

Szanowni Państwo!

Zapraszamy do udziału w testowym programie edukacyjnym, który już od ponad roku ukazuje się na łamach *Przeгляdu Menopauzalnego*.

Poniżej zamieszczamy pracę poglądową dotyczącą mięśniaków macicy, które były tematem testu poprzedniego wydania pisma. Bieżący numer zawiera pytania, obejmujące swoim zakresem problem czynnika szyjkowego niepłodności.

Łączę wyrazy szacunku

Grzegorz Jakiel

## Mięśniaki macicy

### *Uterine fibroids*

Dorota Robak-Chołubek, Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2006; 6: 409–412

W artykule przedstawiono zagadnienia epidemiologii, diagnostyki i leczenia najczęstszych łagodnych nowotworów macicy.

Mięśniaki macicy są najczęściej występującymi łagodnymi nowotworami żeńskich narządów płciowych. Są zwykle zbudowane z mięśni gładkich oraz z tkanki łącznej. W literaturze możemy spotkać następujące określenia tych nowotworów: *fibroma*, *fibromyoma* lub *fibroadenoma* [1].

Częstość występowania mięśniaków waha się według różnych źródeł od 20 do 50% [2–4]. Dane te są jednak szacunkowe, gdyż wiele kobiet nie ma objawów związanych z obecnością mięśniaków [5]. Częstość zwiększa się wraz z wiekiem, przy czym nie spotyka się ich przed pokwitaniem [1, 5, 6]. Po menopauzie ulegają na ogół regresji [1]. Mięśniaki stanowią duży problem w opiece zdrowotnej, gdyż są powodem więcej niż jednej trzeciej wszystkich histerektomii w Stanach Zjednoczonych, przy całkowitej liczbie przeszło 200 tys. takich zabiegów rocznie oraz są przyczyną co piątej wizyty kobiet u ginekologa [7].

### Etiologia i patogeneza

Ryzyko wystąpienia mięśniaków jest ciągle dyskutowane i badane. Do czynników ryzyka wpływających na rozwój mięśniaków zaliczane są: wczesna *menarche*, późne lata reprodukcyjne, otyłość, nierództwo oraz przyjmowanie tamoksifenu. Zmniejsza to ryzyko okres pomenopauzalny, wielorództwo oraz palenie tytoniu [8]. Niektóre z doniesień wskazują na związek diety

mięsnej (*czerwone mięso*) z częstszym występowaniem mięśniaków, natomiast inne wiążą intensywne ćwiczenia fizyczne we wczesnym okresie rozrodczym z blisko 1,5 razy niższym ryzykiem wystąpienia tych łagodnych guzów macicy w przyszłości [8, 9]. W literaturze wspomina się o związkach występowania tego schorzenia z pochodzeniem – kobiety rasy czarnej w USA są narażone na częstsze występowanie mięśniaków, wcześniejsze ich pojawienie się, a także bardziej nasilone objawy [10]. Związane jest to z jednej strony z większym odsetkiem w tej grupie kobiet otyłych, a z drugiej prawdopodobnie z różnicami rasowymi w metabolizmie estrogenów [8, 11]. Pomimo braku statystycznych porównań, w wielu częściach świata mięśniaki macicy uważa się za powszechne schorzenie kobiece [8]. Do dnia dzisiejszego nie jest znany czynnik inicjujący powstawanie mięśniaków. Według współczesnych poglądów mięśniaki uważane są za guzy monoklonalne, wywodzące się z pojedynczej komórki mięśniowej, zmienionej nowotworowo. Aberracje chromosomowe, typu delecji i translokacji w obrębie chromosomów 7 i 12 obserwowane w jądrach zmienionych komórek potwierdzają hipotezę monoklonalności, jednak w blisko połowie badanych cytogenetycznie guzów nie stwierdza się widocznych nieprawidłowości, co można wiązać z obecnością submikroskopowych mutacji w tej grupie [7, 8]. Predyspozycje rodzinne mogą być również czynnikiem wpływającym na występowanie mięśniaków [12, 13]. Kluczową rolę w powstawaniu mięśniaków odgrywa środowisko hormonalne. Liczne obserwacje kliniczne potwierdzają wpływ estrogenów i progesteronu na wzrost mięśniaków. Badania laboratoryjne wska-

zują na związek substancji efektorowych w postaci czynników wzrostu (GF – *growth factors*) z oddziaływaniem estrogenów i progesteronu na tkankę docelową – zespół komórek mięśniowych myometrium. [8]. Klinicznymi dowodami na wpływ hormonów na komórki mięśniaków są zmiany, jakim ulegają mięśniaki w ciąży, reakcja mięśniaków na leczenie agonistami GnRH oraz fakt regresji mięśniaków po menopauzie w odpowiedzi na fizjologiczny brak stymulacji hormonalnej [14]. Również egzogenna podaż hormonów w postaci antykoncepcji hormonalnej może wywierać wpływ na rozwój mięśniaków. Z jednej strony przez lata obecność mięśniaków uważana była za względne przeciwwskazanie do stosowania antykoncepcji hormonalnej, z drugiej zaś pojawiły się doniesienia o protekcyjnym działaniu antykoncepcji w odniesieniu do klinicznie objawowych mięśniaków [15]. Stosowanie antykoncepcji hormonalnej w bardzo wczesnym okresie rozrodczym, pomiędzy 13. a 16. rokiem życia ma wpływać na zwiększenie ryzyka wystąpienia mięśniaków w porównaniu z grupą kobiet niestosujących w ogóle doustnej antykoncepcji hormonalnej [8]. Biorąc pod uwagę powyższe nie można określić jednoznacznego wpływu antykoncepcji hormonalnej na powstawanie lub ewentualną terapię mięśniaków.

### Umiejscowienie oraz objawy

Ze względu na lokalizację możemy wyróżnić: mięśniaki podśluzówkowe, mięśniaki śródścienne, mięśniaki podsurowicówkowe, mięśniaki uszypułowane oraz mięśniaki o złożonej topografii w obrębie mięśnia macicy, np. obejmujące całą grubość mięśnia macicy [15]. Lokalizacja tych zmian jest często istotniejsza od ich wielkości. W zależności od lokalizacji można obserwować różne objawy chorobowe. Nieprawidłowe krwawienia miesięczkowe najczęściej będą obserwowane przy mięśniakach podśluzówkowych. W przypadku dużych zmian podsurowicówkowych dominować będzie przede wszystkim uczucie *pełności w dole brzucha*. Do tego, w zależności od lokalizacji mogą dołączyć trudności w oddawaniu moczu, np. częstomocz lub w oddawaniu stolca, np. zaparcia [1]. Mięśniaki rzadko powodują dolegliwości bólowe. Pojawienie się silnego bólu związanego z ich obecnością może sugerować skręcenie szypuły guza lub wystąpienie zawału mięśniaka [15]. Dochodzi wtedy do martwicy zwanej zwyrodnieniem czerwonym. Zmiany łagodne, jakimi są mięśniaki macicy, charakteryzują się wolnym tempem wzrostu, a każdy szybki wzrost guzów macicy powinien nasuwać podejrzenie zmian złośliwych. Jednak rozpoznanie mięsaka (*sarcoma*) nawet wśród pacjentek operowanych z powodu szybkiego wzrostu mięśniaków potwierdza się jedynie w niespełna 0,3% przypadków [16]. Z tego powodu mięśniaków nie uznaje się za stan przednowotworowy.

### Płodność i mięśniaki

Rola mięśniaków w niepłodności nie została jednoznacznie określona. Częstość występowania mięśniaków wśród kobiet z niepłodnością, po wykluczeniu innych przyczyn, waha się pomiędzy 1 a 10% [2, 3]. Istnieją różne teorie wyjaśniające wpływ mięśniaków na rozród. Podstawowe znaczenie wydaje się mieć lokalizacja i wielkość mięśniaków. Największy wpływ na płodność mają mięśniaki podśluzówkowe, w drugiej kolejności śródścienne, najrzadziej natomiast problemy prokreacyjne powodują mięśniaki podsurowicówkowe [2, 17]. Bezpośrednim dowodem na taką właśnie zależność są badania wykonane w programach IVF u kobiet z mięśniakami o różnej lokalizacji. Kobiety, u których stwierdzano obecność mięśniaków podśluzówkowych osiągały najniższy odsetek ciąż po transferze zarodków do jamy macicy w porównaniu z kobietami ze śródścienną i podsurowicówkową lokalizacją mięśniaków. W tej grupie dochodziło również do największego odsetka poronień. Najbardziej prawdopodobną przyczyną zmniejszonego odsetka implantacji przy mięśniakach modelujących światło jamy macicy jest upośledzenie ukrwienia endometrium lub jego przewlekły stan zapalny [2, 17]. Mięśniaki towarzyszące ciąży mogą stanowić zagrożenie dla prawidłowego jej przebiegu. Według danych literaturowych mięśniaki macicy występują w 1–4% ciąż [2]. Mogą być przyczyną poronień, przedwczesnych porodów, zaburzeń wzrostu płodu, czy przedwczesnego odklejenia łożyska [18]. Rodzaj powikłań związany jest z lokalizacją mięśniaków i ich wielkością [2]. Kontrowersje budzi problem operacyjnego usuwania mięśniaków w leczeniu niepłodności. Odsetek ciąż po myomektomii waha się, wg różnych doniesień od 10 do 80%. Zaskakujący jest fakt braku różnic w częstości ciąż uzyskanych po operacyjnym leczeniu mięśniaków metodą laparoskopową, histeroskopową i laparotomii. Nie ma wytycznych, kiedy w leczeniu niepłodności operować mięśniaki. Wydaje się, że po wykluczeniu innych przyczyn, należy w każdym przypadku klinicznym dokonać racjonalnej oceny wpływu obecności mięśniaków na problemy rozrodu oraz rozważyć celowość endoskopowego usunięcia zmian w celu minimalizacji urazu operacyjnego i zrostów pooperacyjnych [17].

### Diagnostyka

Podstawowym badaniem w praktyce każdego ginekologa-położnika jest ginekologiczne badanie dwuręczne, natomiast badanie ultrasonograficzne USG narządu rodowego można określić mianem podstawowego badania dodatkowego w tej specjalności. Badanie USG stanowi obecnie łatwo dostępne i dokładne narzędzie diagnostyczne, dzięki któremu udaje się rozpoznać bezobjawowe mięśniaki, których odsetek w okresie okołomenopauzalnym może osiągnąć blisko 50% badanych kobiet [19]. Badanie USG pozwala na dokładną diagnostykę

różnicową patologii w obrębie narządu rodnego, z oceną struktury morfologicznej badanych zmian oraz energii przepływów naczyniowych. Od kilku lat w diagnostyce patologii dotyczących jamy macicy stosuje się histerosonografię – SIS (*Saline Infusion Sonography*) [20]. Badanie to polega na ultrasonograficznej ocenie struktury endometrium po podaniu cewnikiem do jamy macicy 5–15 ml roztworu soli fizjologicznej podgrzanej do temperatury 37°C w celu rozdzielenia płynem blaszek błony śluzowej. Badanie takie poszerzone o możliwość 3D pozwala na wirtualną ocenę jamy i jest nazywane *wirtualną histeroskopią* [21]. Inne techniki wizualizacji zmian o typie mięśniaków obejmują badania tomografii komputerowej CT (*Computer Tomography*) oraz rezonansu magnetycznego MRI (*Magnetic Resonance Imagination*). W porównaniu z badaniem USG, koszt CT i MRI wyklucza ich rutynowe stosowanie. Badanie MRI znalazło zastosowanie w protokole postępowania w embolizacji tętnic macicznych przed zabiegiem oraz w monitorowaniu zmian wstecznych w obrębie mięśniaków po zabiegu [22].

## Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w mięśniakach macicy powinno brać pod uwagę przede wszystkim nasilenie objawów chorobowych i koncentrować się na ich eliminowaniu. Oprócz objawów klinicznych również inne czynniki mogą wpływać na wybór metody leczenia. Można do nich zaliczyć: wiek pacjentki, plany prokreacyjne, współistnienie innych chorób, chęć zachowania narządu rodnego, czy wreszcie umiejętności lekarza leczącego [15]. Do lat 90. ubiegłego stulecia leczenie mięśniaków macicy obejmowało działania operacyjne, polegające na usunięciu guza lub macicy drogą laparotomii lub endoskopowo, oraz leczenie wspomagające – farmakologiczne [1]. Wskazania do operacyjnego usunięcia mięśniaków macicy obejmują podejrzenie nowotworu złośliwego, nieprawidłowe krwawienia z narządu rodnego niepoddające się leczeniu i doprowadzające do anemii oraz niepowodzenia rozrodu, szczególnie w przypadku podśluzówkowej lokalizacji zmian [23]. Myomektomia jest postępowaniem z wyboru w przypadku planów prokreacyjnych, natomiast histerektomia powinna być rozważana w przypadku szybko rosnących guzów po menopauzie, w celu prewencji zaburzeń odpływu moczu spowodowanych uciskiem pęcherza i moczowodów przez guz oraz bezobjawowych mięśniaków o wielkości większej, niż 12-tygodniowa ciąża [24]. Laparoscopia powinna być proponowana jako mało inwazyjne leczenie operacyjne w przypadku nielicznych podsurowiczkowych i śródściennych mięśniaków o średnicy poniżej 9 cm. Korzyści związane z minimalizacją zabiegu obejmują skrócenie czasu hospitalizacji, zmniejszenie utraty krwi oraz zredukowanie ryzyka wystąpienia zrostów pooperacyjnych, co ma szczególne znaczenie w operacjach

związanych z poprawieniem płodności [25]. Istnieją doniesienia o częstszych nawrotach mięśniaków po operacjach endoskopowych w porównaniu z operacjami klasycznymi. Wiąże się to z bardziej precyzyjnym palpacyjnym badaniem myometrium w trakcie zabiegu techniką chirurgii otwartej [26]. Analogi gonadoliberyny, aGnRH, są głównymi lekami stosowanymi w farmakoterapii mięśniaków. Efektem ich działania jest odwracalna, ograniczona jedynie do czasu stosowania redukcja objętości mięśniaków, umożliwiającą zmniejszenie utraty krwi oraz powikłań w trakcie zabiegu operacyjnego. Zalecenia Amerykańskiego College'u Ginekologów i Położników (ACOG) odnośnie stosowania agonistów gonadoliberyny obejmują stosowanie ich w leczeniu dużych mięśniaków podśluzówkowych w przygotowaniu do resekcji histeroskopowej lub planowanej operacji mięśniaków [27]. Oprócz analogów GnRH w leczeniu objawów mięśniaków stosowany jest danazol oraz progestageny. Progestageny zastosowane w terapii nieprawidłowych krwawień okresu okołomenopauzalnego są lekiem pierwszego rzutu. Przyczyny tych krwawień mają często związek z obecnością mięśniaków. W przypadku danazolu, podobnie jak w przypadku progestagenów, osiągamy kontrolę nad krwawieniami, natomiast dodatkowo u części pacjentek można spodziewać się zmniejszenia objętości mięśniaków [15]. Ostatnia dekada otworzyła nowe możliwości postępowania terapeutycznego w leczeniu mięśniaków. Od połowy lat 90. coraz popularniejsza staje się metoda embolizacji tętnic macicznych UAE (*Uterine Artery Embolisation*). Celem zabiegu jest zmniejszenie przepływu w tętnicach macicznych za pomocą materiału zatorowego tak, aby doszło do martwicy niedokrwiennej wrażliwej tkanki mięśniowej, bez wyraźnego wpływu na zdrowe tkanki [28]. W literaturze pojawia się coraz więcej opracowań porównujących histerektomie, myomektomie i zabiegi UAE. Ich wyniki wskazują na brak statystycznych różnic pomiędzy tymi procedurami medycznymi [20]. Wpływ UAE na przebieg ciąży nie jest określony. Jest dużo doniesień o prawidłowych ciążach po embolizacji tętnic macicznych [29]. Ze względu na krótki okres obserwacji po zabiegach embolizacji, wskazania do zastosowania tej metody leczniczej powinny się ograniczać do przypadków z istniejącymi przeciwwskazaniami do znieczulenia ogólnego lub leczenia operacyjnego [28]. Alternatywą do UAE może być laparoskopowa koagulacja, klipsowanie lub podwiązanie tętnic macicznych [31]. Inne techniki obejmują laparoskopową miolizę oraz czasową okluzję tętnic macicznych pod kontrolą ultradźwięków [32, 33].

Przedstawione wyżej zagadnienia dotyczące problematyki mięśniaków pokazują, jakiej zmianie uległo w ostatnich latach postępowanie medyczne wobec tego schorzenia. Większość omówionych sposobów leczniczych wymaga dokładniejszych badań. Dopiero wtedy będzie można zaakceptować je jako całkowicie bezpieczne i stanowiące alternatywę dla każdej pacjentki.

## Piśmiennictwo

1. Derwich K, Pawelczyk L, Opala T i wsp. Mięśniaki macicy. Medipress Ginekologia 1996; 2: 6-13.
2. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. Hum Reprod Update 2000; 6: 614-20.
3. Hart R. Unexplained infertility, endometriosis, and fibroids. BMJ 2003; 327: 721-4.
4. Marino JL, Eskenazi B, Warner M, et al. Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. Hum Reprod 2004; 19: 2350-5.
5. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 100-7.
6. Fields KR, Neinstein LS. Uterine myomas in adolescents: case reports and a review of the literature. J Pediatr Adolesc Gynecol 1996; 9: 195-8.
7. Morton CC. Warner-Lambert/Parke-Davis Award lecture. Many tumors and many genes: genetics of uterine leiomyomata. Am J Pathol 1998; 153: 1015-20.
8. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. Environ Health Perspect 2003; 111: 1037-54.
9. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, et al. Diet and uterine myomas. Obstet Gynecol 1999; 94: 395-8.
10. 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.
11. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. Obstet Gynecol 1997; 90: 967-73.
12. Ligon AH, Morton CC. Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies. Hum Reprod Update 2001; 7: 8-14.
13. Treloar SA, Martin NG, Dennerstein L, et al. Pathways to hysterectomy: insights from longitudinal twin research. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 82-8.
14. Walker CL. Role of hormonal and reproductive factors in the etiology and treatment of uterine leiomyoma. Recent Prog Horm Res 2002; 57: 277-94.
15. Stewart EA. Uterine fibroids. Lancet 2001; 357: 293-8.
16. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol 1994; 83: 414-8.
17. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? Hum Reprod 2002; 17: 1424-30.
18. Kulikowska-Ciecieląg K, Płoszyński A, Damdinsuren A i wsp. Mięśniaki macicy i ciąży – problem położniczy najbliższych lat? Ginekol Pol 2002; 73: 284-7.
19. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 100-7.
20. Cepni I, Ocal P, Erkan S, et al. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography and hysteroscopy in the evaluation of uterine cavity pathologies. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2005; 45: 30-5.
21. Ayoubi JM, Fanchin R, Ferretti G, et al. Three-dimensional ultrasonographic reconstruction of the uterine cavity: toward virtual hysteroscopy? Eur Radiol 2002; 12: 2030-3.
22. Pelage JP, Guaou NG, Jha RC, et al. Uterine fibroid tumors: long-term MR imaging outcome after embolization. Radiology 2004; 230: 803-9.
23. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. Obstet Gynecol 2004; 104: 393-406.
24. SOGC Clinical Practice Guidelines: The management of uterine Leiomyomas. JOGC 2003; 128: 1-10.
25. Dubuisson JB, Fauconnier A, Babaki-Fard K, et al. Laparoscopic myomectomy: a current view. Hum Reprod Update 2000; 6: 588-94.
26. Fauconnier A, Chapron C, Babaki-Fard K, et al. Recurrence of leiomyomata after myomectomy. Hum Reprod Update 2000; 6: 595-602.
27. ACOG criteria set. Gonadotropin-releasing hormone agonists for preoperative treatment of leiomyomata. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Quality Assessment. Int J Gynaecol Obstet 1996; 52: 213-4.
28. SOGC Clinical Practice Guidelines: Uterine Fibroid Embolisation (UFE). JOGC 2004; 150: 899-911.
29. Lumsden MA. Embolization versus myomectomy versus hysterectomy: which is best, when? Hum Reprod 2002; 17: 253-9.
30. Pietura R, Jakiel G, Swatowski D, et al. Pregnancy 4 months after uterine artery embolization. Cardiovasc Intervent Radiol 2005; 28: 117-9.
31. Hald K, Langebrekke A, Klow NE, et al. Laparoscopic occlusion of uterine vessels for the treatment of symptomatic fibroids: Initial experience and comparison to uterine artery embolization. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 37-43.
32. Donnez J, Squifflet J, Polet R, et al. Laparoscopic myolysis. Hum Reprod Update 2000; 6: 609-13.
33. Vilos GA, Vilos EC, Romano W, et al. Temporary uterine artery occlusion for treatment of menorrhagia and uterine fibroids using an incisionless Doppler-guided transvaginal clamp: case report. Hum Reprod 2006; 21: 269-71.

## Prawidłowe odpowiedzi

do Testowego programu edukacyjnego dotyczącego mięśniaków macicy,  
zamieszczonego w numerze 5/2006 Przeglądu Menopauzalnego:

1a; 2c; 3d; 4a; 5c; 6d; 7a; 8c; 9a; 10d; 11c; 12c