розміру міоми на тлі застосування МГТ, використовували різні схеми прогестину, особливо різні дози медроксипрогестерону ацетату, що підкреслює значну роль типу прогестину у розвитку міоми. Крім того, в дослідженнях найчастіше використовувався кон'югований кінський естроген (ККЕ). Інше дослідження показало, що трансдермальний естроген та високі дози медроксипрогестерону ацетату (5 мг) можуть підвищити ризик збільшення розміру ММ у пацієнтки.

Джерело: Moro E, Degli Esposti E, Borghese G, Manzara F, Zanella M, Raimondo D, Gava G, Arena A, Casadio P, Meriggiola MC, Seracchioli R. The Impact of Hormonal Replacement Treatment in Postmenopausal Women with Uterine Fibroids: A State-of-the-Art Review of the

Literature. Medicina (Kaunas). 2019 Aug 30;55(9):549. doi: 10.3390/medicina55090549. PMID: 31480288; PMCID: PMC6780684)

Інше дослідження показало, що трансдермальний естроген та високі дози медроксипрогестерону ацетату (5 мг) можуть підвищити ризик збільшення розміру ММ у пацієнтки.

Джерело: *Ang, W. C., Farrell, E., & Vollenhoven, B. (2001). Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. Climacteric, 4(4), 284-292*

Таким чином, загальна неоднорідність даних, невеликі розміри вибірки, використання «застарілих» компонентів МГТ в дослідженнях обмежують узагальнення результатів та екстраполяцію їх на використану наразі терапію. Отже, проблематика застосування МГТ у жінок, які мали в анамнезі або мають зараз міому матки, дотепер вивчена недостатньо.

Варто зазначити, що міома матки не є протипоказанням до вживання МГТ. Як і у разі рутинного призначення, необхідно співвідносити переваги менопаузальної гормональної терапії та можливі ризики. У випадку міоми матки, безсумнівно, переваги МГТ в плані полегшення симптомів менопаузи, профілактики ССЗ, остеопорозу, значного покращення якості життя та інших аспектів перевищують можливі ризики росту доброякісного новоутворення (який, до речі, зовсім не обов'язково відбудеться).

Якщо МГТ включає прогестин, слід застосовувати меншу дозу, щоб уникнути зростання ММ. Чанг та ін. стверджують, що жінки з ММ на тлі прийому МГТ повинні проходити УЗД кожні три місяці. Якщо розмір ММ збільшується, МГТ слід припинити.

Джерело: *ChangIJ, HongGY, OhYL, KimBR, ParkSN, LeeHH, et al. Effects of menopausal hormone therapy on uterine myoma in menopausal women. J Menopausal Med. 2013;19(3):123–9.*

Тиболон можна використовувати для зменшення симптомів менопаузи замість МГТ, оскільки більшість досліджень показали, що він не збільшує розміри ММ.

Джерело: *Ang, W. C., Farrell, E., & Vollenhoven, B. (2001). Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. Climacteric, 4(4), 284-292.*

Медикаментозне лікування

До недавнього часу терапевтичний контроль ММ мав обмежену цінність через помірну ефективність лікування та/або пов'язаних з ним несприятливих наслідків. Зараз з'явилися і розробляються нові методи лікування на рівні рецепторів та генів, що, в кінцевому підсумку, може забезпечити більш сприятливі довгострокові результати лікування.⁵⁸

Оскільки за естрогенною регуляцією рецепторів естрогену та прогестерону під час фолікулярної фази слідує прогестерон-індукований мітогенез протягом лютеїнової фази, всі гормональні методи лікування для контролю маткових кровотеч мають на меті регуляцію дії цих статевих гормонів.

Оральні контрацептиви

Відсутні докази того, що низькодозовані оральні контрацептиви викликають ріст міоматозних вузлів, таким чином, міома матки не є

протипоказанням до їх застосування. Оральні контрацептиви ефективні в зниженні менструальних кровотеч в короткостроковій перспективі і можуть запобігти розвитку ММ.⁵⁹

Прогестагени/внутрішньоматкова система с левоноргестрелом

Прогестагени – натуральні або синтетичні гестагени, що потенційно можуть мати подвійну дію на ріст ММ. У той час, як природний гормон прогестерон збільшує синтез епідермального фактору росту, що стимулює ріст міоми, він також інгібує інсуліноподібний фактор росту-1, що може сприяти пригніченню росту.⁶⁰

Прогестагени також знижують експресію рецепторів до естрогену та прогестерону в міометрії, що може діяти в якості ще одного механізму для розвитку і росту міоми.⁶¹

І натуральний прогестерон, і синтетичні прогестини викликають атрофію ендометрія, що зменшує менструальні крововтрати у жінок з міомами. Одне дослідження показало, що левоноргестрел-вивільнюючі внутрішньоматкові системи (ЛНГ-ВМС) значно знижують менструальну крововтрату і об'єм матки у жінок з менорагіями, з міоматозними вузлами і без них, в той же час несуттєво знижуючи розміри міоми.⁶²

В іншому дослідженні виявлено, що ЛНГ-ВМС була більш ефективна у зниженні менструальної крововтрати, ніж комбіновані оральні контрацептиви (КОК) у жінок з міомами, що асоціюються з виникненням АМК, хоча частка невдалого лікування була однаковою в обох групах.⁵⁹

Систематичний огляд повідомляє про застосування оральних прогестагенів і ЛНГ-ВМС для лікування АМК за наявності ММ. Автори виявили, що оральний прогестаген лінестренол не так ефективний, як лейпролід, в зменшенні ММ розміром 16 тижнів⁶³, і дійшли до висновку, що не вистачає доказів для рекомендацій щодо використання прогестагенів для лікування жінок з міоматозними вузлами в репродуктивному віці.⁶⁴

***Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу лейпролід – лейпрорелін.*

Агоністи гонадотропін-релізинг гормону

Агоністи ГнРГ доступні у вигляді назального спрею, підшкірних ін'єкцій та ін'єкцій із повільним вивільненням. Загалом можна очікувати, що міома зменшиться на 50% від початкового об'єму протягом 3 місяців терапії. Однак лікування агоністами ГнРГ обмежується інтервалом від 3 до 6 місяців, після чого відновлення міоми зазвичай відбувається протягом 12 тижнів. Тривале застосування агоністів ГнРГ з add-back терапією естрогеном потребує дослідження. Однак є докази того, що add-back терапія з прогестином негативно впливає на ефективність агоністів ГнРГ щодо розмірів міоми.^{65,66}

Агоністи ГнРГ корисні перед операцією для зменшення розмірів міоми та зменшення тяжкості анемії, пов'язаної з матковою кровотечею.^{47,67}

Коментар робочої групи:

Для короткочасної терапії (як етап підготовки до більш остаточного лікування) агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) з додатковою гормональною терапією або без неї рекомендуються для лікування аномальних маткових кровотеч, пов'язаних з лейоміомою (AUB-L).

Джерело: American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Gynecology. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. Obstet Gynecol. 2021 Jun 1;137(6):e100-e115. doi: 10.1097/AOG.0000000000004401. PMID: 34011888.) www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2021/06/management-of-symptomatic-uterine-leiomyomas

Використання агоністів ГнРГ зазвичай обмежується 6 місяцями без add-back терапії та 12 місяцями з add-back терапією. (<https://www.obgproject.com/2021/06/27/managing-fibroids-medical-and-surgical-options/>)

Антагоністи ГнРГ

У той час як агоністи ГнРГ впливають на гіпоталамо-гіпофізарну регуляцію статевої системи, викликаючи десенсбілізацію рецепторів ГнРГ та блокуючи стероїдпродукуючу функцію яєчників, антагоністи ГнРГ працюють за класичним механізмом конкурентного блокування. Основна перевага використання антагоністів ГнРГ – відсутність первинного піку, властивого агоністам ГнРГ: ефекту стимуляції і понадфізіологічних рівнів фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів та естрадіолу (синдром «спалаху») і, отже, більш швидкий початок дії і менший період лікування.^{68,69}

Однак, на сьогодні використання антагоністів ГнРГ в лікуванні міоми вимагає подальших досліджень.

Коментар робочої групи: станом на 01.11.2022 року лікарські засоби групи антагоністів ГнРГ в інструкціях для їх медичного застосування не мають показань для лікування лейоміоми матки.

Андрогени (Даназол)

Даназол – похідне 17-α етинілтестостерону. Він конкурує в зв'язуванні рецепторів з природними андрогенами, прогестероном, глюкокортикоїдами і діє на різних рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової вісі регуляції стану матки. Крім своїх андрогенних ефектів, він також знижує рівень естрогену, пригнічуючи секрецію гонадотропіну на рівні гіпоталамуса, і пригнічує стероїдогенез яєчників.⁷⁰

Даназол викликає зниження об'єму ММ на 20-25%.⁷¹

Хоча використання даназолу для зменшення розмірів ММ було описано в когортних дослідженнях, систематичний огляд не виявив будь-яких рандомізованих досліджень, які порівнюють його ефективність з плацебо або іншими препаратами.⁷²

Довгострокова відповідь на даназол незначна, його застосування може бути доцільним для зменшення розмірів ММ в разі АМК.⁷¹

Інгібітори ароматази (Летрозол)

Інгібітори ароматази – клас лікарських препаратів, які використовуються для зниження концентрації естрогенів у крові та підвищення рівня власного тестостерону і гонадотропних гормонів. Інгібітори ароматази можуть використовуватися для блокування активності ароматази та росту ММ.⁷³

Летрозол, інгібітор ароматази, пригнічує перетворення андрогенів в естрогени. У систематичному огляді за участю 70 пацієток, що порівнює застосування летрозолу з агоністами ГнРГ значно менше жінок повідомили про припливи в групі летрозолу, ніж в групі агоністів ГнРГ (0/33 проти 26/27, $p < 0,05$). Використання летрозолу зменшувало об'єм міоми на 46%, агоніста ГнРГ – на 32% після 12 тижнів лікування, хоча ці результати не були статистично значущими. Автори дійшли до висновку, що в даний час недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання інгібіторів ароматази в лікуванні жінок з ММ.⁷⁴

***Коментар робочої групи:** станом на 01.11.2022 року в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів з групи інгібіторів ароматази не зазначено показання для лікування міоми матки.*

Модулятори рецепторів естрогену (Фульвестрант)

Антагоніст рецепторів естрогену фульвестрант сприяє супресії та деградації рецепторів естрогенів.⁷⁵ Проте, фульвестрант не був настільки ж ефективним, як агоніст ГнРГ гозерелін в зменшенні ММ і об'єму міоми і індукуванні аменореї.⁷⁶

***Коментар робочої групи:** станом на 01.11.2022 року лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою фульвестрант в Україні зареєстровано.*

Селективні модулятори рецепторів естрогенів

СМРЕ є нестероїдними препаратами, які зв'язуються з рецепторами естрогенів і можуть діяти як агоністи або антагоністи, спричиняючи тканинно-специфічні ефекти. Вони, як правило, використовуються для лікування і профілактики рецидивів естрогенпозитивного раку молочної залози. Тамоксифен проявляє властивості агоніста відносно матки, але найбільш вивченим СМРЕ для лікування ММ є ралоксифен.^{77,78}

З огляду на суперечливі і обмежені дані щодо використання ралоксифену у вигляді монотерапії важко встановити його справжню ефективність у лікуванні міоми матки, хоча він може бути корисним доповненням до агоністів ГнРГ в стимулюванні регресу міоми.

***Коментар робочої групи:** станом на 01.11.2022 року лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ралоксифен в Україні зареєстровано.*

Селективні модулятори рецепторів прогестерону

У порівнянні з міометрієм, ММ гіперекспресує рецептори естрогенів та прогестерону⁷⁹, створюючи синергічний взаємозв'язок між ними.⁸⁰

Було показано, що міоми ростуть в основному протягом секреторної фази менструального циклу,^{81,82} і екзогенний прогестерон збільшує мітотичну активність ММ.⁸³

У рандомізованому дослідженні аналогів ГнРГ з терапією прикриття прогестинами у порівнянні з терапією прикриття прогестинами і естрогенами було виявлено, що у більшості випадків додавання одного прогестину (але не прогестин + естроген) нівелює ефект аналога ГнРГ щодо зменшення об'єму ММ.⁸⁴

Отже, прогестерон сприяє росту міоми, і ці спостереження стимулювали дослідження ефективності антагоністів прогестерону та/або селективних модуляторів рецепторів прогестерону (СМРП).

СМРП є лігандами рецепторів прогестерону та можуть здійснювати агоністичну, антагоністичну, часткову або змішану дію на прогестеронові рецептори в тканинах-мішенях.⁸⁵

У той час як міфепристон має майже «чисті» антагоністичні властивості, інші СМРП, такі як уліпристалу ацетат (УПА), демонструють змішані властивості агоніста і антагоніста. Хоча точні механізми цього нового класу ліків, як і раніше, вивчаються, кілька досліджень оцінювали їх ефективність щодо зменшення міоми і контролю симптомів менструальної кровотечі. В даний час проводиться вивчення кількох інших СМРП.

Міфепристон

Міфепристон (RU-486) є СМРП, який має майже «чисті» антагоністичні ефекти і може безпосередньо інгібувати дію прогестерону в міометрії і міомі. Хоча точний механізм зменшення розміру міоми неясний, мета-аналіз 11 рандомізованих досліджень за участю 780 жінок у репродуктивному віці із симптомами ММ (2013) свідчить, що міфепристон значно знижує об'єм ММ і полегшує асоційовані з нею симптоми. Автори рекомендують прийом в дозі 2,5 мг/добу протягом від 3 до 6 місяців в якості оптимального лікування.

Існує недостатньо доказів, що лікування міфепристоном призводить до розвитку атипової гіперплазії ендометрія.⁸⁶

***Коментар робочої групи:** лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою міфепристон в інструкції для медичного застосування лікарського засобу не має показань для лікування міоми матки.*

Уліпристалу ацетат

УПА є СМРП, який також демонструє антипроліферативну дію на клітини ММ.⁸⁷

Одне РКД, у якому досліджували ефективність УПА в порівнянні з плацебо до хірургічного лікування симптоматичної міоми, показало зменшення об'єму міоми з 13 тижнів на 21,2% і на 12,3% при використанні дози 5 і 10 мг

УПА відповідно, в той час як у групі плацебо спостерігали середнє зростання об'єму міоми на 3% ($p < 0,01$).⁸⁸

Пацієнтки також відзначили значне зменшення симптомів маткової кровотечі. У паралельному РКД УПА був не менш ефективним, ніж лейпроліду ацетат в контролі АМК: 90% для групи 5 мг і 98% для групи 10 мг у порівнянні з 89% в групі лейпроліду ацетату. Медіана часу до аменореї була 7 днів, 5 днів і 21 день для 5 мг, 10 мг і плацебо, відповідно ($p < 0,001$ для 10 мг в порівнянні з плацебо). Проте, з точки зору об'єму матки, зниження на 47% у групі лейпроліду ацетату було більш вираженим, ніж зменшення на 20% у групі 5 мг і на 22% у групі 10 мг УПА.

Ніяких відмінностей у рівні гемоглобіну в кінці періоду лікування не спостерігалось. Вазомоторні симптоми: 11% – в групі 5 мг, 10% – в групі 10 мг УПА проти 40% в групі лейпроліду ацетату ($p < 0,001$).⁸⁹

При використанні препаратів класу СМРП були відзначені СМРП-асоційовані зміни ендометрія, які були доброякісними і повністю зворотними.⁸⁹

Ці зміни можуть бути інтерпретовані патоморфологом як гіперплазія ендометрія, якщо фахівець не був повідомлений, що пацієнтка застосовувала УПА. Важливо, щоб патоморфологи при вивченні зразків володіли повною інформацією про застосування пацієнткою УПА.

У недавньому дослідженні вивчали ефективність і безпеку УПА для довгострокового лікування симптоматичних міом матки за допомогою повторних переривчастих 3-місячних курсів УПА (10 мг щодня) з подальшим рандомізованим подвійним сліпим 10-денним курсом норетиндрону ацетату 10 мг щодня або плацебо. Дослідження показало, що норетиндрону ацетат не впливає на об'єм міоми або гістологію ендометрія, і повторні трьохмісячні курси УПА дозволили ефективно і безпечно контролювати кровотечу і скоротити розміри вузлів у пацієнок з симптоматичною міомою.⁹⁰

Зменшення обсягу міоми у більшості пацієнок, які отримують УПА, триває протягом 6 місяців після закінчення лікування.⁸⁸

Підсумкове положення

5. Ефективні медикаментозні методи лікування жінок з аномальними матковими кровотечами, пов'язаними з міомою матки, включають внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом (I) аналоги гонадотропін-рилізінг гормону, (I) селективні модулятори рецепторів прогестерону, (I) оральні контрацептиви, (II-2) прогестини, (II-2) і даназол. (II-2)

6. Ефективні медичні методи лікування жінок із симптомами, пов'язаними з міомою, включають селективні модулятори рецепторів прогестерону та аналоги гонадотропін-рилізінг гормону. (I)

Рекомендація

2. Лікування жінок з міомою матки має бути індивідуальним, виходячи з симптоматики, розміру та локалізації міоми, віку, потреби та бажання пацієнтки зберегти фертильність або матку, наявності терапії та досвіду лікаря. (III-B)

Хірургічне лікування

Гістеректомія

У жінок, які завершили репродуктивні плани, гістеректомія показана як рішення для симптоматичних лейоміом. Єдиним показанням до гістеректомії у жінки з абсолютно безсимптомною міомою є збільшення міоми після менопаузи без МГТ, що викликає занепокоєння щодо лейоміосаркоми, хоча вона залишається дуже рідкісною.^{91,92} Жінок з безсимптомною міомою слід запевнити, що немає доказів, які б підтверджували занепокоєння щодо злоякісності, і тому гістеректомія не показана.

Гістеректомію не потрібно рекомендувати як профілактику збільшення операційної захворюваності, пов'язаної з майбутнім зростанням.⁹³

Тип гістеректомії

Вибір і тип гістеректомії, незалежно від того, чи виконується вона абдомінальним, лапароскопічним або вагінальним шляхом, повинні ґрунтуватися на підготовці, досвіді та зручності для хірурга, а також на рекомендаціях з клінічної практики.⁹³ Слід використовувати найменш інвазивний підхід.

Переваги абдомінальної супрацервікальної або тотальної гістеректомії сумнівні, оскільки рандомізовані дослідження продемонстрували відсутність відмінностей у результатах статевої та сечовидільної функції у жінок, які отримували 2 процедури.

Проте, може бути менше крововтрати та ускладнень, пов'язаних із супрацервікальною гістеректомією.⁹⁴⁻⁹⁶

Підсумкове положення

7. Гістеректомія є найбільш ефективним методом лікування симптоматичної міоми матки. (III)

Міомектомія

Міомектомія є альтернативою гістеректомії для жінок, які бажають зберегти матку, незалежно від їхнього бажання фертильності. Видалення міоми слід розглянути, якщо вважається, що вона пов'язана з тяжкою менструальною кровотечею, тазовим болем та/або симптомами тиснення, а в деяких випадках – з проблемами репродукції.¹⁹

Незважаючи на те, що міомектомія дозволяє зберегти матку, існує більший ризик крововтрати та більшої тривалості операції при міомектомії, ніж при гістеректомії, хоча ризик пошкодження сечоводу може бути знижений при міомектомії.

Частота рецидивів міоми становить 15%, і 10% жінок, які перенесли міомектомію, зрештою потребують гістеректомії протягом 5-10 років.⁹⁷ Ризик рецидиву пов'язаний з віком, кількістю міом перед операцією, розміром матки, супутнім захворюванням та пологами після міомектомії.⁹⁸

Через п'ять років після лапароскопічної міомектомії кумулятивна ймовірність рецидиву (нової або невидаленої міоми) у жінок, які згодом народжували, становила 42%. У тих, хто не народжував, ймовірність рецидиву становила 55%.⁹⁹

Жінок слід проконсультувати про ризики необхідності гістеректомії під час планової міомектомії. Це буде залежати від інтраопераційних результатів і перебігу операції. Гістеректомія залишається методом вибору для переважної більшості жінок, яким необхідне хірургічне рішення.⁹³

Хірургічне планування

Міомектомію можна виконувати відповідно до кількості, розмірів та розташування міом за допомогою лапаротомії, мінілапаротомії, лапароскопії, гістероскопії або їх комбінації.¹⁰⁰ Планування хірургічного втручання має ґрунтуватися на точному відображенні розташування, розмірів та кількості міом з передопераційною візуалізацією. Особливо важливо визначити наявність і розміри підслизового компонента міоми, оскільки це може вплинути на підхід.

Підсумкове положення

8. Міомектомія є варіантом для жінок, які бажають зберегти матку або покращити фертильність, але несе ризик потреби подальшого втручання. (II-2)

Гістероскопічна міомектомія

Практичне керівництво AAGL з діагностики та лікування субмукозних лейоміом було опубліковано в 2012 р.¹⁰¹

Гістероскопічна міомектомія продемонструвала ефективність щодо лікування АМК у 5 серіях випадків за участю 1422 жінок.

Частота невдач коливалася від 14,5% до 30% через 3-4 роки спостереження.¹⁰² Її слід розглядати як консервативну хірургічну терапію першої лінії для лікування симптоматичної внутрішньопорожнинної міоми. Загалом, підслизові міоми (типів 0, 1 і 2) діаметром до 4-5 см можуть бути видалені гістероскопічно досвідченими хірургами. Міоми типу 2, швидше за все, потребують двоетапної процедури, ніж типи 0 і 1 через ризик надмірного всмоктування рідини та перфорації матки, тому слід бути обережними, особливо з тими, у яких товщина міометрію між міомою та серозною оболонкою матки менше 5 мм.^{103,104}

Коментар робочої групи: Для оцінки ступеня складності виконання гістероскопії при застосуванні хірургічного лікування субмукозної міоми запропонована класифікація STEPW (Табл. 2 та 3) (*Size, Topography, Extension of the base in relation to the uterine wall, and Penetration into the myometrium — Розмір, Топографія, Розташування основи по відношенню до стінки матки та Проникнення в міометрій*):

Таблиця 2. Класифікація STEPW

	Розмір (см)	Топографія	Поширеність основи міоми	Проникнення у міометрій	Залучення бокової стінки	Загальний бал
0	<2	Внизу	<1/3	0	+1	
1	2,1 - 5	посередині	1/3 – 2/3	< 50%		
2	>5	Зверху	>2/3	> 50%		
Бали						

Розмір: найбільший діаметр, знайдений за допомогою будь-якого з методів візуалізації. Коли розмір міоми ≤ 2 см, дається оцінка 0 балів; якщо це 2,1-5 см - оцінка 1 бал; і якщо розмір > 5 см, - вузол отримує 2 бали.

Топографія: визначається як третина порожнини матки, де розташована міома. Якщо вона знаходиться в нижній третині - рахунок 0 балів; якщо в середній третині - 1 бал; і якщо у верхній третині - 2 бали.

Поширеність основи міоми: коли міома поширюється на одну третину стінки або менше, дається оцінка 0 балів; коли основа вузла займає від однієї до двох третин стінки - 1; та коли вона поширюється більш ніж на дві третини стінки - 2.

Проникнення в міометрій: коли міома знаходиться повністю всередині порожнини матки - їй дається оцінка 0 балів; якщо вона має більшу частину в порожнині матки - 1 бал; і коли вона має свою більшу частину в міометрії - 2 бали.

Залучення бокової стінки: коли міома знаходиться на боковій стінці - додається 1 бал (додатковий) незалежно від інших даних.

Таблиця 3. Алгоритм прийняття рішень STEPW

Загальний бал	Група	Складність і терапевтичні можливості
від 0 до 4	I	Низька складність виконання гістероскопічної міомектомії
від 5 до 6	II	Висока складність виконання гістероскопічної міомектомії. – Рекомендована предопераційна підготовка: уліпристалу ацетат; агоністи ГнРГ – Можлива гістероскопічна міомектомія у 2 етапи.
від 7 до 9	III	Розглядаємо альтернативу гістероскопічній техніці виконання міомектомії

Джерело: Lasmar, R. B., Xinmei, Z., Indman, P. D., Celeste, R. K., & Sardo, A. D. S. (2011). Feasibility of a new system of classification of submucous myomas: a multicenter study. Fertility and sterility, 95(6), 2073-2077.

Міомектомія плюс абляція ендометрія

Якщо основним симптомом є АМК, слід розглянути супутню абляцію ендометрія під час трансцервікальної резекції міоми, коли збереження фертильності не є бажаним. Когортне дослідження показало більш високий рівень успіху в контролі кровотечі, коли абляцію додавали до міомектомії.¹⁰⁵

При виборі пацієнок для трансцервікальної резекції міоми важливо враховувати інші фактори, які підвищують ризик необхідності подальшого хірургічного втручання. Жінки, у яких міомектомія буде проведена без залишкових міом, мають низький ризик потреби подальшого лікування.

Прогностичними факторами підвищеного ризику додаткового лікування є наявність множинних міом, великих інтрамуральних або субсерозних міом, аденоміоз та молодий вік на момент лікування.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Перфорація матки може статися при зондуванні матки, її розширенні або використанні резектоскопа. Передопераційне застосування ламінарії або мізопростолу зменшує силу, необхідну для розширення шийки матки, і зменшує ризик перфорації.

Якщо перфорація відбувається через механічні інструменти і немає підозри на травму внутрішніх органів, пацієнтку можна спостерігати. Лапароскопію слід розглянути, якщо є великий дефект або сильна кровотеча. Якщо перфорація відбувається через активований електрод, доки не буде доведено інше, слід припустити вісцеральну або судинну травму, і рекомендується проведення лапароскопії або лапаротомії.^{109,110}

Ще одним потенційним ризиком є надмірне поглинання рідини. Практичне керівництво AAGL щодо лікування гістероскопічних середовищ було опубліковано в 2013 р.¹¹¹

Використання найнижчого тиску, необхідного для хорошої візуалізації, і ретельний вибір найбезпечнішого середовища зменшить ризики та наслідки надмірного всмоктування рідини.¹¹⁰

Були задокументовані опіки вульви, піхви та шийки матки від випадкових електричних струмів під час резектоскопічних процедур.¹¹²⁻¹¹⁴

Лапароскопічна міомектомія

Переваги лапароскопічного підходу добре відомі, і було визнано, що вони перевершують лапаротомну міомектомію з точки зору меншої крововтрати, зменшення післяопераційного болю, меншої кількості загальних ускладнень, швидшого відновлення та значної косметичної переваги.¹¹⁵⁻¹¹⁸

Однак лапароскопічна міомектомія зазвичай займає більше часу для виконання і вимагає додаткової підготовки, хірургічного досвіду та спеціалізованого обладнання. Розмір або кількість міом, які можна видалити за допомогою лапароскопії, здається, обмежені лише досвідом і технікою хірурга.¹¹⁹ Багатошарове ушивання може бути складним завданням, як і ідентифікація та висічення менших міом.

Лапароскопічне видалення більших міом у складніших місцях, наприклад у нижньому сегменті або перешийку, може представляти більший ризик ускладнень, таких як кровотеча; у цих випадках відкритий підхід може бути кращим. Слід також звернути увагу на тривалий час операції, необхідний при лапароскопічному доступі, якщо наявні дуже великі (> 10 см) або множинні лейоміоми; у цих випадках міомектомія шляхом лапаротомії може бути більш доцільною.

Пошкодження можуть виникнути при лапароскопічному доступі, і їх виникнення слід звести до мінімуму, дотримуючись правильних хірургічних принципів і рекомендацій в керівництві з клінічної практики SOGC щодо лапароскопічного доступу.¹²⁰ Проспективне дослідження повідомило, що короткочасна захворюваність після лапароскопічної міомектомії була подібна як після лапароскопічної гістеректомії.¹²¹

Цілісність і розрив рубця матки після лапароскопічної міомектомії не були повністю оцінені. Розрив матки під час наступної вагітності здається рідкісною подією, і його можливість не повинна систематично перешкоджати дослідженню вагінальних пологів.^{122–124} Однак через відносно низьку якість наявних доказів у всіх випадках слід проводити ретельне спостереження.

Повідомляється, що розрив матки під час вагітності після міомектомії, можливо, пов'язаний з відсутністю багат шарового закриття у випадках глибокої інтрамуральної лейоміоми або з надмірним використанням електрохірургічної енергії.^{125,126}

Деякі непрямі докази, засновані на МРТ-оцінці відновлення міометрія після кесаревого розтину, свідчать про те, що період очікування в 6 місяців між міомектомією та наступною вагітністю дозволить забезпечити оптимальне відновлення тканин міометрія.¹²⁷

Мета-аналіз 6 рандомізованих контрольованих досліджень з 1996 по 2007 рр. зробив висновок, що частота серйозних ускладнень, частота вагітності та результатів, а також рецидиви міоми при лапароскопічній та лапаротомній міомектомії були порівняними.¹¹⁵ Два РКД з лапароскопічної і лапаротомної міомектомії повідомили про частоту 54% вагітності при лапароскопії⁴⁵ і 57% при лапаротомії відповідно.^{128,129}

Коментар робочої групи: *Проспективне дослідження показало, що короткострокові наслідки лапароскопічної міомектомії аналогічні таким при лапароскопічній гістеректомії.*

У довгостроковій перспективі спроможність рубців на матці та ризик їх розриву після лапароскопічної міомектомії повністю не вивчені. Розрив матки під час наступної вагітності є рідкісною подією, і його ймовірність не повинна перешкоджати проведенню вагінальних пологів.

Однак через відносно низьку якість наявних доказів необхідно мінімізувати ризику в усіх випадках. Розрив матки під час вагітності після міомектомії, як повідомлялося, можливо пов'язаний з неякісним ушиванням декількох шарів в разі глибокої інтрамуральної ММ або з використанням надмірного електрохірургічного втручання.

Джерело: Vilos, G. A., Ternamian, A., Laberge, P. Y., Vilos, A. G., Abu-Rafea, B., Scattolon, S., & Leyland, N. (2021). Guideline No. 412: Laparoscopic Entry for Gynaecological Surgery. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 43(3), 376-389.

Міні-лапаротомія

Міні-лапаротомія, яка використовується як альтернатива лапароскопії, має передбачувану перевагу — легше накладати шви на міометрій, забезпечуючи менш інвазивний підхід, ніж звичайна лапаротомія. Рандомізоване дослідження лапароскопічної та міні-лапаротомної міомектомії показало нижче зниження гемоглобіну, зменшення післяопераційної непрохідності кишечника та болю, а також коротший термін госпіталізації в групі лапароскопії.¹¹⁷

Міні-лапаротомія також може використовуватися в міні-лапаротомії за допомогою лапароскопії. В одному дослідженні 51 жінка була рандомізована для відкритої міомектомії, міні-лапаротомії або міні-лапаротомії з лапароскопічною допомогою. Останні 2 підходи були пов'язані зі зменшенням післяопераційного болю та меншою втратою крові, ніж міомектомія шляхом лапаротомії.¹⁰⁰

В іншому проспективному дослідженні 116 пацієток було виявлено коротший розріз матки під час лапароскопічної міомектомії, але оцінена крововтрата була більшою.

Ускладнення та післяопераційне повернення до нормальної діяльності були порівняними між групами.¹³⁰

Роботизована лапароскопія

Роботизована гінекологічна хірургія зросла в геометричній прогресії за останнє десятиліття. До 9,5% гістеректомій було виконано за допомогою робота в ретроспективній когорті США з 264 758 випадків.¹³¹

Проте, в одному дослідженні роботизована міомектомія була пов'язана з більшою втратою крові, ніж стандартна лапароскопічна міомектомія.¹³² Це, поряд з іншими добре розробленими дослідженнями, які постійно показують більш тривалий час операції,¹³³ спонукало AAGL заявити, що наразі роботизована хірургія не має істотних переваг при доброякісних гінекологічних операціях та є дорожчою, ніж звичайна лапароскопічна хірургія.¹³⁴

Морцеляція міоматозних вузлів або матки

Оскільки для лапароскопічної гістеректомії та міомектомії часто потрібна морцеляція зразка, можуть виникнути ускладнення, пов'язані з цим етапом, включаючи судинну або вісцеральну травму із застосуванням механічного обертового леза.¹³⁵ Крім того, морцеляція може призвести до дисемінації частинок ММ, що призводить до формування паразитарних ММ (лейоміоматоз) або розповсюдження ЛМС.¹³⁶⁻¹⁴⁴

Наявні у даний час дані свідчать про те, що кожна 400-та жінка, яка перенесла операцію з приводу міоми, ризикує захворіти на ЛМС.³⁹ За даними Американського онкологічного товариства, 5-річна виживаність при ЛМС становить 60% для I стадії, 35% для II стадії, 22% для III стадії та 15% для IV стадії.¹⁴⁵

У кількох дослідженнях повідомлялося про збільшення частоти рецидивів та зниження виживаності після морцеляції саркоми матки, що свідчить про те, що морцеляція призводить до прогресування захворювання. У випадках міомектомії, початкові етапи процедури, включаючи розтин матки, маніпуляції з міомою та її енуклеацію, ймовірно, призведуть до поширення та прогресування хвороби ще до видалення міоми будь-яким методом морцеляції.

Ці висновки підкреслюють необхідність ретельної передопераційної оцінки пацієнок та розгляду можливості використання закритих методів морцеляції, якщо це можливо. Для лапароскопічної морцеляції втрату частинок міоми можна мінімізувати, помістивши зразок у пакет та використовуючи механічний морцелятор всередині пакета. Однак використання пакету може обмежити візуалізацію і не є достатньо вивченим. Для більших зразків може бути виконана міні-лапаротомія з використанням самовтримуючого ретрактора або без нього, а зразок механічно подрібнено лезом скальпеля всередині пакета. Якщо зразок видаляється вагінально і потребує морцеляції, також можна використовувати пакет, щоб огородити його та мінімізувати втрату тканини.

З огляду на стурбованість щодо морцеляції непередбачених ЛМС, FDA видала попередження про лапароскопічну енергетичну морцеляцію у квітні 2014 р. Це спонукало Міністерство охорони здоров'я Канади (травень 2014 р.) надати наступні рекомендації медичним працівникам, які лікують жінок з міомою матки ¹⁴⁶:

- Визначайте поширеність непередбачуваної саркоми матки у пацієнок, які розглядаються для видалення матки або міомектомії для лікування міоми матки.

- Розгляньте альтернативні варіанти лікування жінок із симптомною міомою матки та перегляньте ці варіанти з кожною пацієнткою. Крім лапароскопічного підходу, існують альтернативні хірургічні процедури, які не вимагають електричної морцеляції та можливого поширення тканини в черевній порожнині. Також деякі хірурги та центри можуть рекомендувати закриту морцеляцію у пакеті, як спосіб зменшити ризик ненавмисного поширення тканин матки.

- Пам'ятайте та інформуйте пацієнок, що лапароскопічна електрична морцеляція непередбаченої саркоми матки під час гістеректомії або міомектомії може поширити захворювання та негативно вплинути на прогноз.

Численні спільноти відповіли на попередження FDA дуже ретельними оглядами та обговоренням цього питання (Таблиця 2) ^{147–150}

Таблиця 2. Резюме рекомендацій щодо морцеляції матки

Товариство гінекологічної онкології (грудень 2013 р.) ¹⁴⁷

Використання морцеляції, як правило, протипоказано за наявності задокументованих або підозрюваних злоякісних новоутворень, і це може бути недоцільним при передракових станах або операціях, що знижують ризик.

Наразі не існує надійного методу диференціації доброякісних лейоміом від злоякісних (лейоміосаркоми або стромальних сарком ендометрія) до їх

видалення. Крім того, ці захворювання мають надзвичайно поганий прогноз, навіть якщо зразки видаляються неушкодженими.

Пацієнти та лікарі повинні повідомляти про ризики, переваги та альтернативи всіх процедур, щоб пацієнтка змогла прийняти інформоване та добровільне рішення щодо прийняття або відмови від медичної допомоги.

Американська асоціація гінекологічних лапароскопістів (квітень 2014 р.)¹⁴⁸

У більшості жінок рак матки можна діагностувати ще до хірургічного втручання.

Від 1 з 400 до 1 з 1000 жінок, які перенесли гістеректомію з приводу передбачуваної доброякісної міоми матки, будуть діагностовано лейоміосаркому матки.

Прогноз у пацієнок з лейоміосаркомою матки в цілому несприятливий і може погіршуватися в умовах енергетичної морцеляції.

Американський коледж акушерів і гінекологів (травень 2014 р.)¹⁴⁹

Рекомендувати комплексне консультування пацієнок і включати в інформовану згоду такі пункти:

- Існує ризик ненавмисної діагностики лейоміосаркоми матки, коли виконується міомектомія/гістеректомія з приводу доброякісної лейоміоми (2:1000)
- Морцеляція посилить перитонеальну дисемінацію, якщо діагностовано лейоміосаркому матки, і може погіршити прогноз пацієнтки.
- Малоінвазивний хірургічний підхід зменшує періопераційний ризик для пацієнтки.

Управління з контролю за продуктами і ліками США (квітень 2014 р.)¹⁵⁰

У 1 з 350 жінок, які перенесли гістеректомію або міомектомію для лікування міоми, виявлено непередбачуваний рак матки.

Лапароскопічна морцеляція створює ризик поширення непередбачуваної ракової тканини, зокрема саркоми матки, за межі матки.

FDA забороняє використовувати лапароскопічну морцеляцію під час гістеректомії або міомектомії при міомі матки.

Коментар робочої групи: Американський коледж акушерів-гінекологів надає наступні рекомендації та висновки щодо морцеляції матки (ручної або енергетичної):

- Перш, ніж розглянути питання щодо морцеляції матки, жінці слід провести обстеження, щоб визначити, чи є у неї підвищений ризик злоякісної пухлини тіла матки.

- Передопераційна оцінка включає стратифікацію ризику та належне використання візуалізації, скринінг на рак шийки матки та забір тканин ендометрія для виявлення злоякісних новоутворень; хоча ЛМС неможливо достовірно визначити до операції.

- Пацієнтку слід поінформувати про можливий ризик дисемінації прихованої злоякісної пухлини матки шляхом відкритої морцеляції, а також про ризик розповсюдження доброякісної тканини матки.

- Хоча абдомінальна гістеректомія або міомектомія може зменшити ймовірність поширення ракових клітин у жінок з недіагностованою ЛМС, це пов'язано зі збільшенням захворюваності в порівнянні з малоінвазивними підходами. Ці фактори слід враховувати та зважувати їх у порівнянні з ризиком зіткнення з ЛМС під час операції з приводу передбачуваних міом, а також пов'язаної із цим захворюваності та потенційної смертності.

- На підставі звіту Агентства з досліджень та якості охорони здоров'я (AHRQ) за 2017 рік, який використовував найбільший і найповніший набір даних та суворі аналітичні методи для визначення оцінок поширеності ЛМС, пацієнткам може бути повідомлено, що ризик несподіваного виявлення ЛМС може варіювати від 1 на 770 хірургічних втручань до менш ніж 1 з 10 000 операцій з приводу передбачуваних симптоматичних ММ.

- Акушер-гінеколог та пацієнтка повинні брати участь у прийнятті спільних рішень, включаючи інформовану згоду, пояснюючи ризики та переваги кожного підходу до операції щодо передбачуваних ЛМС, ризики та переваги морцеляції та її альтернативи.

Джерело: Committee Opinion Number 770 Uterine morcellation for presumed leiomyomas. Морцеляція матки пріміомімати. Настанова Товариства урогінекології (The American Urogynecologic Society) Американського коледжу акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 2021

Рекомендації

3. У жінок, які не бажають зберегти фертильність та/або свою матку, і яких проконсультували щодо альтернатив та ризиків, гістеректомія за допомогою найменш інвазивного підходу може бути запропонована як остаточне лікування симптоматичної міоми матки та пов'язана з високим рівнем задоволеності. (II-2A)

4. Гістероскопічну міомектомію слід розглядати як консервативну хірургічну терапію першої лінії для лікування симптоматичної внутрішньопорожнинної міоми. (II-3A)

5. Хірургічне планування міомектомії повинно ґрунтуватися на картуванні розташування, розміру та кількості міом за допомогою відповідної візуалізації. (III-A)

6. Коли для видалення зразка необхідна морцеляція, пацієнтку слід проінформувати про можливі ризики та ускладнення, включаючи той факт, що в рідкісних випадках фіброміома(и) може містити неочікуване злоякісне новоутворення і що лапароскопічна морцеляція може поширювати рак, потенційно погіршуючи їх прогноз. (III-B)

Передопераційна оцінка та допоміжні засоби

Перш ніж приступити до операції з приводу міоми, відповідна оцінка та підготовка пацієнтки, включаючи корекцію анемії та зменшення міоми та об'єму матки, мають першорядне значення, оскільки передопераційна анемія та розмір матки можуть мати значний вплив на результати хірургічного втручання. Нещодавне велике дослідження повідомило, що передопераційна

анемія, навіть легкого ступеня, незалежно пов'язана з підвищеним ризиком 30-денної захворюваності та смертності у пацієнтів, які перенесли серйозні несерцеві операції.¹⁵¹

Для передопераційного лікування безпечними та ефективними були різноманітні фармакологічні засоби. Препарати заліза слід призначати при наявності анемії разом з передопераційними допоміжними засобами для корекції анемії.

Агоністи ГнРГ

Кохранівський огляд продемонстрував покращення рівня передопераційного гемоглобіну та гематокриту при застосуванні агоніста ГнРГ порівняно з плацебо або відсутністю лікування, а також зменшення об'єму матки та міоми.¹⁵² У порівнянні з відсутністю лікування до гістеректомії, агоністи ГнРГ зменшують інтраопераційну кровотечу та час операції, збільшують післяопераційний гемоглобін і значення гематокриту, зменшують післяопераційні ускладнення та тривалість перебування в стаціонарі.

Вони також збільшують частку гістеректомій, що виконуються вагінально, а не абдомінально, і зменшують частку вертикальних розрізів порівняно з відсутністю лікування.¹⁵²

У систематичному огляді та мета-аналізі 2001 року, коли агоністи ГнРГ застосовувалися до міомектомії, інтраопераційна кровотеча та частота вертикальних розрізів також зменшувалися, тоді як післяопераційний гемоглобін дещо збільшувався.

Однак у пацієток, які отримували агоністи ГнРГ, була більша ймовірність рецидиву міоми через 6 місяців після міомектомії порівняно з відсутністю лікування. Не було виявлено відмінностей у частоті післяопераційних ускладнень. Не було помічено відмінностей у частоті переливання крові для будь-якого типу хірургічного втручання.¹⁵³ Систематичний огляд агоністів ГнРГ у 2011 році не показав скорочення операційного часу, але продемонстрував зменшення крововтрати під час операції.¹⁵⁴ Однак існують суперечки щодо можливості провести дисекцію міоми з міометрію після впливу агоніста ГнРГ.¹⁵⁵

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження застосування агоніста ГнРГ до гістроскопічної міомектомії не виявило відмінностей у кількості повних резекцій міоми, тривалості операції або кількості поглиненої рідини.¹⁵⁶

Уліпристалу ацетат

2 згадані раніше РКД показали ефективність 3-місячного лікування для корекції анемії та зменшення розміру міоми матки.^{89,90} Хірургічне втручання не проводилося. Параметри, зазначені в цих дослідженнях, і хірургічний досвід є змінними.

Інтраопераційні допоміжні засоби

Ряд інтраопераційних допоміжних засобів використовувався для зменшення крововтрати та покращення хірургічних результатів при хірургії лейоміоми.

Мізопростол

Мізопростол – аналог простагландину E1, що зменшує матковий кровообіг, підвищує скоротливість міометрія і володіє здатністю зменшувати крововтрату під час операцій на матці.¹⁵⁶ Дані щодо використання мізопростолу при гістеректомії обмежені і суперечливі. В одному рандомізованому дослідженні не спостерігалось жодного ефекту при використанні тільки мізопростолу при абдомінальній гістеректомії, але мізопростол 400 мкг ректально в поєднанні з внутрішньовенним введенням окситоцину (10 ОД/год) у жінок, які зазнали вагінальної гістеректомії з лапароскопічною асистенцією, значно поліпшив результати оперативного втручання порівняно з плацебо.¹⁵⁶ Плацебоконтрольовані рандомізовані дослідження показали, що одна доза мізопростолу 400 мкг вагінально за 1 годину¹⁵⁷ або ректально за 30 хвилин¹⁵⁸ до абдомінальної міомектомії сприяє статистично значимому зниженню часу операції¹⁵⁷, інтраопераційної втрати крові, післяопераційного падіння гемоглобіну і потреби в післяопераційному переливанні крові^{157,158}. Ніяких відмінностей в тривалості перебування в стаціонарі не спостерігалось¹⁵⁷.

Повідомлялося також про вплив мізопростолу на шийку матки перед гістероскопією, хоча і не усі пацієнтки в цьому дослідженні були прооперовані з приводу міоми матки. Автори виявили, що група мізопростолу мала значно меншу початкову дилатацію, яку оцінювали розширювачем Гегара, меншу необхідність в хірургічному розширенні, коротший час для розширення шийки матки до №9, меншу тривалість операції і менше цервікальних пошкоджень у порівнянні з групою плацебо. Також зменшилася кількість випадків помилкових ходів (1,4 проти 6,3%) та перфорацій (0 проти 2,5%), хоча це і не було статистично значимо¹⁵⁹.

Окситоцин

У той час як останні дані свідчать про наявність рецепторів окситоцину в ММ¹⁶⁰, докази його використання в якості інтраопераційного допоміжного засобу дещо суперечливі. Одне дослідження жінок, які перенесли вагінальну гістеректомію з лапароскопічною асистенцією, показало зменшення крововтрати і обсяг трансфузії при інтраопераційному введенні 20 МО окситоцину в 1000 мл фізіологічного розчину зі швидкістю 40 МО/хв у порівнянні з плацебо. Ніяких відмінностей не було відзначено в кількості післяопераційних ускладнень і тривалості перебування в стаціонарі.¹⁶¹

Що стосується міомектомії, систематичний огляд 2 РКД, які порівнювали окситоцин інтраопераційно з плацебо, не виявив його переваг у відношенні інтраопераційних кровотеч, хоча результати важко інтерпретувати через значну гетерогенність між дослідженнями.¹⁶²

Вазопресин

Вазопресин є природним гормоном, який може викликати спазм судин і скорочення м'язів матки, а отже, має потенціал для запобігання кровотечі під час операції на матці. Оскільки було кілька повідомлень про серцево-судинний колапс після ін'єкції вазопресину в міометрій, слід дотримуватися обережності, щоб забезпечити належне розведення та спілкування з анестезіологом.¹⁶³

В одному рандомізованому дослідженні за участю жінок, які перенесли абдомінальну гістеректомію з приводу міоми матки, було виявлено, що ін'єкція 5 мл 10 ОД в 10 мл нормального фізіологічного розчину на 1 см медіальніше судин матки двосторонньо зменшувала загальну крововтрату приблизно на 40%. Не було виявлено жодних відмінностей у післяопераційному гемоглобіні, потребі в переливанні крові або тривалості операції.¹⁶⁴

У систематичному огляді втручань, спрямованих на зменшення крововиливу під час міомектомії,¹⁶² 2 дослідження, у яких порівнювали вазопресин з плацебо, показали сукупну середню різницю у втраті крові на 298,7 мл.^{165,166} Не було виявлено статистичних відмінностей у потребі переливання крові, тривалості операції, тривалості перебування в стаціонарі, післяопераційних спайках або частоті вагітності через 1 рік після міомектомії.

У двох дослідженнях порівнювали вазопресин з джгутами при міомектомії. В одному дослідженні розведений вазопресин (20 одиниць у 20 мл фізіологічного розчину, введеного перед розрізом матки) мав ефект, порівнянний з механічною оклюзією судин (джгут Пенроуза і судинні затискачі на підвішуючу зв'язку яєчника) щодо крововтрати, потреби в післяопераційному переливанні та захворюваності.¹⁶⁶ На противагу цьому, в іншому дослідженні повідомлялося про меншу втрату крові в групі вазопресину (20 ОД у 20 мл), ніж у групі з джгутом ($512,7 \pm 400$ мл) ($P = 0,036$). Однак статистично значущих відмінностей не було виявлено у падінні гемоглобіну, кількості переливань крові, інтраопераційному артеріальному тиску чи найвищому післяопераційному пульсі та температурі.¹⁶⁶

У нещодавньому дослідженні порівнювали інтраопераційну кровотечу під час лапароскопічної міомектомії з використанням розведеного вазопресину (6 ОД у 20 мл) із перев'язкою петлі Редера біля основи міоми з використанням лише вазопресину та плацебо.

Втрата крові в групах плацебо (середнє значення \pm SD, $363,7 \pm 147,8$ мл) і лише вазопресину ($224,4 \pm 131,2$ мл) була значно зменшена шляхом додавання перев'язки петлі біля основи міоми ($58,7 \pm 27,5$ мл).

Бупівакаїн і адреналін

В одному дослідженні лапароскопічної міомектомії застосування бупівакаїну (50 мл 0,25%) і адреналіну (0,5 мл 1 мг/мл) було значно ефективнішим, ніж плацебо у зниженні інтраопераційної кровотечі, загального часу операції, часу енуклеації ММ і суб'єктивних хірургічних труднощів при вимірюванні за візуальною аналоговою шкалою від 1 до 10.

Вимоги до аналгезії також були знижені у групі бупівакаїну ($p < 0,05$ для усіх порівнянь). Не спостерігалось відмінностей в показниках артеріального тиску і пульсу.¹⁶⁸

Антифібринолітики

Транексамова кислота є синтетичним похідним лізину з антифібринолітичною активністю і використовується для зменшення крововтрати і потреби в переливанні крові при хірургічних процедурах.¹⁶⁹ Однак, тільки 1 дослідження вивчало її дію при абдомінальній міомектомії (внутрішньовенно 10 мг/кг ваги тіла пацієнтки, максимум 1 г за 15 хвилин до

розрізу шкіри) у порівнянні з плацебо. Показано середнє зниження крововтрати на 243 мл, що не досягає встановленого авторами рівня клінічної значущості (250 мл).¹⁷⁰

Желатин-тромбінова матриця

Желатин-тромбінова матриця – кровоспинний герметик з желатину, отриманого з великої рогатої худоби, і компонентів тромбіну. На відміну від фібринового клею, желатин-тромбінова матриця є гідрофільною і добре прилипає до вологої тканини. При нанесенні на тканини велика концентрація тромбіну і желатину може призвести до швидкого гемостазу, що може бути корисно в гінекологічній хірургії.¹⁶²

В одному РКД застосування такої матриці в місці маткових кровотеч сприяло меншій інтра- і післяопераційній крововтраті при проведенні абдомінальної міомектомії.¹⁶² П'ятьом з 25 (20%) пацієток контрольної групи було потрібно переливання крові, в той час як у групі дослідження переливань не було ($p < 0,001$).

Коментар робочої групи: станом на 01.11.2022 року желатин-тромбінова матриця в Україні не сертифікована.

Інтраопераційна оклюзія маткових артерій (ОМА)

Іншим варіантом є виконання ОМА за допомогою лапароскопії під час міомектомії, хоча користь видається спірною. В одному дослідженні, в якому порівнювали лапароскопічну міомектомію з або без ОМА, крововтрата не відрізнялася суттєво, і час операції був дещо довшим, коли проводили ОМА.¹⁷¹ В іншому дослідженні середній час операції був значно довшим (107 хвилин проти 93 хвилин; $P = 0,03$), але була менша інтраопераційна крововтрата (84 мл проти 137 мл; $P < 0,001$) у групі ОМА, без переливання крові.¹⁷²

Перицервікальний джгут

У 2 дослідженнях ОМА з оклюзією артерій яєчників або без неї значно знижувала крововтрату при міомектомії та необхідність у переливанні крові.^{173,174}

Антиадгезивні бар'єри

Було запропоновано застосування антиадгезивних бар'єрів після завершення міомектомії, і є дані щодо значно меншого формування спайок завдячуючи цьому.^{175–177}

Однак жоден з цих засобів не продемонстрував поліпшення фертильності та частоти настання вагітності.

Рекомендації

7. Перед плановою операцією необхідно усунути анемію. (II-2A). Селективні модулятори рецепторів прогестерону та аналоги ГнРГ ефективні для корекції анемії, і їх слід розглянути перед операцією у пацієток з анемією. (I-A)

8. Застосування вазопресину, бупівакаїну та адреналіну, мізопростолу, перицервікального джгута або желатинтромбінового матриксу зменшують крововтрату під час міомектомії, і це слід розглянути. (I-A)

Інше консервативне лікування

Емболізація маткових артерій (ЕМА)

Було опубліковано рекомендації з клінічної практики SOGC щодо ЕМА¹⁷⁸, а сучасний огляд ЕМА для лікування міоми матки включено до майбутнього керівництва SOGC.¹⁹ ЕМА – це процедура, яку проводять інтервенційні радіологи і складається з ін'єкції оклюзійного агента в одну або обидві маткові артерії.

Вперше описаний у 1995 році, цей метод став одним з найпоширеніших альтернативних консервативних методів лікування, які пропонують жінкам із симптоматичною міомою матки. Процедура є мінімально інвазивною і виконується при свідомості пацієнтки, але вона пов'язана зі значним дискомфортом безпосередньо після процедури, хоча відновлення та повернення до функціональності є швидким. Дуже великі матки (понад 20 тижнів) можуть не мати клінічно значущої відповіді. Поодинокі підслизові міоми або субсерозні міоми можуть краще реагувати на хірургічне втручання, ніж ЕМА.

Хоча повідомлялося про успішну вагітність після ЕМА,¹⁷⁹ РКД, у якому порівнювали ЕМА з міомектомією, показало, що частота вагітності була нижчою, а частота викиднів - вищою після ЕМА.¹⁸⁰ Цей варіант все ще найкраще залишити для жінок, які не бажають майбутньої вагітності.

Огляд та мета-аналіз 2013 року повідомляли про ускладнення та повторне втручання ЕМА для симптоматичної міоми матки. Поширеними ускладненнями були вагінальні виділення та лихоманка (4,0%), двостороння невдача ЕМА (4,0%) та постемболізаційний синдром (2,9%).

Дослідження дійшло до висновку, що в цілому при ЕМА рівень серйозних ускладнень значно нижчий порівняно з хірургічним втручанням, але це відбувається за рахунок підвищеного ризику повторного втручання в майбутньому.¹⁸¹

Ознайомлення пацієнток із частотою та типами ускладнень ЕМА порівняно з хірургічним втручанням, а також можливістю повторного втручання повинно допомогти пацієнтці та лікарю прийняти обґрунтоване рішення.

Коментар робочої групи: у загальному об'єднаному систематичному огляді і мета-аналізі великої кількості досліджень у 2020 році було проаналізовано вплив ЕМА на оваріальний резерв. У матеріалах, що увійшли до нього, тривалість спостереження жінок після ЕМА склала від 3 до 12 місяців. Загальний аналіз не виявив значного впливу даного втручання на рівні АМГ в сироватці крові (середньозважена різниця -0.58 нг/мл; 95% ДІ від -1.5 до 0.36, I² = 95%), сироваткових концентрацій фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) (4 дослідження, n = 248) (середньозважена різниця 4.32; 95% ДІ від -0.53 до 9.17; I² = 95%). Лише аналіз 2 досліджень, в яких вимірювалася кількість антральних фолікулів, показав значне зниження даного показника через 3 місяці

спостереження (середньозважена різниця -3,28; 95% ДІ від -5,62 до -0,93; $I^2 = 94\%$). Автори дійшли до висновку, що ЕМА при міомі матки не виявляє негативного впливу на оваріальний резерв, який оцінюється за концентраціями АМГ і ФСГ в сироватці крові.

Джерело: El Shamy T, Amer SA, Mohamed AA, James C, Jayaprakasan K. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta - analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019;99(1):16–23

Систематичний огляд та мета-аналіз 2020 року Ghanaati H. та ін. продемонстрував, що серед жінок з ММ, що бажали завагітніти, після ЕМА 40,5% завагітніли хоча б 1 раз (95% ДІ: 33.3%-48.2%). Частота втрати вагітності склала 33.5%, з них спонтанних абортів – 81.3% (95% ДІ = 76%-86.1%), акушерських ускладнень – 5.4% (95% ДІ = 13-40.2%), передчасних пологів – 12.8% (95% ДІ = 8.7%-17.5%) та немовлят з низькою масою тіла при народженні – 10% (95% ДІ = 6.2-14.6%). Згідно з отриманими результатами, частота ускладнень пологів та вагітностей, а також втрат вагітності не відрізняється від такої у загальній популяції.

Джерело: Ghanaati H, Sanaati M, Shakiba M, Bakhshandeh H, Ghavami N, Aro S, et al. Pregnancy and its outcomes in patients after uterine fibroid embolization: A systematic review and meta-analysis. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2020;43(8):1122–33.

Позитивним моментом можна відзначити те, що міоми, які підлягали ЕМА, не демонструють росту під час вагітності.

Джерело: Redecha M, Mižičková M, Javorka V, Redecha M, Kurimská S, Holomáň K. Pregnancy after uterine artery embolization for the treatment of myomas: A case series. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012;287(1):71–6.

В систематичному огляді Khaw, S. C. et al (2020) на підставі проведеного ретельного пошуку у базах даних ScienceDirect, PubMed, Web of Science та Кохранівської бібліотеки з 2000 по 2018 рр. порівнювалися результати вагітності після медикаментозного (УПА), хірургічного (міомектомія) та рентгенологічного (емболізація маткових артерій або термічна абляція) лікування міоми у жінок. Були дані про 12 вагітностей після лікування УПА, 1575 – після міомектомії, 424 – після ЕМА та 420 – після абляції міоми. Результати після терапії УПА не були включені до статистичного аналізу через обмежену кількість випадків. Високі показники успішної вагітності спостерігалися після міомектомії (75,6%) та міоматозної абляції (70,5%), тоді як вагітність після ЕМА мала найнижчий рівень народжуваності (60,6%) та найвищий рівень викидня (27,4%) (обидва $P < 0,001$ у порівнянні з іншими методами лікування). Зроблено висновки, що міомектомія за наявності ММ асоціюється з кращими результатами вагітності, ніж інші методи, що зберігають фертильність. За відсутності рандомізованих контрольованих досліджень ці дані можуть бути корисними для консультування пацієнток щодо майбутньої вагітності.

Джерело: Khaw, S. C., Anderson, R. A., & Lui, M. W. (2020). Systematic review of pregnancy outcomes after fertility-preserving treatment of uterine fibroids. *Reproductive BioMedicine Online*, 40(3), 429-444.

Враховуючи вищезазначене, вважаємо можливим проведення ЕМА жінкам з ММ та репродуктивними планами в складних ситуаціях, а саме: за наявності

великих розмірів пухлини, багатовузлової або атипової за розташуванням (шийкової, заочеревинної, тощо) міоми.

Рекомендація:

9. Оклюзія маткових артерій за допомогою емболізації або хірургічних методів може бути запропонована обраним жінкам із симптоматичною міомою матки, які бажають зберегти матку. Жінки, які обирають оклюзію маткових артерій для лікування міоми, повинні бути проконсультовані щодо можливих ризиків, включаючи ймовірність зачаття та вагітності. (II-3A)

Системи доставки сфокусованої енергії

В останнє десятиліття були протестовані кілька систем доставки сфокусованої енергії, в тому числі на основі радіочастотної електроенергії, кріозонда, а також зовсім недавно – МРТ-керований фокусований ультразвук (МР-ФУЗ) або керована високочастотним ультразвуком черезшкірна абляція сфокусованим ультразвуком.¹⁸²⁻¹⁸⁵

Основним недоліком усіх систем і методів, що використовуються для знекровлення або абляції міоматозних вузлів, є те, що вони фокусуються на центрі міоми, а, як було показано, вузли ростуть переважно по периферії.¹⁸⁶

Ці технології відносно нові, і хоча багато з них є перспективними, часто не вистачає довгострокових даних, що заважає впевнено оцінити усі ризики і переваги. Список поточних досліджень і збір даних, необхідних для оцінки відносних переваг нових технологій, продовжує розширюватися.

МР-ФУЗ

ExAblate 2000 (InSightecInc., Хайфа, Ізраїль) була першою клінічної системою МР-ФУЗ, схваленою FDA для лікування міоми матки. Були опубліковані результати використання МР-ФУЗ в когортах від 51 до 359 пацієнток, короткострокова ефективність виявилася адекватною, але ускладнення, такі як опіки шкіри, зафіксовані майже у 7% пацієнток, і в одному випадку повідомлялося про перфорацію кишечника.^{182,187,188} Недоліки системи МР-ФУЗ включають потребу в МРТ-обладнанні, тривалий час (від хвилин до декількох годин), лікування одночасно тільки 1 вузла, централізоване фокусування на вузлі, хоча зростання вузлів відбувається по периферії.

Ultrasound-guided high-intensity transcutaneous focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids: Interventional procedures guidance

1. Рекомендації

1.1. Сучасні дані про безпеку ВІФУ (високоінтенсивний фокусований ультразвук) для лікування симптоматичної міоми матки показують, що є загальноновизнані ускладнення, включаючи опіки шкіри. Докази ефективності обмежені за якістю.

1.2. Під час процесу отримання інформованої згоди лікарі повинні повідомляти пацієнткам:

- що їх симптоми можуть не зникнути повністю і можуть повернутися, і що можуть знадобитися подальші втручання;
- вони також повинні розповісти пацієнткам про ризик опіків шкіри;

1.3. Пацієнткам, які розглядають можливість вагітності, слід сказати, що вплив процедури на фертильність та майбутню вагітність є невизначеним.

1.4. Відбір пацієнок повинна проводити мультидисциплінарна команда, що включає гінеколога та відповідного фахівця з візуалізації.

1.5. Процедуру повинні робити лише лікарі, які мають спеціальну підготовку з цієї техніки, у спеціалізованому центрі.

1.6. NICE заохочує подальші дослідження та перспективний збір даних. Дослідження порівняння високоінтенсивного фокусованого ультразвуку під ультразвуковим контролем з іншими. Черезшкірне сфокусоване ультразвукове дослідження високої інтенсивності під ультразвуковим контролем для симптоматичної міоми матки, такі як емболізація маткової артерії та високоінтенсивна МРТ під контролем, було б корисно черезшкірне сфокусоване ультразвукове дослідження. Дослідження повинні надавати інформацію щодо відбору пацієнок (включаючи розміри, розташування та кількість міом), показників результатів, які повідомляють пацієнтки, віддалені результати та подальші показники вагітності.

3. Міркування групи

Докази

3.1. Швидкий огляд опублікованої літератури щодо ефективності та безпеки цієї процедури включає всебічний пошук літератури та детальний огляд доказів із 9 джерел. Докази включали 1 РКД, 4 нерандомізовані порівняльні дослідження, 3 серії випадків та 1 клінічний випадок.

3.2. Ключовими критеріями оцінки ефективності вважаються такі: результати лікування, які повідомляли пацієнтки, якість життя, розміри міоми, частота настання вагітності та необхідність подальшого втручання.

3.3. Ключовими критеріями оцінки безпеки є: біль, опіки шкіри, вагінальні виділення, кровотечі та пошкодження сусідніх структур (включаючи травму кишечника).

3.4. Один коментар надійшов від пацієнтки, яка мала досвід цієї процедури, було обговорено групою.

3.5. Більшість доказів, розглянутих групою, отримано з досліджень, проведених за межами Великобританії, і була певна невизначеність щодо можливості узагальнення цих доказів до умов Великобританії.

3.6. Можуть виникнути додаткові проблеми з безпекою у пацієнок, які перенесли операцію на черевній порожнині (включаючи кесарів розтин); у пацієнок з ожирінням; а також у пацієнок, які мають ретровертовану матку.

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE The management of Uterine Leiomyomas

Радіочастотний міоліз

Нова розробка лапароскопічного міолізу передбачає доставку радіочастотної (РЧ) енергії під керуванням ультразвуку безпосередньо для знекровлення міоми. Система Acessa RFVTA (Halt Medical) була схвалена для лікування міоми в Канаді. Відображення міоматозних вузлів виконується шляхом лапароскопічної і ультразвукової візуалізації.

Для абляції міоми РЧ датчик вводиться черезшкірно під лапароскопічним контролем через 2-міліметровий розріз на шкірі. Недавнє багатоцентрове дослідження дійшло висновку, що РМ міоми добре переноситься і призводить до швидкого відновлення, високої задоволеності пацієнок, поліпшення ЯЖ і ефективного зменшення симптомів.¹⁸⁹

В середньому, об'єм міоми зменшувався на 45,1%, крововтрати – на 38,3% через 12 місяців після процедури.

Недоліки нової системи включають потребу в лапароскопії і супутньому застосуванні ультразвуку, додаткових розрізах шкіри, вплив лише на один вузол за одну процедуру (<8 см в діаметрі) і фокусування абляції по центру при зростанні вузлів по периферії.

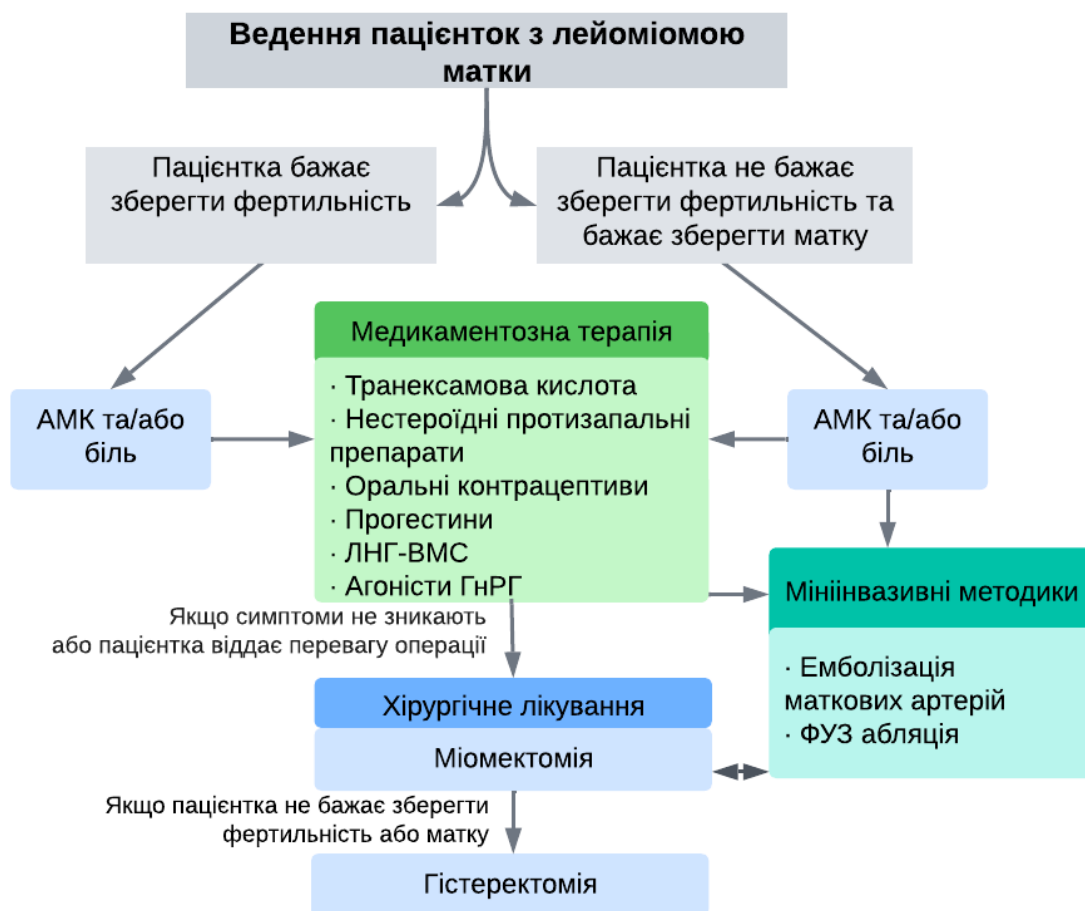
Підсумкові положення:

9.3 усіх консервативних малоінвазивних інтервенційних методів лікування, що наявні у даний час, емболізація маткових артерій має найбільшу тривалість спостережень і, як було доведено, є ефективною у правильно відібраних пацієнок (II-3).

10. Нові методи цілеспрямованої доставки енергії є перспективними, але не мають даних довгострокових досліджень (III).

Коментар робочої групи: станом на 01.11.2022року метод радіочастотного міолізу в Україні не застосовується.

Алгоритм ведення пацієнок з ЛМ в залежності від репродуктивних планів пацієнтки



Коментар робочої групи: Алгоритм створено та адаптовано на підставі джерел: Nicholas Leyland, Mathew Leonardi, Ally Murji, Sukhbir S. Singh et al, *A Call-to-Action for Clinicians to Implement Evidence-Based Best Practices When Caring for Women with Uterine Fibroids*; *Reproductive Sciences* (2022) 29:1188–1196; Khaw, S. C., Anderson, R. A., & Lui, M. W. (2020). *Systematic review of pregnancy outcomes after fertility-preserving treatment of uterine fibroids*. *Reproductive BioMedicine Online*, 40(3), 429-444; **SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE** *The management of Uterine Leiomyomas*.

Особливі міркування

Аномальні маткові кровотечі

Гостра маткова кровотеча, не пов'язана з вагітністю, визначається як така, що, на думку лікуючого лікаря, має достатній об'єм, щоб вимагати термінового або невідкладного втручання.¹⁹⁰ Жінки з міомою можуть мати гостру внутрішньоочеревинну або вагінальну кровотечу, яка може призвести до загрози життю в рідкісних випадках. Оскільки гостра маткова кровотеча може бути або не бути пов'язаною з лейоміомою, підхід до дослідження та лікування має бути однаковим.⁴⁵

Біопсія ендометрія та ультразвукова та гістероскопічна оцінка порожнини матки можуть бути обмежені через нестабільність пацієнтки, надмірну кровотечу та/або утворення тромбів.

Хоча докази дуже обмежені, після початку реанімаційних заходів та виключення інших причин кровотечі за допомогою анамнезу, фізикального огляду та попередньої візуалізації, звичайний підхід, який використовується для гострої маткової кровотечі, повинен бути використаний для маткової кровотечі, пов'язаної з міомою.^{17,191,192}

У контексті міоми матки було вивчено лише кілька методів лікування гострих кровотеч. Транексамова кислота, 1 г внутрішньовенно протягом 10 хвилин або перорально, 3 рази на день протягом 5-7 днів, також виявилася відносно ефективною при лікуванні тяжкої менструальної кровотечі у пацієнток з міомою.¹⁹³⁻¹⁹⁵ Немає доказів того, що транексамова кислота збільшує частоту тромбоемболічних захворювань, навіть якщо її використовують у жінок з високим ризиком. Ризик тромбоемболії становить менше 1%.^{196,197}

З усіх гормональних засобів, доступних для жінок з міомою, уліпристалу ацетат має найшвидший задокументований початок дії та контроль кровотечі, при цьому 80% жінок досягли графічної оцінки крові < 75 балів протягом 7 днів. Проте в опублікованих дослідженнях лікування розпочинали з початком регулярних менструацій, і результати можуть бути непридатними до міжменструальної кровотечі або гострої кровотечі.¹⁹⁸

Розміщення внутрішньоматкового катетера Фолея описано як метод тимчасової зупинки кровотечі, поки не почнуть діяти гормональна/медикаментозна терапія. Балон Фолея залишають надутим від 1 до 48 годин залежно від ряду факторів, включаючи підозрювану причину кровотечі.^{199,200}

Іноді міоми випадають через шийку матки, і їх видалення зазвичай зупиняє кровотечу. Підслизові міоми можуть сильно кровоточити, а деякі можуть пролабувати через шийку матки після початку терапії агоністами ГнРГ або лікування емболізацією маткових артерій.²⁰¹

Є повідомлення про випадки невідкладної абляції ендометрія для контролю гострої маткової кровотечі.^{202,203} Абляція ендометрія та гістероскопічна міомектомія субмукозної міоми, пов'язаної з кровотечею, є варіантом, але може бути технічно складним через погану візуалізацію. Якщо жінка не реагує на консервативні заходи, ЕМА можна зробити, якщо вона доступна. У випадках, коли кровотеча сильна і не реагує на жодні з цих заходів, може знадобитися проведення екстреної гістеректомії.

Підсумкове положення:

10. У жінок, які мають гостру маткову кровотечу, пов'язану з міомою матки, консервативне лікування естрогенами, селективними модуляторами рецепторів прогестерону, антифібринолітики, тампонада катетером Фолея та/або оперативне гістероскопічне втручання можуть бути розглянуті, але в

деяких випадках може знадобитися гістеректомія. У центрах, де це можливо, може бути розглянуто втручання шляхом емболізації маткових артерій. (III-B)

Рекомендації для майбутніх досліджень

- Вплив КОК та МГТ на ріст ЛМ
- Вплив різних методів лікування ЛМ на фертильність
- Допплерівське картування у діагностиці ЛМ та прогнозування росту

вузла

- Роль ЛНГ-ВМС у стримуванні росту ЛМ
- Прогнозування експульсії міоматозного вузла після ЕМА
- Прогнозування ризиків розвитку ЛМС та її діагностика

Корисні посилання та групи підтримки

Для пацієнок:

<http://www.britishfibroidtrust.org.uk/index.php>

<https://www.rsphealth.org/uterine-fibroids-1>

Список літератури

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE The management of Uterine Leiomyomas

1. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100–7.
2. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997;90:967–73.
3. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435–8.
4. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012;12:6 (26 March 2012). Available at: <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/12/6>. Accessed on November 10, 2014.
5. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:96–102.
6. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215–23.
7. Vilos GA, Vilos A, Ferrazzi S. Symptomatic uterine fibroids (UFs) are common in premenopausal Canadian women and lead to reduced quality of life (QoL) across multiple domains. *J Obstet Gynecol Can* 2014;36(6 Suppl 1):S26. [abstract]
8. Canadian Institute for Health Information, Statistics Canada. Health indicators. Ottawa: CIHI; 2010. Available at: https://secure.cihi.ca/free_products/Healthindicators2010_en.pdf. Accessed on November 10, 2014.
9. Boyd LR, Novesky AP, Curtin JP. Effect of surgical volume on route of hysterectomy and short-term morbidity. *Obstet Gynecol* 2010;116:909–15.
10. Clark-Pearson DL, Geller EL. Complications of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2013;121:654–73.
11. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2013;369:1344–55.
12. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. The FIGO Classification System (“PALM-COEIN”) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women in the reproductive years, including guidelines for clinical investigation. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3–13.
13. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathophysiology of uterine leiomyomas; a review. *Environ Health Perspect* 2003;111:1037–54.
14. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981;36:433–45.
15. Lumsden MA, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12:177–95.
16. Miura S, Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Moriyama S, Masuzaki H, et al. Differential infiltration of macrophages and prostaglandin by different uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 2006;21:2545–54.
17. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman W; Society of Obstetrics and Gynaecology Canada Clinical Practice – Gynaecology Committee. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal

- women. SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 292, May 2013. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(5 Suppl 1):473–9.
18. Schwartz LB, Diamond MP, Schwartz PE. Leiomyosarcomas: clinical presentation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1 Pt 1):180–3.
 19. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R; Society of Obstetrics and Gynaecology Canada Reproductive Endocrinology and Infertility Committee. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. SOGC Clinical Practice Guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2015 (in press).
 20. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstet Gynecol* 2009;113:630–5.
 21. Muram D, Gillieson M, Walters JH. Myomas of the uterus in pregnancy: ultrasonographic follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:16–9.
 22. Neiger R, Sonek JD, Croom CS, Ventolini G. Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas. *J Reprod Med* 2006;51:671–4.
 23. Hammoud AO, Asaad R, Berman J, Treadwell MC, Blackwell S, Diamond MP. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:386–90.
 24. Laughlin SK, Herrings AH, Savitz DA, Olsham AF, Fielding JR, Hartman KE, et al. Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertil Steril* 2010;94:2421–3.
 25. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Savasta LM, De Dominici R, Dugo N, et al. Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:361–5.
 26. Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;82:97–101.
 27. Sheiner E, Bashiri A, Levy A, Hershkovitz R, Katz M, Mazor M. Obstetric characteristics and perinatal outcome of pregnancies with uterine leiomyomas. *J Reprod Med* 2004;49:182–6.
 28. Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 1):376–82.
 29. Vergani P, Locatelli A, Ghidini A, Andreani M, Sala F, Pezzullo JC. Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2007;109(2 Pt 1):410–4.
 30. Chen YH, Lin HC, Chen SF, Lin HC. Increased risk of preterm births among women with uterine leiomyoma: a nationwide population-based study. *Hum Reprod* 2009;24:3049–56.
 31. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:357–66.
 32. Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;116:1056–63.
 33. Lolis DE, Kalantaridou SN, Makrydimas G, Sotiriadis A, Navrozoglou I, Zikopoulos K, et al. Successful myomectomy during pregnancy. *Hum Reprod* 2003;18:1699–702.
 34. Mu YL, Wang S, Hao J, Shi M, Yelian FD, Wang XT. Successful pregnancies with uterine leiomyomas and myomectomy at the time of caesarean section. *Postgrad Med J* 2011;87:601–4.

35. Gbadebo AA, Charles AA, Austin O. Myomectomy at caesarean section: descriptive study of clinical outcome in a tropical setting. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009;21:7–9.
36. Park BJ, Kim YW. Safety of cesarean myomectomy. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:906–11.
37. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:414–8.
38. Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR Jr., Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:968–74; discussion 974–6.
39. Knight J, Falcone T. Tissue extraction by morcellation: a clinical dilemma. *J Min Invas Gynecol* 2014;21:319–20.
40. Vilos GA, Harding PG, Sugimoto AK, Ettler HC, Bernier MJ. Hysteroscopic endomyometrial resection of three uterine sarcomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:545–51.
41. Vilos GA, Edris F, Abu-Rafea B, Hollett-Caines J, Ettler HC, Al-Mubarak A. Miscellaneous uterine malignant neoplasms detected during hysteroscopic surgery. *J Min Invas Gynecol* 2009;16:318–25.
42. Ip PP, Tse KY, Tam KF. Uterine smooth muscle tumors other than the ordinary leiomyomas and leiomyosarcomas: a review of selected variants with emphasis on recent advances and unusual morphology that may cause concern for malignancy. *Adv Anat Pathol* 2010;17:91–112.
43. Vilos GA, Marks J, Ettler HC, Vilos AG, Prefontaine M, Abu-Rafea B. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential; diagnostic challenges and therapeutic dilemmas. Report of 2 cases and review of literature. *J Min Invas Gynecol* 2012;19:288–95.
44. Cantuaria GH, Anglioli R, Frost L, Duncan R, Penalver MA. Comparison of bimanual examination with ultrasound before hysterectomy for uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1998;92:109–12.
45. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:493–504.
46. Makris N, Kalmantis K, Startados N, Papadimitriou A, Mantzaris G, Antsaklis A. Three dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities. *Int J Gynecol Obstet* 2007;95:6–9.
47. Vercellini P, Crosignani PG, Mangioni C, Imperato E, Ferrari A, De Giorgi O. Treatment with a gonadotrophin releasing hormone agonist before hysterectomy for leiomyomas: results of a multicentre, randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1148–54.
48. Bradley LD, Falcone T, Magen AB. Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:245–76.
49. Adusumilli S, Hussain HK, Caoili EM, Weadock WJ, Murray JP, Johnson TD, et al. MRI of sonographically indeterminate adnexal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:732–40.
50. 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;186:409–15.
51. Omary RA, Vasireddy S, Chrisman HB, Ryu RK, Pereles FS, Carr JC, et al. The effect of pelvic MR imaging on the diagnosis and treatment of women with presumed symptomatic uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:1149–53.

52. Stamatopoulos CP, Mikos T, Grimbizis GF, Dimitriadis AS, Efstratiou I, Stamatopoulos P, et al. Value of magnetic resonance imaging in diagnosis of adenomyosis and myomas of the uterus. *J Min Invas Gynecol* 2012;19:620–6.
53. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matchar DB, McCrory DC. Management of uterine leiomyomata: what do we really know? *Obstet Gynecol* 2002;100:8–17.
54. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:19887–92.
55. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002;100:3–7.
56. Ang WC, Farrell E, Vollenhoven B. Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a systematic review. *Climacteric* 2001;4:284–92.
57. Yang CH, Lee JN, Hsu SC, Kuo CH, Tsai EM. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women— a 3-year study. *Maturitas* 2002;43:35–9.
58. Al-Hendy A, Salama S. Gene therapy and uterine leiomyoma: a review. *Hum Reprod Update* 2006;12:385–400.
59. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. 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.
60. Maruo T, Ohara N, Yoshida S, Nakabayashi K, Sasaki H, Xu Q, et al. Translational research with progesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2010;82:435–41.
61. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 11;83:4092–6.
62. Magalhães J, Aldrighi JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007;75:193–8.
63. Verspyck E, Marpeau L, Lucas C. Leuprorelin depot 3.75 mg versus lynestrenol in the preoperative treatment of symptomatic uterine myomas: a multicentre randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;89:7–13.
64. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008994.
65. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1217–23.
66. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rein MS, Fine C, Gleason R, et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin “add-back” regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1439–45.

67. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. The Leuprolide Study Group. *Obstet Gynecol* 1991;77:720–5.
68. Reissmann T, Diedrich K, Comaru-Schally AM, Schally AV. Introduction of LHRH-antagonists into the treatment of gynaecological disorders. *Human Reprod* 1994;9:767–9.
69. Britten JL, Malik M, Levy G, Mendoza M, Catherino WH. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetrorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production. *Fertil Steril* 2012;98:1299–307.
70. Panidis D, Vavilis D, Rousso D, Stergiopoulos K, Kalogeropoulos A. Danazol influences gonadotropin secretion acting at the hypothalamic level. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;45:241–6.
71. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin: surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:285–94.
72. Ke LQ, Yang K, Li J, Li CM. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007692.
73. Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology* 2000;141:3852–61.
74. Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009505.
75. Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res* 1991;51:3867–73.
76. Donnez J, Hervais Vivancos B, Kudela M, Audebert A, Jadoul P. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. *Fertil Steril* 2003;79:1380–9.
77. Dutertre M, Smith CL. Molecular mechanisms of selective estrogen receptor modulator (SERM) action. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:431–7.
78. Deng L, Wu T, Chen XY, Xie L, Yang J. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD005287.
79. Chegini N, Ma C, Tang XM, Williams RS. Effects of GnRH analogues, ‘add-back’ steroid therapy, antiestrogen and antiprogestins on leiomyoma and myometrial smooth muscle cell growth and transforming growth factor-beta expression. *Mol Hum Reprod* 2002;8:1071–8.
80. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2004;10:207–20.
81. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:637–41.
82. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Iwai T, Nanbu Y, Nonogaki H, et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;419:309–15.
83. Seegaloff A, Weed JC, Sternberg WH, Parson W. The progesterone therapy of human uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1949;9:1273–91.
84. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin ‘add-back’ for 2 years. *Hum Reprod* 1994;9:1618–25.

85. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005;26:423–38.
86. Shen Q, Hua Y, Jiang W, Zhang W, Chen M, Zhu X. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:1722–6.
87. Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P; VA2914 Study Group. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3582–9.
88. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409–20.
89. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366:421–32.
90. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser B, et al. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Longterm treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate*. *Fertil Steril* 2014;101(6):1565–73.
91. Weber AM, Mitchinson AR, Gidwani GP, Mascha E, Walters MD. Uterine myomas and factors associated with hysterectomy in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1213–7.
92. Friedman AJ, Haas ST. Should uterine size be an indication for surgical intervention in women with myomas? *Am J Obstet Gynecol* 1993;168 (3 Pt 10):751–5.
93. Lefebvre G, Allaire A, Jeffrey J, Vilos G. Hysterectomy; Society of Obstetricians Clinical Practice Committee. SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 109, January 2002. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:37–48.
94. Thakar R, Ayers S, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I. Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. *N Engl J Med* 2002;347:1318–25.
95. Learman LA, Summitt RL Jr, Varner RE, McNeely SG, Goodman-Gruen D, Richter HE, et al.; Total or Supracervical Hysterectomy (TOSH) Research Group. A randomized comparison of total or supracervical hysterectomy: surgical complications and clinical outcomes. *Obstet Gynecol* 2003;102:453–62.
96. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL). Practice report: practice guidelines for laparoscopic/subtotal supracervical hysterectomy. *J Min Invas Gynecol* 2014;21:9–16.
97. Garcia CR. Management of the symptomatic fibroid in women older than 40 years of age: hysterectomy or myomectomy? *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993;20:337–48.
98. Yoo EH, Lee PI, Huh CY, Kim DH, Lee BS, Lee JK, et al. Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:690–7.
99. Al-Mahrizi S, Tulandi T. Treatment of uterine fibroids for abnormal uterine bleeding: myomectomy and uterine artery embolization. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:995–1005.
100. Cagnacci A, Pirillo D, Malmusi S, Arangino S, Alessandrini C, Volpe A. Early outcome of myomectomy by laparotomy, minilaparotomy and laparoscopically assisted minilaparotomy. A randomized prospective study. *Hum Reprod* 2003;18:2590–4.

101. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL): Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:152–71.
102. Munro MG. Abnormal uterine bleeding: surgical management – part 3. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:18–47.
103. College National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Actualisation de la prise en charge des myomes [Myoma management recommendations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011;40:693–708.
104. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82:736–40.
105. Loffer FD. Improving results of hysteroscopic submucosal myomectomy for menorrhagia by concomitant endometrial ablation. *J Min Invas Gynecol* 2005;12:254–60.
106. Emanuel MH, Wamsteker K, Hart AA, Metz G, Lammes FB. Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1999;93(5 Pt 1):743–8.
107. Hart R, Molnar BG, Magos A. Long-term follow-up of hysteroscopic myomectomy assessed by survival analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:700–5.
108. Margiani R, Mossa B, Ebano V, Perniola G, Melluso J, Napolitano C. Transcervical myomectomy: long-term effects on abnormal uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32:23–6.
109. Bradley LD. Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:409–15.
110. Vilos GA. Chapter on hysteroscopic surgery: indications, contraindications and complications. In: Pasic R, Levine RA. *Practical manual of hysteroscopy and endometrial ablation: a clinical cookbook*. Boca Raton, FL: CRC Press 2004:237–58.
111. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide, Munro MG, Storz K, Abbott JA, Falcone T, Jacobs VR, et al. AAGL practice report. practice guidelines for the management of hysteroscopic distending media. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:137–48.
112. Vilos GA, Brown S, Graham G, McCulloch S, Borg P. Genital tract electrical burns during hysteroscopic endometrial ablation: report of 13 cases in the United States and Canada. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:141–7.
113. Vilos GA, McCulloch S, Borg P, Zheng W, Denstedt J. Intended and stray radiofrequency electrical currents during resectoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:55–63.
114. Vilos GA, Newton DW, Odell RC, Abu-Rafea B, Vilos AG. Characterization and mitigation of stray radiofrequency currents during monopolar resectoscopic electrosurgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:134–40.
115. Jin C, Hu Y, Chen XC, Zheng FY, Lin F, Zhou K, et al. Laparoscopic versus open myomectomy – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145:14–21.
116. Holzer A, Jirecek ST, Illievich UM, Huber J, Wenzl RJ. Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain. *Anesth Analg* 2006;102:1480–4.

117. Alessandri F, Lijoi D, Mistrangelo E, Ferrero S, Ragni N. Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:92–7.
118. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Iuzzolino D, Surico D, Reich H. Laparoscopy versus minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas: short-term and fertility results. *Fertil Steril* 2010;93:2368–73.
119. Sinha R, Hegde A, Warty N, Patil N. Laparoscopic excision of very large myomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:461–8.
120. Vilos GA, Ternamian A, Dempster J, Laberge PY; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Clinical Practice Gynaecology Committee. Laparoscopic entry: a review of techniques, technologies, and complications. SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 193, May 2007. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:433–65.
121. Lemyre M, Bujold E, Lathi R, Bhagan L, Huang JQ, Nezhat C. Comparison of morbidity associated with laparoscopic myomectomy and hysterectomy for the treatment of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:57–62.
122. Gyamfi-Bannerman C, Gilbert S, Landon MB, Spong CY, Rouse DJ, Varner MW, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Risk of uterine rupture and placenta accreta with prior uterine surgery outside of the lower segment. *Obstet Gynecol*. 2012;120:1332–7.
123. Kumakiri J, Takeuchi H, Itoh S, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, et al. Prospective evaluation for the feasibility and safety of vaginal birth after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:420–4.
124. Seracchioli R, Manuzzi L, Vianello F, Gualerzi B, Savelli L, Paradisi R, et al. Obstetric and delivery outcome of pregnancies achieved after laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2006;86:159–65.
125. Seiner P, Arisio R, Decko A, Farina C, Crana F. Laparoscopic myomectomy: indications, surgical technique and complications. *Hum Reprod* 1997;12:1927–30.
126. Parker WH, Einarsson J, Istre O, Dubuisson JB. Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:551–4.
127. Dicle O, Küçükler C, Pirnar T, Erata Y, Posaci C. Magnetic resonance imaging evaluation of incision healing after cesarean sections. *Eur Radiol* 1997;7:31–4.
128. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000;15:2663–8.
129. Hurst BS, Matthew, ML, Marshburn PB. Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *Fertil Steril* 2005;83:1–23.
130. Prapas Y, Kalogiannidis I, Prapas N. Laparoscopy vs laparoscopically assisted myomectomy in the management of uterine myomas: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:144–6.
131. Wright JD, Ananth CV, Lewin SN, Burke WM, Lu YS, Neugut AI, et al. Robotically assisted vs laparoscopic hysterectomy among women with benign gynecologic disease. *JAMA* 2013;309:689–98.
132. Gargiulo AR, Srouji SS, Missmer SA, Correia KF, Vellinga T, Einarsson JI. Robot-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 1):284–91.

133. Liu H, Lu D, Wang L, Shi G, Song H, Clarke J. Robotic surgery for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008978.
134. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL position statement: robotic-assisted laparoscopic surgery in benign gynecology. *J Min Invasiv Gynecol* 2013;20:2–9.
135. Milad M, Milad E. Laparoscopic morcellator-related complications. *J Min Invas Gynecol* 2014;21:486–91.
136. Sizzi O, Rossetti A, Malzoni M, Minelli L, La Grotta F, Soranna L, et al. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:453–62.
137. Cucinella G, Granese R, Calagna G, Somigliana E, Perino A. Parasitic myomas after laparoscopic surgery: an emerging complication in the use of morcellator? Description of four cases. *Fertil Steril* 2011;96:e90-e96.
138. Hilger WS, Magrina JF. Removal of pelvic leiomyomata and endometriosis five years after supracervical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2006;108(3 Pt 2):772–4.
139. Hutchins FL Jr, Reinoehl EM. Retained myoma after laparoscopic supracervical hysterectomy with morcellation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998;5:293–5.
140. Ordulu Z, Dal Cin P, Chong WWS, Choy KW, Lee C, Muto MG, et al. Disseminated peritoneal leiomyomatosis after laparoscopic supracervical hysterectomy with characteristic molecular cytogenetic findings of uterine leiomyoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:1152–60.
141. Sinha R, Sundaram M, Mahajan C, Sambhus A. Multiple leiomyomas after laparoscopic hysterectomy: report of two cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:123–7.
142. Worthington-Kirsch R, Hutchins FJ Jr. Retained myoma fragment after LASH procedure. *Clin Radiol* 2001;56:777–8.
143. Sihna R, Sundaran M, Lakhotia S. Recurrent leiomyomatosis. *J Min Invas Gynecol* 2009;16:668–8.
144. Ribič-Pucelj M, Cvjetičanin B, Šalamun V. Leiomyomatosis peritonealis disseminata as a possible result of laparoscopic myomectomy—report of four cases. *Gynecol Surg* 2013;10:253–6.
145. American Cancer Society. Survival rates for uterine sarcoma, by stage. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2014. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/uterinesarcoma/detailedguide/uterine-sarcoma-survival-rates>. Accessed on November 11, 2014.
146. Health Canada. Laparoscopic electric morcellators - risk of spread of unsuspected uterine sarcoma - notice to hospitals. Ottawa: Health Canada; 2014. Available at <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/39409a-eng.php>. Accessed on November 11, 2014.
147. Society of Gynecologic Oncology. SGO position statement: morcellation. Chicago: SGO; 2013. Available at <https://www.sgo.org/newsroom/position-statements-2/morcellation>. Accessed on November 11, 2014.
148. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. Morcellation during uterine tissue extraction. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:517–30.
149. American College of Obstetricians and Gynecologists. Power morcellation and occult malignancy in gynecologic surgery. Washington, DC: ACOG; 2014. Available at <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Power-Morcellation-and-Occult-Malignancy-in-Gynecologic-Surgery>. Accessed on November 22, 2014.

150. Food and Drug Administration. Quantitative assessment of the prevalence of unsuspected uterine sarcoma in women undergoing treatment of uterine fibroids: summary and key findings. Silver Spring, MD: FDA; 2014. Available at <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/UCM393589.pdf>. Accessed on November 11, 2014.
151. Mussalam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;378(9800):1396–407.
152. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000547.
153. Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:303–9.
154. De Falco M, Staibano S, Mascolo M, Mignogna C, Improda L, Ciociola F, et al. Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:44–7.
155. Mavrellos D, Ben-Nagi J, Davies A, Lee C, Salim R, Jurkovic D. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Hum Reprod* 2010;25:2264–9.
156. Chang FW, Yu MH, Ku CH, Chen CH, Wu GJ, Liu JY. Effect of uterotonics on intra-operative blood loss during laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy: a randomised controlled trial. *BJOG* 2006;113:47–52.
157. Celik H, Sapmaz E. Use of a single preoperative dose of misoprostol is efficacious for patients who undergo abdominal myomectomy. *Fertil Steril* 2003;79:1207–10.
158. Frederick S, Frederick J, Fletcher H, Reid M, Hardie M, Gardner W. A trial comparing the use of rectal misoprostol plus perivascular vasopressin with perivascular vasopressin alone to decrease myometrial bleeding at the time of abdominal myomectomy. *Fertil Steril* 2013;100:1044–9.
159. Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000;96:890–4.
160. Cesen-Cummings K, Houston KD, Copland JA, Moorman VJ, Walker CL, Davis BJ. Uterine leiomyomas express myometrial contractile-associated proteins involved in pregnancy-related hormone signaling. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10:11–20.
161. Wang CJ, Yuen LT, Yen CF, Lee CL, Soong YK. A simplified method to decrease operative blood loss in laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for the large uterus. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:370–3.
162. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD005355. 163. Riess ML, Ulrichs JG, Pagel PS, Woehlck HJ. Case report: severe vasospasm mimics hypotension after high-dose intrauterine vasopressin. *Anesth Analg* 2011;113:1103–5.
164. Okin CR, Guido RS, Meyn LA, Ramanathan S. Vasopressin during abdominal hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;97:867–72.

165. Ginsburg ES, Benson CB, Garfield JM, Gleason RE, Friedman AJ. The effect of operative technique and uterine size on blood loss during myomectomy: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1993;60:956–62.
166. Fletcher H, Frederick J, Hardie M, Simeon D. A randomized comparison of vasopressin and tourniquet as hemostatic agents during myomectomy. *Obstet Gynecol* 1996;87:1014–8.
167. Zhao F, Jiao Y, Guo Z, Hou R, Wang M. Evaluation of loop ligation of larger myoma pseudocapsule combined with vasopressin on laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2011;95:762–6.
168. Zullo F, Palomba S, Corea D, Pellicano M, Russo T, Falbo A, et al. Bupivacaine plus epinephrine for laparoscopic myomectomy: a randomized placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:243–9.
169. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs* 2003;63:1417–33.
170. Caglar GS, Tasci Y, Kayikcioglu F, Haberal A. Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: a prospective randomized double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:227–31.
171. Bae JH, Chong GO, Seong WJ, Hong DG, Lee YS. Benefit of uterine artery ligation in laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2011;95:775–8.
172. Chang WC, Huang PS, Wang PH, Chang DY, Huang SC, Chen SY, et al. Comparison of laparoscopic myomectomy using in situ morcellation with and without uterine artery ligation for treatment of symptomatic myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:715–21.
173. Ikechebelu JI, Ezeama CO, Obiechina NJ. The use of tourniquet to reduce blood loss at myomectomy. *Niger J Clin Pract* 2010;13:154–8.
174. Taylor A, Sharma M, Tsirkas P, Di Spiezio Sardo A, Setchell M, Magos A. Reducing blood loss at open myomectomy using triple tourniquets: a randomised controlled trial. *BJOG* 2005;112:340–5.
175. Tinelli A, Malvasi A, Guido M, Tsin DA, Hudelist G, Hurst B, et al. Adhesion formation after intracapsular myomectomy with or without adhesion barrier. *Fertil Steril* 2011;95:1780–5.
176. Mettler L, Hucke J, Bojahr B, Tinneberg HR, Leyland N, Avelar R. A safety and efficacy study of a resorbable hydrogel for reduction of post-operative adhesions following myomectomy. *Hum Reprod* 2008;23:1093–100.
177. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kinoshita K. Adhesion-prevention effects of fibrin sealants after laparoscopic myomectomy as determined by second-look laparoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *J Reprod Med* 2005;50:571–7.
178. Lefebvre GG, Vilos G, Asch M; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Canadian Association of Radiologists; Canadian Interventional Radiology Association. Uterine fibroid embolization (UFE). SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 150, October 2004. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:913–28.
179. Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Vanderburgh L; Ontario UFE Collaborative Group. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:67–76.
180. Mara M, Kubinova K. Embolization of uterine fibroids from the point of view of the gynecologist: pros and cons. *Int J Womens Health* 2014;6:623–9.

181. Martin J, Bhanot K, Athreya S. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:395–402.
182. Zupi E, Sbracia M, Marconi D, Munro MG. Myolysis of uterine fibroids: is there a role? *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:821–33.
183. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). IPG 413: magnetic resonance image-guided transcuteaneous focused ultrasound for uterine fibroids. London: NICE; 2014. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg413/resources/guidancemagnetic-resonance-imageguided-transcuteaneous-focused-ultrasound-foruterine-fibroids-pdf>. Accessed on November 11, 2014.
184. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Scarperi S, Bolis P, Franchi M. Midterm outcome of radiofrequency thermal ablation for symptomatic uterine myomas. *Surg Endosc* 2007;21:2081–5.
185. Pansky M, Cowan BD, Frank M, Hampton HL, Zimberg S. Laparoscopically assisted uterine fibroid cryoablation. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:571–7.
186. Bourlev V, Pavlovitch S, Stygar D, Volkov N, Lindblom B, Olovsson M. Different proliferative and apoptotic activity in peripheral versus central parts of human uterine leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55:199–204.
187. Bouwsma EV, Hesley GK, Woodrum DA, Weaver AL, Leppert PC, Peterson LG, et al. Comparing focused ultrasound and uterine artery embolization for uterine fibroids-rationale and design of the Fibroid Interventions: Reducing Symptoms Today and Tomorrow (FIRSTT) trial. *Fertil Steril* 2011;96:704–10.
188. Bouwsma EV, Gorny KR, Hesley GK, Jensen JR, Peterson LG, Stewart EA. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for leiomyoma-associated infertility. *Fertil Steril* 2011;96:e9–e12.
189. Chudnoff SG, Berman JM, Levine DJ, Harris M, Guido RS, Banks E. Outpatient procedure for the treatment and relief of symptomatic uterine myomas. *Obstet Gynecol* 2013;121:1075–82.
190. Munro MG; Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Acute uterine bleeding unrelated to pregnancy: a Southern California Permanente Medical Group practice guideline. *Perm J* 2013;17:43–56.
191. Friedman AJ. Combined oestrogen-progestin treatment of vaginal hemorrhage following gonadotropin-releasing hormone agonist therapy of uterine myomas. *Hum Reprod* 1993;8:540–2.
192. Thomas MA, Gass ML, Scott MC, Liu JH. Multiple therapies for vaginal bleeding secondary to large uterine myomas. *Int J Gynaecol Obstet* 1991;36:239–41.
193. Lakhani KP, Marsh MS, Purcell W, Hardiman P. Uterine artery blood flow parameters in women with dysfunctional uterine bleeding and uterine fibroids: the effects of tranexamic acid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:23–8.
194. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:865–75.
195. Naoulou B, Tsai MC. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:529–37.
196. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost* 1993;70:238–40.

197. Sundstrom A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG* 2009;116:91–7.
198. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366:421–32.
199. Hamani Y, Ben-Shachar I, Kalish Y, Porat S. Intrauterine balloon tamponade as a treatment for immune thrombocytopenic purpura-induced severe uterine bleeding. *Fertil Steril* 2010;94:2769.e13–e5.
200. Goldrath MH. Uterine tamponade for the control of acute uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:869–72.
201. Thorp JM, Katz VL. Submucous myomas treated with gonadotropin releasing hormone agonist and resulting in vaginal hemorrhage. A case report. *J Reprod Med* 1991;36:625–6.
202. Richards SR. Endometrial ablation for life-threatening abnormal uterine bleeding. A report of two cases. *J Reprod Med* 1994 Sep;39:741–2.
203. Osuga Y, Okagaki R, Ozaki S, Matsumi H, Fujii T, Iwase H, et al. Successful emergency endometrial ablation for intractable uterine bleeding in a postmenopausal woman complicated with liver cirrhosis and morbid obesity. *Surg Endosc* 2001;15:898.
204. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207–8.

Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline.

8. Johnson G, MacLehose RF, Baird DD, Laughlin-Tommaso SK, Hartmann KE. Uterine leiomyomata and fecundability in the Right from the Start study. *Hum Reprod* 2012;27:2991–7.
9. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001;16:2411–7.
10. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998;13:192–7.
11. Ng EH, Ho PC. Doppler ultrasound examination of uterine arteries on the day of oocyte retrieval in patients with uterine fibroids undergoing IVF. *Hum Reprod* 2002;17:765–70.
12. Moon JW, Kim CH, Kim JB, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42:163–8.
13. Bozdog G, Esinler I, Boynukalin K, Aksu T, Gunalp S, Gurgan T. Single intramural leiomyoma with normal hysteroscopic findings does not affect ICSI-embryo transfer outcome. *Reprod Biomed Online* 2009;19:276–80.
14. Klatsky P, Lane D, Ryan I, Fujimoto V. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Hum Reprod* 2007;22:521–6.

15. Nejad ES, Moini A, Amirchaghmaghi E, Rashidi BH, Pour PJ, Neko EA. Effect of intramural uterine myoma on the outcome of ART cycles. *Iran J Reprod Med* 2007;5:65–8.
16. Vimercati A, Scioscia M, Lorusso F, Laera AF, Lamanna G, Coluccia A, et al. Do uterine fibroids affect IVF outcomes? *Reprod Biomed Online* 2007;15:686–91.
17. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment. *Hum Reprod* 2005;20:501–6.
18. Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2002;17:1244–8.
19. Yarali H, Bukulmez O. The effect of intramural and subserous uterine fibroids on implantation and clinical pregnancy rates in patients having intracytoplasmic sperm injection. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:30–3.
20. Wang W, Check JH. Effect of corporal fibroids on outcome following embryo transfer in donor-oocyte recipients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31:263–4.
21. Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Fox F. The presence of small uterine fibroids not distorting the endometrial cavity does not adversely affect conception outcome following embryo transfer in older recipients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:168–70.
22. Lu N, Wang Y, Su YC, Sun YP, Guo YH. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:62–8.
23. Yan L, Ding L, Li C, Wang Y, Tang R, Chen ZJ. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2014;101:716–21.
24. Guven S, Kart C, Unsal MA, Odaci E. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI - ET outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:102.
25. Levens ED, Stegmann BJ, Feinberg EC, Larsen FW. Ultrasonographic characteristics of the endometrium among patients with fibroids undergoing ART. *Fertil Steril* 2008;89:1005–7.
26. Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, Hart R, Seed P, Braude P. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2006;21:2640–4.
27. Gianaroli L, Gordts S, D'Angelo A, Magli MC, Brosens I, Cetera C, et al. Effect of inner myometrium fibroid on reproductive outcome after IVF. *Reprod Biomed Online* 2005;10:473–7.
28. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004;81:582–7.
29. Healy DL. Impact of uterine fibroids on ART outcome. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 5):845–7.
30. Somigliana E, De Benedictis S, Vercellini P, Nicolosi AE, Benaglia L, Scarduelli C, et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Hum Reprod* 2011;26:834–9.

31. Horcajadas JA, Goyri E, Higon MA, Martinez-Conejero JA, Gambadauro P, Garcia G, et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3490–8.
32. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001;75:405–10.
33. Wang W, Check JH, Dietterich C, Lurie D. Effect of fibroids on cumulative probability of pregnancy in women taking follicle maturing drugs without assisted reproductive technology. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:86–8.
34. Christopoulos G, Vlismas A, Salim R, Islam R, Trew G, Lavery S. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG* 2017;124:615–21.
35. Aboulghar MM, Al-Inany HG, Aboulghar MA, Serour GI, Mansour RT. The effect of intramural fibroids on the outcome of IVF. *Mid East Fertil Soc J* 2004;9:263–7.
36. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:139–43.
37. Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC, et al. Prospective cohort study of uterine fibroids and miscarriage risk. *Am J Epidemiol* 2017;7:1–9.
38. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill JA 3rd, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 2001;29:261–4.
39. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:106–9.
40. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:441–5.
41. Seoud M, Patterson R, Musher S, Coddington C. Effects of myoma or prior myomectomy on In Vitro Fertilization (IVF) performance. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:217–21.
42. Surrey E, Minjarez D, Stevens J, Schoolcraft W. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005;83:1473–9.
43. Guillaume J, Benjamin F, Jean-Gilles M, Ajah M, Tabassi G, Kenel-Pierre C. Myomectomy and tuboplasty performed at the same time in cases of distal tubal obstruction with associated fibroids. *J Reprod Med* 2000;45:461–4.
44. Bulletti C, De Ziegler D, Levi Setti P, Cicinelli E, Polli V, Stefanetti M. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:84–92.
45. Galliano D, Bellver J, Diaz-Garcia C, Simon C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update* 2015;21:13–38.
46. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215–23.

47. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD003857.
48. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. Hum Reprod 2010;16:1–11.
49. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? Hum Reprod 2002;17:1424–30

Ultrasound-guided high-intensity transcutaneous focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids: Interventional procedures guidance.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg657>