

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Adenomyóza a děložní myomy: terapie a vliv na fertilitu

**Adenomyosis and uterine fibroids: treatment and impact on
fertility**

MUDr. Kristýna Hlinecká

Praha, 2022

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof. MUDr.Zdeněk Krška, DrSc.

Školící pracoviště: Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK

Školitel: doc.MUDr.Jan Bláha, Ph.D., MHA, LLM

Konzultant: prof.MUDr.Michal Mára, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| ABSTRAKT | 5 |
| ABSTRACT | 6 |
| 1. ÚVOD | 8 |
| 2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY | 9 |
| 2.1 Hypotéza | 9 |
| 2.2 Cíle studie..... | 9 |
| 3. METODIKA..... | 9 |
| 3.1 Popis souboru a výběr pacientek | 9 |
| 3.2 Operační postup..... | 10 |
| 3.3 Statistické zpracování: | 11 |
| 4. VÝSLEDKY | 11 |
| 4.1 Klinické výsledky | 11 |
| 4.2 Reprodukční výsledky, srovnání jednotlivých operačních metod | 12 |
| 5. DISKUZE..... | 15 |
| 5.1 Adenomyóza a radikalita cytoredukční resekce adenomyózy . | 15 |
| 6. ZÁVĚR..... | 16 |
| 7. LITERATURA | 19 |
| 8. SEZNAM PUBLIKOVANÝCH PRACÍ | 23 |
| 8.1 Publikace v časopisech s IF se vztahem k tématu disertace | 23 |
| 8.2 Publikace v časopisech bez IF se vztahem k tématu disertace ... | 23 |
| 8.3 Mezinárodní přednáška s oceněním se vztahem k tématu disertace | 23 |
| 8.4 Publikace v časopisech s IF bez vztahu k tématu disertace | 24 |
| 8.5 Publikace v časopisech bez IF bez vztahu k tématu disertace | 24 |

8.4 Publikace v časopisech s IF bez vztahu k tématu disertace

Bláha J, Nosková P, **Hlinecká K** et al. Surgical conditions with rocuronium versus suxamethonium in cesarean section: a randomized trial. Int J Obstet Anesth. 2020 Feb; 41:14-21. **IF 2.603 (Q2)**

8.5 Publikace v časopisech bez IF bez vztahu k tématu disertace

Hlinecká K, Lisá Z, Richtárová A a spol. Intramyometrial pregnancy after hysteroscopic resection of retained products of conception - a case report. Ceska Gynekol. 2022;87(1):35-39.

Hlinecká K. Základy panoramatické hysteroskopie. In: Kužel D, Tóth D, Mára M a kolektiv, Komplikace hysteroskopie. 21.9.1 Vzduchová a plynová embolie, s.169.

Hlinecká K, Nižňanská B, Blaha J. Bezbolestný porod v roce 2016. Praktická gynekologie, 2016, vol. 20, s. 131-137. ISSN 1211-6645.

Hlinecká K, Bartošová T, Bláha J. Epidurální horečka. Ceska Gynekol 2021;86(5):1-7

Hlinecká K, Richtárová A, Lisá Z, Kužel D, Hanáček J. Parazitární leiomyomy: kazuistika a rešerže článků. Ceska Gynekol 2021; 86(6): 1–5

Richtárová A, **Hlinecká K**, Lisá Z a spol. Enhanced myometrial vascularity. Ceska Gynekol. 2022 Summer;87(4):249-254

ABSTRAKT

V posledních letech pozorujeme nový společenský trend spočívající v oddalování reprodukčních plánů do pozdějšího věku ženy. S rostoucím věkem fertilita žen všeobecně klesá, naopak výskyt patologií děložní svaloviny (myometrálních lézí) stoupá. Vliv nejčastějších lézí (děložní myomy a adenomyóza) na plodnost ženy není dosud zcela objasněn. Prevalence jejich výskytu u žen v reprodukčním věku je okolo 20 a 30 %. V léčbě žen plánujících graviditu dominuje chirurgické odstranění myomů (myomektomie). U adenomyózy je algoritmus léčby o poznání složitější. Adenomyomektomie za účelem cytoredukce tkáně adenomyózy, je prováděna teprve v posledních letech. U obou těchto operací však chybí jednoznačné objasnění jejich vlivu na reprodukční výsledky, zejména jejich srovnání s kontrolními skupinami v době postavených, prospektivních studiích. Cílem této studie bylo porovnání 2 různých operačních metod na děložní svalovinu, zhodnocení jejich bezpečnosti ve vztahu k následující graviditě a zejména zhodnocení jejich vlivu na fertilitu. Do studie byly zařazeny ženy referované k laparoskopické či laparotomické resekcí difúzní či fokální adenomyózy (skupina A). Kontrolní skupinu tvořily ženy operované pro intramurálně lokalizovaný myom (skupina B). Pooperačně jsme vyseletovali podskupinu žen s difúzním typem adenomyózy (skupina AD). Frekvence diagnostikovaných těhotenství a frekvence porodů se statisticky významně nelišily. Pouze ve skupině žen s difúzní formou adenomyózy byla frekvence zjištěných těhotenství signifikantně nižší. Také proporce gravidit po mimotělním oplodnění (IVF) byla významně vyšší ve skupině s difúzní adenomyózou. Tato práce byla zaměřena především na proveditelnost a bezpečnost technicky vysoce náročné resekcí adenomyózy a jejího vlivu na reprodukci. Reprodukční výsledky takto léčených žen byly porovnány s výsledky pacientek, které podstoupily myomektomii, tedy zákrok technicky snazší a standardizovaný, prováděný na stejné cílové tkáni (myometriu). Ženy, které

podstoupily tyto dvě odlišné operace na děložní svalovině měly srovnatelné reprodukční výsledky. U pacientek s difúzní formou adenomyózy a dosud neúspěšně léčenou sterilitou, se adenomyomektomie zdá být slibnou léčebnou alternativou.

ABSTRACT

In times of postponing the first pregnancy into the fourth or even fifth decade, there is a growing demand for fertility-saving procedures for these uterine diseases. As women age, fertility generally declines, but the incidence of benign myometrial tumors increases. The prevalence of fibroids and adenomyosis is around 30 and 20 %. Treatment methods vary from pharmacological to surgical. In this study, we tried to compare two groups of patients with different types of fertility-sparing uterine surgeries and evaluate their reproductive outcomes. While myomectomy (the control group) can be considered a well-established procedure with standardized surgical steps and predictable fertility outcomes, resection of severe adenomyosis represents a newer and more controversial alternative to conservative therapy. Patients of reproductive age with focal or diffuse adenomyosis who are planning pregnancy were included in the study. Selected women underwent laparoscopic or open uterus-sparing surgery for clinically significant uterine adenomyosis (group A), diffuse adenomyosis (group AD), or intramural fibroids (group B). These two groups of women who underwent different fertility-saving procedures were compared. We performed resections of adenomyosis (group A) through laparoscopy or laparotomy. The control group of women underwent laparoscopic or open myomectomy for intramural fibroid (group B). The pregnancy and delivery rates didn't show significant differences between the two groups. When women with resection of a more severe form of adenomyosis (diffuse adenomyosis, group AD) were compared with

8. SEZNAM PUBLIKOVANÝCH PRACÍ

8.1 Publikace v časopisech s IF se vztahem k tématu disertace

Hlinecka K, Mara M, Boudova B et al. Comparison of clinical and reproductive outcomes between adenomyomectomy and myomectomy. J Minim Invasive Gynecol. 2021 Oct 17: S1553-4650(21)01216-4. **IF 4.314 (Q1)**

Boudova B, **Hlinecka K**, Lisa Z et al. Hysteroscopic findings after laparoscopic and open myomectomy with or without uterine cavity breach: historical cohort study. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2021 Oct 20:1-8. **IF 2.442 (Q3)**

8.2 Publikace v časopisech bez IF se vztahem k tématu disertace

Hlinecká K, Lisá Z, Boudová B a spol. Uterus sparing surgery in adenomyosis and its impact on reproductive outcomes. Ceska Gynekol. 2022 Summer;87(4):282-288.

Hlinecká K, Lisá Z, Boudová B a spol. Totální laparoskopická hysterektomie. Moderní gynekologie a porodnictví 28, 2021, č. 1

Mára M, **Hlinecká K**. Adenomyóza. Moderní gynekologie a porodnictví 28, 2021, č. 3, 326-332.

8.3 Mezinárodní přednáška s oceněním se vztahem k tématu disertace

Hlinecka K, Mara M et al. Best Video of the SEUD Congress 2021, 12/2021 SEUD Congress 2021, 7th Congress of the society of endometriosis and uterine disorders. **Performing laparoscopic adenomyomectomy with four-petal method to treat women with severe adenomyosis**

expression of leukemia inhibitory factor receptor disrupts the STAT3 signaling in adenomyosis during the implantation window. *Reprod Sci.* 2017 Aug; 24(8): 1176-1186.

32. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017 Sep; 108(3): 483-490.e3.
33. Zhu L, Chen S, Che X, Xu P, Huang X, Zhang X. Comparisons of the efficacy and recurrence of adenomyomectomy for severe uterine diffuse adenomyosis via laparotomy versus laparoscopy: a long-term result in a single institution. *J Pain Res.* 2019 Jun 27; 12: 1917-1924.

patients after myomectomy, the groups showed no significant differences in fertility outcomes, except for lower pregnancy rate and a higher proportion of post-IVF pregnancies in the group with severe adenomyosis. This study aimed to investigate the safety, feasibility, and fertility outcomes of patients with uterus-sparing surgical treatment of adenomyosis in comparison with patients treated with myomectomy. This is a novel report comparing reproductive function and outcomes between these two reproductive procedures. Despite the technical challenges, resection of adenomyosis seems to be a feasible option for women with severe adenomyosis and reproductive plans. Especially women of reproductive age with severe symptoms that are non-responsive to pharmacotherapy and with failure of infertility treatment may be candidates for laparoscopic or open adenomyomectomy.

1. ÚVOD

Přestože první zmínka sahá už do roku 1860 (Rokitansky, 1860), je adenomyóza v oblasti reprodukční medicíny stále velmi diskutovaným tématem. U žen v reprodukčním věku dosahuje incidence až 20 % (Devlieger et al., 2003). Děložní myomy se vyskytují u 5-10 % žen léčených pro neplodnost, nicméně pokud vyloučíme další možné faktory sterility, pouze ve 2-3 % případů jsou myomy považovány za primární příčinu. Donnez a spol. dokonce uvádí 1-2.4 % (Wallach et al., 1981; Buttram a Reiter, 1981; Donnez a Jadoul, 2002). Adenomyóza ale fertilitu výrazně zhoršuje. Existují různé terapeutické fertilitu zachovávající postupy zvyšující šanci na otěhotnění. V roce 2009 publikovali Wang a spol. studii srovnávající reprodukční výsledky žen léčených farmako-logicky, chirurgicky, či jejich kombinací. Pregnancy a delivery rate byly v porovnání se skupinou léčenou pouze farmakologicky signifikantně vyšší u žen léčených chirurgicky (či v kombinaci s GnRH analogy), 46% vs 11%, a 32% vs 8% (Wang et al., 2009). Vliv myomatózy na neplodnost je často hodnocena u žen, které podstoupily in vitro fertilizaci. Při porovnání 7 studií, bylo zjištěno, že pacientky s myomy (deformující dutinu děložní), které podstoupily in vitro fertilizaci (IVF), mají výrazně zhoršenou frekvenci dosaženého těhotenství (9%) oproti zdravé kontrolní skupině (25%) (Farhi et al., 1995; Eldar-Geva et al., 1998; Ramzy et al., 1998; Stovall et al., 1998; Healy, 2000; Jun et al., 2001; Surrey et al., 2001; Stovall et al. 1998). Důležitá je ovšem také lokalizace a typ myomu. Intramurálně a submukózně uložené myomy mají signifikantně horší pregnancy i implantation rate v porovnání se subserózními (Healy, 2000).

Většina autorů doporučuje provedení myomektomie, nicméně v současné době již víme, že velikost a uložení myomu v těsné blízkosti dutiny děložní negativně ovlivňuje reprodukci, tudíž je s otázkou, zda pouze nechirurgická redukce velikosti není dostatečná k ovlivnění výsledku koncepce (Taylor, 2018; Donnez a Dolmans, 2016; Donnez a Dolmans, 2020). Studie zabývající se vlivem

- robot and laparoscopy-assisted adenomyomectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May; 98(18): e15466.
22. Simón C, Gomez C, Ruiz M, Mol BW, Valbuena D. Response to: Comments on the methodology of an endometrial receptivity array trial. *Reprod Biomed Online*. 2021 Jan; 42(1): 284.
 23. Stovall DW, Parrish SB, Vann 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 Jan; 13(1): 192-197.
 24. 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 Feb; 75(2): 405-10.
 25. Taylor HS, Fibroids: when should they be removed to improve in vitro fertilization success? *Fertil Steril*. 2018 May; 109(5): 784-785.
 26. Tinelli A, Hurst BS, Hudelist G, Tsin DA, Stark M, Mettler L, Guido M, Malvasi A. Laparoscopic myomectomy focusing on the myoma pseudocapsule: technical and outcome reports. *Hum Reprod*. 2012 Feb; 27(2): 427-35.
 27. Wallach EE, Buttram Jr. VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. 1981; 36(4): 433-445.
 28. Wang CJ, Yuen LT, Chang SD, Lee CL, Soong YK. Use of laparoscopic cytoreductive surgery to treat infertile women with localized adenomyosis. *Fertil Steril*. 2006 Aug. 86(2): 462.e5-8.
 29. Wang, PH, Fuh JL, Chao HT, Liu WM, Cheng MH, Chao KC. Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? *J Obstet Gynaecol Res*. 2009 Jun; 35(3): 495-502.
 30. Xiao Y, Sun X, Yang X, Zhang J, Xue Q, Cai B, Zhou Y. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in the endometrium and uterine flushing fluid of patients with adenomyosis during implantation window. *Fertil Steril*. 2010 Jun; 94(1): 85-89.
 31. Yen CF, Liao SK, Huang SJ, Tabak S, Arcuri F, Lee CL, Arici A, Petraglia F, Wang HS, Kayisli UA. Decreased endometrial

11. Galliano D, Bellver J, Díaz-García C, Simón C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update*. 2015 Jan-Feb; 21(1): p. 13-38.
12. Guo S, Li Z, Yan L, Sun Y, Feng Y. GnRH agonist improves pregnancy outcome in mice with induced adenomyosis by restoring endometrial receptivity. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jun 7; 12: 1621-1631.
13. Healy DL. Impact of uterine fibroids on ART outcome. *Environ Health Perspect*. 2000 Oct; 108 Suppl 5: 845-7.
14. Huang X, Huang Q, Chen S, Zhang J, Lin K, Zhang X. Efficacy of laparoscopic adenomyomectomy using double-flap method for diffuse uterine adenomyosis. *BMC Womens Health*. 2015; 15: 24.
15. 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 Mar; 18(3): 139-43.
16. Kozachenko I.F., Fayzullina N.M., Shchegolev A.I., Adamyan L.V. Endometrial receptivity in patients with benign uterine diseases and infertility before and after surgery. *Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology*. 2020; 11: 147-158 (in Russian).
17. Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online*. 2011 Jan; 22(1): 94-9.
18. Ramzy AM, Sattar M, Amin Y, Mansour RT, Serour GI, Aboulgbar MA. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Human Reprod*. 1998 Jan; 13(1): 198-202.
19. Rokitansky CV. Ueber Uterusdrusen-neubildung in Uterus and Ovariul Sarcomen. *Z Gesellschaft Aerzte Wien*. 1860; 16: 577.
20. Ruiz-Alonso M, Valbuena D, Gomez C, Cuzzi J, Simon C. Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions. *Hum Reprod Open*. 2021 Apr 14; 2021(2): hoab011.
21. Shim JI, Jo EH, Kim M, Kim MK, Kim ML, Yun BS, Seong SJ, Jung YW. A comparison of surgical outcomes between

myomektomie na reprodukci jsou často inkoherentní. Různorodé skupiny žen, velikosti myomů, způsoby operačního řešení a další faktory ovlivňují jednotlivá data a jsou tak těžko srovnatelná. Ve své práci se zabývám vlivem adenomyomektomie na reprodukční výsledky žen.

2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY

2.1 Hypotéza

Postižení myometria benigní patologickou tkání ve smyslu myomatózy a adenomyózy ovlivňuje schopnost reprodukce ženy. Adenomyóza a její patogeneze není zcela objasněna, nicméně je znám její negativní vliv na plodnost ženy. Cytoredukční resekce adenomyózy se řadí k radikálním dělohu zachovávajícím operačním metodám. V současnosti chybí data, která by pomohla jasně definovat postup léčby a ozřejmit vliv adenomyózy na reprodukci žen. Odstraněním patologické adenomyotické tkáně jsme předpokládali dosažení obdobných výsledků jako u žen po jiné operaci na myometriu – myomektomii.

2.2 Cíle studie

Cílem studie bylo porovnat dvě různé, nicméně podobné dělohu zachovávající operace a vyhodnotit jejich bezpečnost a následný vliv na reprodukci.

3. METODIKA

3.1 Popis souboru a výběr pacientek

V letech 2004 až 2019 jsme operovali 110 žen (55 žen s adenomyózou a 55 žen s myomatózou). Všechny pacientky podstoupily laparoskopicky či laparotomicky provedenou dělohu zachovávající operaci. Tato studie byla schválena institutem etické komise pod evidenčním číslem 108/21 S-IV. Pacientky souhlasily s pooperačním sledováním, včetně vyplnění dotazníku v rámci studie.

Skupina A (pacientky po cytoredukční resekci adenomyózy) byla porovnána se skupinou B (pacientky po myomektomií). Ve skupině A jsme se následně zaměřili na ženy s peroperačně a histologicky potvrzenou difúzní formou adenomyózy (skupina AD).

Vstupní kritéria: věk 18–45 let, podepsaný informovaný souhlas, sonograficky, peroperačně a histologicky potvrzený nález difúzní nebo fokální adenomyózy, přítomnost intramurální myomatózy. Sonografický nález byl hodnocen dle FIGO klasifikace intramyometrálních lézí. Mezi další kritéria patřila snaha o graviditu a přání pacientky podstoupit dělohu zachovávající operaci. U dat zaměřených na fertilitu jsme vyřadili ženy starší než 42 let.

Vylučovací kritéria: jiný histologický či peroperační nález, děloha o velikosti > 20. týden gravidity dle sonografického hodnocení, endometriom > 2 cm, či jiné známky hluboké infiltrující endometriózy.

3.2 Operační postup

Pacientky ze skupiny A a AD byly referovány k laparoskopické či laparotomické cytoredukční operaci adenomyózy.

Laparoskopická resekce fokální formy adenomyózy probíhala formou radikální excize adenomyotické tkáně se snahou zamezit průniku do dutiny děložní. Následovala sutura myometria ve 2 či více vrstvách dle velikosti defektu a adekvátní rekonstrukce dělohy. Na suturu jsme použili absorbovatelný polyglaktinový steh (1-0 Vicryl; Ethicon Inc., Sommerville, NJ).

Při nálezu těžké, difúzní formy adenomyózy jsme přistoupili k laparotomii ze suprapubického kožního řezu dle Pfannenstiela. V tomto případě jsme provedli rekonstrukční operaci typu triple-flap. V místě nejvyššího vyklenutí jsme vedli sagitálně orientovaný řez s otevřením dutiny děložní. Dále byla provedena extenzivní excize ložisek adenomyózy se zachováním 1 cm tkáně subendometriálně a 1 cm tkáně na jednotlivých serózních lalocích. Rekonstrukce dělohy proběhla se snahou o minimální poškození vejcovodů a dutiny děložní (Osada et al., 2011; Zhu et al., 2019; Huang et al., 2015).

7. LITERATURA

1. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril.* 1981 Oct; 36(4): 433-445.
2. Byron SA, Van Keuren-Jensen KR, Engelthaler DM, Carpten JD, Craig DW. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: opportunities and challenges. *Nat Rev Genet.* 2016 May; 17(5): 257-271.
3. Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update.* 2003 Mar-Apr; 9(2): 139-47.
4. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility?: A need for a debate? *Hum. Reprod.* 2002 Jun; 17(6): 1424-1430.
5. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human reproduction update,* 2016; 22(6): 665-686.
6. Donnez J, Dolmans MM. Hormone therapy for intramural myoma-related infertility from ulipristal acetate to GnRH antagonist: A review. *Reprod Biomed Online.* 2020 Sep; 41(3): 431-442.
7. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, Maclachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril.* 1998 Oct; 70(4): 687-91.
8. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 1995 Oct; 10(10): 2576-8.
9. Fernandez AM, Drakopoulos P, Rosetti J, Uvin V, Mackens S, Bardhi E, De Vos M, Camus M, Tournaye H, De Brucker M. IVF in women aged 43 years and older: a 20-year experience. *Reprod Biomed Online.* 2021 Apr; 42(4): 768-773.
10. Fischer, CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1; 95(3): 1133-6.

odstranění patologické tkáně na receptivitu endometria. Operační odstranění by mohlo mít vliv na zvýšení pravděpodobnosti otěhotnění u žen léčených pro neplodnost.

Očekávané výsledky studie:

- definování nových markerů charakteristických pro receptivitu endometria důležitých pro fertilitu ženy
- prokázání nebo vyvrácení vlivu myomektomie či cytoredukční resekce adenomyózy na receptivitu endometria
- definování algoritmu léčby pacientek s myomatózou či adenomyózou, které plánují graviditu.

Adenomyomektomie je chirurgicky obtížný výkon, jelikož zde chybí jasné hranice mezi zdravou a patologickou tkání. Sutura takto postižené tkáně myometria je mnohdy složitá. (Shim et al., 2019)

Pacientky ze skupiny B byly referovány k standardní myomektomii. Standardní enukleace myomu proběhla se snahou o prezervaci pseudokapsuly myomu. Následovala sutura stěny dělohy pokračujícími vicrylovými stehy ve dvou vrstvách (1-0 Vicryl; Ethicon Inc., Sommerville, NJ) (Tinelli et al., 2012).

3.3 Statistické zpracování:

Test normality Shapiro-Wilk pro kvantitativní parametry, neparametrický test Mann-Whitney pro 2 nezávislé výběry a test závislosti χ^2 (chí-kvadrát) pro kvalitativní parametry a v případě malých četností test Fisherův.

Testem normality bylo zjištěno, že všechny kvantitativní parametry nemají normální rozdělení, k testování byl tedy použit neparametrický test Mann-Whitneyův. Za statisticky signifikantní jsme určili hodnotu $p < .01$.

4. VÝSLEDKY

4.1 Klinické výsledky

V letech 2004 až 2019 jsme laparoskopicky či otevřeně operovali 110 žen. 55 žen podstoupilo cytoredukční resekci adenomyózy (skupina A). Kontrolní skupinu tvořilo 55 pacientek indikovaných k laparoskopické či otevřené myomektomii pro intramurální myom (skupina B).

Průměrná doba sledování ve skupině A byla 76.81 měsíců, ve skupině B 72.5 měsíce. Ze skupiny A jsme na základě histologického a peroperačního nálezu vyčlenili pacientky s čistě difúzní formou adenomyózy, čímž jsme získali skupinu AD.

Otevřená operativa byla signifikantně častější ve skupině A (47.3 % vs. 16.4 % po myomektomii, $p < .01$) a podskupině AD (59.1 % vs. 16.4 %, $p < .01$). To je dáno technickou náročností adenomyomektomie a

odpovídá charakteru postižení tkáně. Laparotomie operatérovi poskytne lepší palpační kontrolu, což umožní optimální odstranění patologické tkáně s následnou adekvátní rekonstrukcí stěny dělohy. U žen po cytoredukční resekci difúzního typu adenomyózy může být zpětná rekonstrukce vzhledem k postižení děložních stěn obtížná.

V jednom případě bylo nutné přistoupit k hysterektomii právě kvůli rozsáhlé infiltraci stěn a nemožnosti adekvátní rekonstrukce.

Ve skupině B jsme zaznamenali jediný případ hysterektomie u 37leté nullipary. U pacientky byl pooperačně diagnostikován koncidenční karcinom endometria ve stadiu IA.

Vzhledem k technickému postupu operace jsme zaznamenali častější otevření dutiny děložní (37/55) ve skupině A. V současnosti se snažíme o tzv. „shaving“ povrchu dutiny bez jejího zjevného otevření. Následné sledování pacientek po otevření dutiny pomocí hysteroskopického vyšetření bylo provedeno u 37 pacientek ze skupiny A (67,3 %) a 13 pacientek ze skupiny B (23,6 %, $P < 0,01$). Hysteroskopická synechiolýza pro intrauterinní adheze byla nutná pouze u 13 pacientek po adenomyomektomii (35,1 %) a 3 žen po myomektomii (23,1 %).

4.2 Reprodukční výsledky, srovnání jednotlivých operačních metod

Pacientky ve věku nad 43 let včetně byly vyřazeny z dat zaměřených na reprodukci žen. Dle dostupných dat je uváděna právě tato věková hranice, kdy pravděpodobnost spontánní koncepce klesá až k 2 %. Ve 45 letech ženy je tato šance téměř nulová (Fernandez et al., 2021). Tímto jsme získali 3 skupiny žen, které se snažily otěhotnět – skupina A1 (pacientky po adenomyomektomii), AD1 (pacientky po resekci difúzní formy adenomyózy) a B1 (pacientky po myomektomii). Většina pacientek byla odeslána z centra asistované reprodukce pro opakovanou selhání IVF léčby. V našem souboru jsme nezaznamenali jediný případ umělého přerušování těhotenství na žádost pacientky. Všechny potraty se odehrály před 12. týdnem gravidity. Pooperační

porovnáním těchto dvou operačních metod jsme nezjistili žádné signifikantně důležité rozdíly v reprodukčních výsledcích. Po vyselektování žen s těžkou difúzní formou adenomyózy byla frekvence gravidit u žen po adenomyomektomii (v porovnání s ženami po myomektomii) významně nižší (12/23, 52% vs. 23/24, 96%, $p < .01$). Tomu také odpovídá charakter a rozsah infiltrace myometria patologickou tkání. Také proporce gravidit dosažená pomocí mimotělního oplodnění byla významně vyšší ve skupině s difúzní adenomyózou.

Naši práci považujeme pouze za preliminární. Získaná data položila základní otázku definování léčebného postupu u žen s AD, které plánují graviditu. Ale abychom byli schopni položenou otázku přesněji zodpovědět, stala se tato práce podkladem nově připravované prospektivní studie REAdMe – Fertility limiting diseases of pelvic organs and their influence on receptivity of endometrial cavity: prospective clinical trial. Hlavním cílem tohoto projektu je prozkoumání vlivu benigních děložních patologií (adenomyózy a myomatózy) postihující myometrium a hluboké infiltrující endometriózy na receptivitu endometria. Analýza receptivity endometria na základě technologie založené na microarray je studována již po desetiletí (Byron et al., 2016). Tato precizní diagnostika pomocí sekvenování RNA umožňuje objektivní určení časově omezeného období, kdy je endometrium ženy vnímavé k embryu, tzv. implantační okno (WOI – window of implantation) (Ruiz-Alonso et al., 2021). Je prokázáno, že embryotransfer prováděný u žen s předchozí analýzou receptivity endometria, vede k signifikantně vyšší úspěšnosti dosažení gravidity (pregnancy rate) a počtu živě narozených dětí (birth rate) (Simón et al., 2021). Adenomyóza i děložní myomatóza nejspíše zásadně ovlivňují receptivitu endometria. Existuje omezené množství studií analyzující vliv myomů či adenomyózy na receptivitu endometria. Většina z nich se zabývá podskupinou genů jako HOXA 10, 11 nebo LIF (Fischer et al., 2011; Guo et al., 2018; Xiao et al., 2010; Yen et al., 2017). Nicméně je zde nedostatek studií týkajících se přímého vlivu chirurgického

dostává do popředí a více autorů se snaží objasnit její vliv na fertilitu. Vzhledem k podobnosti těchto chirurgických výkonů jsme se rozhodli porovnat tyto dvě operace na myometriu a vyhodnotit jejich vliv na reprodukci.

5.2. Přínosy a limity studie

Technicky náročné výkony na děloze patří bezesporu k hlavním tématům v oblasti reprodukční chirurgie.

Dle dostupných zdrojů se jedná o první studii porovnávající chirurgickou terapii adenomyózy a děložních myomů s primárním zaměřením na následnou fertilitu. Přestože by výsledky naší studie mohly být považovány kvůli odlišným charakteristikám onemocnění za kontroverzní, zjištění jsou zajímavá a mohla by přispět k navržení algoritmu léčby žen s těžkou formou adenomyózy a neúspěšně léčenou sterilitou.

Tato studie má několik limitací. Počet pacientek v obou skupinách je nízký, což plyne z mimořádně ojedinělého operačního výkonu. Další slabou stránkou je retrospektivita studie. Zvláště v oblasti reprodukčních dat zde nejsou zohledněny všechny faktory, které mohou ovlivnit neplodnost ženy: mužské faktory, přítomnost ETRS, rozsah onemocnění či různý způsob IVF léčby.

6. ZÁVĚR

Cílem této práce bylo podpoření dat zaměřených na bezpečnost a proveditelnost fertilitu šetrných operačních výkonů na myometriu. Dle dostupných dat je toto první studie zaměřená na porovnání reprodukčních a klinických výsledků žen po adenomyomektomii a myomektomii. Cytoredukční resekce adenomyózy se zdá být vhodnou metodou především u pacientek s neúspěšně léčenou sterilitou, těžkou formou adenomyózy, a především plány na těhotenství. V porovnání s myomektomií, je u adenomyomektomie vyšší riziko konverze laparoskopicky vedeného operačního zákroku na laparotomii, otevření dutiny děložní a delší operační doby. Nicméně

koncepce pacientek probíhala spontánně, i za pomoci asistované reprodukce. Ve skupině AD 1 byl podíl spontánně dosažené gravidity velmi nízký. Pouze 3 ženy z 23 otěhotněly přirozeně, ostatní pacientky za pomoci asistované reprodukce. Zdá se tedy, že pravděpodobnost spontánní koncepce souvisí nejen s rozsahem postižení dělohy patologickou tkání, ale také s radikalitou výkonu na děloze.

Nicméně vliv na fertilitu mají i další faktory, jako je věk (nad 35 let v průměru), koexistence endometriózy (39%, tj. vyšší než v ostatních podskupinách), ale také větší pravděpodobnost poranění vejcovodů při resekci adenomyózy. Vzhledem k nízké pravděpodobnosti spontánně dosažené gravidity po operaci by měly být pacientky nad 35 let primárně referovány do center asistované reprodukce k IVF terapii. Nicméně vycházíme z dat získaných na malém souboru pacientek a jistě by bylo vhodné toto tvrzení podpořit v rámci prospektivní studie.

Reprodukční data pacientek ukázala signifikantní rozdíl pouze v jednom parametru, a to mezi skupinou AD 1 a B1. U pacientek s difúzní adenomyózou byla frekvence dosažených gravidit významně nižší (12/23, 52% vs. 23/24, 96%, $p < .01$), což odpovídá charakteru a rozsahu postižení myometria.

Také proporce gravidit po mimotělním oplodnění (IVF) byla signifikantně vyšší ve skupině AD 1. V obou skupinách jsme zaznamenali nízkou frekvenci peripartálních komplikací. Ve skupině A1 i B1 byl pouze jeden případ krvácení při placenta praevia. Nezaznamenali jsme žádný výskyt jakéhokoliv typu abnormálně adheující placenty (PAS - placenta accreta spectrum), ruptury dělohy či peripartální hysterektomie. Reprodukční výsledky žen jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1: Reprodukční výsledky pacientek po cytoredukční resekci adenomyózy (skupina A1), difúzní formy adenomyózy (skupina AD1) a myomektomii (skupina B1)

| VÝSLEDKY | Skupina A1 | Skupina AD 1 | Skupina B1 | p ¹ | p ² |
|---|---------------|--------------|---------------|----------------|------------------|
| Pacienti celkem, n | 28 | 23 | 24 | | |
| Nulipary, n/n (%) | 23 | 19 | 23 | 0.123 | 0.142 |
| Předchozí potraty, n | 10 | 14 | 7 | 0.616 | 0.029 |
| Předchozí selhání IVF léčby^a, n | 16 | 13 | 11 | 0.416 | 0.463 |
| Věk v době operace (roky) | | | | | |
| Průměr ± SD | 35.0±5.3 | 35.0±3.8 | 32.5±5.1 | 0.055 | 0.101 |
| Rozmezí | 22-42 | 28-40 | 21-40 | | |
| Pregnancy rate, n/n (%) | 21/28 (75 %) | 12/23 (52 %) | 23/24 (96 %) | 0.038 | <0.001 |
| Všechna těhotenství, n | 21 | 12 | 23 | | |
| Spontánní těhotenství, n | 6 | 3 | 15 | 0.015 | 0.024 |
| ART těhotenství ^b , n | 15 | 9 | 8 | 0.015 | 0.024 |
| Abortion rate, n/n (%) | 6/21 (28.6 %) | 2/12 (17 %) | 6/23 (26.1 %) | 0.853 | 0.528 |
| Spontánní potraty | 6 | 2 | 6 | | |
| Delivery rate, n/n (%) | 13/28 (47%) | 10/23 (44 %) | 17/24 (71 %) | 0.076 | 0.058 |
| Spontánní porod, n/n (%) | 1/13 (7.7 %) | 0/10 (0 %) | 4/17 (23.5 %) | 0.249 | 0.264 |
| Císařský řez, n/n (%) | 12/13 (92 %) | 10/10 (100%) | 13/17 (77 %) | 0.249 | 0.264 |

Poznámky:

^a Ženy po předchozím selhání léčby pomocí IVF

^b ART - assisted reproductive technology

p¹ Rozdíl mezi skupinou A1 a B1

p² Rozdíl mezi skupinou AD1 a B1

5. DISKUZE

5.1 Adenomyóza a radikalita cytoredukční resekce adenomyózy

Adenomyóza ovlivňuje nejen receptivitu endometria, ale také objem a tvar dutiny děložní.

Existuje více názvů pro tento radikální, fertilitu zachovávající výkon. Vzhledem k téměř nemožnému kompletnímu odstranění patologické tkáně, je výstižnějším názvem pro adenomyomektomii cytoredukční resekce adenomyózy. Tento chirurgický výkon navozuje zánětlivou reakci, která nejspíše vede k obnovení normální imunity v postiženém myometriu (Kozachenko, 2020; Wang et al., 2006). Taktéž myomy ovlivňují tvar dělohy a objem dutiny děložní, což vede k zhoršení receptivity endometria (Galliano et al., 2015). Adenomyomektomie je stále považována za kontroverzní, nejen pro její technickou obtížnost, ale i nejasnému vlivu na fertilitu. Zdá se, že kombinace GnRHa a adenomyomektomie by měla zvýšit pravděpodobnost spontánní koncepce. V této oblasti je nicméně velký nedostatek klinických, správně nadefinovaných prospektivních studií (Galliano et al., 2015; Younes a Tulandi, 2017).

V případě difúzní adenomyózy je preferován spíše otevřený způsob operativy, jelikož adekvátní laparoskopické odstranění není u takto rozsáhlé infiltrace technicky možné. Taktéž následná metroplastika dělohy je náročná a lépe proveditelná při palpační kontrole operačního pole operátorem. Při provádění rekonstrukce je důležité minimální užití elektrokoagulace. Termické poškození tkání negativně ovlivňuje receptivitu endometria, pravděpodobnost úspěšné implantace embrya je tedy nižší (Osada et al., 2011). V této studii jsme se pokusili porovnat dva různé dělohu zachovávající výkony na myometriu a zároveň vyhodnotit jejich vliv na reprodukci žen. Myomektomie je v porovnání s cytoredukční resekci adenomyózy považována za technicky snadnější. Také její vliv na reprodukci je více v literatuře popsán. Adenomyomektomie se v posledních letech