

Adheze po myomektomii: možnosti prevence

MUDr. Kristýna Kubínová, doc. MUDr. Michal Mára, CSc., doc. MUDr. David Kužel, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Úvod: Myomektomie je zlatým standardem léčby myomů u žen plánujících graviditu. Je však spojena s vysokým rizikem vzniku sekundárních, tzv. de-novo, adhezí. Mezi možnosti prevence vzniku adhezí patří šetrná chirurgická technika a využití antiadhezivních prostředků.

Materiál a metodika: Analýza dat z našeho pracoviště a literárních zdrojů. Provedli jsme 27 second-look laparoskopii po laparoskopické (LM, 21 pacientek) nebo otevřené (OM, 6 žen) myomektomii, při níž byl na oblast děložní sutury aplikován gel se 100% kyselinou hyaluronovou. Při second-look laparoskopii byly hodnoceny rozsah a kvalita adhezí a stanoveno modifikované skóre Americké společnosti pro fertilitu (mAFS).

Výsledky: U pacientek po LM se v 5% vyskytly adheze masivní, v 66% jemné a 29% pacientek nemělo adheze žádné. Průměrné skóre mAFS bylo v této skupině 0,86. Ve skupině žen po OM se ve 100% případů v oblasti předchozí myomektomie vyskytovaly masivní adheze a průměrné skóre mAFS bylo 4,33.

Závěr: První zkušenosti s aplikací gelu kyseliny hyaluronové naznačují efektivitu této látky po laparoskopické myomektomii.

Klíčová slova: myomektomie, adheze, antiadhezivní preparáty, kyselina hyaluronová.

Post-myomectomy adhesions: prevention

Introduction: Myomectomy is the golden standard in uterine fibroid treatment. It is, however, associated with a high risk of de-novo adhesion formation. The way to eliminate adhesion formation is to use minimally-invasive surgical approach and antiadhesive barriers.

Materials and methods: Analysis of literary resources and data from our department. In our department a total of 27 second-look laparoscopies after myomectomy with application of auto-cross-linked hyaluronic acid gel was performed. 21 patients underwent laparoscopic (LM) and 6 open myomectomy (OM) as the primary procedure. On the second-look intraperitoneal adhesions were evaluated and graded using a modified American Fertility Society (mAFS) scoring method.

Results: The group of patients after LM presented with following findings: dense adhesions 5% patients, 66% filmy adhesions and 29% of patients had no adhesions. The average mAFS score was 0.86. 100% of patients after OM presented with dense adhesions and the average mAFS score was 4.33.

Conclusion: Auto-cross-linked Hyaluronic acid gel is effective in adhesion formation prevention in laparoscopic myomectomy.

Key words: myomectomy, adhesions, antiadhesive barriers, auto-cross-linked hyaluronic acid gel.

Endoskopie 2010; 19(2): 56–60

Úvod

Adheze jsou definovány jako abnormální jizevnaté spojení mezi povrchy dvou i více orgánů, které nejsou fyziologicky spojeny. Nejčastěji vznikají jako důsledek traumatu, infekce, ischemie nebo reakcí na přítomnost cizího materiálu (např. šicí materiál). Adheze můžeme rozdělit do dvou typů: 1) primární (de-novo) adheze, novotvořené adheze na místě, kde se předtím žádné adheze nevyskytovaly a 2) sekundární adheze vyskytující se na místě předchozí adheziolyzy. Adheze se vyskytují až u 60–90% pacientek po velké gynekologické operaci (1).

Myomektomie je ve vysokém procentu spojena s výskytem adhezí. Při second-look laparoskopii pacientek po LM se adheze vyskytují v průměru ve 41,3% a u pacientek po OM až ve 100%. Laparotomická myomektomie je také asociována s vyšším rizikem adhezí adnex. Obecně mezi rizikové faktory vzniku adhezí po myomektomii řadíme: přítomnost sutury na zadní stěně děložní a excesivní po-

užití elektrokoagulace vedoucí k ischemizaci tkáně (2).

Etiologie vzniku adhezí není jednoznačně objasněna. Obecně se předpokládá, že někteří pacienti mají vyšší riziko vzniku adhezí. Zatím však neexistuje jednoznačný marker k určení rizika vzniku a rozsahu adhezí (3). Významnou roli ve vzniku adhezivního procesu hraje peritoneum, které představuje nejrozsáhlejší serózní membránu v těle, jejíž hlavní funkcí je minimalizace tření a usnadnění volného pohybu orgánů v dutině břišní. Peritoneum se skládá z jedné vrstvy mezoteliálních buněk, které kryjí bazální membránu. Submezoteliálně je uložena extracelulární matrix a pod touto vrstvou nacházíme pojivovou tkáň s fibroblasty, kolagenními vlákny a cévami (4–6). Vlivem chirurgického zákroku dochází k mikrotraumatizaci peritonea s důsledkem odtržení mezoteliálních buněk od bazální membrány. V mezoteliálních buňkách zároveň dochází k produkci celé řady cytokinů a růstových faktorů.

Důsledkem peritoneálního traumatu se zvyšuje permeabilita cév a dochází k exsudaci zánetlivých elementů a tvorbě fibrózní matrix. Fyziologicky je fibrinový exsudát přechodný a je do 72 hodin odbourán. Pokud dojde, například vlivem prolongované hypoxie, k inhibici fibrinolytického procesu, dochází k nedostatečnému rozpuštění fibrinové matrix, do které začínají prorůstat fibroblasty a důsledkem je tvorba adhezí (3, 4, 6).

Materiál a metodika

Kyselina hyaluronová je přirozenou součástí extracelulární matrix a peritoneální tekutiny. Hyalobarrier gel je viskózní gelovou formou 100% kyseliny hyaluronové, která je dodávána v objemu 10 ml k laparoskopické i laparotomické aplikaci. Pro účely laparoskopické operativy je Hyalobarrier gel opatřen speciálním aplikátorem, který se zavádí do 5 mm portu.

Na našem pracovišti jsme provedli analýzu prvních výsledků ze second-look laparoskopii

u celkového počtu 27 pacientek, kterým byl při laparoskopické (n = 21) či laparotomické (n = 6) myomektomii na závěr operace po pečlivé hemostáze na oblast sutury po myomektomii aplikován Hyalobarrier gel. U pacientek nebyl použit sukční Redonův ani jiný typ drénu.

Během myomektomie jsme sledovali řadu ukazatelů: věk pacientky, velikost myomu(ů), počet odstraněných myomů, lokalizaci myomektomie, typ myomu (subserózní, intramurální) a rozsah sutury. Všechny operace byly provedeny pomocí jednotné operační techniky jedním operačním týmem. Všechny odstraněné myomy byly lokalizovány intramurálně nebo subserózně a ve všech případech bylo nutno provést suturu defektu myometria sero-muskulárními jednotlivými stehy. Všechny otevřené myomektomie byly elektivní vzhledem k počtu, velikosti či lokalizaci odstraňovaných myomů.

Pacientky podstoupily second-look laparoskopii v odstupu 3–6 měsíců od myomektomie. Během second-look laparoskopie jsme posuzovali výskyt, lokalizaci, rozsah a pevnost adhezí. Následně bylo provedeno zhodnocení adhezí s použitím modifikovaného skóre Americké společnosti pro fertilitu (mAFS – viz tabulka 1) v oblasti jizvy po myomektomii. U všech pacientek byla provedena kompletní adheziolýza s pečlivou hemostázou jako prevence vzniku sekundárních adhezí.

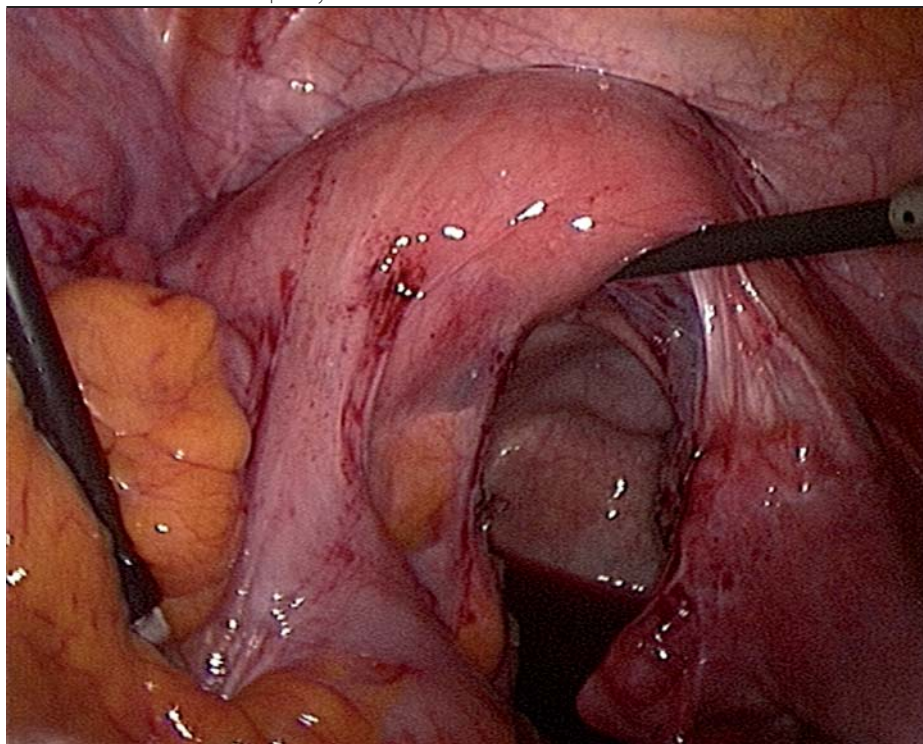
Výsledky

Průměrný věk pacientek při OM i LM byl srovnatelný, obě skupiny se však lišily velikostí dominantního myomu i počtem odstraněných myomů (tabulka 2). Průměrná velikost a počet myomů byl u pacientek ve skupině LM 1,1, resp. 57 mm a ve skupině OM 4,0, resp. 75 mm. Obě tyto skupiny tedy nelze vzájemně přesně porovnat, protože jak průměrný počet odstraněných myomů, tak průměrná velikost dominantního myomu byly vyšší ve skupině pacientek po OM.

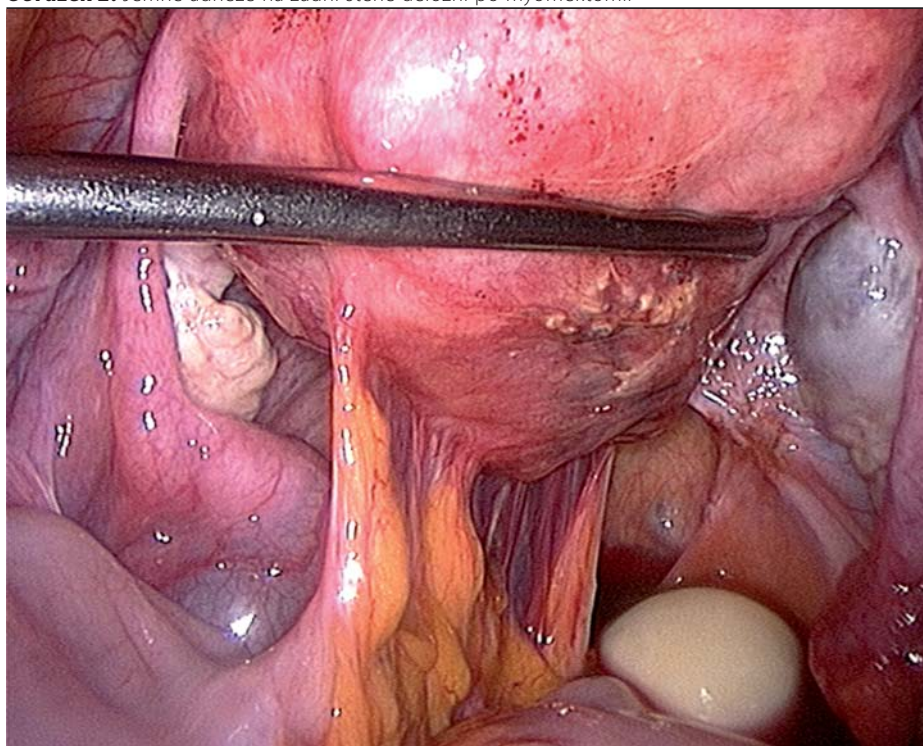
Průměrný odstup mezi myomektomií a second-look laparoskopii byl 4 měsíce. Při second-look laparoskopii pacientek po OM se ve 100 % případech vyskytly masivní adheze a průměrné mAFS skóre bylo 4,33. Ve skupině pacientek po LM se u 6 pacientek (29%) nevyskytly adheze žádné, nejčastějším nálezem byly adheze jemné, a to u 14 pacientek (66%), u 1 (5%) pacientky jsme popsali a následně rozrušili masivní adheze. Průměrné mAFS skóre v této skupině bylo 0,86 (tabulka 3).

Srovnáme-li výsledky pacientek s Hyalobarrier gelem s pacientkami, u nichž jsme provedli second look LPSK po myomektomii bez

Obrázek 1. Masivní adheze po myomektomii

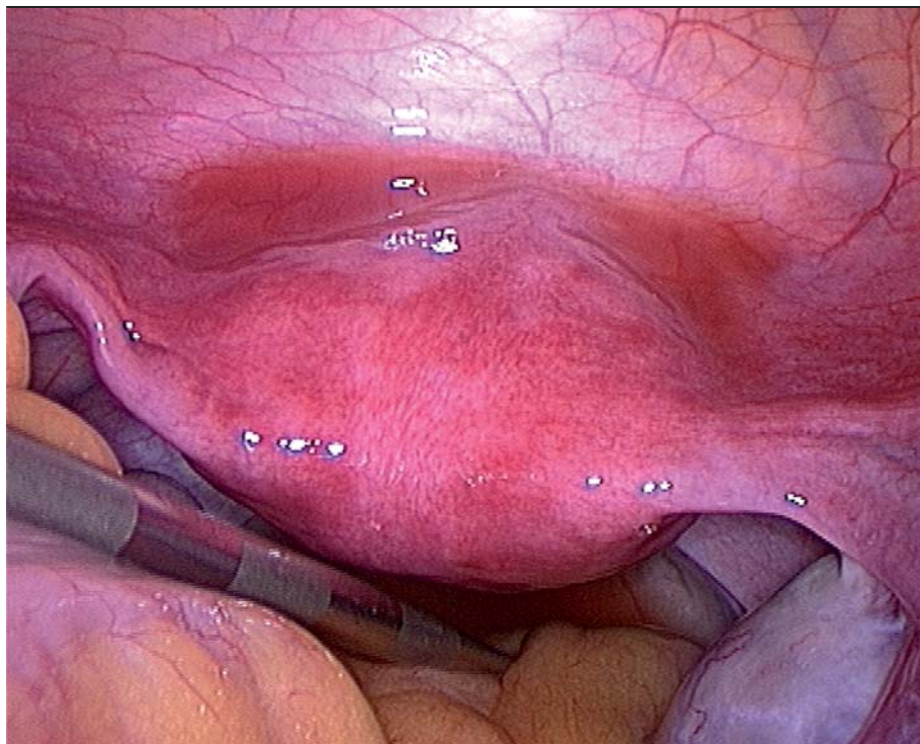


Obrázek 2. Jemné adheze na zadní stěně děložní po myomektomii



Tabulka 1. mAFS skóre (9)

Nález	mAFS skóre	Závažnost
Žádné adheze	0	Žádná
Jemné adheze, rozsah < 25 %	1	Lehká
Jemné adheze, rozsah 25–50 %	2	Lehká
Jemné adheze, rozsah > 51 %	3	Střední
Masivní adheze, rozsah < 25 %	4	Střední
Masivní adheze, rozsah 25–50 %	5	Těžká
Masivní adheze, rozsah > 51 %	6	Těžká

Obrázek 3. Žádné adheze**Tabulka 2.** Vstupní charakteristiky pacientek s laparoskopickou a otevřenou myomektomií

	LM	OM
Počet pacientek	21	6
Průměrný věk	37	37
Průměrný počet odstraněných myomů	1,1	4
Průměrná velikost myomu (mm)	57	75

Tabulka 3. Výskyt adhezí při second-look laparoskopii u pacientek po LM a OM s aplikací Hyalobarrier gelu

	LM	OM
Odstup od myomektomie (měsíce)	4	3,5
Masivní adheze	5%	100%
Jemné adheze	66%	0%
Žádné adheze	29%	0%
mAFS skóre	0,86	4,33

Tabulka 4. Srovnání výsledků second-look laparoskopií po LM u pacientek s aplikací gelu kyseliny hyaluronové a u kontrolní skupiny

	Hyalobarrier gel	Bez aplikace antiadhezivního prostředku
Počet pacientek	21	70
Odstup od myomektomie (měsíce)	4	4
Masivní adheze	5%	14%
Jemné adheze	66%	57%
Žádné adheze	29%	29%
mAFS skóre*	0,86	1,47

Vysvětlivky: *p = 0,064, tj. statisticky nesignifikantní rozdíl (Mann-Whitneyův test)

použití antiadhezivního prostředku (70 žen po LM, 30 žen po OM) pozorovali jsme snížení mAFS skóre adhezí a nižší výskyt masivních adhezí u žen s použitím Hyalobarrier gelu u LM (podrobněji tabulka 4). Ve skupinách pacientek

po OM jsme na dosud velmi malém souboru neshledali menší rozsah adhezí po aplikaci Hyalobarrier gelu.

U žádné z pacientek jsme se po aplikaci gelu kyseliny hyaluronové neseťkali s žádnou vedlejší

nežádoucí reakcí. Aplikace gelu byla i při laparoskopickém přístupu velmi jednoduchá a gel dobře ulpíval i na vertikálních površích, jako je například zadní stěna děložní.

Diskuze

Ačkoli je řada pacientek s adhezemi klinicky asymptomatických, u významné části žen mohou adheze zapříčinit závažné komplikace. Mezi nejzávažnější potenciální komplikace patří poruchy střevní pasáže, ženská neplodnost a chronická bolest, při rozsáhlém adhezivním procesu může vzniknout až obraz tzv. frozen pelvis. Tvorba adhezivního procesu po gynekologické operaci tedy představuje značný medicínský a socioekonomický problém (2, 7).

V současné době je jedinou možností řešení adhezí provedení adheziolýzy, která je spojena s rizikem vzniku sekundárních adhezí. Proto je v prevenci vzniku adhezí kladen důraz na vylepšení chirurgické techniky (minimální invazivita s minimální traumatizací tkáně, pečlivá hemostáza a omezení ischemizace tkáně) a využití antiadhezivních preparátů (8–10).

Mezi látky používané k prevenci vzniku adhezí řadíme farmaka s protizánětlivým účinkem a dále antiadhezivní prostředky a bariéry aplikované do peritoneální dutiny ve formě roztoku, gelu či sítě. Principem jejich účinku je oddělení traumatizovaného peritonea od okolních orgánů a umožnění fyziologického hojení peritoneálních povrchů (6, 8–12).

Antiadhezivní účinek látky závisí na molekulární hmotnosti a koncentraci preparátu. „Auto-cross-linked“ gel kyseliny hyaluronové se vyznačuje vysokou viskozitou, díky níž dobře ulpívá i na vertikálních površích a nedochází k jeho stékání. „Autocrosslinked gel“ kyseliny hyaluronové je netoxický a nejsou známy žádné vedlejší účinky (10).

Dvě prospektivní randomizované klinické studie se zabývaly otázkou snížení výskytu adhezí u pacientek po laparoskopické myomektomii po aplikaci gelu kyseliny hyaluronové oproti kontrolní skupině pacientek bez antiadhezivního preparátu (8, 10). Pellicano, et al. uvádějí statisticky významně nižší výskyt adhezí u pacientek po aplikaci gelu kyseliny hyaluronové oproti kontrolní skupině (27,8% vs. 77,8%). Naopak Mais, et al. prokázali jen statisticky nevýznamně vyšší procento pacientek bez adhezí po aplikaci kyseliny hyaluronové ve srovnání s kontrolní skupinou (60% vs. 41%).

Jedinou studií zabývající se porovnáním reprodukčních výsledků u pacientek po myomektomii po aplikaci gelu kyseliny hyaluronové

oproti kontrolní skupině publikoval Pellicano (13). „Pregnancy-rate“ byl vyšší ve skupině po aplikaci gelu kyseliny hyaluronové oproti kontrolní skupině (33,3% vs. 64%).

Závěr

Myomektomie řadíme mezi fertilitu-zachraňující výkony, které však mohou mít za následek tvorbu de-novo adhezí nepříznivě působících na plodnost pacientek. Kromě volby šetrného operačního přístupu lze tvorbu adhezí předcházet použitím antiadhezivních preparátů. Gel kyseliny hyaluronové je bezpečný prostředek se snadnou aplikací určený pro prevenci vzniku pooperačních adhezí. Dle dostupných literárních zdrojů je jeho účinnost po laparoskopické myomektomii ověřená a jeho aplikace vede ke snížení výskytu pooperačních adhezí. Zatím však byla publikována pouze jediná studie popisující zlepšení reprodukčních výsledků u pacientek po myomektomii po aplikaci gelu kyseliny hyaluronové oproti kontrolní skupině. Úkolem do budoucna proto zůstává zjištění klinického dopadu aplikace antiadhezivních preparátů na fertilitu a chronickou pánevní bolest.

Z našich dosavadních výsledků lze shrnout, že aplikace gelu kyseliny hyaluronové vede ke snížení výskytu masivních adhezí a snížení skóre mAFS u pacientek po LM.

Literatura

1. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Hum Reprod Update*. 2007; 13(4): 379–394. Epub 2007 Apr 23.
2. Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron C, Kreiker G, Nørgaard C. Second look after laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod*. 1998; 8(13): 2102–2106.
3. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesions: from formation to prevention. *Semin Reprod Med*. 2008; 26(4): 313–321.
4. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update*. 2001; 7(6): 556–566.
5. Pánková S, Hudeček R, Račanská E. Pooperační prevence adhezí v gynekologii. *Praktická gynekologie* 2009; 4: 1–5.
6. Kučera E. Pooperační adheze v gynekologii: vznik, komplikace a prevence. *Gynekolog* 2009; 3: 106–108.
7. Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol*. 1993; 82(2): 213–215.
8. Mais V, Bracco GL, Litta P, Gargiulo T, Melis GB. Reduction of postoperative adhesions with an auto-crosslinked hyaluronan gel in gynaecological laparoscopic surgery: a blinded, controlled, randomized, multicentre study. *Hum Reprod*. 2006; 21(5): 1248–1254. Epub 2006 Jan 26.

9. Mettler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E, Schive-Peterhansl K, Jacobs VR. A randomized, prospective, controlled, multicenter clinical trial of a sprayable, site-specific adhesion barrier system in patients undergoing myomectomy. *Fertil Steril*. 2004; 82(2): 398–404.

10. Pellicano M, Bramante S, Cirillo D, Palomba S, Bifulco G, Zullo F, Nappi C. Effectiveness of autocrosslinked hyaluronan acid gel after laparoscopic myomectomy in infertile patients: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril*. 2003; 80(2): 441–444.

11. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Takeda S. Influencing factors of adhesion development and the efficacy of adhesion-preventing agents in patients undergoing laparoscopic myomectomy as evaluated by a second-look laparoscopy. *Fertil Steril*. 2008; 89(5): 1247–1253. Epub 2007 Dec 26.

12. Tsuji S, Takahashi K, Yomo H, Fujiwara M, Kita N, Takebayashi K, Miyazaki K, Noda Y. Effectiveness of antiadhesion barriers in preventing adhesion after myomectomy in patients with uterine leiomyoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 123(2): 244–248. Epub 2005 Jun 9.

13. Pellicano M, Guida M, Bramante S, Acunzo G, Di Spiezio Sardo A, Tommaselli GA, Nappi C. Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronan acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril*. 2005; 83(2): 498–500.

MUDr. Kristýna Kubínová

Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK
Apolinářská 18, 128 00 Praha 2
kristynakubinova@gmail.com
