

Špela But¹, Tamara Serdinšek², Igor But³

Prevalenca, etiopatogeneza in zdravljenje miomov maternice

Prevalence, Etiopathogenesis and Treatment of Uterine Fibroids

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: miomi, estradiol, estrogenski receptor, progesteron, *MED12*, hormonska terapija, morselacija miomov

Miomi so pogosti benigni tumorji gladkomišičnih celic maternice. Najdemo jih pri okvirno vsaki peti ženski v rodni dobi, s čimer predstavljajo tudi najpogostejšo patologijo male medenice. Dejavnikov tveganja za nastanek miomov je več. Pogostejši so v reproduktivni dobi in pri temnopoltih ženskah, vzrok za večjo pojavnost pa predstavljajo tudi pozitivna družinska anamneza ter podaljšana izpostavljenost estrogenom in/ali progesteronu. Ključno vlogo v etiologiji miomov pripisujemo spolnim hormonom in genetskim dejavnikom. Estrogeni oz. estradiol in progesteron preko svojih receptorjev spodbujajo patološko proliferacijo in nenadzorovano rast tumorja. V iniciaciji tumorskih celic so pomembne tudi mutacije številnih genov (npr. *MED12* (angl. *mediator complex subunit 12*)) in genetski polimorfizmi citokroma P450 17A1 ter nekaterih interlevkinov (npr. interlevkin 13, rekombinantni interlevkin 4). Večina miomov je asimptomatskih, lahko pa povzročajo različne klinične simptome, kot so nenormalne krvavitve iz maternice, bolečine v medenici in simptome s strani sečil, ki lahko precej prizadenejo kvaliteto življenja bolnic. V diagnostiki nam je v pomoč predvsem transvaginalna ultrazvočna preiskava, v primeru nejasnosti pa tudi magnetna resonanca. Slednjo uporabljamo predvsem takrat, ko želimo razlikovati miome od sarkomov, kar predstavlja pri kliničnem delu zelo velik izziv. Neprepoznani sarkom, ki ga med operacijo izluščimo iz miometrija in nato še morebiti zmorseliramo, lahko namreč bistveno poslabša preživetje bolnic. V primerih, ko miomi ne povzročajo subjektivnih težav, jih lahko samo klinično in ultrazvočno spremljamo. Če pa miomi povzročajo težave, predvsem krvavitve, ki lahko vodijo v slabokrvnost, potem bolnicam bodisi predpišemo hormonska in druga zdravila bodisi miome odstranimo z različnimi endoskopskimi ali odprtimi operativnimi metodami.

¹ Špela But, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; spela.but@gmail.com

² Asist. Tamara Serdinšek, dr. med., Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični Center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Prof. dr. Igor But, dr. med., Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični Center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

ABSTRACT

KEY WORDS: uterine fibroids, oestradiol, oestrogen receptor, progesterone, *MED12*, hormone therapy, fibroid morcellation

Uterine fibroids or myomas are one of the most prevalent benign tumours of uterine smooth muscle cells that affect roughly every fifth woman of childbearing age. Their aetiology is still not entirely understood, although various risk factors were studied. The most prominent ones appear to be the patient's age, race (African ancestry), family history of fibroids, and prolonged exposure to high levels of oestrogens and/or progesterone. Myomas are believed to be of hormonal (sex steroids) and genetic origin. By binding to their receptors, oestrogens (oestradiol) and progesterone stimulate pathological and uncontrollable tumour proliferation. Moreover, the initiation of tumour growth is influenced by several genetic (mediator complex subunit 12, *MED12*) and epigenetic mutations as well as genetic polymorphisms (cytochrome P450 17A1, interleukin 13, recombinant interleukin 4). Most fibroids are asymptomatic and do not require any treatment or intervention, merely clinical and diagnostic observation. However, they can cause a variety of symptoms, including abnormal uterine bleeding, pelvic pain and urinary problems, which all profoundly impact the patient's quality of life. For diagnostic purposes, transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging are used. The latter is convenient especially in distinguishing benign myomas from malign leiomyosarcomas, which represents an important challenge in everyday clinical practice. The distinction is of utmost importance as morcellation of what is thought to be a fibroid but is, in fact, a sarcoma can greatly impair the outcome of the procedure and subsequently the patient's prognosis. In addition to variant endoscopic and abdominal approaches, symptomatic tumours can also be treated with hormonal or other medicaments.

UVOD

Miomi so benigni tumorji gladkih mišičnih celic maternice in predstavljajo najpogostejše tumorje male medenice pri ženskah v rodni dobi (1, 2). So klonalna bolezen, saj nastanejo s klonsko ekspanzijo ene patološko spremenjene celice v miometriju, ki je po različnih teorijah lahko bodisi gladkomišična bodisi matična (2, 3). Opisanih je več dejavnikov, ki jih ali povezujejo z nastankom miomov (dejavniki tveganja) ali pa na njihov razvoj delujejo zaščitno (zaščitni dejavniki) (4). Patogeneza tumorjev ni povsem poznana, naj pa bi nanjo pomembno vplivali predvsem spolni hormoni in genetske mutacije. Miomi so hormonsko odzivni tumorji, zato najpogosteje prizadenejo ženske v reproduktivni dobi, redko nastopijo pred menarho in se v menopavzi praviloma zmanjšajo (3, 5).

EPIDEMIOLOGIJA

Podatki o prevalenci miomov so v literaturi zelo raznoliki in znašajo med 4,5 in 68,6 % (2). Razlog za to veliko razliko v prevalenci tiči v raznolikosti proučevane populacije z vidika starosti, rase in etničnosti, dejavnikov tveganja in uporabljenih diagnostičnih metod. Tako je raziskava iz ZDA ugotovila, da so miomi lahko prisotni pri skoraj 80 % Afroameričank in 70 % belk do 50. leta starosti (1, 2). V splošnem naj bi jih odkrili pri 20–25 % žensk v rodni dobi in pri kar 30–40 % starejših od 40 let (5, 6). Prevalenca v Italiji naj bi glede na raziskavo v mestu Seveso znašala 21,4 %, kar je primerljivo tudi s podatki za Slovenijo (4). Razširjenost miomov na naših tleh so proučevali v raziskavi iz leta 2010. Ugotovili so, da so bili pri transvaginalni ultrazvočni pre-

iskavi naključnega vzorca žensk, starih med 25 in 56 let, miomi prisotni v 21,1 % (4). V povezavi s prevalenco velja omeniti tudi visoke posredne in neposredne stroške zdravljenja miomov. Slednji naj bi samo v Ameriki znašali 34,4 milijard ameriških dolarjev letno, v Nemčiji 348 milijonov EUR, v Franciji 120 milijonov EUR in 86 milijonov EUR v Angliji. Upoštevajoč ceno in vpliv na kvaliteto življenja predstavlja jo miomi pomemben javnozdravstveni problem moderne dobe (1, 2).

Pojavnost miomov v populaciji je močno vezana na starost in raso bolnic (2). V primerjavi z belkami se pri ženskah afriškega porekla miomi pojavljajo kar dvakrat pogosteje in so pogostejši pri mlajših (6). Pri tej skupini bolnic so tudi večji in številnejši, z večjo težnjo po ponovitvi in se v menopavzi ne zmanjšujejo (2). Poleg tega med dejavnike tveganja za razvoj miomov sodijo tudi stanja, ki so povezana z daljšo izpostavljenostjo estrogenom in/ali progesteronu. Med takšna uvrščamo zgodnjo menarho, pozno menopavzo, sindrom policističnih jajčnikov in debelost (3). Dejavniki tveganja za razvoj miomov so še neplodnost, nuliparnost, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, predhodno medenično vnetje, genetska nagnjenost in pozitivna družinska anamneza (2). Pomembnost prehrane, telesne aktivnosti, kajenja, alkohola, stresa in drugih okoljskih dejavnikov glede na nekatere raziskave ni povsem jasna, spet druge pa kot dejavnike tveganja navajajo še hipovitaminozo D, uživanje alkohola, rdečega mesa in kofeina, okoljsko izpostavljenost ftalatom ter znotrajmaternično izpostavljenost dietilstilbestrolu (2–4). Prav tako poznamo tudi dejavnike, ki na nastanek miomov vplivajo zaščitno. Med zaščitne dejavnike štejemo podaljšane menstrualne cikle, multiparnost, daljšo uporabo oralnih hormonskih kontraceptivov, višjo starost ob prvem porodu, dojenje, postmenopavzo, kajenje in vegetarijansko prehrano (4).

IZVOR BOLEZNI

Točen vzrok za nastanek miomov ni povsem poznan, poznamo pa dejavnike, ki pomembno pripomorejo k njihovemu razvoju. Med slednje uvrščamo predvsem spolne hormone in genetske dejavnike.

Spolni hormoni

V patofiziologiji miomov imajo ključno vlogo estrogeni (predvsem estradiol – E_2), in sicer z učinkovanjem preko estrogenskega receptorja (ER) α , po nekaterih raziskavah pa naj bi bil pomembnejši celo ER β (3, 5). Vezava estrogena na receptor spodbudi proliferacijo in nenadzorovano (patološko) rast gladkomišičnih celic, močnejši spodbujevalni učinek pa lahko vodi do nastanka spontanah mutacij (3, 7). Pri tem so pomembni tako lokalni kot tudi sistemski estrogeni. Eden glavnih učinkov E_2 in ER α je proženje izražanja progesteronskega receptorja, kar poveča odzivnost mioma na progesteron (3).

Izražanje ER v tumorskem tkivu naj bi bilo višje od tistega v zdravem tkivu. Po nekaterih podatkih je aromatazna mRNA prisotna v kar 90 % miomov, v miometriju zdravih žensk pa ne (8). O vplivu estrogenov na pojav miomov pričajo številne raziskave na živalih, *in vitro* modelih in opažanja *in vivo*. Raziskave na podganah so pokazale, da dodatek estrogena sproži mitozo gladkomišičnih celic miomov in vodi do spreminjenega izražanja določenih genov ter rasti dejavnikov, na tumorsko apoptozo pa naj ne bi imel vpliva. Tudi raziskave na *in vitro* modelih potrjujejo učinek estrogena kot spodbujevalca tumorske rasti in proliferacije celic, poleg tega pa naj bi vplival še na delovanje citokinov, histamina in heparina (5).

Progesteroni so pomembni modulatorji tumorske rasti. Glede na klinične raziskave naj bi jo spodbujali, v *in vitro* pogojih lahko tudi zavirali. Progesteron učinkuje preko svojega jedrnega receptorja in ne-jedrnih signalnih poti, na primer preko

membranskih beljakovin ali mitohondrijev. Jedrni progesteronski receptor (PR) obstaja v dveh izooblikah, PRA in PRB. Zanimivo je, da je pri miomih tako v tumorskem tkivu kot v sosednjem normalnem miometriju razmerje obeh oblik uravnoteženo, v nasprotju z nekaterimi drugimi benignimi (npr. pri endometriozi) ali malignimi stanji (npr. pri raku dojke), kjer je njuno razmerje porušeno. Proliferacijski označevalci miomov so prekomerno izraženi med sekretorno fazo menstrualnega ciklusa in v pomenopavzi tistih žensk, ki prejemajo kombinirano hormonsko nadomestno zdravljenje. Za tiste, ki prejemajo le estrogensko nadomestno terapijo, pa to ne drži, saj je pri ženskah v pomenopavzi stimulatorni učinek nadomestne hormonske terapije na proliferacijo tesno povezan z odmerkom progestina (3). Po drugi strani naj bi bil za celično rast in akumulacijo zunajceličnega matriksa (ZCM) bolj pomemben sinergistični učinek E_2 in progesterona ter ne le izoliran porast enega izmed obeh hormonov. Progesteron naj bi povečal izražanje epidermalnih rastnih dejavnikov, E_2 pa izražanje njihovih receptorjev (3, 5). Oba hormona sta tudi vključena v proizvodnjo kolagena tipa I in II, ki ju najdemo v ZCM (3). Vseeno pa $ER\alpha$, PRA in PRB niso prisotni v vseh tumorskih celicah, kar nakazuje tudi na to, da obstajajo še drugi, parakrini mehanizmi uravnavanja, kot na primer številni rastni dejavniki (TGF- β , EGF, bFGF, IGFs, PDGF), citokini in kemokini (3, 5).

Stanja, povezana s spremenjenim razmerjem med spolnimi hormoni

Menstruacijski cikel

Mitotska aktivnost gladkomišičnih celic miomov se poveča v začetku sekretorne faze menstrualnega cikla in ostane povečana do nastopa menstruacije, kar kaže na vlogo progesteronov v celični proliferaciji. Stopnja proliferacije tumorja je sicer resda največja v sekretorni fazi, je pa v obeh, sekretorni in proliferativni, večja od aktivnosti normalnih gladkih mišičnih celic miometrija (5).

Nosečnost

Vpliv nosečnosti na miome je pravzaprav zaščiteno, saj se rast slednjih takrat največkrat zmanjša ali ostane nespremenjena. Vzrok tiči v nizki koncentraciji estrogenov (5). Po drugi strani pa lahko med nosečnostjo pride do tako imenovane rdeče degeneracije mioma, ki je posledica zapore žilja in nekroze ter posledično hemoragičnega infarkta tumorja. Njena prevalenca naj bi znašala 3–8 %. Klinično se kaže z bolečino v trebuhu in lahko sproži prezgodnji porod. Tovrsten zaplet uvrščamo med ginekološka urgentna stanja (9).

Menopavza

Ugotovljeno je bilo, da je proliferativna aktivnost miomov v postmenopavzi pomembno manjša od tiste v premenopavzi, če ženske ne prejemajo nadomestnega hormonskega zdravljenja. V kolikor kombinirano hormonsko terapijo prejemajo, je aktivnost proliferacije pri obeh stanjih enaka (5).

Genetski dejavniki

Miomi so klonalna bolezen, saj po nekatere teorijah nastanejo s klonsko ekspanzijo ene spremenjene matične celice v miometriju. Teorijo o skupnem celičnem izvoru potrjuje tudi odkritje, da so si različni miomi ene osebe med seboj genetsko identični (3). Na vpliv genetskih dejavnikov pri nastanku tumorja nakazujejo podatki o večji pojavnosti v določenih družinah. Genetske spremembe matičnih celic so predvsem funkcijske in strukturne (delecije, translokacije, kromotripsije); kromosomske nepravilnosti pa najdemo skoraj pri 50 % miomov (3, 10). Pri nastanku tumorja so pomembne spremembe v številnih genih (tabela 1), med katerimi je ena izmed ključnih mutacija gena *MED12* (angl. *mediator complex subunit 12*) na kromosomu X. Le-ta naj bi imela osrednjo vlogo v iniciaciji tumorske rasti pluripotentnih matičnih celic (3). *MED12* kodira beljakovino mediatorskega kompleksa, ki je vključen v uravnavanje aktiv-

nosti RNA polimeraze II in s tem v uravnavanje transkripcije (3, 10). Somatske, *de novo* mutacije gena *MED12* najdemo pri 70–75 % bolnic z miomi, prav tako pa se pojavljajo tudi pri adenomiozi in mamar-nih adenomiotičnih celicah. Nadalje naj bi bile spremembe gena *MED12* pomembne za nastanek multiplih, prekomerno izražanje gena *HMGA2* (angl. *high mobility group AT-hook 2*) pa za razvoj solitarnih miomov (10). Poleg genetskih so v tumorski preobrazbi morda pomembne tudi epigenetske spremembe kot so recimo specifične modifikacije zaporedja DNA in drugih molekul (tabela 1). Spremembe v metilaciji DNA se večinoma pojavijo na promotorski regiji nekaterih tumor supresorskih genov (npr. *KLF11* (angl. *kruppel like factor 11*)), kar vodi v njihovo utišanje in posledično spodbujanje tumorske rasti (3). Spremenjena je lahko tudi metilacija promotorske regije *ERα*, in sicer naj bi aberantne hipometilacije DNA vodile do povečanega izražanja *ERα*, ki so odzivni na E_2 . Podlaga za takšne spremembe je zmanjšanje mRNA izražanja DNA-metiltransferaze-3 (11). V etiologiji solitarnih in multiplih miomov naj bi imeli vlogo tudi genski polimorfizmi. Gen *CYP17A1* (angl. *cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1*) kodira citokrom P450c17a, ki predstavlja enega glavnih encimov pri nastanku človeških steroidov. Je namreč mediator aktivnosti steroidne 17 α -hidroksilaze in 17,20-liaze, ki sta obe

vključeni v tvorbo predstopenj progesterona iz holesterola. V raziskavi iz leta 2010 so Pakiž in sodelavci ugotovili, da poleg vpliva okolja (npr. kajenje) in spolnih hormonov vzrok za razvoj multiplih ali solitarnih miomov leži v genskih polimorfizmih *CYP17A1*. Ženske z multiplimi miomi naj bi bile nosilke omenjenega polimorfizma, tiste s solitarnimi pa ne. Prav tako naj bi bili solitarni tumorji posledica spontane mutacije do zdaj še neopredeljenih dejavnikov, multipli pa kombinacija genskih in okoljskih vplivov (7). Po drugi strani naj bi tudi polimorfizem gena *IL13*, ki kodira citokin interlevkin 13, privedel do povečane dovzetnosti za nastanek miomov, polimorfizem gena za receptor za interlevkin 4 pa povečal nagnjenost k razvoju multiplih miomov. Čeprav normalno delujejo protitumorsko, povečano izražanje omenjenih genov za citokine vodi v spodbujanje tumorske rasti in invazije (12).

SIMPTOMI IN KLINIČNA SLIKA

Miomi se lahko razlikujejo po velikosti (do 20 cm v premeru), številu (solitarni ali multipli) in legi. Mednarodno združenje ginekologov in porodničarjev (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*, FIGO) glede na lego loči 8 podtipov miomov (slika 1): submukozni (podsluznični) (tip 0–2), intramuralni, subserozni in ekstrauterini (3–8). Klinična slika miomov je izredno heterogena, saj je odvisna

Tabela 1. Nekatere genetske in epigenetske mutacije ter genski polimorfizmi, pomembni v nastanku miomov (3, 10, 12). *MED12* – angl. *mediator complex subunit 12*, *HMGA2* – angl. *high mobility group AT-hook 2*, *HMGA1* – *high mobility group AT-hook 1*, *FH* – angl. *fumarate hydratase*, *BHD* – angl. *beukes familial hip dysplasia*, *TSC2* – angl. *tuberous sclerosis 2 protein*, *PCOLCE* – angl. *procollagen c-endopeptidase enhancer*, *ORCSL* – angl. *origin recognition complex subunit 5*, *LHFPL3* – angl. *lipoma HMGIC fusion partner-like 3 protein*, *IL4* – interlevkin 4, *IL4R* – receptor za interlevkin 4, *IL12RB1* – angl. *interleukin 12 receptor subunit beta 1*, *IL12B* – interlevkin 12B, *IL13* – interlevkin 13, *IL23R* – receptor za interlevkin 23.

Genetske spremembe	Epigenetske spremembe	Genski polimorfizmi
<i>MED12</i> , <i>HMGA2</i> , <i>HMGA1</i> , <i>FH</i> , <i>BHD</i> , <i>TSC2</i> , <i>PCOLCE</i> , <i>ORCSL</i> , <i>LHFPL3</i>	modifikacije DNA, metilacije in acetilacije histonov, spremembe miRNA, krajšanje telomer	polimorfizmi genov za <i>IL4</i> , <i>IL4R</i> , <i>IL12RB1</i> , <i>IL12B</i> , <i>IL13</i> , <i>IL23R</i>

od značilnosti in lege tumorja (3). Kar 70 % tumorjev je asimptomatskih, preostalih 30 % pa povzroča resnejše težave, ki pomembno vplivajo na kvaliteto življenja. Miomi se lahko kažejo z nepravilnimi menstrualnimi krvavitvami (hipermenoreja, menometroragija), dismenorejo (tj. bolečine med menstruacijo), kronično bolečino v medenici, pritiskom na sosednje organe in posledično težavami s sečili (urinska frekvenca, dizurija, motnje v funkciji ledvic) ali gastro-

intestinalnim traktom (zaprtje, motnje v odvajanju blata), spolno disfunkcijo ter vplivom na plodnost (težave z zanositvijo, splavi, prezgodnji porod) (2, 3). Nekateri jih povezujejo tudi z višjo stopnjo tveganja za razvoj depresije in anksioznosti (2).

DIAGNOSTIKA

Pri odkrivanju miomov in pri načrtovanju optimalnega zdravljenja si poleg anamneze ter ginekološkega pregleda pomagamo

Legenda:		
Submukozni oz. podsluznični miomi	0	pecljati, v maternični votlini
	1	< 50 % mioma je v steni maternice
	2	≥ 50 % mioma je v steni maternice
	3	100 % v steni maternice, dotika se endometrija
Drugi miomi	4	intramuralni – v maternični steni
	5	subserozni, ≥ 50 % mioma je v steni maternice
	6	subserozni, < 50 % mioma je v steni maternice
	7	subserozni, pecljati
	8	druga mesta (cervikalni, parazitski)
Hibridni miomi (dotikajo se endometrija in tudi seroze)	navedeni sta dve številki, vmes je vezaj; prvo število se nanaša na položaj mioma glede na endometrij, drugo število pa na njegov položaj glede na serozo	
	primer:	
	2-5	podsluznični in subserozni z < 50 % premera v maternični in trebušni votlini

Slika 1. FIGO-klasifikacija miomov glede na lego (2). FIGO – Mednarodno združenje ginekologov in porodničarjev (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*).

s transvaginalno UZ–preiskavo, pri kateri lahko uporabimo tudi kontrast, in z MR. Metoda izbora pri diagnostiki težav v medenični votlini je transvaginalna UZ–preiskava, ki velja za vsesplošno dostopno, neinvazivno, cenovno ugodno in hitro preiskavo. Kljub priročnosti v diagnostiki miomov pa je zmožnost UZ za oceno prekrvavitve mioma omejena, kar nam onemogoča njegovo širšo uporabo pri svetovanju bolnicam glede možnosti izvedbe določenih terapevtskih ukrepov, kot sta embolizacija maternične arterije ali z MR vodena ultrazvočna radiofrekvenčna ablacija mioma. Transvaginalno UZ–preiskavo s kontrastom zaradi visoke občutljivosti in specifičnosti uporabljamo v diagnostiki podsluzničnih miomov. MR je precej dražja, vendar natančnejša pri prikazu tumorja, oceni njegove prekrvitve in ugotavljanju morebitne spremljajoče patologije v medenici. To je pomembno predvsem pri odločanju za kirurško zdravljenje (2). MR je v primerjavi z UZ–preiskavo nekoliko bolj natančna in občutljiva metoda pri razlikovanju med miomi in leiomiosarkomi, ki predstavljajo maligne tumorje maternice. Razlikovanje s pomočjo MR je kljub temu velikokrat zelo zahtevno (13). Pri tem nam ne pomagajo niti klinični simptomi, ker so le-ti v večini primerov pri sarkomih podobni miomom (14). V zadnjem času kot možni metodi razlikovanja miomov in sarkomov omenjajo še difuzijsko obteženo MR–slikanje z navednim difuzijskim koeficientom ter kombinacijo MR in serumske koncentracije encima laktat dehidrogenaze (LDH) (13, 15). LDH je glikolitični encim, ki ima pomembno vlogo v pojavnosti, razvoju, invaziji, zasevanju in klinični prognozi tumorja. Poznamo več izooblik encima. V raziskavi Ke–Juana Songa in sodelavcev je bilo ugotovljeno, da sta v primerjavi z drugimi tumorji maternice izoencima LDH–A in LDH–D pri sarkomih prekomerno izražena. Merjenje serumske koncentracije izoencimov bi tako lahko pripomoglo k ločevanju

med benigno in maligno obliko materničnih tumorjev. Hkrati bi se lahko koncentracija LDH–A uporabljala tudi kot prognostičen dejavnik, saj je tumor, ki izraža LDH–A, povezan s slabšo prognozo. Koncentracija LDH–D naj pri tem ne bi imela pomembne vrednosti (16). Kot možno metodo razlikovanja med miomi in sarkomi velja omeniti tudi uporabo tekočinske biopsije. Bio–označevalcev, ki bi omogočili s tekočinsko biopsijo povezano zgodnje in neinvazivno razlikovanje med različnimi tipi materničnih tumorjev (benignimi, malignimi), trenutno ne poznamo. Vseeno pa bi ob njihovem morebitnem odkritju (morda krožeča tumorska DNA, krožeče tumorske celice, eksosomski vezikli, mRNA, miRNA, beljakovine, peptidi ...) tekočinska biopsija lahko imela velik potencial pri spremljanju napredovanja malignoma in odziva na zdravljenje (14).

ZDRAVLJENJE

Miome lahko bodisi samo spremljamo bodisi zdravimo z zdravili, kirurško ali z metodami interventne radiologije (2). Na izbiri zdravljenja vplivajo značilnost tumorja (velikost, lokacija, število, prekrvljenost), jakost simptomov (bolečina, krvavitev), vpliv miomov na (ne)plodnost, starost bolnice in njena želja po ohranitvi maternice ter rodne sposobnosti (1). Najpogostejša terapija izbora je bila v preteklosti histerektomija, v zadnjem času pa se bolnice prvenstveno odločajo za druge, manj invazivne možnosti zdravljenja, pri katerih maternico ohranimo (2, 3). Metode zdravljenja se lahko med seboj tudi dopolnjujejo (1).

Spremljanje

Ekspektativno metodo uporabljamo pri asimptomatskih tumorjih in pri simptomatskih tumorjih perimenopavzalnih žensk, če ne soglašajo z drugimi možnostmi zdravljenja. V menopavzi se miomi namreč velikokrat zmanjšajo in ne povzročajo več težav. Metode, ki bi predvidela rast miomov in čas,

ko bodo le-ti postali simptomatski, še ne poznamo. Hkrati se je treba zavedati, da je kljub nizki verjetnosti transformacije mioma v sarkom (0,26 %) ta še vseeno možna. Pri razlikovanju med obema vrstama tumorjev si ne moremo pomagati s klinično sliko, nas pa hitra rast oz. podvojitve volumna tumorja v treh do šestih mesecih močno opozarja na možnost maligne transformacije (15).

Zdravljenje z zdravili

Osrednji cilj zdravljenja z zdravili je zmanjšati nenormalne krvavitve iz maternice (2). Raziskav, ki bi ciljano proučevale klinični odgovor na zdravljenje miomov z zdravili, je malo, zato se izpostavlja pomislek glede koristi tovrstne terapije. Večina raziskav namreč ne vključuje le miomov, temveč širok spekter različnih stanj, ki lahko vodijo do nenormalnih materničnih krvavitev (2). Prednosti zdravljenja z zdravili naj bi bile izboljšana kvaliteta življenja, manj simptomov zaradi slabokrvnosti in zmanjšana obolevnost po operaciji. Po drugi strani pa terapijo spremljajo obremenjujoči neželeni učinki in nezmožnost njihove uporabe v nosečnosti oz. pri ženskah v reproduktivni dobi, ki želijo zanositi (3). Med današnje razpoložljive možnosti zdravljenja spadajo kombinirana oralna hormonska kontracepcija, izolirana progesteronska terapija, selektivni modulatorji progesteronskih receptorjev, selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev, anti-progestini, zaviralci encima aromataze, agonisti in antagonisti gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH), antifibrinolitične učinkovine (na primer traneksamska kislina), nesteroidni antiревmatiki, nadomestki železa ter druga zdravila in pripravki (vitamin D ter njegovi analogi, ekstrakt zelnega čaja, agonisti dopamina, antagonisti receptorjev rastnih dejavnikov) (2, 3). V nadaljevanju navajamo pregled zdravljenja miomov oz. z miomi povezanih simptomov z zdravili.

Kombinirana oralna hormonska kontracepcija (2, 8, 15):

- Mehanizem: zaviranje ovulacije in sproščanja spolnih hormonov.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve, višji hematokrit, 17-% zmanjšanje tveganja za rast miomov.
- Slabosti: dnevno jemanje, ne vpliva na volumen tumorja, možno povečanje velikosti in števila miomov v menopavzi.
- Neželeni učinki: slabost, glavobol, neredne krvavitve, bolečine v dojkah, gastrointestinalni simptomi.
- Tveganje: tromboembolični zapleti, hepatocelularni adenomi (redko).

Progestini (noretisteron acetat, megestrol acetat) (2, 3, 15):

- Mehanizem: lahko zaviranje ovulacije in sinteze spolnih steroidov.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve med menstruacijo v 70 %, manjši volumen maternice do 50 %, izostanek menstruacije v 30 %.
- Slabosti: progestini kot rastni dejavniki za razvoj tumorja.
- Neželeni učinki: neredne krvavitve, folikularne ciste, gastrointestinalni simptomi, občutljivost dojk, motnje razpoloženja.
- Tveganje: izguba kostne mase (depo medroksi-progesteron acetat).

Znotrajmaternični sistem z levonorgestrelom (2, 3, 15):

- Mehanizem: atrofija endometrija.
- Prednosti: manjša jakost krvavitev v 99 %, manjši volumen maternice do 40 % oz. 50–60 %, izostanek menstruacije, skrajšanje menstrualne krvavitve, izboljšanje anemije.
- Slabosti: težja vstavitve pri ženskah s submukoznim miomom in pri tistih s stenozo materničnega vratu (npr. po konizaciji).
- Neželeni učinki: ovarijske ciste, akne.
- Tveganje: večja verjetnost iztisa vložka.

Selektivni modulatorji progesteronskih receptorjev (npr. ulipristal acetat - umaknjen iz uporabe zaradi suma na hepatotoksičnost, asoprisnil) (1, 2, 15):

- Mehanizem: zaviranje ovulacije v > 80 %, zavora učinkovanja progesterona na tkivo miomov, proženje apoptoze, zaviranje celične proliferacije, tanjšanje endometrija (*in vitro*).
- Prednosti: zmanjšanje maternične krvavitve v > 90 % in velikosti tumorja v 25–50 %, varni in uporabni za predoperativno zdravljenje miomov.
- Slabosti: relativno dragi, niso za široko uporabo v preventivi, možni dolgotrajni neželeni učinki.
- Neželeni učinki: hepatotoksičnost, astma, dolgoročni učinki terapije nepoznani.
- Tveganje: benigne spremembe endometrija (z modulatorjem PR povezane spremembe endometrija).

Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (raloksifen, tamoksifen) (3, 8, 15):

- Mehanizem: ligandi ER, agonističen ali antagonističen učinek.
- Prednosti: raloksifen – antiestrogenski učinki na dojko in endometrij, estrogeni na kost, zmanjšanje celične proliferacije, brez agonističnega učinka na endometrij, zmanjšanje volumna tumorja.
- Slabosti: klinična učinkovitost vprašljiva, pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav, tamoksifen je verjetno neuporaben zaradi agonističnega učinka na endometrij.
- Tveganje: tamoksifen – povišano tveganje za hiperplazijo endometrija.

Antiprogestini (mifepriston) (2, 15):

- Mehanizem: proženje apoptoze, zaviranje celične proliferacije, tanjšanje endometrija.
- Prednosti: zmanjšanje volumna do 50 %, izostanek menstruacije do 70 %.
- Tveganje: možnost nastanka endometrijske patologije ob dolgotrajni uporabi.

Zaviralci aromataze (letrozol, anastrozol, fadrozol) (1, 2, 15):

- Mehanizem: inaktivacija encima aromataze, ki vodi do manjše proizvodnje estrogena.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve, zmanjšanje tumorskega volumna v 40–50 %, anastrozol – zmanjšanje tumorja do 70 %, izboljšanje simptomov, manj bolečih menstruacij, krajšanje trajanja menstruacije.
- Slabosti: klinična učinkovitost vprašljiva, pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav.
- Neželeni učinki: vročinski valovi, izguba kostne mase, spremembe razpoloženja, atrofija nožnične sluznice, ovarijske ciste, telesna bolečina.

GnRH agonisti (levprorelin) (2, 3, 15):

- Mehanizem: zaviranje izločanja gonadotropinov, pomanjkanje estrogena, zmanjšano izločanje parakrinih, mitogenih in angiogenih dejavnikov, z zdravili sprožena menopavza, *in vitro* zaviranje celične proliferacije in proženje apoptoze.
- Prednosti: zmanjšanje volumna maternice do 50 %, izostanek menstruacije, izboljšanje hematokrita.
- Slabosti: po ukinitvi terapije miomi spet zrastejo.
- Neželeni učinki: vročinski valovi, spremembe razpoloženja, atrofija nožnične sluznice, zmanjšan libido, motnje spanja, glavobol.
- Tveganje: zmanjšanje kostne gostote ob dolgotrajni uporabi (> šest mesecev).

GnRH antagonisti (cetoreliks, ganireliks, elagoliks) (1, 2):

- Mehanizem: uporaba za zdravljenje simptomatske endometrioze.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve in tumorskega volumna za 35–65 %, izostanek menstruacije pri > 98 %, hiter učinek, oralna administracija (elagoliks), manj neželenih učinkov.

- Slabosti: dražji od GnRH-agonistov, krajša razpolovna doba – potreba po dnevnih injekcijah (cetoreliks, ganireliks), potrebne dodatne raziskave.
- Neželeni učinki: vročinski valovi, glavobol, slabost, anksioznost.

Pirfenidon (1, 3):

- Mehanizem: zmanjšanje ravni mRNA ZCM, zaviranje fibroze, antifibrinolitik.
- Prednosti: zaviranje proliferacije miometrija in miomov.

Traneksaminska kislina (2, 15):

- Mehanizem: antifibrinolitik.
- Prednosti: manj krvavitev, izboljšanje simptomov.
- Neželeni učinki: redko blagi gastrointestinalni simptomi in simptomi skeletnomišičnega sistema.
- Kontraindikacije: barvna slepota, aktivna krvavitev, anamneza nastanka strdkov, preobčutljivost na učinkovino.
- Tveganje: nekroza, infarkt mioma.

Nesteroidni antirevmatiki (ibuprofen, naproksen) (1, 2, 15):

- Mehanizem: zaviranje encima ciklo-oksigenaze.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve, zaviranje tumorske rasti, manj bolečih menstruacij, skrajšanje menstrualne krvavitve, razpoložljivost, cena, manj neželenih učinkov.
- Slabosti: manj učinkoviti pri zmanjševanju krvavitve, ki jo povzročajo miomi, brez učinka na volumen tumorja.
- Kontraindikacije: preobčutljivost na nesteroidne antirevmatike, aktivne peptične razjede, bolezn ledvic.

Nadomestki železa (železov dekstran, železova sukroza, železov glukonat) (2):

- Neželeni učinki: gastrointestinalni simptomi, alergijske reakcije (koprivnica, srbenje), mišično-skeletna bolečina.

Vitamin D in analogi (parikalcitol) (1):

- Mehanizem: *in vitro* manjša proizvodnja ZCM in proliferacija celic miomov ter celic normalnega miometrija, proženje apoptoze, zmanjšanje izražanja rastnih dejavnikov.
- Prednosti: zmanjšanje mioma (na živalskih modelih), toksičnost je redka; varna, učinkovita in poceni terapija.
- Slabosti: klinična učinkovitost vprašljiva, pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav.
- Neželeni učinki: parikalcitol – hiperkalcemija in hiperfosfatemija.
- Kontraindikacije: jemanje digoksina, tiazidnih diuretikov, ketokonazola.

Ekstrakt zelenega čaja (1, 3):

- Mehanizem: *in vitro* zaviranje proliferacije in proženje apoptoze.
- Prednosti: zmanjšanje volumna tumorja (na živalskih modelih).
- Slabosti: klinična učinkovitost vprašljiva, pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav.
- Neželeni učinki: možna hepatotoksičnost.

Agonisti dopamina (kabergolin) (1):

- Mehanizem: zaviralci sproščanja GnRH.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve, pelvične bolečine in tumorskega volumna.
- Slabosti: klinična učinkovitost vprašljiva, pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav.
- Neželeni učinki: kongestija nosu, sinkopa, halucinacije, glavobol.

Antagonisti receptorjev rastnih dejavnikov (AG1478, TKS050, SB525334):

- Mehanizem: blokada signalizacije epidermalnega rastnega dejavnika, SB525334 zmanjša incidenco, velikost in število miomov (model živali).

Sintetični steroid gestrinon (1, 15):

- Mehanizem: progesteronski in anti-progesteronski učinki (tudi androgeni in antiestrogeni).

- Prednosti: zaviranje tumorske rasti, zmanjšanje tumorskega volumna v 60 %, zmanjšanje krvavitvev, izostanek menstruacije v 69 %.
- Neželeni učinki: porast telesne teže, zmanjšanje dojk, akne, seboreja, čezmerna poraščenost.

Sintetični steroid tibolon (8):

- Mehanizem: šibki estrogenski, androgenski in progesteronski učinki.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve, ohranitev kostne gostote, izboljšanje spolne funkcije.
- Slabosti: ni učinka na rast tumorja.

Sintetični steroid danazol (15):

- Mehanizem: zaviranje sinteze spolnih hormonov, zaviranje PR.
- Prednosti: zmanjšanje volumna tumorja.
- Slabosti: klinična učinkovitost vprašljiva, pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav.
- Neželeni učinki: porast telesne teže, akne, čezmerna poraščenost.

Kurkumin (1):

- Mehanizem: zaviralno deluje na proliferacijo celic in ZCM.

Kirurško zdravljenje

Med kirurške metode zdravljenja spadajo ablacija endometrija, miomektomija, histerektomija in morselacija (2).

Ablacija endometrija

Endometrijska ablacija je toplotno uničenje oz. odstranitev maternične sluznice. Tehniko uporabljamo za zdravljenje nenormalnih krvavitvev premenopavznih žensk, ki nimajo želje po (ponovni) zanositvi. Ločimo več vrst ablacije, med drugim histeroskopsko ablacijo endometrija z električno zanko, toplotnim balonom, mikrovalovnimi žarki, bipolarno radiofrekvenčno ablacijo in krioterapijo. Poleg želje po ohranitvi rodne sposobnosti med kontraindikacije za poseg spadajo še aktivno medenično vnetje, rak endometrija in prirojene nepravilnosti mater-

nice. Glede na to, da lahko ženske po ablaciji še vedno zanosijo, je, da se izognemo nenormalni implantaciji in zapletom v nosečnosti, potrebna uporaba zanesljive kontraceptivne metode po posegu. Endometrijska ablacija v 90 % vodi do zmanjšanja krvavitvev iz maternice, zapleti posega pa so redki (1–2 %). Možnost za neuspeh in potreba po ponovni operaciji sta večji, če je ženska starejša od 45 let, multipara in ima pozitivno anamnezo dismenoreje ali sočasne adenomioze (2).

Miomektomija

Miomektomija je kirurški postopek odstranitve mioma brez odvzema maternice. Najpogosteje jo uporabljamo pri ženskah, ki izrazijo željo po ohranitvi rodne sposobnosti ali ohranitvi maternice. Z miomektomijo odstranimo tumorsko maso in izboljšamo simptome v približno 80 % primerov. Pri tem je stopnja ponovnega vznika miomov ob odstranitvi solitarnega mioma 27 %, ob odstranitvi multiplih pa več kot 50 %. Zapleti omenjenega posega so redki (v le 1–5 %). Najpogostejši zaplet je večja medoperativna izguba krvi, še posebej, če so miomi veliki in ležijo globoko v mišični plasti maternice (miometriju). Večjo izgubo krvi lahko preprečujemo z intratumorsko infiltracijo vazopresina, intravaginalno aplikacijo misoprostola ali dinoprostona, profibrinskimi ali protrombinskimi učinkovinami, namestitvijo zažeme okoli materničnega vratu oz. infundibulo-pelvičnih ligamentov. Izbira operativnega pristopa je odvisna od velikosti, števila in lege mioma oziroma miomov. Histeroskopski pristop uporabljamo pri podsluzničnih tumorjih (tip 0–2). Pristop je varen in učinkovit pri odstranjevanju miomov tipa 0 in 1, medtem ko so podatki za tip 2 nekoliko omejeni. Prednosti histeroskopske resekcije miomov tipa 0 in 1 so večja varnost, zmanjšanje pooperativnih zapletov in pooperativnih adhezij; krajši pa je tudi čas posega. Po drugi strani je histeroskopska odstranitev mioma

tipa 2 zahtevnejša, čas operacije običajno daljši, tveganje za pojav zapletov pa večje (npr. večja intravazacija tekočine in večja verjetnost za embolijo z zračnimi mehurčki, ki nastanejo ob resekciji mioma). Ena izmed slabosti je tudi cena posega, saj za odstranitev globlje ležečih in/ali večjih tumorjev potrebujemo dražje inštrumente, kot sta resektoskop ter intrauterini morselator (npr. TruClear), s katerim učinkovito, hitro in varno odstranimo miom iz maternične votline po delcih (17). Pri globlje ležečih tumorjih obstaja večje tveganje, da jih pri operaciji ne odstranimo v celoti in s tem bolnico izpostavimo ponovni operaciji. Vztrajanje pri odstranitvi globoko ležečih miomov lahko poveča tveganje za nenamerno predrtnje maternice (perforacijo), ki predstavlja zelo resen intraoperativni zaplet (18). Poleg histeroskopskega poznamo tudi laparoskopski pristop, ki ga uporabljamo za intramuralne in subserozne tumorje, ter abdominalni za zelo velike miome, kjer laparoskopija ni izvedljiva, in pri tistih bolnicah s številnimi ter transmuralnimi miomi, ki bi še želele zanositi (2, 19). Po nekaterih raziskavah naj bi 10 % žensk v 5–10 letih po miomektomiji potrebovalo histerektomijo (20).

Histerektomija

Histerektomija predstavlja najbolj dokončno metodo zdravljenja simptomatskih miomov in ni primerna za tiste, ki želijo ohraniti rodno sposobnost oz. materico. Pri večini žensk pride do izboljšanja simptomov in kvalitete življenja v treh mesecih po operaciji. Zapleti so redki (0,4 %). Pristop pri histerektomiji je lahko vaginalni, laparoskopski, kombiniran, robotski ali odprti. Najbolj priporočljiva sta prva dva, saj sta povezana s hitrejšim odpustom in okrevanjem ter večjim zadovoljstvom bolnice (2).

Morselacija

Morselacija pomeni razkosanje in odstranitev tumorja, ki ga izvedemo s posebnim

inštrumentom (21). Pri tem lahko pride do razsoja malignega ali benignega tkiva po telesu (t. i. metastatski in parazitski miom). Glavna dejavnika tveganja za razsoj sta velikost tumorske mase in hitrost morselacije. Nekatere raziskave kažejo, da lahko ob razsoju na ektopičnih mestih pride do maligne transformacije prej benignih lezij. Zaradi tega je po opravljeni morselaciji priporočljivo spremljanje stanja v obliki kontrolnih pregledov (22). Evropsko združenje za ginekološko endoskopijo navaja, da je tveganje za nastanek parazitskih miomov po histerektomiji ali miomektomiji 0,12–0,95 %, po laparoskopski miomektomiji pa 0,2–1,25 %. Tveganje bi lahko zmanjšali z uporabo vrečk za laparoskopsko morselacijo, uporabo nižjega števila vrtljajev morselatorja, vestnega odstranjevanja manjših delcev tumorja in izdatnega izpiranja trebušne votline po opravljenem posegu (21).

Zdravljenje z intervencijsko radiologijo

Pod tovrstno zdravljenje uvrščamo embolizacijo uterine arterije in z MR vodeno radiofrekvenčno ablacijo. Sta minimalno invazivna posega, za katera se odločimo, kadar bolnice niso primerne kandidatke za operacijo ali pa jo odklonijo. Prednosti takšnega zdravljenja sta hitrejša okrevanje po posegu in manjša verjetnost zapletov v primerjavi z operacijo. Sicer pa lahko po embolizaciji uterine arterije pride do post-embolizacijskega sindroma, za katerega so značilni povišana telesna temperatura, levkocitoza in splošno slabo počutje. Najverjetneje nastane zaradi citokinov in toksinov, ki se sprostijo iz ishemičnega tkiva ob tumorski nekrozi. Terapija zapleta je konzervativna in zajema hidracijo ter analgetike (2, 23). Eden izmed zapletov embolizacije uterine arterije je lahko tudi ta, da delci polivinil alkoholnih delcev nenamerno embolizirajo žile jajčnika in s tem oslabijo ovarijsko rezervo oz. zanositveno sposobnost bolnice. Ovarijska rezerva je pri teh bolnicah lahko ogrožena

tudi zaradi obsevanja, do katerega pride pri rentgenski kontroli uvajanja katetra v žilo, ki prehranjuje miom (24).

PRISTOP K ZDRAVLJENJU MIOMOV

Univerzalnih smernic za obravnavo miomov ni mogoče podati zaradi različne zmožnosti kirurgov in opremljenosti ustanov. Priporočila različnih znanstvenikov in zdrav-

nikov po svetu se razlikujejo predvsem v meji oz. tisti velikosti tumorja, ki narekuje izbiro bolj invazivnega posega (25, 26). S pregledom strokovne literature in glede na klinično prakso smo možen pristop k zdravljenju miomov razdelili glede na bolnično željo po zanositvi ter simptomatiko (tabela 2 in tabela 3). Pri odločitvi o zdravljenju upoštevamo želje bolnice, morebitne

Tabela 2. Pristop k zdravljenju bolnic z željo po zanositvi (25, 26, 28).

Skupina bolnic	Vrsta mioma	Možnosti zdravljenja
Asimptomatske bolnice v rodni dobi z željo po zanositvi	podsluznični miomi ali miomi, ki se bočijo v maternično votlino	histeroskopska operacija
	intramuralni miomi premera > 4–5 cm	laparoskopska ali abdominalna miomektomija
	subserozni miomi	kirurški poseg načeloma ni indiciran, razmisliti o možnosti degeneracije mioma v nosečnosti
Simptomatske bolnice v rodni dobi z željo po zanositvi	miomi tipa 0–2 (podsluznični)	• velikost do 3 cm: histeroskopska operacija • velikost 3–5 cm: histeroskopska operacija v več korakih • velikost nad 5 cm ali neuspeh histeroskopskega pristopa: laparoskopska miomektomija
	miomi tipa 3–5	• < 5 miomov: laparoskopska miomektomija (pomembna kirurška ocena) • > 5 miomov ali miomi, večji od 10 cm: laparotomija
	miomi tipa 6–8	laparoskopska miomektomija

Tabela 3. Pristop k zdravljenju bolnic brez želje po zanositvi (27, 29). LNG-IUS – intrauterini dostavni sistem z levonorgestrelom, KOK – kombinirani oralni kontraceptivi, NSAR – nesteroidni antirevmatiki, POP – progesteronski kontraceptivi, TK – traneksaminska kislina.

Skupina bolnic	Vrsta mioma	Možnosti zdravljenja
Asimptomatske bolnice brez želje po zanositvi	ne glede na vrsto mioma, v kolikor ni znakov za maligno obolenje	ekspektativen pristop
Simptomatske bolnice brez želje po zanositvi	podsluznični miomi	histeroskopska operacija
	miomi premera < 3 cm, ki se ne bočijo v maternično votlino	• LNG-IUS kot terapija izbora • če LNG-IUS ni primeren, razmisliti o uporabi nehormonske (NSAR, TK) ali hormonske terapije (KOK, POP, ciklični oralni progestogeni) • v primeru neuspeha razmisliti o kirurškem zdravljenju
	miomi premera ≥ 3 cm	• pri odločitvi o zdravljenju upoštevati velikost, število in lokacijo miomov ter jakost simptomov • nehormonska (NSAR, TK) ali hormonska terapija (KOK, POP, LNG-IUS) • embolizacija uterine arterije • operativno zdravljenje (histerektomija, miomektomija), po potrebi lahko predoperativno supresivno zdravljenje z GnRH-agonisti

spremljajoče bolezni, velikost, število in lokacijo miomov ter resnost simptomov (27).

ZAKLJUČEK

Miomi so pogosti tumorji žensk v reproduktivnem obdobju, so v večini asimptomatski in nam jih ob naključnem odkritju ni treba takoj zdraviti. Simptomatski miomi se lahko kažejo s pestro sliko kliničnih simptomov, ki lahko močno vplivajo na kvaliteto življenja bolnic. Zdravimo jih z zdravili, kirurško ali z metodami intervencijske radiologije, izbira terapije pa je odvisna predvsem od intenzivnosti težav, starosti pacientke in njenih želja. Čeprav je za obvladovanje miomov predlaganih več metod zdravljenja, je zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov učinkovitost nekaterih

pristopov vprašljiva. Raziskave so usmerjene tudi v odkrivanje novih in/ali izboljšanih diagnostičnih postopkov za zgodnejše ter natančnejše odkrivanje tumorjev in morebitno razlikovanje med benignimi ter malignimi tumorji. Slednje, torej ločevanje med miomom in sarkomom, je še vedno pereč problem današnje obravnave bolnice s tumorsko spremembo maternice, saj lahko medoperativna morselacija (razkosanje) morebitnega sarkoma bistveno vpliva na prognozo oz. preživetje te bolnice. Dokončnih pokazateljev, ki bi razlikovali med obema boleznima namreč še ne poznamo. Prihodnje raziskave bi se tako lahko usmerile v proučevanje tumorskih bio-označevalcev, ki bi nam bili v pomoč pri diagnostiki takšnih sprememb.

LITERATURA

1. Ciebiera M, Łukaszuk K, Męczekalski B, et al. Alternative oral agents in prophylaxis and therapy of uterine fibroids-an up-to-date review. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (12): 1–19.
2. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 149 (1): 1–7.
3. Chabbert-Buffet N, Esber N, Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril.* 2014; 102 (3): 630–9.
4. Bizjak T, Bečić Turkanović A, But I. Prevalence and risk factors of uterine fibroids in North-East Slovenia. *Gynecol Obstet.* 2016; 6 (1): 1–4.
5. Fleischer R, Weston GC, Vollenhoven BJ, et al. Pathophysiology of fibroid disease: Angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22 (4): 603–14.
6. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, et al. Epidemiology of uterine myomas: A review. *Int J Fertil Steril.* 2016; 9 (4): 424–35.
7. Pakiz M, Potocnik U, But I. Solitary and multiple uterine leiomyomas among Caucasian women: Two different disorders? *Fertil Steril.* 2010; 94 (6): 2291–5.
8. Moro E, Degli Esposti E, Borghese G, et al. The impact of hormonal replacement treatment in postmenopausal women with uterine fibroids: A state-of-the-art review of the literature. *Medicina.* 2019; 55 (9): 1–17.
9. Han SC, Kim MD, Jung DC, et al. Degeneration of leiomyoma in patients referred for uterine fibroid embolization: Incidence, imaging features and clinical characteristics. *Yonsei Med J.* 2013; 54 (1): 215–9.
10. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of uterine fibroids development. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (24): 1–12.
11. Asada H, Yamagata Y, Taketani T, et al. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. *Mol Hum Reprod.* 2008; 14 (9): 539–45.
12. Krsteski J, Jurgec S, Pakiž M, et al. Polymorphism of the IL13 gene may be associated with uterine leiomyomas in Slovenian women. *Balk J Med Genet.* 2016; 19 (2): 51–60.
13. Suzuki A, Aoki M, Miyagawa C, et al. Differential diagnosis of uterine leiomyoma and uterine sarcoma using magnetic resonance images: A literature review. *Healthcare (Basel).* 2019; 7 (4): 1–10.
14. Dvorská D, Škovierová H, Braný D, et al. Liquid biopsy as a tool for differentiation of leiomyomas and sarcomas of corpus uteri. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (15): 1–25.
15. Moroni R, Vieira C, Ferriani R, et al. Pharmacological treatment of uterine fibroids. *Ann Med Health Sci Res.* 2014; 4 (Suppl 3): S185–92.
16. Song K, Yu X, Lv T, et al. Expression and prognostic value of lactate dehydrogenase-A and -D subunits in human uterine myoma and uterine sarcoma. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (14): e0268.
17. Vitale SG, Sapia F, Rapisarda AMC, et al. Hysteroscopic morcellation of submucous myomas: A systematic review. *BioMed Res Int.* 2017: 6848250.
18. Indraccolo U, Bini V, Favilli A. Likelihood of accomplishing an in-patient hysteroscopic myomectomy in a one-step procedure: A systematic review and meta-analysis. *BioMed Res Int.* 2020: 4208497.
19. Davis MR, Soliman AM, Castelli-Haley J, et al. Reintervention rates after myomectomy, endometrial ablation, and uterine artery embolization for patients with uterine fibroids. *J Womens Health (Larchmt).* 2018; 27 (10): 1204–14.
20. Borah BJ, Yao X, Laughlin-Tommaso SK, et al. Comparative effectiveness of uterine leiomyoma procedures using a large insurance claims database. *Obstet Gynecol.* 2017; 130 (5): 1047–56.
21. Brölmann H, Tanos V, Grimbizis G, et al. Options on fibroid morcellation: A literature review. *Gynecol Surg.* 2015; 12 (1): 3–15.
22. Holzmann C, Kuepker W, Rommel B, et al. Reasons to reconsider risk associated with power morcellation of uterine fibroids. *In Vivo.* 2020; 34 (1): 1–9.
23. But I, Matela J. Embolizacija uterine arterije, nova metoda zdravljenja miomov maternice. *Zdrav Vestn.* 2004; 73 (1): 309–2.
24. Czuczwar P, Stepniak A, Milart P, et al. Comparison of the influence of three fibroid treatment options: Supracervical hysterectomy, ulipristal acetate and uterine artery embolization on ovarian reserve – an observational study. *J Ovarian Res.* 2018; 11 (1): 45.
25. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL): Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide Practice. AAGL Report: Practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19 (2): 152–71.

26. Tinelli A. Uterine fibroids management in asymptomatic women. *Int J Gynecol Obstet Neonatal Care*. 2019; 6: 4–17.
27. NICE: Heavy menstrual bleeding: Assessment and management [internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2021 [citirano 2021 Jan 10]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>
28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: A guideline. *Fertil Steril*. 2017; 108 (3): 416–25.
29. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37 (2): 157–78.

Prispelo 9. 8. 2020