

# Czynniki warunkujące skuteczność krioablacji w leczeniu rozrostów endometrium

## *Factors influencing cryoablation efficacy in endometrial hyperplasia treatment*

Halina Żak, Włodzimierz Baranowski

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, CSK MON w Warszawie;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski

Przeгляд Menopausalny 2008; 1: 9–12

### Streszczenie

W pracy przedstawiono wyniki klinicznego zastosowania metody krioablacyjnej w leczeniu nienowotworowych rozrostów błony śluzowej macicy u 50 kobiet. Celem pracy było określenie czynników demograficznych, klinicznych i ultrasonograficznych determinujących skuteczność krioablacji u pacjentek z nieprawidłowym krwawieniem z dróg rodnych z powodu nienowotworowych przerostów błony śluzowej macicy. Ostatecznym celem pracy była próba opracowania algorytmu kwalifikacji i tym samym identyfikacja grupy kobiet z największym prawdopodobieństwem trwałego sukcesu terapeutycznego. Stwierdzono, że krioablacja jest skuteczną metodą leczenia nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych na podłożu nienowotworowego przerostu endometrium. Metodę krioablacji powinno się stosować u pacjentek bez otyłości, u których pierwsza miesiączka wystąpiła w 12. roku życia lub później, które rodziły co najwyżej 2 razy, oraz te, u których grubość endometrium nie przekraczała 6,4 mm.

**Słowa kluczowe:** nienowotworowe rozrosty endometrium, krioablacja

### Summary

The results of clinical efficacy of endometrial cryoablation in 50 women diagnosed with nonmalignant endometrial hyperplasia are described. The main aim of the study was to establish demographic, clinical and ultrasound factors determining the effectiveness of cryoablation in women with uterine bleeding due to nonmalignant hyperplastic endometrium. The ultimate aim of this work was to establish a specific algorithm for selection of a group of women with factors determining the best final therapeutic result. It was found that endometrial cryoablation is a very efficient method in women affected by uterine bleeding due to nonmalignant endometrial hyperplasia. Finally, the selection criteria for this procedure include non-obese women, having had menarche at 12 years old or later, having given birth no more than twice, and with endometrial thickness no more than 6.4 mm.

**Key words:** nonmalignant endometrial hyperplasia, cryoablation

### Wstęp

Krioablacja stanowi jedną z metod leczenia przerostu endometrium i związanych z nim nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych w okresie przedmenopauzalnym i pomenopauzalnym [1, 2]. Niszczące działanie niskiej temperatury wynika z martwicy komórek i podścieliska endometrium, spowodowanej tworzącymi się wewnątrzkomórkowo kryształkami lodu i zaburzeniami mikrokrążenia [3]. Celem krioablacji jest zniszczenie błony śluzowej macicy, a konsekwencją wyleczenie jej przerostu, ustąpienie krwawienia, jak również niepłodność

[4, 5]. Źródłem niskiej temperatury może być ciekły azot lub podtlenek azotu. Inne metody leczenia przerostu endometrium i nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych obejmują terapię hormonalną o ok. 50-procentowej skuteczności oraz leczenie zabiegowe, zarezerwowane głównie dla przypadków przerostów atypowych. Obecnie brak danych, które wskazywałyby jednoznacznie, jaka grupa pacjentek z nienowotworowym przerostem endometrium i krwawieniami może odnieść największą korzyść z leczenia krioablacją [6]. Autorzy postanowili zatem podjąć próbę udzielenia odpowiedzi na to pytanie.

Adres do korespondencji:

Halina Żak, Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, CSK MON, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

**Tab. I.** Charakterystyka pacjentek poddanych krioablacji

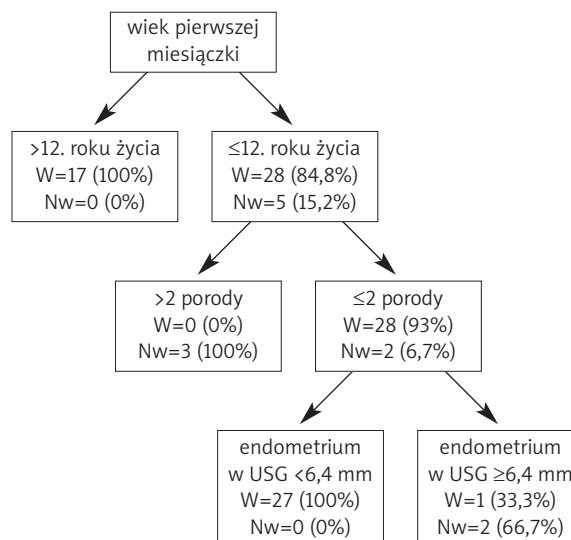
wszystkie pacjentki n (%)	50 (100%)
nadwaga	20 (40%)
otyłość	5 (10%)
1–2 porody	40 (82%)
nieródki	2 (4%)
bez poronień	29 (58%)
bez krwawień miesięcznych >6 mies.	19 (38%)
nieregularne krwawienia miesięczne	9 (18%)
regularne krwawienia miesięczne	22 (44%)
mięśniaki macicy	10 (20%)
nadciśnienie tętnicze	9 (18%)
cukrzyca	6 (12%)
pierwsza miesiączka >12. roku życia	17 (34%)

**Tab. II.** Wyniki leczenia u 50 kobiet poddanych krioablacji z powodu nienowotworowego przerostu endometrium i nieprawidłowego krwawienia z dróg rodnych

	Wyleczenie	Niepowodzenie	Wartość p
<b>pierwsza miesiączka</b>			
≤12. roku życia	28	5	0,002
>12. roku życia	17	0	
<b>BMI</b>			
≤29	40	1	<0,001
>29	5	4	
<b>porody</b>			
≤2	41	2	0,03
>2	4	3	
<b>grubość endometrium</b>			
<6,4 mm	40	1	<0,001
>6,4 mm	5	4	
<b>nadciśnienie tętnicze</b>			
obecne	23	3	0,17
nieobecne	22	2	
<b>cukrzyca</b>			
obecna	4	2	0,09
nieobecna	41	3	

### Cel pracy

Celem pracy było określenie czynników demograficznych, klinicznych i ultrasonograficznych determinujących skuteczność krioablacji u pacjentek z nieprawidłowym krwawieniem z dróg rodnych i nienowotworowym przerostem błony śluzowej macicy i tym samym identyfikacja grupy kobiet mogących odnieść największą korzyść z tego rodzaju terapii.

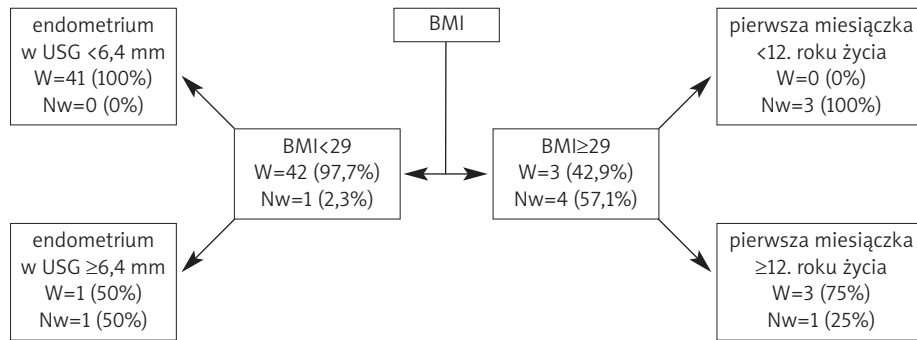


**Ryc. 1.** Algorytm decyzyjny podczas kwalifikacji do krioablacji na podstawie wieku wystąpienia pierwszej miesiączki

### Materiał i metody

Badaniem objęto pacjentki hospitalizowane w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej WIM z powodu nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych, u których rozpoznano różne formy nienowotworowego przerostu błony śluzowej macicy. U wszystkich kobiet przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, badanie ultrasonograficzne (Toshiba Sonoline 5,5–7,5 MHz) oraz wyłyżeczkowanie jamy macicy z oceną histopatologiczną uzyskanego materiału. Po wykluczeniu procesu złośliwego pacjentki poddawano krioablacji. Zabieg wykonywano aparatem AK-1 firmy CryoFlex, wykorzystując podtlenek azotu, po uprzednim poszerzeniu kanału szyjki macicy rozszerzaczami Hegara nr 6 lub 8. Do jamy macicy wprowadzano sondę mrożącą z końcówką skierowaną do jednego z jej rogów. Równomierne mrożenie całej powierzchni endometrium umożliwiło podawanie roztworu soli fizjologicznej przez kanalik w sondzie. Sondę aktywowano na 5 min w celu wytworzenia kuli lodowej wypełniającej jamę macicy. Zabieg odbywał się pod kontrolą ultrasonograficzną. Strefa martwicy endometrium wynosiła 8–11 mm. Faza odmrażania trwała 1 min. Następnie sondę kierowano do drugiego rogu macicy i procedurę powtarzano.

Po 3 mies. wykonywano ultrasonograficzną ocenę grubości endometrium oraz biopsję i badanie histologiczne materiału z endometrium. Na podstawie obrazu ultrasonograficznego i histopatologicznego endometrium wyniki leczenia oceniano w kategoriach – poprawa lub brak poprawy. Za poprawę w kategoriach histopatologicznych uznawano zmiany opisane jako *endometrium desquamaticum*, *mucosa secretionis*, *endometrium climactericum*, *fragmenta parva epithelii paraepidermalis et mucosae canalis*, *endometrium in stadio proliferationis*, natomiast



Ryc. 2. Algorytm decyzyjny podczas kwalifikacji do krioablacji na podstawie wskaźnika masy ciała

o braku poprawy świadczyły zmiany typu *hyperplasia endometrii simplex* i *hyperplasia endometrii complex*. Pacjentki wyraziły świadomą zgodę na udział w badaniu i zostały poinformowane, iż zabieg uniemożliwi im zajście w ciążę.

Do analizy statystycznej wykorzystano program Statistica 6.0.

## Wyniki

Krioablacji poddano 50 pacjentek w wieku 43–62 lat (średnio 51 lat). Dokładną charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tab. I.

Skuteczność krioablacji wynosiła 90% (45 kobiet wyleczono, u 5 nie odnotowano poprawy).

Na skuteczność krioablacji miały wpływ:

- czas wystąpienia pierwszej miesiączki,
- masa ciała,
- liczba porodów,
- grubość endometrium przed zabiegiem.

Kobiety z wczesnym pokwitaniem, otyłe, wieloródki i z grubszym endometrium miały gorsze wyniki krioablacji. Obecność cukrzycy i nadciśnienia tętniczego nie wpływała na wyniki leczenia (tab. II).

Na podstawie powyższych wyników opracowano dwa algorytmy decyzyjne. W pierwszym za główne kryterium przyjęto czas wystąpienia pierwszej miesiączki (ryc. 1.), natomiast w drugim wskaźnik masy ciała (BMI) (ryc. 2.).

Zgodnie z pierwszym algorytmem pacjentki, u których pierwsza miesiączka wystąpiła w wieku >12 lat, mają 100-procentową szansę na wyleczenie metodą krioablacji. Kobiety, u których pierwsza miesiączka wystąpiła w wieku 12 lat lub wcześniej i które przeżyły co najwyżej 2 porody, a grubość endometrium w USG przed zabiegiem nie przekraczała u nich 6,4 mm, również mają pewność wyleczenia metodą krioablacji. Z kolei kobiety, u których pierwsza miesiączka wystąpiła w wieku 12 lat lub wcześniej, oraz które przeżyły co najmniej 2 porody i grubość endometrium w USG przed zabiegiem przekraczała u nich 6,4 mm, mają małą szansę na wyleczenie metodą krioablacji, wynoszącą jedynie 33%.

Zgodnie z drugim algorytmem pacjentki, u których wskaźnik masy ciała wynosi poniżej 29 kg/m<sup>2</sup>, a grubość endometrium przed leczeniem jest mniejsza niż 6,4 mm, mają 100-procentową szansę na wyleczenie metodą krioablacji. W przypadku, gdy grubość endometrium jest równa lub większa niż 6,4 mm, szansa na wyleczenie zmniejsza się do 50%. Z kolei kobiety, u których BMI jest większe lub równe 29, a pierwsza miesiączka wystąpiła w 12. roku życia lub później, mają 75-procentową szansę na wyleczenie metodą krioablacji. U kobiet z BMI ≥ 29 i pierwszą miesiączką przed 12. rokiem życia szansa powodzenia krioablacji nie przekracza 25%.

## Dyskusja

Zasadniczym postępowaniem w przypadku atypowego przerostu endometrium jest postępowanie zabiegowe. Leczeniem z wyboru u pacjentek z przerostem endometrium bez cech atypii jest terapia hormonalna. Jej stosowanie ograniczają jednak liczne przeciwwskazania związane ze schorzeniami ogólnoustrojowymi, takimi jak żylaki, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa oraz uszkodzenie wątroby. Obecnie coraz częściej podejmuje się próby minimalnie inwazyjnego leczenia nieprawidłowych krwawień z macicy, m.in. na podłożu przerostu endometrium po histopatologicznym wykluczeniu atypii i nowotworu. Jedną z takich metod jest krioablacja.

Dotychczas nie opracowano kryteriów kwalifikacji pacjentek do krioablacji. Dlatego celem niniejszej pracy była próba określenia czynników przewidujących skuteczność metody i na tej podstawie ustalenie zasad kwalifikacji do tego typu leczenia. W materiale autorów leczenie krioablacją było najbardziej skuteczne u pacjentek bez otyłości, z późniejszą pierwszą miesiączką, mniejszą liczbą porodów i cieńszym endometrium. Na tej podstawie analizy *post-hoc* wartości tych parametrów w przewidywaniu skuteczności krioablacji skonstruowano algorytmy (modele) decyzyjne, które wymagają weryfikacji w badaniu prospektywnym z udziałem większej liczby pacjentek.

Istotnym ograniczeniem możliwości wnioskowania z niniejszej pracy jest mała grupa pacjentek, szczególnie

po podziale na podgrupy, i retrospektywny charakter badania. Mimo to brak doniesień na temat predyktorów skuteczności krioablacji w dostępnym piśmiennictwie skłonił autorów do przeprowadzenia przynajmniej pilotowego badania.

W badanym materiale jednym z czynników decydujących o skuteczności krioablacji była grubość endometrium w USG. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że grubość endometrium 6–8 mm wiąże się z zadowalającym bezpieczeństwem i efektywnością zabiegu, co potwierdzono w niniejszej pracy, w której wartość graniczna dla skuteczności metody wynosiła 6,4 mm [4, 7, 8]. Jednocześnie w badanym materiale maksymalna grubość endometrium wynosiła 8 mm.

O skuteczności i bezpieczeństwie krioablacji świadczą badania, w których u 50–80% pacjentek nie odnotowano nawrotu krwawienia po zabiegu [2, 3, 6, 9]. W prezentowanym materiale skuteczność zabiegu weryfikowana histopatologicznie po 3 mies. wyniosła 90%. Za tak wysoką skuteczność krioablacji mogło odpowiadać zastosowanie przez autorów sondy o zwiększonej mocy mrożącej, umożliwiającej zamrożenie endometrium do głębokości nawet 10 mm.

## Wnioski

Krioablacja jest skuteczną metodą leczenia nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych na podłożu nienowotworowego przerostu endometrium.

Do krioablacji w pierwszej kolejności powinny być kwalifikowane pacjentki bez otyłości, z pierwszą miesiączką w 12. roku życia lub później, rodzące co najwyżej 2 razy i z endometrium o grubości nieprzekraczającej 6,4 mm.

## Piśmiennictwo

1. Kumar S, Suneetha PV, Dadhwal V, Mittal S. Endometrial cryoablation in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76: 189-90.
2. Rutherford TJ, Zreik TG, Troiano RN, et al. Endometrial cryoablation, a minimally invasive procedure for abnormal uterine bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5: 23-8.
3. Droegemueller W, Makowski E, Macsalka R. Destruction of the endometrium by cryosurgery. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 467-9.
4. Bustos-Lopez HH, Baggish M, Valle RF, et al. Assessment of the safety of intrauterine instillation of heated saline for endometrial ablation. *Fertil Steril* 1998; 69: 155-60.
5. Cahan WG, Brockunier A Jr. Cryosurgery of the uterine cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 99: 138-53.
6. Pittrof R, Majid S, Murray A. Transcervical endometrial cryoablation (ECA) for menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47: 135-40.
7. Dobak JD, Willems J, Howard R, et al. Endometrial cryoablation with ultrasound visualization in women undergoing hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7: 89-93.
8. Sutton CJ, Ewen SP. Thinning the endometrium prior to ablation: is it worthwhile? *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101 Suppl 10: 10-2.
9. Pittrof R, Majid S. Endometrial cryoablation using 0,9% saline as a uterine distension medium: a feasibility study. *Minim Invasive Ther* 1992; 1: 283-6.