

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE**

**TERAPIA MINIM INVAZIVĂ ȘI MEDICAMENTOASĂ
ÎN FIBROMUL UTERIN
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. HORHOIANU VASILE VALERICĂ**

**Student-doctorand:
NENCIU CĂTĂLIN-GEORGE**

**ANUL
2018**

CUPRINS

Introducere	1
PARTEA GENERALĂ	5
1. Uterul fibromatos	6
1.1. Elemente de anatomie.....	6
1.2. Leiomiomul uterin	10
1.2.1. Factori de risc	10
1.2.2. Aspecte genetice și moleculare	12
1.2.3. Evoluția fibroamelor	14
1.2.4. Clasificare	14
1.2.5. Simptomatologie	15
1.2.6. Diagnostic	16
1.2.7. Histopatologie	17
1.2.8. Tratamentul în fibromul uterin	18
2. Tratamentul medicamentos în fibromul uterin	21
2.1. Tratament non-hormonal	21
2.2. Contraceptive orale combinate și dispozitivele intrauterine	21
2.3. Progesteronul oral sau injectabil	22
2.4. Terapia antiprogesteronică	23
2.5. Agoniști de GnRH	23
2.6. Antagoniștii de GnRH	25
2.7. Modulatorii selectivi de receptori de estrogen	27
2.8. Inhibitorii de aromatază	27
2.9. Danazol	28
2.10. Ulipristal Acetat	28
2.10.1. Progesteronul și receptori de progesteron	28
2.10.2. Modulatorii selectivi de receptori de progesteron – mecanisme moleculare	31

2.10.3. Mecanismul de acțiune al ulipristal acetatului	33
2.10.4. Evaluarea eficacității medicamentului	35
2.10.5. Efecte secundare	38
3. Embolizarea arterelor uterine	39
3.1. Tehnică	39
3.1.1. Evaluarea preoperatorie	40
3.1.2. Etape	40
3.1.3. Particule utilizate în embolizare	43
3.1.4. Eșecul procedurii	49
3.2. Utilizarea procedurii	50
3.3. Utilizarea procedurii pentru leiomiomul uterin	58
3.3.1. Criterii de selectare a pacientelor pentru procedură	59
3.3.2. Evaluarea pre-intervențională a pacientei cu uter fibromatos	59
3.3.3. Evoluția post-embolizare în cazul uterului fibromatos- Clinic	62
3.3.4. Evoluția post-embolizare în cazul uterului fibromatos- Paraclinic	63
3.3.5. Fertilitatea	64
3.4. Simptomatologia post-embolizare	67
3.5. Contraindicații	68
3.6. Complicații	69
 PARTEA SPECIALĂ.....	 72
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	73
5. Metodologia generală a cercetării	75
6. Embolizarea arterelor uterine și leiomiomul uterin	77
6.1. Introducere	77
6.2. Materiale și metodă	78
6.3. Rezultate	82
6.3.1. Date demografice	82
6.3.2. Date clinice și paraclinice inițiale	84
6.3.3. Elemente determinate de procedură	93

6.3.4. Impactul embolizării asupra simptomatologiei	96
6.3.5. Modificări ecografice post-embolizare	105
6.3.6. Impactul embolizării asupra calității vieții	111
6.4. Prezentări de caz	127
6.5. Discuții	133
6.5.1. Simptomatologia în leiomiomul uterin și embolizarea arterelor uterine	133
6.5.2. Embolizarea arterelor uterine și modificările evaluate ecografic	140
6.5.3. Calitatea vieții în raport cu embolizarea arterelor uterine	142
6.6. Concluzii	145
7. Tratamentul cu ulipristal acetat în leiomiomul uterin	149
7.1. Introducere	149
7.2. Materiale și metodă	150
7.3. Rezultate	154
7.3.1. Date demografice	154
7.3.2. Date clinice și paraclinice inițiale	156
7.3.3 Impactul tratamentului asupra simptomatologiei	164
7.3.4. Modificări ecografice după tratamentul cu ulipristal acetat	172
7.3.5 Impactul tratamentului cu ulipristal acetat asupra calității vieții	180
7.3.6. Reacții adverse	193
7.4. Prezentare de caz	194
7.5. Discuții	196
7.5.1. Simptomatologia în leiomiomul uterin și tratamentul cu ulipristal acetat	196
7.5.2. Tratamentul cu ulipristal acetat și modificările evaluate ecografic ...	200
7.5.3. Calitatea vieții în raport cu tratamentul cu ulipristal acetat	202
7.6. Concluzii	205
Bibliografie	208
Anexe	246
Lucrări științifice și Publicații in extenso	265

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AFC	numaratoarea foliculilor antrali (Antral follicle count)
AINS	Antiinflamatoare nesteroidiene
AMH	Hormonul anti-Mullerian
ASMR	American Society for Reproductive Medicine
BUS B	upstream segment
Cmx	capacitate calorică
CYP3A4	citocromul P450 3A4
COX2	ciclo-oxigenaza 2
E2	estradiol
EAU	embolziarea arterelor uterine
GnRH	hormonul eliberator al gonadotropinelor
HRQL	health related quality of life
HPF	high power fields
INHB	inhibina B
LBD	ligand binding domain
LH	hormone luterinizant
MHRA	Medicine & Healthcare products Regulatory Agency
MMPs	matricii de metaloproteinaze
MPA	medroxiprogesteron acetat depot
MSRP	Modulatorii selectivi de receptori de progesteron
nPVA	particule sferice de polyvinil-alcool
sPVA	particule sferice de polyvinil-alcool
NBCA	N-butyl cyanoacrylate
NFAT5	factorul 5 nuclear de activare a celulelor T
PABC	Pictorial Blood Assessment Chart
PAEC	progesterone receptor modulator- associated endometrial changes
PCEA	Analgezie Epidurală Controlată de Pacient
PVA	particule de polyvinil-alcool
QCA	Angiografia coronariană cantitativă
RMN	rezonanță magnetică nucleară
RP	receptor de progesteron
RP-A	receptor de progesteron tip A
RP-B	receptor de progesteron tip B
SMCDs	suture- mediated closure devices
TAGMs	tris-acryl gelatin microspheres
Ufs-QoL	Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life
VAS	Visual analog Scale

INTRODUCERE

În patologia ginecologică benignă un loc aparte îl ocupă uterul fibromatos, fiind o afecțiune frecvent întâlnită, la diferite vârste, cu impact diferit asupra pacientelor în funcție de constelația de simptome prezente, cu răsunet important privind calitatea vieții, însă și cu multiple metode de tratament. Se estimează că peste 24 de milioane de femei din Europa sunt în prezent diagnosticate cu noduli fibromatoși, însumând astfel 40% din populația de sex feminin [1]. Datorită acestei incidențe crescute, a cercetărilor continue asupra acestei patologii vechi și a diverselor tratamente existente în prezent am optat pentru această temă de doctorat. Realizarea ei în cadrul Spitalului Universitar de Urgență București a permis culegerea datelor la răscruce de specialități – obstetrică-ginecologie, radiologie intervențională, endocrinologie, anatomie patologică, laborator clinic, chirurgie generală sau chiar chirurgie plastică.

Ca tratamente relativ recente a apărut ca o ramură a radiologiei, tehnica minim invazivă a radiologiei intervenționale privind embolizarea arterelor uterine, având ca scop principal sistarea vascularizației fibroamelor. Astfel procedura are în vedere reducerea sângerării și eventual reducerea în dimensiuni a nodulilor prin întreruperea directă a sursei vasculare. Embolizarea a oferit astfel posibilitatea de conservare a uterului și a fertilității sau a ajutat la temporizarea intervenției chirurgicale.

Dezvoltarea de amploare a chimiei și a produșilor de sinteză a dus la obținerea de tratamente medicamentoase ce au ca scop reducerea simptomatologiei pacientelor și consecutiv acesteia și îmbunătățirea calității vieții în rândul persoanelor cu această patologie. Deși de regulă efectul acestor tratamente nu se păstrează mult timp după încetarea curelor, putem spune că acestea oferă timp, fie că este vorba de perioada scursă până la intervenția chirurgicală, fie de apropierea de menopauză sau chiar premergător obținerii unei sarcini. Utilizarea diverselor medicamente este de folos atât clinicienilor cu paciente pentru care alte metode de tratament nu reprezintă o opțiune, cât și în folosul chirurgilor care prin administrarea acestora țintesc spre o intervenție curată, fără pierderi de sânge semnificative, cu o pacientă echilibrată hemodinamic, cu resurse favorabile.

PARTEA GENERALĂ

1. UTERUL FIBROMATOS

Fibromul uterin este o tumoră benignă a musculaturii netede miometriale [2], având un conținut crescut de collagen și astfel o consistență fibroasă. Conform literaturii de specialitate, incidența ajunge la 70-80% în rândul populației feminine, variind în funcție de vârstă [3]. Conform studiului realizat de Baird et al [3] s-a constatat o incidență a fibromului uterin de 60% în rândul femeilor Afro-Americane sub 30 de ani, aceasta depășind 80% până la vârsta de 50 de ani, iar în cazul femeilor de origine Caucaziană incidența a fost de 40% pentru grupa de vârstă sub 35 de ani, respectiv 70% pentru grupa de vârstă sub 50 de ani. Astfel apartenența la rasa afro-americană predispune la apariția leiomiomelor la o vârstă mai tânără cu o incidență mai mare [4], acest lucru fiind observat și în cazul femeilor de origine africană ce trăiesc în Europa, patologia debutând mai precoce, cu o simptomatologie mai accentuată și cu grad crescut de recurență după miomectomie [5-7].

Din punct de vedere al simptomatologiei, nodulii fibromatoși pot fi asimptomatici, fiind descoperiți întâmplător la examenele de rutină, sau depistați datorită sângerărilor, senzației de imperiozitate micțională, discomfortului abdomino-pelvin sau infertilității [2].

Sângerarea este cel mai comun simptom ce apare în această patologie [8], datorându-se dilatației venulelor în miometru și endometru, aceasta neputând fi controlată de mecanismele hemostatice specifice menstrei [9]. Metroragiile severe pot duce la anemie cu potențial amenințator de viață [10,11]. Comparativ cu femeile albe, cele de origine afro-americană prezintă o simptomatologie mult mai severă [12]. Discomfortul pelvin și sindromul algic se datorează creșterii volumului total al uterului și/sau a compresiei nodulilor fibromatoși, cauzând astfel senzație de presiune, poliurie, incontinență urinară, constipație [13]. Distensia abdominală și presiunea pelvină (cu acțiune pe uretere determinând hidronefroză sau la nivelul vaselor determinând stază venoasă) interferează de asemenea cu calitatea vieții pacientelor [6, 14]. Unele paciente asociază acestor simptome dispareunie și dismenoree. Durerea acută poate apărea în cazul degenerării sau a prolabării, manifestându-se prin crampe, secreții atipice, sângerare, uneori sindrom febril și leucocitoză.

Un aspect semnificativ este reprezentat de impactul acestei patologii asupra fertilității. Se estimează că 2-3% dintre cazurile de infertilitate se datorează prezenței leimioamelor [15], aceasta realizându-se prin deformarea cavității endometriale cu împiedicarea implantării, obstruarea ostiumurilor tubare cu împiedicarea concepției sau a migrării ovulului fecundat, existența inflamației endometriale și modificarea vascularizației [16]. În cazul în care se obține totuși o sarcină, se asociază un risc crescut de avort spontan [17], naștere prematură, distociei de poziție și creșterea incidenței nașterilor prin operație cezariană. [18-20].

În prezent există multiple opțiuni de tratament al fibromului uterin, însă eficiența diferă de la terapie la terapie și de la pacientă la pacientă. În 2015 Stewart et al afirmau că încă există incertitudini privind managementul mioamelor, existând un număr redus de trialuri randomizate ce au evaluat comparativ eficiența diferitelor tratamente [21].

În literatură există ghiduri americane precum ACOG 2008 [22] sau ASMR 2008 [23] și europene care evaluează avantajele și dezavantajele fiecărui tratament [24]. Indiferent de ghiduri, orice opțiune trebuie discutată cu pacienta.

În prezent managementul uterului fibromatos presupune metode chirurgicale și minim invazive, pacienta putând opta pentru histerectomie clasică sau laparoscopică, miomectomie clasică, laparoscopică sau histeroscopică, embolizarea arterelor uterine și alte metode intervenționale realizate sub ghidaj radiologic sau ecografic, precum și metode de tratament medicamentos.

Deși în unele cazuri intervenția chirurgicală este indicată, totuși sunt necesare alternative la metodele chirurgicale sau axarea pe metode endoscopice sau minim invazive mai ales atunci când scopul principal este păstrarea fertilității. În alegerea variantei optime trebuie luați în considerare factori precum vârsta pacientei și dorința de a prezerva uterul sau dorința de a prezerva fertilitatea, simptomele și severitatea lor, localizarea nodulilor fibromatoși și dimensiunile lor.

2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN FIBROMUL UTERIN

Tratamentul medicamentos al leiomioamelor uterine are ca scop principal diminuarea simptomatologiei cauzate de această patologie, deși majoritatea medicamentelor nu oferă tratarea propriu-zisă a fibroamelor, pot oferi o scădere a volumului fibroamelor, a simptomatologiei, ducând la amânarea sau evitarea tratamentului invaziv [25].

Acesta include tratamentul non-hormonal, contraceptivele orale combinate și dispozitivele intrauterine, progesteronul oral sau injectabil, terapia antiprogesterică, agoniști și antagoniști de GnRH, modulatori selectivi de receptori de estrogen, danazol, modulatori selectivi de receptori de progesteron (ulipristal acetat).

Ulipristal acetat este un modulator al receptorilor de progesteron ce inhibă proliferarea și induce apoptoza celulelor mioamelor in vitro [26]. De asemenea este un modulator al expresiei factorului de creștere vascular și al receptorilor hormonal, modulând matricea extracelulară [26]. Acest medicament a fost introdus inițial ca și contracepție de urgență urmând ulterior în urma trialurilor dovedirea eficacității asupra nodulilor fibromatoși în utilizarea pe termen lung.

Pe lângă influența asupra diverselor organe și sisteme precum cel cardiovascular sau sistemul nervos central, progesteronul joacă un rol important în modularea sistemului reproducător feminin [27]. Ulipristal acetat (CDB-2914, VA 2914) are o acțiune preponderent anti-progesterică, inhibând expresia genelor mediate de receptori de progesteron. Atât ulipristalul cât și metaboliții săi formează legături cu proteinele plasmatice precum albumina, glicoproteine și lipoproteine cu densitate scăzută și crescută [28]. Ulipristal acetatul acționează la nivelul uterului, ovarelor, colului și hipotalamusului, acțiunea fiind influențată de nivelul de progesteron, distribuția receptorilor și raportul dintre aceștia, depinzând totodată de fazele ciclului menstrual [29]. Principalul efect avut asupra ovarului este de a suprima sau întârzia ovulația, iar asupra endometriului de a scădea proliferarea acestuia [30].

Evaluarea acestei terapii medicamentoase a fost evaluată în studii prospective, randomizate, de fază III – Studiile Pearl, urmate după punerea pe piață a produsului de multiple studii de dimensiuni mai mici ce au avut ca scop evaluarea impactului ulipristalului acetat. Studiile Pearl au inclus preponderent populație albă (85-94.2%), cu vârsta medie de 40.1-42.0 ani (vârsta variind între 19 și 50 de ani), cu potențial fertil (91.6-97.7%). Studiile Pearl I și II au evaluat pe

perioade scurte de 3 luni eficacitatea ulipristal acetat – 5 mg și 10 mg, comparativ cu placebo, respectiv cu leuprolide acetat 3.75 mg. Studiile Pearl III și IV au avut în vedere eficacitatea pe termen lung, cuprinzând 4 cure de către 3 luni de tratament pentru ulipristal acetat 5 mg și 10 mg [28].

Ulipristalul acetat a fost bine tolerat, fiind comparabil în cele două grupuri de 5 și 10 mg/zi, fără a exista depistarea unor riscuri pentru siguranța pacientelor. Se recomandă administrarea a 5 mg pe zi, oral, perioada de administrare fiind de 3 luni fără întrerupere, următorul ciclu de tratament putând fi reluat după intervalul dintre două menstrue fără tratament. Administrarea trebuie începută în primele 7 zile ale ciclului menstrual, iar în cazul următorului ciclu de tratament administrarea trebuie începută cel mai devreme în timpul celei de a doua săptămâni consecutive menstruației de după perioada de pauză [28].

3. EMBOLIZAREA ARTERELOR UTERINE

Embolizarea reprezintă apanajul radiologiei intervenționale, fiind o ramură relativ nouă ce a luat amploare din ce în ce mai mult dovedindu-și utilitatea în multiple domenii.

Uterul fibromatos este principala indicație a embolizării arterelor uterine cu rezultate semnificative, în privința cărora s-au realizat multiple studii. Scopul procedurii este reducerea simptomatologiei manifestată specific prin sângerare abundentă anemiantă, compresie de vecinătate, disconfort abdominal sau durere abdominală [31]. Astfel, mai ales în acest punct, un rol important este reprezentat de abordarea terapeutică a acestei patologii datorită implicațiilor psiho-sociale pe care tratamentul îl poate avea asupra pacientei. Scopul principal al EAU este reprezentat de sistarea sângerărilor atipice urmat de scăderea în dimensiuni a mioamelor. Literatura de specialitate confirmă eficacitatea acestui tratament însoțit de morbiditate și mortalitate mult reduse. În privința fertilității, deși inițial s-a considerat că EAU nu ar fi un tratament eligibil în preservarea fertilității, studiile realizate ce au urmărit sarcinile obținute după embolizare au demonstrat posibilitatea obținerii acestora, însă cu riscurile corespunzătoare unei sarcini ce asociază fibrom uterin și cu incidența mai crescută a complicațiilor în sarcină [32]. În literatura de specialitate procentajul de remisiune a simptomatologiei a fost de 80,9 – 90,8%, cu

următoarea rată cumulativă de control a simptomatologiei 96,9% - 1 an, 94,5% - 2 ani, 89,5% - 3 ani, 89,5% - 4 ani, 89,5% - 5 ani [33-36].

Criterii de selectare a pacientelor pentru procedură includ paciente de vârstă fertilă care doresc preservarea fertilității; paciente cu fibroame simptomatice ce doresc păstrarea uterului, nu doresc histerectomie; paciente cu contraindicații anestezice sau cu risc operator crescut; paciente în perimenopauză pentru temporizarea intervenției.

Fiind o intervenție minim invazivă, embolizarea arterelor uterine presupune o perioadă redusă de spitalizare cu reinsertie socială rapidă, deci perioadă de recuperare scurtă. Numărul de zile de internare a fost în medie de o zi, cu perioada cea mai lungă de aproximativ 108 ore [300, 320], intervenția putându-se realiza în anumite situații și în sistem ambulator. Revenirea la funcțiile normale a fost estimată la aproximativ 8 zile [35, 37].

Diminuarea simptomatologiei la diferite intervale de timp a fost de 88.5% la 3-6 luni [38] și 82% la 2 ani [39]. Studiul realizat de Katsumor et all.[40] arată că reducerea simptomatologiei s-a menținut pe parcursul a 1-5 ani (96.9%, 94.5%, 89.5%, 89.5% respectiv 89.5%) cu beneficiul major desprins din lipsa necesității altor intervenții chirurgicale. Timpul mediu între procedură și intervenție în cazurile ce au necesitat totuși abord chirurgical a fost de aproximativ 20 de luni [41]. Calitatea vieții pacientelor este îmbunătățită semnificativ după embolizare [41].

Reevaluarea pacientelor se realizează prin control imagistic (ecografic sau rezonanță magnetică) [42]. Majoritatea studiilor realizate demonstrează prin evaluarea ecografică de regulă la 3-6 luni o scădere a volumului uterin cât și a nodulilor individuali, cu modificări la nivel vascular cu scăderea aportului sangvin [37]. S-a remarcat o scădere a dimensiunilor la 3 luni de până la 37-40% și la 6 luni de 54-60% [34,43].

În privința fertilității după embolizare există în prezent numeroase controverse, trendul actual fiind spre susținerea procedurii ca terapie ce prezervă fertilitatea, deși în trecut embolizarea era considerată o terapie inadecvată pentru o pacientă ce dorește o sarcină.

În perioada post-intervențională au fost raportate complicații imediate ce se datorează căii de acces, evenimente tromboembolice sau infecții, complicațiile majore includ embolie pulmonară, ischemie uterină, necroză, sepsis sau chiar deces [44]. Alte complicații pot include alterarea funcției ovariene, alterarea funcției sexuale, necroza țesutului subcutanat, expulzia fibromului [44].

PARTEA SPECIALĂ

4. IPOTEZE DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE

Lucrarea de față analizează două dintre opțiunile terapeutice non-chirurgicale pentru fibromul uterin, anume embolizarea arterelor uterine și tratamentul medicamentos cu ulipristal acetat. Alegerea acestor două terapii s-a datorat rezultatelor pozitive regăsite în literatura de specialitate, evidențiindu-se față de celelalte metode de tratament. Astfel, plecând de la motivele prezentării pacientelor cu uter fibromatos în Spitalul Universitar de Urgență București, și de particularitățile acestora, a avut loc alegerea opțiunii terapeutice. Astfel pacientele au optat pentru histerectomie totală, cu sau fără conservarea anexelor, efectuată clasic sau laparoscopic, miomectomie, abord deschis sau laparoscopic, embolizarea arterelor uterine sau tratament medicamentos cu ulipristal acetat. Optarea pentru acestea din urmă a dus la includerea pacientei în unul din cele două studii- studiul privind embolizarea arterelor uterine, respectiv tratamentul medicamentos cu ulipristal acetat.

Ipoteza de lucru atât în embolizarea arterelor uterine cât și în tratamentul cu ulipristal acetat constă în faptul că acestea determină modificări la nivelul nodulilor fibromatoși precum reducerea dimensiunilor, determină ameliorarea simptomatologiei caracteristice patologiei și duc astfel la îmbunătățirea semnificativă a calității vieții pacientelor.

În cadrul studiului ce a inclus pacientele cu embolizare, ipoteza principală a constatat în ameliorarea simptomatologiei datorate uterului fibromatos, mai ales a sângerării. Astfel am stabilit ca obiective evidențierea simptomatologiei cauzate de leiomioame și observarea ameliorării acestora post-procedural. De asemenea, plecând de la modificările produse de embolizare asupra uterului fibromatos și asupra leiomioamelor, am stabilit ca obiectiv stabilirea și cuantificarea scăderii volumetrice a acestora. Plecând de la ipoteza că embolizarea arterelor uterine duce prin ameliorarea simptomatologiei la îmbunătățirea calității vieții am stabilit ca obiectiv cuantificarea acestora prin utilizarea chestionarelor specifice de evaluare a calității vieții pacientelor.

În cadrul studiului ce a inclus pacientele cu tratament medicamentos (ulipristal acetat), ipoteza principală a constatat în evaluarea ameliorării simptomatologiei datorate uterului fibromatos, mai ales a sângerării. Astfel am stabilit ca obiective evidențierea simptomatologiei

cauzate de leiomioame și observarea ameliorării acestora la 3 luni, respectiv 6 luni de tratament. De asemenea, plecând de la modificările produse de modulatorul selectiv al receptorilor de progesteron asupra uterului fibromatos și asupra leiomioamelor, am stabilit ca obiectiv principal stabilirea și cuantificarea scăderii volumetrice a acestora. Plecând de la ipoteza că ameliorarea simptomatologiei după inițierea tratamentului duce la îmbunătățirea calității vieții am stabilit ca obiectiv cuantificarea acestora prin utilizarea chestionarelor specifice de evaluare a calității vieții pacientelor.

5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

În vederea obținerii datelor necesare am realizat două studii prospective observaționale ce au inclus paciente ce s-au adresat serviciului de Obstetrică- Ginecologie în perioada ianuarie 2015- martie 2018.

În cadrul celor două studii efectuate, analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences), pe care l-am utilizat pentru planificarea și colectarea datelor, precum și pentru managementul acestora, întocmirea de rapoarte și prezentarea rezultatelor.

Analiza datelor statistice s-a făcut pe un eșantion format din 36 de paciente pentru studiul privind embolizarea arterelor uterine, respective din 15 paciente pentru studiul privind tratamentul cu ulipristal acetat.

6. EMBOLIZAREA ARTERELOR UTERINE ȘI LEIOMIOMUL UTERIN

Introducere

Ipoteza de lucru principală are la bază simptomatologia datorată fibroamelor uterine. Embolizarea arterelor uterine duce la sistarea vascularizației și reducerea dimensiunilor uterului fibromatos. Astfel, odată cu acestea, simptomatologia specifică patologiei se va ameliora. În acest sens, obiectivele au constat în evidențierea simptomatologiei determinate de leiomioame și caracterizarea acesteia, precum și evidențierea impactului procedurii asupra acestora.

Având în vedere faptul că embolizarea arterelor uterine poate determina modificări evidențiable ecografic am urmărit determinarea acestor modificări și evaluarea efectului produs (scăderea în dimensiune a uterului, respectiv a nodulului dominant). De asemenea, am stabilit ca obiectiv urmărirea beneficiilor datorate reducerii dimensiunilor.

Ipoteze

- Embolizarea arterelor uterine determină sistarea vascularizației;
- Embolizarea determină simptome acute, mai ales durere, cauzate de obstrucția vasculară și ischemie;
- Embolizarea determină reducerea simptomatologiei;
- Embolizarea determină reducerea dimensiunilor uterului și a nodulilor fibromatoși.

Scop

- Evidențierea și caracterizarea simptomelor determinate de uterul fibromatos;
- Evidențierea și caracterizarea simptomelor determinate de procedură;
- Evidențierea îmbunătățirii simptomatologiei și cuantificarea îmbunătățirii calității vieții;
- Determinarea efectului de reducere volumetrică a nodulilor și a uterului;
- Cuantificarea efectului favorabil și evidențierea avantajului reducerii nodulilor fibromatoși.

Materiale și metodă

Studiul a inclus un număr de 71 de paciente ce au fost internate în secția de Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență București pentru uter fibromatos în perioada ianuarie 2015 – martie 2018 și au urmat ca procedură terapeutică embolizarea arterelor uterine. În urma aplicării criteriului de excludere de evaluare la 1 lună post-embolizare, lotul de paciente s-a redus la 36. Includerea pacientelor în studiu s-a realizat cu acordul pacientei după ce în prealabil acestea au fost informate complet.

Rezultate

Majoritatea pacientelor (69,4% - 25 cazuri) au descris simptomatologia ca fiind severă în ceea ce privește sângerarea. 16,7% (6 paciente) au avut o simptomatologie moderată și doar 11,1% (4 paciente) au avut o simptomatologie ușoară. O singură persoană nu a prezentat simptomatologie precum sângerarea. Majoritatea pacientelor (44,4% - 16 paciente) au prezentat

menometroragie, 38,9% (14 paciente) au prezentat metroragie, iar 13,9% au prezentat menoragie (5 paciente). A existat și o pacientă în eșantion care a nu a prezentat sângerare modificată în timpul menstrelor sau între menstrre. În cazul acesteia s-a realizat embolizarea arterelor uterine cu scopul de a împiedica dezvoltarea nodulului fibromatos. Sângerarea a fost cuantificată prin utilizarea PBAC (Pictorial Blood Loss Assessment Chart). O valoare mai mare de 150 se corelează cu o sângerare severă, considerându-se a fi echivalentul a 80 ml de sânge pierdut. Valoarea PBAC inițială medie a fost de 279,92, cu valoarea minimă de 34 (în cazul pacientei asimptomatice) și valoarea maximă de 1008. Mediana a fost de 203, iar abaterea standard de 203.

Pacientele care au prezentat poliurie ușoară, respectiv poliurie moderată au avut o pondere egală în cadrul eșantionului (36,1% - 13 paciente). 19,4% au avut o simptomatologie severă (7 paciente), în timp ce 8,3% nu au prezentat poliurie (3 paciente).

În timp ce 22,2% dintre paciente nu aveau probleme cu tranzitul (8 cazuri), marea majoritate prezentau fie o simptomatologie ușoară (44,4% - 16 cazuri), fie o simptomatologie moderată (30,6% - 11 cazuri). O afectare severă a tranzitului intestinal s-a constatat doar în cazul unei paciente, aceasta reprezentând 2,8% din lotul total.

În ceea ce privește dispareunia, mai mult de jumătate dintre paciente prezentau acest simptom la diferite intensități: fie ușoară în 14 cazuri (38,9%), fie moderată în 6 cazuri (16,7%), fie severă într-un caz (2,8%). Din totalul de paciente, 15 nu au acuzat dispareunie (15 paciente).

Înainte de tratament, nu mai puțin de 88,9% dintre pacientele luate în studiu prezentau dismenoree: 30,6% aveau o simptomatologie severă (11 paciente), tot 30,6% aveau o simptomatologie ușoară (11 paciente), iar 27,8% aveau o simptomatologie moderată (10 paciente). În 4 cazuri (11,1%) nu s-a întâlnit această acuză.

Majoritatea pacientelor (72,2% - 26 paciente) au prezentat un singur nodul, dar au fost paciente cu doi noduli (13,9% - 5 paciente), cu trei noduli (11,1% - 4 paciente) sau chiar cu patru noduli (2,8% - 1 pacientă). Majoritatea nodulilor (75%) au fost situați intramural (27 de cazuri), în timp ce 19,4% au fost situați submucos (7 cazuri), iar 5,6% au fost situați subseros (2 cazuri). La 63,9% dintre paciente s-a constatat deformarea cavității uterine (23 de cazuri). Ca localizare au existat 14 noduli situați anterior (38,9%), 11 noduli situați posterior (30,6%), 9 noduli la nivel fundic (25%) și 2 noduli submucoși (5,6%).

Pentru a evalua durerea post-embolizare am utilizat scala vizuală a durerii, pacientele fiind evaluate în ziua embolizării și în prima zi post-embolizare. Se constată că scorul mediu pe scala

durerii în prima zi a fost de 7,64. Scorurile se abat de la medie în plus sau în minus cu 1,31 puncte. Modul (valoarea modală) are valoarea de 8. Acest lucru semnifică faptul că scorul cel mai frecvent întâlnit la pacienți a fost de 8. Scorul minim a fost de 5, în timp ce scorul maxim a fost de 10. Din totalul altor simptome, un sfert (25,9%) sunt reprezentate de grețuri și un sfert (23,5%) de vărsături. Greața a fost constatată la mai mult de jumătate (58,3%) dintre pacienți. Vărsăturile au apărut și ele la 52,8% dintre pacienți. Într-un număr mare de cazuri au fost constatate și frisoane (la 25% dintre pacienți), transpirații (22,2% dintre pacienți), astenie (16,7% dintre pacienți) și febră (la 13,9% dintre pacienți).

La 1 lună după tratament, ponderea cea mai mare (50%) o au pacienții cu simptomatologie ușoară, urmate de cele cu simptomatologie moderată (38,9%). Doar 8,3% mai prezintă simptomatologie severă. La 3 luni după tratament crește spectaculos ponderea pacienților fără simptomatologie (63,9%). Doar 25% mai prezintă simptomatologie ușoară și 8,3% simptomatologie moderată. 1 singură persoană mai prezenta simptomatologie severă.

După 1 lună de la tratament, simptomatologia s-a redus ca intensitate, astfel că ponderea cea mai mare au avut-o pacienții cu simptomatologie ușoară (63,9%). 19,4% dintre pacienți nu au mai prezentat poliurie, în timp ce doar 13,9% mai prezentau simptomatologie moderată și 2,8% simptomatologie severă. După 3 luni 61,1% dintre pacienți nu mai prezentau poliurie, în timp ce 30,6% prezentau o simptomatologie ușoară. Doar 8,3% mai aveau o simptomatologie moderată. La 1 lună după tratament ponderea pacienților fără simptome a ajuns la 36,1%, iar a celor cu simptomatologie ușoară la 52,8%. Doar 11,1% mai prezentau fie simptomatologie moderată, fie severă. La 3 luni după tratament 80,6% dintre pacienți nu mai prezentau deloc simptome, în timp ce 16,7% prezentau doar simptome ușoare. A mai rămas doar o singură pacientă cu simptomatologie moderată. La 1 lună de la tratament, pacienții care nu prezentau dispareunie au ajuns la 55,6%, în timp ce cele cu simptomatologie ușoară se situau la 38,9%. La 3 luni după tratament, doar 5 pacienți din eșantion (13,9%) au mai acuzat o ușoară dispareunie. . La 1 lună după tratament ponderea pacienților cu simptomatologie severă s-a redus foarte mult până la 2,8%, cele mai multe pacienți (58,3%) prezentând o simptomatologie ușoară. La 3 luni de la tratament, mai mult de jumătate dintre pacienți (58,3%) nu mai prezentau dismenoree, rămânând 30,6% cu simptomatologie ușoară, 8,3% cu simptomatologie moderată și 2,8% cu simptomatologie severă.

Din punct de vedere al modificărilor ecografice produse de embolizare am evaluat modificarea volumelor, atât pentru uter cât și pentru nodulii fibromatoși. Volumul uterin mediu inițial a fost de 269,6982 cm³, ce a ajuns la 1 lună la 217,7972 și la 3 luni la 211,8307. Valorile volumelor minime au fost de 21.91, 21.26, respectiv 21.59 cm³ pentru cele 3 momente ale evaluării. Volumul maxim întâlnit inițial a fost de 635.85 cm³, iar la 3 luni de 455.51 cm³. Testul t pentru eșantioane perechi aplicat pentru a determina existența unei diferențe semnificative a volumului uterului la 1 lună, respectiv 3 luni după tratament față de măsurătoarea inițială ne confirmă această situație. Putem aprecia că volumul uterului a scăzut semnificativ la 1 lună, respectiv 3 luni față de măsurătoarea inițială, după cum se poate constata urmărind și volumele medii. Pentru prima pereche (Volum uterin inițial- Volum uterin la 1 lună) avem un interval de confidență de 95%, cu p=0,001 și p=0,008 pentru a doua pereche (volum uterin inițial- volum uterin la 3 luni). Testul t pentru eșantioane perechi aplicat pentru a determina existența unei diferențe semnificative a volumului nodulului la 1 lună, respectiv 3 luni după tratament față de măsurătoarea inițială ne confirmă această situație. Putem aprecia că volumul nodulului a scăzut semnificativ la 1 lună, respectiv 3 luni față de măsurătoarea inițială. Pentru intervalul de confidență de 95% am avut valoarea p=0,014 pentru prima pereche și 0,049 pentru cea de a doua pereche. Valorile medii au fost de 19,08876 cu 44,07062 abaterea standard pentru perechea volum inițial- volum la 1 lună, calculate pentru 36 de paciente și 28,49591 cu 58,79601 pentru perechea volum inițial- volum la 3 luni, calculate pentru 19 paciente.

Pentru a evalua calitatea vieții am utilizat Ufs-QoL (Uterine Fibroid Symptom Health-Related Quality of Life Questionnaire), un chestionar ce cuprinde 8 întrebări legate direct de simptomatologia datorată fibromului uterin. Un scor ridicat indică o afectare mai pronunțată cu un răsunet mai puternic al simptomatologiei. Pacientele au fost evaluate privind calitatea vieții la începutul studiului, pre-embolizare și la 3 luni post-intervențional, întrucât chestionarul evaluează calitatea vieții în ultimele 3 luni. Sunt prezentate comparativ elementele descriptive (medie, mediană, valoare modală, abatere standard, coeficient de asimetrie, coeficient de boltire, minimul și maximul) ale scorului scalei simptomelor pacientelor cu uter fibromatos. Se remarcă reducerea caracteristicilor scorului obținut la 3 luni comparativ cu cel măsurat inițial. Pe lângă Ufs-QoL am utilizat varianta extinsă a chestionarului, ce conține până la 31 de întrebări suplimentare ce evaluează calitatea vieții privind sănătatea (HRQL- health related quality of life questionnaire). Acesta se împarte în mai multe subscale ce evaluează preocuparea (concern),

afectarea activităților (activities), afectarea energiei și a dispoziției (energy/mood), afectarea controlului asupra stării de sănătate (control), starea de conștiință a patologiei (self-conscious) și afectarea funcției sexuale (sexual function). Am evaluat comparativ atât răspunsurile totale, cât și răspunsurile pe subscală pentru a vedea unde este impactul cel mai semnificativ, fiind prezentate comparativ elementele descriptive ale scorului privind impactul asupra calității vieții măsurat la începerea tratamentului și la 3 luni după tratament.

Pentru a exemplifica particularitățile patologiei și ale procedurii am selectat 3 cazuri ce vor fi descrise pe larg privind fertilitatea după embolizare, complicațiile ce pot apărea și evoluția pe termen lung.

Discuții

Conform literaturii de specialitate, diagnosticarea leiomioamelor uterine are loc întâmplător la controale de rutină, și în aceste cazuri vorbim de mioame asimptomatice, sau datorită simptomatologiei, manifestată mai ales prin sângerări anormale. În lotul studiat, dintre cele 36 de paciente evaluate inițial, doar 1 pacientă a optat pentru embolizarea arterelor uterine în contextul unui fibrom asimptomatic și a creșterii rapide a acestuia. Majoritatea celor 35 de paciente au prezentat sângerări abundente. Având în vedere aceste tipuri de sângerare, intensitatea simptomelor a fost preponderent severă, 25 de paciente raportând aceasta. Restul pacientelor au acuzat simptomatologie ușoară sau moderată (4, respectiv 6 paciente). Având în vedere faptul că încadrarea la gradul de severitate se realizează având la bază relațiile pacientei am optat pentru utilizarea scorului PBAC (Pictorial Blood Loss Assessment Chart) pentru o evaluare mai obiectivă. Scara are la bază o corelație între numărul de produse de igienă personală utilizate în perioada de sângerare și cantitatea de sânge pierdut. Astfel, o valoare mai mare de 150 se asociază cu o sângerare severă și o pierdere de sânge de peste 80 ml. În cazul pacientelor evaluate în acest studiu valoarea maximă întâlnită a fost de 1008, aceasta asociindu-se cu anemie persistentă. La evaluarea făcută la 1 lună de la tratament s-a constatat o reducere semnificativă statistic a simptomatologiei privind sângerarea ($z=-4,617$, $p<0,001$), 72.33% dintre paciente relatând o reducere a sângerării ce a fost evaluată la prima menstră post-embolizare. Reducerea simptomatologiei precum poliuria, afectarea tranzitului, dismenoreea și dispareunia s-a constatat atât la 1 lună cât și la 3 luni.

După cum se remarcă din literatura de specialitate, în urma embolizării are loc o reducere a vascularizației, iar consecutiv acesteia o reducere volumetrică a uterului și a nodulilor fibromatoși. Acest lucru a fost evidențiat privind volumul uterului acesta scăzând semnificativ la 1 lună, respectiv 3 luni față de măsurătoarea inițială. Valorile medii inițiale și la o lună au fost de 269,6982, respectiv 217,7972, cu diferența medie $51,90 \pm 85,41$, iar pentru intervalul de încredere de 95% [22.99%, 80.80%], $p=0,001$. Valorile medii inițiale și la 3 luni au fost de 294,0286, respectiv 211.8307, cu diferența medie 82.19 ± 119.17 , iar pentru intervalul de încredere de 95% [24.75%, 139.63%], $p=0,008$.

Pentru prima lună, volumele medii au înregistrat o variație negativă de -19.24% (51.91 cm^3), de la un volum mediu pre-embolizare de 269.69 ± 152.94 (extreme 21.91-635.85) cm^3 la un volum mediu la 1 lună de 190.05 ± 123.60 (extreme 21.26-491.72) cm^3 înregistrând un trend descendent (test t pentru eșantioane perechi, $p\text{-valoare}=0.001 < 0.05$) ; variația la 3 luni a fost tot negativă, de -42.36% (82.19 cm^3), la $211.83 \pm 129.80 \text{ cm}^3$ (extreme 21.59-455.51) (test t pentru eșantioane perechi, $p\text{-valoare}=0.008 < 0.50$).

Ca în orice altă patologie, orice tratament urmărește două componente- vindecarea afecțiunii și îmbunătățirea calității vieții. Unele dintre tratamente deși nu vindecă boala de fond, îi ameliorează simptomatologia, împiedică progresia bolii și îmbunătățește calitatea vieții. Acest lucru l-am urmărit prin utilizarea chestionarelor de calitate a vieții în raport cu fibromul uterin (Ufs-QoL) și calitatea vieții relaționată cu problema de sănătate (HRQL).

Valoarea medie inițială pentru Ufs-QoL a fost de 52.69 ± 20.43 , cu valoarea maximă 81.25 și cea minimă 6.25, chestionar aplicat pentru 36 de paciente. La 3 luni, media a fost de 15.62 ± 11.41 , cu valoarea minimă 0 și maximă 37.5. Cu cât scorul obținut a fost mai mare cu atât afectarea datorată fibromului a fost mai intensă. Diferența a fost statistic semnificativă, la aplicarea testului t pentru perechi având un $p < \alpha(0,001)$.

Concluzii

1. Cele mai frecvente simptome acuzate de paciente au fost cele legate de sângerare, urmate în ordine de afectare urinară, dismenoree, tulburări de tranzit și dispareunie.
2. Valoarea medie a hemoglobinei a fost de 10g/dl, sugerând în medie o anemie ușoară.
3. Evoluția la 1 lună după efectuarea embolizării înregistrează o ameliorare semnificativă a simptomatologiei din toate punctele de vedere.
4. Sângerarea s-a remis în proporție de 72.33% la 1 lună.

5. Poliuria la 1 lună s-a remis în cazul a 63.63% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial. Tranzitul la 1 lună s-a remis în cazul a 53.57% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial. Dismenoreea la 1 lună s-a remis în cazul a 59.57% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial. Dispareunia la 1 lună s-a remis în cazul a 57.14% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial.
6. Sângerarea s-a remis în proporție de 88.88% din cazuri la 3 luni. Poliuria la 3 luni s-a remis în cazul a 63.15% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial. Tranzitul la 3 luni s-a remis în cazul a 73,33% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial. Dismenoreea la 3 luni s-a remis în cazul a 66,66% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial. Dispareunia la 3 luni s-a remis în cazul a 90,90% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial.
7. Durerea post-embolizare a fost prezentă în toate cazurile cu ameliorare în etapa acută (primele 24 de ore), cu diferențe semnificative între scorurile din prima zi a embolizării comparativ cu ziua următoare ($z=-5,265$, $p<0,001$).
8. Reducerea volumelor uterine s-a constatat în 88.88% din cazuri și 84.21% la 3 luni, datele fiind comparabile cu cele din literatura de specialitate. Reducerea volumetrică a fost statistic semnificativă atât la 1 lună ($t=3,646$, $p=0.001$), cât și la 3 luni ($t=3,007$, $p=0,008$).
9. În ceea ce privește reducerea volumetrică a nodulului fibromatos la 1 lună de la embolizare, aceasta a avut loc la 88.88% dintre paciente și la 89.47% dintre pacientele evaluate la 3 luni. Reducerea volumetrică a fost statistic semnificativă atât la 1 lună ($t=2,599$, $p=0.014$), cât și la 3 luni ($t=2,223$, $p=0,049$).
10. Folosirea chestionarelor de calitate a vieții a permis o cuantificare a evoluției simptomatologiei și a stării de bine a pacientei.
11. Datorită obținerii unui $p<\alpha(0,001)$, putem afirma că scorurile Ufs- QoL obținute sunt semnificativ diferite. Acestea sunt semnificativ mai scăzute la 3 luni după tratament ($m=15,62$) comparativ cu momentul inițial ($m=50,82$).
12. Valoarea scorului HRLQ la 3 luni după tratament este semnificativ mai mare ($m=85,24$) comparativ cu momentul inițial ($m=15,62$), $p<\alpha(0,001)$.
13. Cu cât scorul obținut a fost mai mare cu atât acesta a reflectat o mai bună stare de sănătate și implicit o mai bună calitate a vieții.

14. În cazul nostru, între nivelul PBAC inițial și scorul de calitate a vieții (măsurat inițial) există o corelație puternică ($\rho = -0,678$; $p < 0.001$).
15. În cazul PBAC la 3 luni și scorul de calitate a vieții la 3 luni există o corelație pozitivă semnificativă statistic ($\rho = -0,570$; $p = 0.011$). Un nivel înalt al PBAC este însoțit de un scor ridicat la scala privind calitatea vieții Ufs-QoL.
16. Ameliorarea simptomatologiei datorate uterului fibromatos duce la creșterea calității vieții în toate aspectele ei.
17. Embolizarea arterelor uterine are un impact semnificativ asupra calității vieții, îmbunătățind-o semnificativ atât la 1 lună, cât și la 3 luni.
18. Studiile pot continua mai ales în privința evaluării posibilității obținerii ulterioare a unei sarcini, deci cu un lot format din paciente de vârstă fertilă ce doresc să procreze, analizându-se impactul asupra rezervei ovariene.
19. Studiile efectuate pe loturi lărgite pot fi mai fidele realității, cu obținerea de date statistice cât mai relevante.

7. TRATAMENTUL CU ULIPRISTAL ACETAT ÎN LEIOMIOMUL UTERIN

La fel ca în cazul embolizării arterelor uterine, ipoteza de lucru în tratamentul cu ulipristal acetat constă în faptul că acesta determină modificări la nivelul nodulilor fibromatoși precum reducerea dimensiunilor, determină ameliorarea simptomatologiei caracteristice patologiei și îmbunătățește semnificativ calitatea vieții pacientelor.

Am realizat evaluarea ameliorării simptomatologiei datorate uterului fibromatos, mai ales a sângerării. Astfel am stabilit ca obiective evidențierea simptomatologiei cauzate de leiomioame și observarea evoluției acestora la 3 luni, respectiv 6 luni de tratament cu ulipristal acetat 5 mg. De asemenea, plecând de la modificările produse de modulatorul selectiv al receptorilor de progesteron asupra uterului fibromatos și asupra leiomioamelor, am stabilit ca obiectiv principal stabilirea și cuantificarea scăderii volumetrice a acestora. Plecând de la ipoteza că ameliorarea simptomatologiei după inițierea tratamentului duce la îmbunătățirea calității vieții am stabilit ca

obiectiv cuantificarea acestora prin utilizarea chestionarelor specifice de evaluare a calității vieții pacientelor.

Ipoteze

- Tratamentul cu ulipristal acetat determină un control rapid al sângerării datorate uterului fibromatos;
- Tratamentul cu ulipristal acetat determină reducerea simptomatologiei globale;
- Tratamentul cu ulipristal acetat poate determina unele efecte secundare, însă cu o tolerabilitate bună;
- Tratamentul cu ulipristal acetat determină reducerea dimensiunilor uterului și a nodulilor fibromatoși.

Scop

- Evidențierea și caracterizarea simptomelor determinate de uterul fibromatos în acest lot;
- Evidențierea și caracterizarea efectelor secundare ale tratamentului;
- Evidențierea îmbunătățirii simptomatologiei și cuantificarea îmbunătățirii calității vieții;
- Determinarea efectului de reducere volumetrică a nodulilor și a uterului;
- Cuantificarea efectului favorabil și evidențierea avantajului reducerii nodulilor fibromatoși.

Materiale și metodă

Studiul a inclus un număr de 15 paciente ce au fost evaluate în secția de Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență București pentru uter fibromatos în perioada ianuarie 2015 – ianuarie 2018 și au urmat tratamentul cu ulipristal acetat 5mg în 2 cure a câte 3 luni, cu pauză, conform protocoalelor de administrare a medicamentului pe termen lung. În acest caz, datorită tratamentului medicamentos continuu pacientele au avut o complianță crescută. Includerea pacientelor în studiu s-a realizat cu acordul pacientei după ce în prealabil acestea au fost informate complet.

Rezultate

Majoritatea pacientelor (60%) au avut o simptomatologie severă în ceea ce privește sângerarea. 33,3% au avut o simptomatologie moderată și doar 6,7% au avut o simptomatologie ușoară. Majoritatea pacientelor (86,7%) au prezentat metroragie, iar 13,3% au prezentat

menometroragie. Sângerarea a fost cuantificată prin utilizarea PBAC (Pictorial Blood Loss Assessment Chart). O valoare mai mare de 150 se corelează cu o sângerare severă, considerându-se a fi echivalentul a 80 ml de sânge pierdut. Valorile scorului PBAC au fost între 33 și 1180, cu valoarea medie de 350.13.

Pacientele care au prezentat poliurie ușoară au avut o pondere în eșantion de 53,3%. 20% au avut o simptomatologie moderată, 13,3% au avut o simptomatologie severă, în timp ce 13,3% nu au prezentat poliurie. În timp ce 66,7% dintre paciente nu aveau probleme cu tranzitul, unele paciente prezentau fie o simptomatologie ușoară (26,7%), fie o simptomatologie moderată (6,7%). În ceea ce privește dispareunia, mai mult de jumătate dintre paciente (60%) nu prezentau niciun simptom. Restul prezentau acest simptom la diferite intensități: fie ușoară (33,3%), fie moderată (6,7%). Înainte de tratament, nu mai puțin de 73,3% dintre pacientele luate în studiu prezentau dismenoree: 33,3% aveau o simptomatologie severă, iar 40% aveau o simptomatologie moderată.

La 3 luni după tratament, ponderea cea mai mare (66,7%) o au pacientele cu simptomatologie ușoară, urmate de cele cu simptomatologie moderată (26,7%). 6,7% nu mai prezintă nici un simptom. La 6 luni după tratament crește spectaculos ponderea pacientelor fără simptomatologie (53,3%). Restul de 46,7% mai prezintă simptomatologie ușoară. Rezultatele obținute ne indică faptul că tratamentul medicamentos a avut un efect semnificativ, existând diferențe semnificative între valori înainte și după, $z=-3,272$, $p=0,001$. Am urmărit compararea nivelului sângerării înainte și la 6 luni după aplicarea tratamentului. Rezultatele ne indică faptul că tratamentul a avut un efect semnificativ, existând diferențe semnificative între scoruri înainte și după tratament, $z=-3,477$, $p=0,001$, simptomatologia fiind mult mai scăzută la 6 luni după tratament, comparativ cu situația anterioară acestuia. Am constatat existența unei diferențe semnificative a PBAC la 3 luni, respectiv la 6 luni după tratament față de măsurătoarea inițială. Putem aprecia că valoarea PBAC a scăzut semnificativ față de măsurătoarea inițială. Rezultatele testului Wilcoxon au arătat că valoarea PBAC la 3 luni este semnificativ statistic mai mică decât la măsurătoarea inițială ($z=-3,351$, $p=0,001$) și, de asemenea, scorul PBAC la 6 luni de tratament este semnificativ mai mic decât la măsurătoarea inițială ($z=-3,294$, $p=0,001$).

Din punct de vedere al modificărilor ecografice apărute în privința volumelor uterine, în faza premergătoare inițierii tratamentului am observat o valoare medie a volumului uterin de 285,6886, cu valori minime și maxime de 76,84, respectiv 565,20. La 3 luni de la tratament și la

6 luni de la tratament observăm modificarea acestora, prima medie fiind de 407,6062, iar cea de a doua de 253,8871. Putem spune că în lotul studiat a avut loc o ușoară creștere inițial, urmată de reducere volumetrică la 6 luni. Valoarea minimă la 3 luni a fost de 143,28, pe când la 6 luni de 55,70. Valoarea maximă la 3 luni a fost de 840,21, iar la 6 luni de 446,47. Testul Wilcoxon aplicat pentru a determina existența unei diferențe semnificative a volumului uterului la 3 luni, respectiv 6 luni după tratament față de măsurătoarea inițială ne confirmă doar parțial această situație. Putem aprecia că volumul uterului s-a modificat semnificativ la 3 luni față de măsurătoarea inițială ($z=-2,840$, $p=0,005$), dar la 6 luni această diferență față de momentul inițial nu mai este semnificativă statistic ($z=-0,966$, $p=0,334$). Analizând evoluția nodulilor fibromatoși am constatat modificarea mediei volumelor de la 63,8246 inițial, la 57,875 la 3 luni de tratament și 46,6530 la 6 luni de tratament. Valorile au fost cuprinse între 14,6 și 165,83 inițial, la 3,74 și 187,24 la 3 luni și 5,23- 118,28 la 6 luni. Testul Wilcoxon aplicat pentru a determina existența unei diferențe semnificative a volumului nodulului la 3 luni, respectiv 6 luni după tratament față de măsurătoarea inițială ne infirmă această situație. Putem aprecia că volumul nodulului nu a scăzut semnificativ la 1 lună, respectiv 3 luni față de măsurătoarea inițială, după cum se poate constata urmărind și volumele medii. Putem aprecia că volumul nodulului fibromatos dominant a scăzut nesemnificativ la 3 luni față de măsurătoarea inițială ($z=-1,022$, $p=0,307$), iar la 6 luni această diferență față de momentul inițial este statistic evidențiată de $z=-1,704$, $p=0,088$.

Pentru a evalua calitatea vieții am utilizat Ufs-QoL și HRQL. În cazul Ufs-QoL un scor ridicat indică o afectare mai pronunțată cu un răsunet mai puternic al simptomatologiei, iar în cazul HRQL scorul ridicat indică o calitate a vieții bună. Pacientele au fost evaluate privind calitatea vieții la începutul studiului, înainte de inițierea tratamentului, la 3 luni și la 6 luni de tratament. La 3 luni și la 6 luni aceste valori s-au modificat astfel încât valorile maxime s-au redus la 28.13, respectiv 12.5, acest lucru semnificând o îmbunătățire a calității vieții prin reducerea simptomelor datorate fibroamelor. În urma evaluării, atât la 3 luni de tratament, cât și la 6 luni de tratament scorul HRQL este semnificativ mai mare comparativ cu momentul inițial (3 luni $Z=-3,297$, $p=0,001$; 6 luni $Z=-3,296$, $p=0,001$). Întrucât acest scor este compus din 6 subscale privind diverse aspecte ale vieții, am analizat comparativ fiecare componentă pentru a observa impactul pe care tratamentul medicamentos îl are asupra fiecăreia.

Pentru a evidenția evoluția pe termen lung după tratamentul cu ulipristal acetat am prezentat cazul obținerii unei sarcini după tratamentul cu ulipristal acetat.

Discuții

În urma administrării timp de 3 luni a tratamentului ce a constat în ulipristal acetat 5 mg s-a constatat faptul că acesta a avut un efect semnificativ, existând diferențe semnificative între valori înainte și după, $z=-3,272$, $p=0,001$. În această etapă a studiului 66.7% dintre paciente prezentau o simptomatologie ușoară și 26.7% simptomatologie moderată. 6.7% din paciente nu mai prezentau sângerare anormală. Continuarea cu încă 3 luni de tratament a avut de asemenea un efect semnificativ, existând diferențe semnificative între scoruri înainte și după tratament, $z=-3,477$, $p=0.00$. La evaluarea de 6 luni majoritatea pacientelor nu au mai acuzat sângerare (absența simptomatologiei în 53.3% din cazuri), iar restul de 46.7% au mai acuzat rare sângeri ușoare.

Evaluarea ecografică s-a realizat înainte de inițierea tratamentului cu ulipristal acetat, după cura de 3 luni și după celelalte 3 luni suplimentare de tratament. Dacă inițial volumul uterin s-a redus doar în 20% din cazuri, la 6 luni a avut loc o reducere în 60% dintre cazuri. Pentru 3 luni, volumele medii uterine au înregistrat o variație la 3 luni de 407.60 ± 197.53 (extreme 143.28-840.21) cm^3 , iar variația la 6 luni 253.88 ± 107.80 cm^3 (extreme 55.70-446.47). Volumul uterului s-a modificat semnificativ la 3 luni față de măsurătoarea inițială ($z=-2,840$, $p=0,005$), dar la 6 luni această diferență față de momentul inițial nu mai este semnificativă statistic ($z=-0,966$, $p=0,334$). Reducerea volumetrică a nodulilor fibromatoși s-a constatat în proporție de 73.33% la 3 luni, fapt care s-a menținut și la 6 luni în privința nodulilor dominanți. Variația medie a volumului fibroamelor uterine a fost de -5.94% la 3 luni și -17.17 la 6 luni. La evaluarea inițială au fost examinați 6 noduli secundari, la cea de 3 luni a apărut un nou nodul secundar și au dispărut 2, iar la evaluarea de 6 luni au rămas doar 2 noduli secundari. Volumul celui mai mare nodul secundar a fost de 25.3cm^3 . Din punct de vedere statistic, volumul nodulului fibromatos dominant a scăzut nesemnificativ la 3 luni față de măsurătoarea inițială ($z=-1,022$, $p=0,307$), iar la 6 luni această diferență față de momentul inițial este statistic evidențiată de $z=-1,704$, $p=0,088$. Observăm că evoluția ecografică nu poate fi corelată cu modificarea simptomatologiei.

Din punct de vedere al impactului asupra calității vieții am constatat evoluții pozitive atât la 3 luni, cât și la 6 luni utilizând Ufs-QoL și HRQL și subscalele acestuia. Acest fapt demonstrează indirect efectul produs de tratament asupra simptomatologiei, ameliorarea până la dispariție a acestora ducând la creșterea semnificativă a calității vieții, acesta fiind un deziderat al oricărui tratament.

Concluzii

1. Cele mai frecvente simptome acuzate de paciente au fost cele legate de sângerare, urmate de afectare urinară, dismenoree, tulburări de tranzit și dispareunie.
2. Valoarea medie a hemoglobinei a fost de 10,389g/dl, sugerând în medie o anemie ușoară.
3. Evoluția după 3 luni de tratament cu ulipristal acetat înregistrează o ameliorare semnificativă a simptomatologiei din toate punctele de vedere. Sângerarea s-a remis în proporție de 86.66% la 3 luni. Poliuria la 3 luni s-a remis în cazul a 61.53% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial. Tranzitul la 3 luni s-a remis în cazul a 60% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial. Dismenoreea la 3 luni s-a remis în cazul a 100% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial. Dispareunia la 3 luni s-a remis în cazul a 50% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial.
4. Sângerarea s-a remis în proporție de 100% din cazuri la 6 luni. Poliuria la 6 luni s-a remis în cazul a 84.61% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial. Tranzitul la 6 luni s-a remis în cazul a 60% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial. Dismenoreea la 6 luni s-a remis în cazul a 100% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial. Dispareunia la 6 luni s-a remis în cazul a 66.66% dintre pacientele ce au prezentat simptomatologie initial.
5. Dintre reacțiile adverse apărute pe parcursul studiului 22,2% sunt reprezentate de cefalee, 22,2% amețeală, 36,4% cefalee, 36,4% amețeală, 27,3% durerile abdominale, 27,3% dureri pelvine, 18,2% constipația, 9,1% mastodinii, 9,1% febră.
6. Volumul uterului s-a modificat semnificativ la 3 luni față de măsurătoarea inițială ($z=-2,840$, $p=0,005$), dar la 6 luni această diferență față de momentul inițial nu mai este semnificativă statistic ($z=-0,966$, $p=0,334$). La 3 luni, reducerea volumetrică a fost întâlnită la 20% dintre paciente, iar la 6 luni la 60% dintre acestea.
7. Reducerea volumetrică a nodulilor fibromatoși s-a constatat în proporție de 73.33% la 3 luni, fapt care s-a menținut și la 6 luni în privința nodulilor dominanți. Testul Wilcoxon aplicat pentru a determina existența unei diferențe semnificative a volumului nodulului la 3 luni ($z=-1,022$, $p=0,307$), respectiv 6 luni ($z=-1,704$, $p=0,088$) de tratament față de măsurătoarea inițială ne infirmă această situație.

8. Nu există diferențe semnificative în funcție de tipul de nodul în ceea ce privește evoluția ulterioară ($p > 0,05$).
9. Rezultatele analizei de varianță ne-au indicat absența unei evoluții semnificative statistice a volumului uterin în funcție de numărul de noduli.
10. Folosirea chestionarelor de calitate a vieții a permis o cuantificare a evoluției simptomatologiei și a stării de bine a pacientei.
11. Datorită obținerii unui $p < 0,001$, putem afirma că scorurile Ufs- QoL obținute sunt semnificativ diferite. Acestea sunt semnificativ mai scăzute la 3 luni cât și la 6 luni de tratament comparativ cu momentul inițial. Acest lucru semnifică o ameliorare a simptomatologiei determinate de fibrom și creșterea calității vieții.
12. Valoarea scorului HRLQ la 3 luni și la 6 luni de tratament scorul este semnificativ mai mare comparativ cu momentul inițial (3 luni $Z = -3,297$, $p = 0,001$; 6 luni $Z = -3,296$, $p = 0,001$), semnificând creșterea calității vieții.
13. Între nivelul PBAC inițial și scorul de calitate a vieții (măsurat inițial) există o corelație extrem de puternică ,atât după 3 luni de tratament ($\rho = 0,746$; $p = 0,001$).
14. Ameliorarea simptomatologiei datorate uterului fibromatos duce la creșterea calității vieții în toate aspectele ei în urma administrării tratamentului cu ulipristal acetat.
15. Tratamentul cu ulipristal acetat pe termen lung are un impact semnificativ asupra calității vieții, îmbunătățind-o semnificativ atât la 1 lună, cât și la 3 luni.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Rabe T, Ahrendt HJ, Albring C, Bitzer J, Bouchard P, Cirkel U, Egarter C, König K, Harlfinger W, Matzko M, Mueck AO, Römer T, Schollmeyer T, Sinn P, Strowitzki T, Tinneberg HR, Wallwiener M, DeWilde RL. Ulipristal Acetate for Symptomatic Uterine Fibroids and Myoma-Related Hypermenorrhea. Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF) J. Reproduktionsmed. Endokrinol. 2013. 10 (Sonderheft 1), 82-101.
2. Hoffman, Schorge, Schafeer, Halvorson, Bradshaw, Cunningham. Coordonator Radu Vlădăreanu. Williams Ginecologie, Ediția a IIa, București, 2015. ISBN 978-973-883-725-6.
3. Baird DD, 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 Jan;188(1):100-7.
4. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. Clin Obstet Gynecol. 2016 Mar; 59(1):2-24.doi:10.1097/GRF.000000000000164.
5. Malone LJ. Myomectomy: recurrence after removal of solitary and multiple myomas. Obstet Gynecol 1969;34:200–209. [PubMed]
6. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice?. Fertil Steril. 2014 Sep; 102(3):640-8.
7. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, Barlow DH, Palacios S, Donnez O, Bestel E, Osterloh I, Loumaye E, PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertil Steril. 2014 Jun; 101(6):1565-73.e1-18.
8. Olufowobi O, Sharif K, Papaionnou S, Neelakantan D, Mohammed H, Afnan M. Are the anticipated benefits of myomectomy achieved in women of reproductive age? A 5-year review of the results at a UK tertiary hospital. J Obstet Gynaecol. 2004 Jun; 24(4):434-40.

9. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update* 1996; 2:295.
10. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2007 Apr; 87(4):725-36.
11. Nelson AL, Ritchie JJ. Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul; 213(1):97.e1-6.
12. Stewart EA, Nicholson WK, Bradley L, Borah BJ. The burden of uterine fibroids for African-American women: results of a national survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013 Oct; 22(10):807-16.
13. Gupta S, Jose J, Manyonda I. Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Aug; 22(4):615-26.
14. Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2002 Feb; 99(2):290-300.
15. Kupesic S, De Ziegler D (Eds.). *Ultrasound and Infertility*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing; 2002. Pp. 205-214.
16. Brosens J, Campo R, Gordts S, Brosens I. Submucous and outer myometrium leiomyomas are two distinct clinical entities. *Fertil Steril* 2003; 79:1452–1454.
17. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill JAI, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester, *J Clin Ultrasound*, 2001, vol. 29 (pg. 261-264).
18. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009 Apr; 91(4):1215-23.
19. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;S1521–6934:00235–00237.
20. Blitz MJ, Rochelson B, Augustine S, Greenberg M, Sison CP, Vohra N. Uterine fibroids at routine second-trimester ultrasound survey and risk of sonographic short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Nov; 29(21):3454-60.
21. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23; 372(17):1646-55.

22. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2008 Aug; 112(2 Pt 1):387-400.
23. Myomas and reproductive function. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. *Fertil Steril.* 2008 Nov; 90(5 Suppl):S125-30.
24. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, Derrien J, Giraudet G, Kahn V, Koskas M, Legendre G, Lucot JP, Niro J, Panel P, Pelage JP, Fernandez H, CNGOF (French College of Gynecology and Obstetrics). Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Dec; 165(2):156-64.
25. Moroni RM, Vieira CS, Ferriani RA, Candido-dos-Reis FJ, Brito LGO. Pharmacological Treatment of Uterine Fibroids. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, Sep-Oct 2014, Vol 4, Special Issue 3, p 185.
26. Croxtall JD1. Ulipristal acetate: in uterine fibroids. *Drugs.* 2012 May 28;72(8):1075-85.
27. Rocha A, Soares R. Unraveling progesterone-induced molecular mechanisms in physiological and pathological conditions. *Curr Clin Pharmacol* 2009;4:148–53.
28. Allergan Pharma Co. 85 Enterprise Blvd., Suite 500 Markham, Ontario CANADA L6G 0B5. PrFIBRISTAL® ulipristal acetate tablet, 5 mg Selective Progesterone Receptor Modulator (SPRM), Date of Revision: January 10, 2018.
29. FDA. Background document for meeting of advisory committee for reproductive health drugs. NDA 22-474 Ulipristal Acetate (Proposed trade name: Ella). HRA Pharma, June 17, 2010. Available at: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM215425.pdf. Accessed December 15, 2010.
30. Andrea Kim, PharmD Candidate; and Mary Barna Bridgeman. Ulipristal Acetate (ella) A Selective Progesterone Receptor Modulator For Emergency Contraception. *DRUG FORECAST* Vol. 36 No. 6, June 2011: 325.
31. Walker WJ1, Barton-Smith P. Long-term follow up of uterine artery embolisation-an effective alternative in the treatment of fibroids. *BJOG.* 2006 Apr;113(4):464-8.

32. Keung JJ, et al., Uterine artery embolization: A review of current concepts, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2017.
33. Manyonda IT, Bratby M, Horst JS, Banu N, Gorti M, Belli AM. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life--results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012 Jun;35(3):530-6.
34. Goodwin SC, Bradley LD, Lipman JC, Stewart EA, Nosher JL, Sterling KM, Barth MH, Siskin GP, Shlansky-Goldberg RD; UAE versus Myomectomy Study Group. Uterine artery embolization versus myomectomy: a multicenter comparative study. Fertil Steril. 2006 Jan;85(1):14-21.
35. Siskin GP¹, Shlansky-Goldberg RD, Goodwin SC, Sterling K, Lipman JC, Nosher JL, Worthington-Kirsch RL, Chambers TP; UAE versus Myomectomy Study Group. A prospective multicenter comparative study between myomectomy and uterine artery embolization with polyvinyl alcohol microspheres: long-term clinical outcomes in patients with symptomatic uterine fibroids. J Vasc Interv Radiol. 2006 Aug;17(8):1287-95.
36. Hwang G, Jahed A, Modanlou S, Chen B. Abdominal Myomectomy Versus Uterine Fibroid Embolization in the Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas. Received September 5, 2002.
37. Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Zaidi M, Sniderman K, Asch M, Kozak R, Simons M, Tran C, Kachura J. Tolerance, Hospital Stay, and Recovery after Uterine Artery Embolization for Fibroids: The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2003. 14. 10: 1243-1250.
38. Mara et al. Midterm Clinical and First Reproductive Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Uterine Fibroid Embolization and Myomectomy Cardiovasc Intervent Radiol. 2008 Jan; 31(1): 73–85.
39. Ruuskanen et al. Uterine artery embolisation versus hysterectomy for leiomyomas: primary and 2-year follow-up results of a randomised prospective clinical trial. Eur Radiol. 2010 Oct;20(10):2524-32.

40. Katsumori TM, Kasahara T, Akazawa K. Long-Term Outcomes of Uterine Artery Embolization Using Gelatin Sponge Particles Alone for Symptomatic Fibroids. *AJR*. 2006. 186: 848-854.
41. Kisilevsky N, Elkis H. Provision of a Mobile Uterine Artery Embolization Service to Medically Underserved Areas in Brazil . *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2011. 22. 4: 490-496.
42. Dumitrascu MC, Horhoianu V. Embolizarea arterelor uterine. Editura Universitara "Carol Davila" București, 2008, ISBN: 978-973-708-285-5.
43. Hald K, Kløw NE, Qvigstad E, Istre O. Laparoscopic occlusion compared with embolization of uterine vessels: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007 Jan;109(1):20–27.
44. Brian E. Schirf, M.D., Robert L. Vogelzang, M.D., and Howard B. Chrisman, M.D., M.B.A. Complications of Uterine Fibroid Embolization, *Semin Intervent Radiol*. 2006 Jun; 23(2): 143–149.