

Epidemiologia mięśniaków macicy

Epidemiology of uterine fibroids

Paweł Knapp¹, Adrian Chabowski², Piotr Knapp¹

¹Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Knapp

²Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jan Górski

Przeгляд Menopauzalny 2012; 2: 119–123

Streszczenie

Mięśniaki macicy stanowią jedną z najczęściej obserwowanych niezłośliwych zmian rozrostowych żeńskiego narządu płciowego. Dokładne dane epidemiologiczne oceniające skalę populacyjną tego schorzenia nie są znane. Fakt ten warunkowany jest m.in. częstym brakiem objawów towarzyszącym występowaniu mięśniaków macicy, a ich rzeczywiste potwierdzenie odbywa się dopiero podczas badania histologicznego po zabiegu operacyjnym usunięcia narządu rodowego. Klinicznie mięśniaki macicy rozpoznawane są u 25% wszystkich kobiet i u 30–40% kobiet powyżej 40. roku życia. Do chwili obecnej zidentyfikowano kilka czynników ryzyka, takich jak pochodzenie etniczne, nierództwo, czynniki hormonalne oraz genetyczne. Liczne analizy epidemiologiczne występowania rozrostów mięśnia macicy wykazały, iż mięśniaki macicy częściej obserwowane są w grupie kobiet czarnoskórych niż białych. Wykazano także, że istnieją epidemiologiczne dowody sugerujące dziedziczność tej choroby w obu grupach etnicznych.

W niniejszej pracy przedstawiono obecny stan wiedzy z zakresu epidemiologii mięśniaków macicy.

Słowa kluczowe: mięśniaki macicy, epidemiologia, czynniki ryzyka mięśniaków macicy.

Summary

Uterine fibroids are the most common benign tumors of the female genital tract. However, true epidemiological data analyzing the incidence rate are still under-estimated. This is because fibroids remain undiagnosed since most of them are asymptomatic and confirmed during a histology examination after hysterectomy. Uterine fibroids are clinically apparent in up to 25% of all women and up to 30–40% of women over 40 years of age. Several risk factors have been identified, such as ethnicity, nulliparity, hormonal factors and genetics. Several epidemiological data have also demonstrated that the incidence of uterine fibroids is higher in blacks than in whites. Although the etiology of uterine fibroids is unknown, there have been some major advances in understanding the pathogenesis of this condition.

This paper presents current knowledge of epidemiology of uterine fibroids.

Key words: uterine fibroids, epidemiology, risk factors for uterine fibroids.

Po raz pierwszy opisane w 1793 r. przez Matthew Baillie'a z *St George's Hospital* w Londynie, mięśniaki macicy są najczęstszym łagodnym nowotworem u kobiet, występującym klinicznie u 25% wszystkich kobiet i u 30–40% kobiet powyżej 40. roku życia. Duży odsetek przypadków pozostaje jednak wciąż nierozpoznany, ponieważ większość z nich przebiega bezobjawowo. Zarówno etiologia mięśniaków macicy, jak i ich biologia są słabo poznane.

Zidentyfikowano kilka czynników ryzyka, takich jak pochodzenie etniczne, nierództwo, czynniki hormonalne oraz genetyczne [1]. Niewiele jednak jeszcze wiadomo na temat przyczyn różnorodności przebiegu występowania tego schorzenia oraz przypisywanych im objawów. Wciąż bez odpowiedzi pozostaje pytanie, dlaczego u niektórych kobiet mięśniaki występują pojedynczo, są małe i rosną wolno, a u innych jest ich wiele, są duże i rosną szybko?

Adres do korespondencji:

Paweł Knapp, Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok,
e-mail: knapp@umwb.edu.pl

Poznanie biologii tego schorzenia oraz liczne prowadzone badania molekularne umożliwiły coraz lepsze zrozumienie epidemiologii tej choroby, która wiąże się ze znaczną zachorowalnością. Badanie przeprowadzone przez *North Carolina University* wykazały, że mięśniaki macicy stanowiły najczęstszą przyczynę wykonywanych w Stanach Zjednoczonych histerektomii, a średni koszt tych procedur wyniósł ponad 2 miliardy USD wydatkowanych w ciągu jednego roku. Sytuacja epidemiologiczna w Polsce wydaje się podobna [1, 2].

Dokładne dane epidemiologiczne oceniające występowanie mięśniaków macicy w populacji nie są znane, gdyż w większości badań dotyczących częstości występowania tego schorzenia dokonuje się szacunków tylko na podstawie rozpoznań klinicznych lub obrazowych badań diagnostycznych (ultrasonografia przezpochwowa lub przezbrzuszną), co zaniża rzeczywistą częstość występowania choroby. Istnieje grupa pacjentek, u których mięśniaki macicy mają przebieg asymptomatyczny, a rzeczywiste ich potwierdzenie odbywa się dopiero podczas badania histologicznego po zabiegu operacyjnym usunięcia narządu rodnego. Dotyczy to zwykle licznych, o małej objętości mięśniaków macicy, które nie są rozpoznawane w badaniu klinicznym lub ultrasonograficznym (USG). Analizy porównawcze przeprowadzone przez Cramer i wsp. wykazały, iż częstość występowania mięśniaków macicy oceniana tylko na podstawie badania histologicznego wynosiła 77%. Wartość ginekologicznego badania klinicznego oszacowano na 33%, natomiast USG cechowało się 50-procentową dokładnością oceny w aspekcie rzeczywistego występowania tego schorzenia w populacji [3, 4]. Wielowariantowa analiza przeprowadzona w tym badaniu wykazała także, że korelacja tych trzech elementów diagnostycznych zwiększała dokładność populacyjnej oceny tego schorzenia do ponad 90%. Cramer i wsp. wykazali także, że pozostały odsetek przypadków stanowi grupa tzw. mięśniaków asymptomatycznych, w zależności od danych literaturowych waha się on w przedziale od 8% do 15%; jest to grupa uniemożliwiająca dokładną ocenę zjawiska w populacji. Autorzy tego opracowania zauważyli jednakże pewien trend populacyjnego występowania tego schorzenia, który wahał się od 30% do 70% u kobiet przed menopauzą i zwiększał się systematycznie z wiekiem [4].

W badaniu Daya i wsp. analizującym występowanie mięśniaków macicy w populacji miejskiej dużych aglomeracji amerykańskich w zależności od rasy wykazano, że schorzenie to spotykano u 59% czarnoskórych kobiet i tylko 43% rasy białej. Przeprowadzona analiza dotyczyła jednakże kobiet, u których mięśniaki macicy rozpoznano jako chorobę występującą po raz pierwszy. Całościowa analiza epidemiologiczna występowania rozrostów mięśnia macicy w opisywanej powyżej populacji wykazała, iż schorzenie to obserwowane jest częściej w grupie kobiet czarnoskórych niż białych,

stanowiąc odpowiednio 75% vs 65% [5]. Badania Daya i wsp. pokazały jednocześnie, że populacyjne żytowe ryzyko wystąpienia choroby w obu grupach etnicznych kształtuje się na poziomie ok. 70%, potwierdzając tym samym spostrzeżenia Cramer i wsp. Analiza obu badań wykazała również konieczność prowadzenia obserwacji długoterminowych, dokumentujących nie tylko zapadalność na dane zjawisko chorobowe, lecz także obejmujących ocenę trendów zachorowalności w poszczególnych przedziałach wiekowych [3–5].

Chociaż nie określono genu identyfikującego przyczynę izolowanej postaci mięśniaków, wydaje się, że istnieją epidemiologiczne dowody sugerujące dziedziczność tej choroby. Gross i wsp. odnotowali rodzinne występowanie mięśniaków macicy, a przeprowadzone badania wykonane głównie w populacji rasy kaukaskiej wykazały, iż współczynnik szans dla krewnych kobiet z tym schorzeniem, u których dojdzie do rozwoju choroby, oszacowano na poziomie 2,2–4 [6]. Badania fińskie par bliźniaczych przeprowadzone przez Luoto i wsp. pokazały, że istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia mięśniaków macicy u bliźniąt jednojajowych w porównaniu z bliźniakami dwujajowymi [7]. Badania Okolo i wsp. stały się próbą ustalenia swoistego wzorca dziedziczenia mięśniaków macicy. W badaniu tym, z udziałem ponad 300 kobiet z rodzin wieloetnicznych, u których zdiagnozowano mięśniaki macicy, odkryto spójny wzorec objawów klinicznych, podobieństw histologicznych i molekularnych tkanek uzyskanych po zabiegach chirurgicznych w rodzinach z przewagą występowania mięśniaków macicy. Cechę dziedziczenia mięśniaków macicy nadawano rodzinom, w których u 3 krewnych w pierwszej linii pokrewieństwa stwierdzano występowanie mięśniaków macicy, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej rodzin, w których schorzenie to występowało sporadycznie (tylko u 1 na 3 krewnych w pierwszej linii pokrewieństwa). Okolo i wsp. wykazali, że kobiety z rodzinnym występowaniem mięśniaków macicy znacznie częściej niż w grupie ich sporadycznego występowania zgłaszały obfite krwawienia menstruacyjne (85% vs 52%), bolesne miesiączkowanie (64% vs 46%), dyspareunię (43% vs 28%) oraz rodzinne występowanie nowotworów (52% vs 32%). Cechą charakterystyczną w populacji z rodzinnym występowaniem mięśniaków był również fakt, iż w momencie operacji średnia liczba mięśniaków była 2-krotnie wyższa niż w grupie kontrolnej (7 vs 2). Analiza przeprowadzona w tkankach mięśniaków uzyskanych po zabiegu chirurgicznym wykazała znamienny wzrost ekspresji naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonników (*vascular endothelial growth factor A* – VEGF-A) w grupie z rodzinnym występowaniem tej choroby [1, 8].

Swoista powszechność mięśniaków macicy odnotowywana w licznych obserwacjach populacyjnych bez randomizacji oraz potrzeba dokładnej oceny epidemiologii tej choroby, również w aspekcie rejestrowanych

różnic związanych z rasą, zapoczątkowała w Stanach Zjednoczonych dwa duże badania: *Nurses Health Study* oraz *Black Women's Health Study* [2, 9]. Analiza obu badań wykazała znamienne większe ryzyko wystąpienia mięśniaków macicy w populacji Afroamerykanek niż kobiet białych. Współczynnik nowych zarejestrowanych zachorowań w pierwszym z badań wyniósł 12,7/1000 kobiet, natomiast w *Black Women's Health Study* wartość ta stanowiła 29,7/1000 kobiet w rocznej obserwacji. Stwierdzono ponadto, że istnieje znamienna korelacja między rasą oraz morfologicznymi wykładnikami mięśniaków macicy. W porównaniu z kobietami rasy białej u pacjentek czarnoskórych obserwowano zdecydowanie większe nasilenie objawów klinicznych schorzenia. Analizowane mięśniaki macicy miały większą objętość oraz były bardziej liczne, a ustalone końcowe rozpoznanie kliniczne i histologiczne po wykonanej histerektomii dotyczyło znacznie młodszych kobiet czarnoskórych niż w analogicznie ocenianej grupie kobiet rasy kaukaskiej [2, 9]. Analizując różnice wynikające z przynależności rasowej, Al-Hendy oraz Amant i wsp. stwierdzili, że badane czarnoskóre pacjentki miały wyższy wskaźnik występowania polimorfizmu genu receptora estrogenowego α niż kobiety rasy białej czy latynoskiej, odpowiednio – 35%, 13% i 16%, oraz może to stanowić genetyczny czynnik ryzyka wystąpienia mięśniaków macicy w grupie czarnoskórych kobiet [1, 10–12]. Badanie Pan i wsp. oceniające profil genomowy i proteomowy mięśniaków macicy nie potwierdziło jednakże różnic etnicznych. Również sporną kwestią w aspekcie przynależności rasowej pozostaje różnica w ekspresji receptorów steroidowych [13–15]. Do chwili obecnej przyczyny rasowego zróżnicowania występowania mięśniaków macicy są nieznanne.

Innymi ważnymi końcowymi punktami badań *Nurses Health Study* oraz *Black Women's Health Study* stała się próba ustalenia i ocena czynników ryzyka, mających bezpośredni i pośredni wpływ indukcyjny na rozwój choroby. Wykazano, iż otyłość, wczesna *menarche*, nierództwo, późny wiek pierwszej ciąży, a także długie przerwy między porodami stanowią czynniki istotnie zwiększające ryzyko wystąpienia mięśniaków macicy zarówno w populacji kobiet białych, jak i u Afroamerykanek. Innym ciekawym spostrzeżeniem poczynionym w badaniu *Black Women's Health Study* była pozytywna korelacja pomiędzy ryzykiem wystąpienia tego schorzenia a obecnością infekcji *Chlamydia trachomatis* oraz nawracającymi częstymi infekcjami w obrębie miednicy mniejszej. Oba badanie potwierdziły także, iż palenie papierosów, liczne ciąży i doustne tabletki antykoncepcyjne zmniejszają ryzyko wystąpienia mięśniaków macicy [1, 2, 9].

Analiza czynników ryzyka rozwoju mięśniaków macicy, przy wciąż dyskutowanej etiopatogenezie tego schorzenia, stała się jednym z podstawowych elementów zrozumienia biologii tej choroby. Wise i wsp. stwierdzili, że mięśniaki macicy występują statystycz-

nie częściej u nieródek, przy względnym ryzyku malejącym wraz ze wzrostem liczby porodów o czasie. W badaniu wykazano także, że wzrost ryzyka wystąpienia choroby korelował z wcześniejszym wiekiem pojawienia się pierwszej miesiączki, starszym wiekiem wystąpienia pierwszej ciąży oraz dłuższym czasem od ostatniego porodu. W populacji kobiet białych, które rodziły raz lub wcale, ryzyko wystąpienia mięśniaków macicy było czterokrotnie większe niż w grupie wieloródek. Obserwowane zmniejszenie ryzyka tej choroby związane z liczbą porodów (wieloródki) było czynnikiem istotnym statystycznie w populacji kobiet białych. Nie uzyskano tej znamienności w grupie Afroamerykanek oraz kobiet czarnoskórych pochodzących rdzennie z Afryki [2]. Wise i wsp. oraz Chen i wsp. postawili tezę, że zależność między brakiem potomstwa oraz mięśniakami macicy jest prawdopodobnie wynikiem w miarę stałego wydzielania oraz ekspozycji estrogenowej, nieprzerwanego przez ciążę i laktację, przy obserwowanej stosunkowo większej liczbie cykli miesięczkowych u tych kobiet. Przy założeniu relatywnie stałego stężenia estrogenów w cyklu wydaje się, że prawdopodobnym czynnikiem ryzyka była stosunkowo większa liczba cykli u nieródek w porównaniu z kobietami rodzącymi 2 i więcej razy. Spostrzeżenie to nie uwzględniło jednakże roli innych hormonów endogennych w biologii mięśniaków macicy [2, 16]. Chegini i wsp. zauważyli, że duże stężenie hormonu luteinizującego (*luteinizing hormone* – LH), niezależnie od funkcji jajników, może wpływać na ryzyko rozwoju mięśniaków [17]. W kolejnych badaniach Wise i wsp. wykazali również, że istnieje związek między mięśniakami macicy i zespołem policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS), szczególnie u szczupłych kobiet z PCOS, sugerując, że nadmierne wydzielanie LH, obserwowana oporność na insulinę i wzrost stężenia IGF-1 stanowią ważne elementy tej choroby [2].

Ocena wpływu endogennych hormonów na powstawanie mięśniaków macicy, szczególnie w ciąży, stała się przedmiotem licznych badań. Morgan Ortiz i wsp., stosując pomiary planimetryczne, opisali charakterystyczne zmiany objętości mięśniaków podczas ciąży. Wykazali, iż w pierwszym trymestrze dochodziło do powiększenia się ich objętości, podczas gdy w dwóch kolejnych obserwowano ich zmniejszanie. Analiza sumaryczna objętości mięśniaków macicy oceniana pod koniec ciąży pokazała, że dochodziło do zmniejszenia się całkowitej ich objętości w stosunku do stanu sprzed ciąży lub parametr ten pozostawał bez zmian [18]. Podobne wyniki zostały wcześniej przedstawione przez Neiger i wsp., którzy stwierdzili, że interakcje endogennych hormonów w czasie ciąży hamują wzrost mięśniaków bez względu na związany z nią odwrotny przerost komórek mięśnia macicy. Wykazano, iż zmiany wzrostu mięśniaków macicy wywołane ciążą są zależne od kilku czynników: długoterminowych zmian

dystrybucji hormonów płciowych i czynników wzrostu, zmniejszonej aktywności receptorów estrogenowych, zmniejszonej odpowiedzi tkanek mięśniaków na estrogeny oraz zwiększonej przebudowy tkankowej z nasilonym procesem apoptozy w komórkach mięśniówki [19].

Pomimo kilkunastu lat badań naukowych nie udało się ustalić wpływu stosowania doustnych tabletek antykoncepcyjnych (*oral contraceptive pills* – OCP) na ryzyko powstawania mięśniaków macicy. Prezentowane badania często przedstawiają przeciwstawne wyniki, dokumentując cytoprotekcyjny wpływ na komórki miometrium, inne zaś wskazują ich aktywujący proliferację wpływ [20–22]. W ostatnim czasie pojawiło się też wiele badań, w których autorzy nie stwierdzili korelacji pomiędzy OCP a ryzykiem wystąpienia tego schorzenia. Wydaje się, że obecnie ta ostatnia teoria jest najbardziej prawdopodobna [20, 21, 23].

Wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych indukujących lub działających cytoprotekcyjnie jest wciąż przedmiotem licznych sporów. Magalhaes i wsp. zaobserwowali, że zastosowanie wkładki wewnątrzmacicznej z progestagenem (lewonorgestrel), stosowanej jako jedna z alternatyw w leczeniu oszczędzającym nieprawidłowych rozrostów endometrium, zmniejszała objętość macicy z mięśniakami. Mechanizm zmniejszenia objętości analizowanych tkanek polegał prawdopodobnie na bezpośredniej ekspozycji systemu uwalniania gestagenów (wkładka) na komórki prawidłowej i zmienionej mięśniówki macicy i wywieraniu na nie antyproliferacyjnego wpływu. W opinii licznych towarzyszy naukowych wewnątrzmaciczna wkładka z lewonorgestrel nie może być rekomendowana jako element w terapii mięśniaków macicy [24].

Liczne badania Wise'a i wsp. stanowiły próbę stworzenia fenotypu konstytucjonalnego kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na mięśniaki macicy. Autorzy ci założyli, iż znane czynniki ryzyka dotyczące błony śluzowej macicy winny bezpośrednio lub pośrednio wpływać na wzrost środowiskowego ryzyka wystąpienia mięśniaków macicy. Wykazali, że otyłość jest jednym z elementów podnoszących wartości opisywanych powyżej współczynników ryzyka. Stwierdzili, że masa ciała powyżej 70 kg jest związana z ponad 3-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia mięśniaków macicy w porównaniu z grupą kobiet z masą ciała w przedziale 50–60 kg. W analizowanej przez Wise'a i wsp. populacji pacjentki z mięśniakami macicy częściej miały nadwagę (BMI 28–30 kg/m²), były otyłe (BMI > 30 kg/m²) lub poważnie otyłe (BMI > 40 kg/m²). W grupie kobiet z nadwagą i otyłych obserwowany wzrost ryzyka wystąpienia choroby szacowano na ponad 50%, przy średnim wzroście ryzyka populacyjnego ocenianym na 7,2%. Analogicznie redukcja masy ciała zmniejszała ryzyko powstawania mięśniaków. Wise i wsp. wykazali, że otyłość jest powiązana ze względnym stanem hiperestrogenizmu, indukując rozwój mięśniaków prawdopodobnie w me-

chanizmie zwiększenia obwodowej konwersji krążących androgenów do estrogenów, zmniejszenia syntezy globulin wiążących hormony płciowe oraz zwiększonego stężenia wolnego, aktywnego estrogenu. Analiza Wise'a i wsp. wykazała, że cukrzyca i nadciśnienie tętnicze również związane są ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia mięśniaków macicy. Autorzy ci stwierdzili, że wspólny czynnik metaboliczny obserwowany w otyłości i stanach wymienionych powyżej – oporność na insulinę, zwiększona aktywność insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1), a także zwiększone stężenie androgenów zwiększają ryzyko wystąpienia mięśniaków macicy [2, 25–28].

Jedną z ciekawszych analiz oceniających wpływ palenia na ryzyko rozwoju omawianego schorzenia stały się badania Terry'ego i wsp. Autorzy ci wykazali, że obserwowane zmniejszenie ryzyka powstawania mięśniaków macicy jest w sposób liniowy zależne od liczby wypalanych papierosów. Stwierdzili, że kobiety, które paliły 10 papierosów dziennie, miały o 18% niższe ryzyko rozwoju mięśniaków macicy w porównaniu z osobami niepalącymi, jednakże po rzuceniu palenia nie występował efekt ochronny. Nie udało się ustalić, czy obserwowana redukcja ryzyka wystąpienia mięśniaków macicy była związana z antyestrogenowymi skutkami palenia, czy też była następstwem dużego stężenia wolnych rodników w tkance mięśniowej. Badania Terry'ego pokazały także, że cytoprotekcyjne działanie na komórki miometrium nie obejmowało kobiet czarnoskórych [29, 30].

Mięśniaki macicy stanowią najczęstszy nowotwór niezłośliwy u kobiet, jednakże poziom wiedzy o epidemiologii, etiologii i biologii tego nowotworu jest wciąż niedostateczny. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że zmiany genomu odgrywają prawdopodobną rolę w inicjacji rozrostu tkanki mięśniowej, natomiast mechanizmy molekularne i komórkowe sprawują ważną funkcję w późniejszym wzroście oraz kontroli zachodzących procesów proliferacyjnych. Nie bez znaczenia jest również wpływ hormonów płciowych w etiopatogenezie tego schorzenia. Wydaje się, że w chwili obecnej jednym z kluczowych elementów mogących uzupełnić dane dotyczące genezy mięśniaków macicy jest ocena ich statusu metabolicznego. Stan ten jest niewątpliwie nieznaną składową w obserwowanej transformacji prawidłowego miometrium do mięśniaków macicy. Brak dokładnych danych etiopatogenetycznych, nieuporządkowana dystrybucja tkankowa, niejednorodna symptomatologia i przebieg schorzenia sprawiają, że mięśniaki macicy nie powinny być analizowane jako izolowana jednostka chorobowa. Wniosek ten winien być uwzględniony w przyszłych strategiach i metodach badawczych [14, 17, 18, 20].

Piśmiennictwo

1. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 571-88.

2. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 113-23.
3. Cramer SF, Mann L, Calianese E, et al. Association of seedling myomas with myometrial hyperplasia. *Hum Pathol* 2009; 40: 218-25.
4. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 435-8.
5. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 90: 967-73.
6. Gross KL, Morton CC. Genetics and the development of fibroids. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 335-49.
7. Luoto R, Kaprio J, Rutanen EM, et al. Heritability and risk factors of uterine fibroids-the Finnish Twin Cohort study. *Maturitas* 2000; 37: 15-26.
8. Chang CC, Hsieh YY, Lin WH, Lin CS. Leiomyoma and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms: a systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010; 49: 247-53.
9. Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology* 1998; 9: 511-7.
10. Al-Hendy A, Lee EJ, Wang HQ, Copland JA. Gene therapy of uterine leiomyomas: adenovirus-mediated expression of dominant negative estrogen receptor inhibits tumor growth in nude mice. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1621-31.
11. Al-Hendy A, Salama S. Gene therapy and uterine leiomyoma: a review. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 385-400.
12. Amant F, Huys E, Geurts-Moespot A, et al. Ethnic variations in uterine leiomyoma biology are not caused by differences in myometrial estrogen receptor alpha levels. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 105-9.
13. Pan Q, Luo X, Chegini N. microRNA 21: response to hormonal therapies and regulatory function in leiomyoma, transformed leiomyoma and leiomyosarcoma cells. *Mol Hum Reprod* 2010; 16: 215-27.
14. Pan Q, Luo X, Chegini N. Differential expression of microRNAs in myometrium and leiomyomas and regulation by ovarian steroids. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 227-40.
15. Pan Q, Luo X, Chegini N. Genomic and proteomic profiling I: leiomyomas in African Americans and Caucasians. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 34.
16. Chen HW, Liu JC, Chen JJ, et al. Combined differential gene expression profile and pathway enrichment analyses to elucidate the molecular mechanisms of uterine leiomyoma after gonadotropin-releasing hormone treatment. *Fertil Steril* 2008; 90: 1219-25.
17. Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 180-203.
18. Morgan Ortiz F, Piña Romero B, Elorriaga García E, Báez Barraza J, et al. Uterine leiomyomas during pregnancy and its impact on obstetric outcome. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79: 467-73.
19. Neiger R, Sonek JD, Croom CS, Ventolini G. Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas. *J Reprod Med* 2006; 51: 671-4.
20. Obed JY, Bako B, Usman JD, et al. Uterine fibroids: risk of recurrence after myomectomy in a Nigerian population. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 311-5.
21. Roman H, Loisel C, Puscasiu L, et al. Management of menometrorrhagia in women with and without pregnancy intention: hierarchy of therapies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37 (Suppl.) 8: 405-17.
22. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, et al. Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions. A review. *Contraception* 1998; 57: 11-8.
23. Koirala K, Shrestha ML, Chalise PR, et al. Leiomyoma of breast: a report of rare case. *Nepal Med Coll J* 2008; 10: 207-8.
24. Magalhães J, Aldrighi JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007; 75: 193-8.
25. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Polycystic ovary syndrome and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2007; 87: 1108-15.
26. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, et al. Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. *Epidemiology* 2005; 16: 346-54.
27. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 563-8.
28. Wise LA, Palmer JR, Rowlings K, et al. Risk of benign gynecologic tumors in relation to prenatal diethylstilbestrol exposure. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 167-73.
29. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, et al. Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma. *Epidemiology* 2007; 18: 758-63.
30. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1746-54.