

Etiopatogeneza mięśniaków macicy i ich wpływ na płodność i przebieg ciąży

Etiopathogenesis of the uterine myoma and its influence on fertility in the course of pregnancy

© GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO 2 (8) 2008

Artykuł poglądowy/Review article

ALFRED RERON¹, HUBERT HURAS²

¹ Klinika Ginekologii i Położnictwa Septycznego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alfred Rerom

² Zakład Opieki Ginekologicznej WNZ CMUJ

Adres do korespondencji/Address for correspondence

¹ Klinika Ginekologii i Położnictwa Septycznego CMUJ
ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, Poland

² Zakład Opieki Ginekologicznej WNZ CMUJ
ul. Kopernika 25, 31-501 Kraków, Poland
e-mail: huberthuras@wp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 2282/2735

Tabele/Tables 2

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 37

Received: 09.01.2008

Accepted: 13.02.2008

Published: 05.06.2008

Streszczenie

Mięśniaki macicy są najczęstszymi niezłośliwymi nowotworami żeńskiego narządu rodowego. Guzy te rzadko występują przed okresem pokwitania oraz po menopauzie. W pracy przedstawiono dostępne w piśmiennictwie poglądy na temat czynników stymulujących rozwój mięśniaków. Dzięki rozwojowi biologii i genetyki molekularnej w ostatnich latach, spojrzenie na etiopatogenezę mięśniaków macicy, a tym samym na możliwości ich leczenia, staje się coraz pełniejsze. W pracy przedstawiono uwagi o postępowaniu w ciąży i podczas porodu powikłanego obecnością mięśniaków macicy.

Słowa kluczowe: mięśniaki macicy, czynniki wzrostowe, ciąża, niepłodność.

Summary

Leiomyomas are the most common benign tumors of female reproductive organ. These tumors are rare before puberty and after menopause. We present a brief survey of the literature about genetic predisposition, mutations, steroid hormone and growth factors concentration, which seems to pay an important role in fibrotic processes and angiogenesis observed during formation and growth of these tumours. New research into the basic biology of these neoplasms may add new treatment options for the future as the role of growth factors and genetic mutations in these tumours are better understood. We present some views of pregnancy and labour management with uterine leiomyomas.

Key words: leiomyomas, myomectomy, growth factors, pregnancy, infertility.

Powszechnie znane są czynniki zwiększające i zmniejszające ryzyko powstawania mięśniaków macicy. Ryzyko jest większe u Afroamerykanek, w przypadku obciążonego wywiadu rodzinnego, jeśli pierwsza miesiączka wystąpiła w młodym wieku, w przypadku stosowania doustnej antykoncepcji pomiędzy 13 a 16 rokiem życia, u kobiet stosujących wkładki wewnątrzmaciczne, u kobiet otyłych, w przypadku diety bogatej w czerwone mięso oraz u kobiet spożywających alkohol [1,2].

Natomiast liczne porody, wczesna menopauza i palenie tytoniu zmniejszają ryzyko rozwoju mięśniaków [3]. Potwierdza to hipotezę o wpływie ciągłej sekrecji estrogenów na rozwój tych guzów. Wielu lekarzy praktyków uważa stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych za przeciwwskazane u kobiet, u których stwierdzono mięśniaki macicy. Tymczasem w piśmiennictwie podkreślany jest jedynie fakt ekspozycji pacjentek na te leki w okresie od 13 do 16 roku życia, jako czynnik predysponujący do powstania mięśniaków [4,5]. W rzeczywistości doustne leki antykoncepcyjne wykazują działanie ochronne przed wystąpieniem mięśniaków wprost proporcjonalne do długości ich stosowania [5]. Zarówno podczas ciąży, jak i stosowania doustnej antykoncepcji, stężenia estrogenów i progesteronu w surowicy krwi są wysokie, a mimo to zmniejsza się ryzyko wystąpienia mięśniaków macicy w tych przypadkach [6]. Być może więc inne czynniki, niż stężenia hormonów steroidowych, mają wpływ na etiopatogenezę łagodnych zmian macicy.

W jednej z hipotez autorzy podkreślają znaczenie niedotlenienia komórek miometrium podczas krwawienia miesięczkowego, jako dowód przytaczając protekcyjne działanie okresów w życiu kobiety pozbawionych miesiączek, np. ciąży [7].

HORMONY STEROIDOWE

Wykazano, że mięśniaki macicy są zarówno estrogeno- jak i progesterono zależne, dlatego uważa się, iż mogą one częściej występować u kobiet z wysokim, niezrównoważonym stężeniem estrogenów.

Potwierdzeniem wpływu hormonów może być wzrost mięśniaków obserwowany tylko w okresie reprodukcyjnym, także w ciąży i regresja po zastosowaniu leków z grupy agonistów gonadoliberyny (GnRH) oraz po menopauzie [8]. Wykazano, że farmakologicznie indukowana menopauza, po podaniu agonistów GnRH, powoduje zmniejszanie się mięśniaków macicy, a także mniejszą utratę krwi w czasie operacji [9]. Z kolei tamoksyfen – wybiórczy modulator receptora estrogenowego o właściwościach zarówno antagonicznych, jak i agonistycznych, nie wykazuje większego wpływu na rozwój mięśniaków [10]. Biochemiczne dane potwierdzają rolę progesteronu, progestagenów i receptora progesteronowego w modulowaniu mitotycznej aktywności mięśniaków [11]. Ponadto stwierdzono, iż antyprogestagen – RU-486 (mifepriston) wpływa hamująco na ich wzrost [12].

Factors increasing and decreasing the risk of development of uterine myoma are commonly known. The risk is higher in American women in case of positive family history of hereditary disease, when the first menstruation occurred in young age; when oral contraception was administered in women between 13 and 16, in women applying intrauterine inserts; in obese women; in case of diet rich in red meat and in women drinking alcohol [1,2].

Whereas, numerous deliveries, early menopause, and smoking decrease the risk of myoma [3]. This confirms hypothesis that constant secretion of estrogens influences tumors development. Many practitioners think that administration of oral contraceptives in women with uterine myoma should be contraindicated. Meanwhile in some reports the only fact underlined is exposition 13 to 16 years old women to these drugs as the factor predestining them to myoma development [4,5]. In fact oral contraceptives show protecting activity against myoma which is proportional to the time of their administration [5]. Though both in pregnancy and in oral contraceptives administration the concentration of estrogen and progesterone in the blood serum is high, the risk of uterine myoma development is decreasing in both cases. [6]. Probably other factors than just the steroids' concentration influence etiopathogenesis of benign changes in uterus.

One of the hypothesis underline the meaning of oxygen deficiency in myometrium cells in course of menstruation bleeding, proving that some periods in woman's life without menstruation like pregnancy can be of protective nature. [7].

STEROIDS

It has been proved that uterine myoma is both estrogens and progesterons dependant, thus they can more often occur in women with uncontrolled high concentration of estrogens.

The influence of hormones confirm the myoma development observed only in the reproduction period, as well as in pregnancy, and regression after menopause and after drugs from the group of antagonists of gonadoliberin (GnRH) are administered [8]. It has been shown that menopause pharmacologically induced, after antagonists of GnRH have been administered, causes decrease of the uterine myoma as well as smaller blood loss in course of surgery [9]. On the other hand tamoksyfen – selective modulator of the estrogen receptors, specific for its antagonistic as well as agonistic properties doesn't show special influence on the myoma development. [10]. Biochemical data confirm the role of progesterone, progestagens and the progesterone receptor in the process of modulation of mitotic myoma activity [11]. Furthermore it has been stated that antiprogestagen - Ru-486 (mifepriston) inhibits its growth [12].

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE, DIETA

Czynniki środowiskowe również wydają się mieć wpływ na powstawanie mięśniaków macicy. W kilku pracach udowodniono, iż palenie papierosów zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zmian [13]. Pewne znaczenie przypisuje się też diecie, a w szczególności spożyciu zielonych warzyw, które również zmniejszają to ryzyko, w przeciwieństwie do czerwonego mięsa (zwiększenie ryzyka) [14]. Jednak nie ma dowodów, że zmiana nawyków żywieniowych może zmienić częstość występowania mięśniaków macicy lub łagodzić ich objawy.

CYTOKINY

Dotychczas nie ustalono pewnych przyczyn powstawania mięśniaków macicy, chociaż zgromadzono wiele dowodów naukowych na temat czynników stymulujących ich rozwój. Nie wyjaśniono, dlaczego mięśniaki występują u niektórych kobiet, a u innych, mimo identycznych warunków hormonalnych, guzy te nie występują. Powszechnie w piśmiennictwie podkreśla się znaczenie predyspozycji genetycznej, ciągłej sekrecji estrogenów, przede wszystkim estradiolu (E2) - głównego estrogenu w okresie rozrodczym oraz stymulującą rolę peptydowych czynników wzrostu istotnych w procesach zwłóknienia i angiogenezy takich jak: bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), TGF- β (Transforming Growth Factor β) i GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) - działający bezpośrednio, jak i przez stymulację ekspresji TGF- β [6].

Interleukina 8 (IL-8)

Jedną z cytokin podejrzewanych o indukcję wzrostu mięśniaków jest interleukina 8 (IL-8) - działająca chemotaktycznie na neutrofile, limfocyty, fibroblasty i silnie zaangażowana w procesy angiogenezy i mitogenezy charakterystyczne dla rosnących guzów. Udowodniono wysoki poziom ekspresji IL-8 i jej receptora w miometrium macicy mięśniakowatej bezpośrednio otaczającym mięśniaki, spadek stężenia IL-8 i jej receptora po zastosowaniu leków z grupy agonistów GnRH oraz zahamowanie proliferacji komórkowej po zastosowaniu specyficznych przeciwciał blokujących IL-8 [15].

TGF- β (Transforming Growth Factor β)

Inną cytokiną, mającą potencjalne działanie przyczynowe, stwierdzaną w wysokich stężeniach w macicy mięśniakowatej, jak i w innych procesach związanych z włóknieniem, jest TGF- β (Transforming Growth Factor β), znany ze swego regulacyjnego wpływu na macierz pozakomórkową (*up-regulation*). Wydaje się, że IL-8 i TGF- β krzyżowo stymulują swoją ekspresję. W komórkach ludzkiego endometrium TGF- β wzmacnia działanie IL-1, powodującej wzrost ekspresji IL-8, z kolei IL-8 powoduje wzrost stężenia TGF- β i ekspresji receptora dla TGF- β w hodowanych komórkach ludz-

ENVIRONMENTAL FACTORS, DIET

Environmental factors seem to influence the occurrence of uterine myoma as well. In some studies it has been proved that smoking decreases the risk of uterine myoma development [13]. Some significance has been attached to the diet, especially to green vegetables which decrease the risk, in the contrary to red meat (increase of risk) [14]. There is no proof though that change in nutritional habits can change the frequency of uterine myoma occurrence or alleviate its symptoms.

CYTOKINES

So far the cause of the uterine myoma development hasn't been defined, though many scientific proofs were collected on the factors stimulating its occurrence. It hasn't been explained why myoma occur in some women, and in another, in spite of the identical hormonal conditions, the tumors don't develop. In the studies the significance of the genetic predisposition is commonly underlined; together with continuous estrogens secretion, mainly estradiol (E2) the main estrogen in the procreation period and the stimulating role of the peptide growth factors important in the processes of fibrosis and angiogenesis such as bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), TGF- β (Transforming Growth Factor β) and GM-CSF (granulocyte -Macrophage Colony Stimulating Factor) - acting directly or through the stimulation of expression of TGF- β [6].

Interleukine 8 (IL-8)

One of the cytokines suspected of stimulation of myoma growth is interleukine 8 (IL-8) - showing chemotactic activity on neutrophils, lymphocytes, fibroblasts, and strongly involved in the angiogenesis and mitogenesis processes, characteristic for the growing tumors. High expression level of IL-8 and its receptor in course of myometrium surrounding myoma in uterus, the decrease of IL-8 and its receptor concentration after the drugs from the group of GnRH agonists have been administered and inhibition of the cell proliferation after specific antibodies antiIL-8 have been applied, was proved [15].

TGF- β (Transforming Growth Factor β)

Another cytokine with high potential activity, defined in high concentrations in myoma uterine, as well as in other processes connected with fibrosis, is TGF- β (Transforming Growth Factor β), known for its regulatory influence on extracellular matrix (*up-regulation*). It seems that IL-8 and TGF- β stimulate their expression in the cross reactivity. In the cells of the human endometrium TGF- β enhances the IL-1 action, causing increase of IL-8 expression, furthermore in the cultured cells of human myometrium IL-8 enhances concentration of TGF- β and expression of its reception. In women treated with GnRH agonists decrease of the concentration of IL-8, TGF- β and their receptors in

kiego miometrium. U kobiet leczonych agonistami GnRH znaleziono tendencję do zmniejszania się stężenia IL-8, TGF- β i ich receptorów w mięśniakach, w porównaniu do nie leczonych tymi preparatami, co może sugerować mechanizm działania agonistów GnRH polegający na zmniejszaniu rozmiarów guza [15].

Uważa się, że mięśniaki macicy mają charakter monoklonalny - wszystkie komórki, z których składa się mięśniak, pochodzą z jednej komórki macierzystej, w związku z czym są identyczne pod względem genetycznym [16,17]. Wraz z postępem badań genetycznych okazuje się, że w komórkach wielu mięśniaków występują aberracje chromosomowe. Najczęściej obserwowaną zmianą genetyczną jest mutacja dotycząca genu HMGIC (High-morbidity group I) polegająca na translokacji 12:14 [16,17].

OBJAWY KLINICZNE MIĘŚNIAKÓW MACICY

Obraz kliniczny mięśniaków macicy zależy od ich lokalizacji, wielkości, liczby oraz szybkości wzrostu. W większości przypadków guzy te nie dają żadnych uchwytanych objawów, jedynie w 30 % manifestują się klinicznie w postaci [18,19]:

- ostrych lub przewlekłych dolegliwości bólowych dołem brzucha, których nasilenie ma miejsce podczas miesiączek (mięśniaki zaburzają kurczliwość mięśnia macicy),
- obfitych miesiączek i/lub krwawień międzymiesiączkowych,
- zaburzeń płodności,
- objawów uciskowych na narządy miednicy mniejszej – co może powodować np.: nietrzymanie moczu, parcie na stolec,
- objawów zakażenia w przypadku zmian martwiczych w obrębie mięśniaka,
- patologicznego przebiegu ciąży i porodu.

MIĘŚNIAKI MACICY A PŁODNOŚĆ

Uważa się, że około 3% kobiet z mięśniakami macicy doświadcza problemów z zajściem w ciążę przez okres przynajmniej 2 lat [20]. Zmniejszona płodność, spowodowana obecnością zmian mięśniakowatych, związana jest z [20]:

- mechanicznym blokowaniem przez mięśniaki ujście wewnętrznych jajowodów, zaburzającym przenikanie plemników do jajowodu lub transport zarodka do jamy macicy,
- nieprawidłowościami w unaczynieniu błony mięśniowej i śluzowej macicy,
- zaburzeniami w przekształceniach błony śluzowej macicy i jej przewlekłymi stanami zapalnymi,
- zwiększoną aktywnością skurczową mięśnia macicy.

Jednak najważniejszą przyczyną niepłodności wydaje się być lokalizacja mięśniaków macicy. Mięśniaki podśluzówkowe oraz śródścienna są mniej rokowniczo korzystne od mięśniaków podsurowicówkowych [20].

myoma has been observed as a tendency, in comparison to these not treated with the above medications, what can explain the mechanism of GnRH agonists activity, leading to declining of tumor size [15].

It has been decided that uterine myoma shows monoclonal character – all cells which myoma consists of are derived from one maternal cell, what means that they are identical in genetic sense [16,17]. In course of the development of genetic research it came out that in the myoma cells chromosomal aberrations may occur.

The most frequent genetic change is mutation of gene HMGIC (high-morbidity group I) depending on translocation 12:14 [16,17].

CLINICAL SYMPTOMS OF UTERINE MYOMA

Clinical image of uterine myoma depends on its location, size, number and speed of growth. In most cases tumors don't cause any visible symptoms, and they are clinically manifested only in 30% as [18,19]:

- Acute or chronic pains in low abdomen; the pains intensify during menstruations (myoma disturbs contractibility of the uterine muscle),
- Profuse menstruation and/or intra - menstruation bleedings
- Obstruction of fertility
- Symptoms of pressure on the organs of pelvis minor – can cause: incontinence of urine, rectal tenesmus,
- The symptoms of infection in course of necrosis in myoma
- Pathological pregnancy and delivery

MYOMA AND FERTILITY

It was decided that around 3% of women with uterine myoma have problems with conception for at least 2 years [20]. Decreased fertility, caused by the presence of myoma is connected with [20]:

- Mechanic myoma blockage of the estuary of internal uterine tubes, which obstructs sperm transfer to the uterine tubes or transfer of embryo to the uterine cavity.
- Abnormalities in vascularizing of the uterine muscle and mucous membrane,
- Disorders in uterine mucous membrane transformation and its chronic inflammation
- Increased spasm activity of the uterine muscle.

Nevertheless, the most important cause of infertility seems to be the location of uterine myoma. Submucous and intramural myoma are less advantageous in prognosis than subserous myoma [20].

E. Pritts na podstawie przeprowadzonego badania twierdzi, że tylko mięśniaki podśluzówkowe oraz podśluzówkowe uszypułowane obniżają zdolności reprodukcyjne kobiet [21]. Według J. Kotarskiego i G. Polaka mięśniaki więzadła obłego wpływają na nieprawidłowe stosunki anatomiczne pomiędzy jajnikami a strzępkami jajowodów, co utrudnia wychwyt komórki jajowej po owulacji, natomiast mięśniaki nadszyjkowe utrudniają wędrówkę plemników do jamy macicy [22].

Kontrowersyjna pozostaje nadal kwestia sposobu leczenia mięśniaków macicy u kobiet mających problemy z posiadaniem potomstwa. W leczeniu pacjentek z zaburzeniami reprodukcyjnymi preferowane są myomektomia laparoskopowa i histeroskopowa, jako procedury bezpieczne i mniej inwazyjne od tradycyjnej miomektomii na drodze laparotomii [23]. Odsetek ciąż po miomektomii laparoskopowej (od 32% do 64%) i na drodze laparotomii (od 55% do 70%) różni się w zależności od autora (tab.1.) [20].

W badaniu R. Seracchioli'ego i wsp. autorzy obserwowali 131 pacjentek w wieku reprodukcyjnym, z niepłodnością w wywiadzie. U pacjentek wykonywano miomektomię laparoskopową lub laparotomię z powodu obecności, co najmniej jednego mięśniaka o średnicy ≥ 5 cm, a przydział do poszczególnych procedur odbywał się na drodze randomizacji. Autorzy nie stwierdzili znamienych statystycznie różnic w częstości obserwowanych po operacji: ciąż (55,9 vs 53,6%), poronień (12,1 vs 20%), porodów przedwczesnych (7,4 vs 5%), porodów zakończonych przez cięcie cesarskie (77,8 vs 65%) oraz nie zaobserwowano żadnego przypadku pęknięcia macicy podczas ciąży lub porodu [24].

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych w Klinice Ginekologii i Położnictwa Septycznego Collegium Medicum wykazały, że do laparoskopowego usuwania mięśniaków macicy optymalnie kwalifikują się chore zgłaszające problemy z zajściem w ciążę lub też donoszeniem ciąży, u których stwierdzono 1-3 mięśniaków, średnicy największego nie przekraczającej 50mm, zlokalizowane podsurowicóvkowo. W przypadku zmian umiejscowionych śródściennie nadal preferowane jest wyłuszczenie mięśniaka na drodze laparotomii [25]. W leczeniu mięśniaków macicy zlokalizowanych podśluzówkowo metodą z wyboru jest histeroskopia. W większości publikacji skuteczność histeroskopii w leczeniu mięśniaków podśluzówkowych określana jest jako duża, a odsetek zaistniałych ciąż zawiera się między 37,5% a 67 % (tab.2.).

T. Shokeir w przeprowadzonym badaniu wykazał, że przy średnicy mięśniaka podśluzówkowego mniejszej od 40mm, skuteczność leczenia histeroskopowego określona odsetkiem zaistniałych ciąż wyniosła 63,2% [26]. Podobnie L. Cravello i wsp. potwierdzają wysoką skuteczność histeroskopii, zaznaczając, że w określonych przypadkach (duży rozmiar zmiany, wtórna anemia) leczenie powinno być poprzedzone terapią agonistami GnRh [27].

E. Pritts on the basis of the performed research states that only submucous myoma and submucous pedunculated myoma decrease the women ability to reproduction [21].

According to J. Kotarski and G. Polak round ligament myoma influences abnormal anatomic relations between ovary and fimbriae of the uterine tube, making trapping of the ovular cell after ovulation more difficult, whereas cervix myoma makes sperm transfer into the uterine cavity more difficult [22].

Treatment of uterine myoma in women with problems to conceive is highly controversial. In treatment of patients with obstruction of reproduction, laparoscopic and hysteroscopic myomectomy is preferred since the methods are safe and less invasive than traditional myomectomy in course of laparotomy [23]. The percentage of pregnancies after laparoscopic myomectomy (from 32% to 64%) and in course of laparotomy (from 55% to 70%) differs depending on the author (table 1)[20].

In R. Seracchioli and associates study the authors observed 131 patients in reproduction age with infertility in patient's history. Laparoscopic or laparotomic myomectomy was performed because of the presence of at least one myoma of diameter = 5 centimeters, and assignment to the particular procedures was done at random. The authors didn't notice statistically significant differences in frequency of the observed after the surgery: pregnancies 55,9 vs 53,6%), miscarriages (12,1 vs 20%), premature births (7,4 vs 5%), delivery by Caesarian section (77,7% vs 65%); also no case of metrorrhesis in course of pregnancy or delivery was observed [24].

The results of the clinical tests performed in the Clinic of Gynecology and Septic Obstetrics of Collegium Medicum showed that patients qualified to have uterine myoma removed in course of laparoscopy are these who have problems with conceiving or carrying pregnancy to term and in which 1 to 3 myoma have been found; the diameter of the biggest myoma shouldn't exceed 50 millimeters; myoma is located subserously. In case of pathological changes located intraparietally, enucleation of uterine myoma in course of laparotomy is still preferred [25]. In treatment of uterine submucous myoma the method of choice is hysteroscopy. In most of the studies the effectiveness of hysteroscopy in submucous myoma treatment is described as high, and the percentage of the pregnancies oscillates between 37,5% and 67% (table 2).

In the performed research T. Shokeir proved that when the submucous myoma diameter is smaller than 40 millimeters, the effectiveness of the hysteroscopy treatment is defined by the percentage of the pregnancies (63,2%) [26]. L. Cravello and associates confirm high effectiveness of hysteroscopy, mentioning that in particular cases (significant change, secondary anemia) the treatment should be preceded with GnRH agonist therapy [27].

Z punktu widzenia klinicznego ważny jest problem ponownego występowania zmian mięśniakowatych po operacjach. U około 15% kobiet w okresie trzech lat po histeroskopowej miomektomii obserwuje się nawrót mięśniaka podśluzówkowego. Opisywana częstość jest podobna do nawrotów po operacjach wyłuszczenia mięśniaków drogą brzuszną [28]. Szacuje się, że po 5 latach od miomektomii laparoskopowej znaczący klinicznie odsetek nawrotów dotyczy około 10% operowanych [29].

U wszystkich kobiet, a szczególnie po 35 roku życia, mających problemy z zajściem w ciążę należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku ewentualnej obecności mięśniaków. W postępowaniu diagnostycznym zwłaszcza dotyczącym mięśniaków podśluzówkowych bardzo przydatne może okazać się badanie sonohisterograficzne, które nie tylko uwidacznia istniejące mięśniaki, ale umożliwia także rozpoznanie różnego rodzaju wad rozwojowych macicy i jajowodów, jak również sprawdzić ich drożność [30]. Odpowiednia diagnostyka oraz kwalifikacja pacjentek jest niezbędna w wyborze właściwej metody operacyjnego leczenia mięśniaków.

MIĘŚNIAKI MACICY A CIĄŻA

Wraz ze wzrostem częstości ciąż po 35 roku życia wzrasta odsetek występowania mięśniaków w ciąży. Częstość ta waha się w granicach od 0,5 do 5%, a nawet 7,2% [1]. Mięśniaki macicy zwłaszcza większych rozmiarów mogą powodować powikłania ciąży, natomiast mięśniaki małe podsurowicze lub uszypułowane zwykle nie zakłócają przebiegu ciąży oraz porodu [31].

Podczas ciąży następuje znaczne rozpułchnienie mięśniaków, co utrudnia palpacyjne ich wykrycie, zwłaszcza w ciąży bardziej zaawansowanej. Powiększenie się mięśniaków w ciąży i zmiana ich kształtu jest

From the clinical point of view the most important problem is recurrence of myoma alterations after surgeries. Over three years after hysteroscopic myomectomy in around 15% of women recurrence of submucous myoma was observed. The described frequency is similar to the recurrence after the extirpation of myoma by abdominal route [28]. It is estimated that after 5 years from laparoscopic myomectomy clinically significant percentage of recurrence concerns around 10% of the operated patients [29].

In all women, especially over 35, having problems with conceiving, diagnostics directed at possible presence of myoma should be performed. In the diagnostic procedure especially concerning submucous myoma, sonohysterographic examination can be viewed as useful since it not only shows the existing myoma but also enables diagnosis of several types of developmental anomaly of uterus and uterine tubes as well as control of their patency [30]. The correct diagnostics together with the qualification of the patients is indispensable to make the right choice of method of operative myoma treatment.

UTERINE MYOMA VERSUS PREGNANCY

Together with the increase of pregnancies with females over 35 the percentage of occurrence of myoma in pregnancy arises. The frequency oscillates within the range from 0,5 to 5% (even 7%) [1]. Uterine myoma especially of the larger size can cause complications in the course of pregnancy, but on the other hand small sized subserous, or pedunculated myoma usually do not disturb the course of pregnancy or delivery [31].

In pregnancy substantial softening of myoma occurs, making their palpable detection more difficult,

Tab. 1. Ciążę po miomektomiach laparoskopowych i brzusznych wg różnych autorów

Tab. 1. Pregnancies after laparoscopic and abdominal myomectomy according to various authors

	Autor (Author)	Rok publikacji (The year of edition)	Liczba operowa- nych pacjentek (Number of operated patients)	% ciąż (% of pregnan- cies)
Miomektomie laparoskopowe (Laparoscopic myomectomy)	Nezhat CH et al.	1999	115	36,5%
	Ribeiro S.C. et al.	1999	28	64,3%
	Seinera P et al.	2000	202	32,2%
	Dubuisson JB et al.	2000	91	43,9%
	Dessolle L et al.	2001	103	40,7%
	Rossetti A et al.	2001	29	65,5%
Miomektomie brzuszne (Abdominal myomectomy)	Ascien P et al.	1996	80	63%
	Vercellini P et al.	1999	138	55,1%
	Marchionni M et al.	2004	72	70%

Tab. 2. Ciążę po miomektomiach histeroskopowych wg różnych autorów

Tab. 2. Pregnancies after hysteroscopic myomectomies according to various authors

	Autor (Author)	Rok publikacji (The year of edition)	Liczba operowa- nych pacjentek (Number of operated patients)	% ciąż (% of pregnan- cies)
Miomektomie histeroskopowe (Hysteroscopic myomectomy)	Donnez J et al.	1990	24	67%
	Valle R et al.	1990	16	62%
	Goldenberg W et al.	1995	15	47%
	Vercellini P et al.	1999	40	37,5%

spowodowana ich zwiększonym uwodnieniem. Jest to głównie następstwo zmian hormonalnych w ciąży, przede wszystkim wzrostu estrogenów, a jedynie częściowo wynika z poszerzenia układu żylnego i utrudnienia odpływu krwi żylniej z macicy. Powszechny pogląd o powiększeniu się mięśniaków macicy w ciąży został zakwestionowany przez A. Ahoroniego i wsp., którzy w prospektywnych badaniach ultrasonograficznych wykonywanych w ciąży co 3-8 tygodni oraz 6 tygodni po porodzie stwierdzili, że u 78% ciężarnych kobiet wymiary mięśniaków nie zmieniły się podczas ciąży, a u pozostałych 22% powiększenie się tych guzów nie przekraczało 25% ich objętości [32]. Najczęściej mięśniaki wraz z powiększeniem się ciężarnej macicy zmieniają swój kształt na elipsoidalny lub nawet wydłużony. Dlatego też ultrasonograficzne określanie wielkości mięśniaków w ciąży poprzez podawanie tylko dwóch ich wymiarów nie jest zalecane, gdyż może prowadzić do zafałszowania wyników.

Ciąża w macicy mięśniakowatej prowadzi do częstszego występowania powikłań takich jak: nieprawidłowe położenia płodu, porody przedwczesne (13-15%), krwotoki w trzecim okresie porodu i poporodowe oraz powikłania infekcyjne. Ponadto ważnym elementem w prognozowaniu zakończenia ciąży jest umiejscowienie mięśniaka w odniesieniu do lokalizacji łożyska [33].

W prognozowaniu pomyślnego zakończenia ciąży w macicy mięśniakowatej zasadnicze znaczenie ma liczba i wielkość mięśniaków, ich usytuowanie w macicy oraz kierunek rozrostu. Najbardziej niekorzystne dla przebiegu ciąży są mięśniaki podśluzówkowe, zwłaszcza, gdy są liczne i większych rozmiarów. Tak zlokalizowane mięśniaki powodują zmiany w doczesnej o charakterze zanikowym lub zapalnym, a niekiedy nawet martwiczym, zniekształcają światło jamy macicy pogarszając znacznie warunki dla rozwijającego się płodu [22]. Natomiast mięśniaki śródściennne, zwłaszcza pojedyncze i niewielkie, nie zaburzają zwykle przebiegu ciąży. Natomiast duże mięśniaki śródściennne utrudniają ciążowy rozrost macicy, zniekształcają światło jamy macicy, pogarszają warunki troficzne rozwijającego się płodu i powodują zaburzenia w czynności skurczowej mięśnia macicy, osłabiając zarówno siłę skurczu, jak i jej synchronizację, co w konsekwencji prowadzi do przedłużania się porodu i wzrostu odsetka rozwiązań cięciem cesarskim [33,34].

Mięśniaki podsurowicze, a tym bardziej uszypułowane, gdy nie są umiejscowione w miednicy małej i nie stanowią przeszkody porodowej, nie zaburzają przebiegu ciąży. Poród może odbyć się drogami i siłami natury, pod warunkiem, że część mięśniaka podsurowiczkowego tkwiąca w ścianie macicy jest niewielka i nie zaburza ciążowego rozrostu endometrium. Ponadto, w porównaniu do mięśniaków podśluzówkowych, mięśniaki śródściennne i podsurowicze mają lepiej wykształconą torebkę guza i przez to ulegają w mniejszym stopniu niż mięśniaki podśluzówkowe zmianom swojego kształtu [33,34].

especially in course of more advanced pregnancy. Myoma increases in size together with the change of the shape in course of the pregnancy is caused by the increase of hydration. It is the main consequence of the hormonal change in course of pregnancy, especially increase of estrogens level, and it is only partially a consequence of widening of the venous system and difficulty connected with the reflux of the venous blood from uterus.

Common opinion on the increase of uterine myoma in pregnancy was questioned by A. Ahorony and associates. In their prospective ultrasonographic research performed in the course of pregnancy every 3-8 weeks and 6 weeks after delivery, they stated that in 78% of pregnant women myoma dimensions didn't change in course of pregnancy and in another 22% the increase of these tumors didn't exceed 25% of their volume [32]. The most frequent myoma together with the increase of pregnant uterus change their circular shape to elliptic or even elongated. This is why determination of the myoma size in course of ultrasonography and describing two sizes of the myoma exclusively is not recommended as it can lead to results adulteration.

The pregnancy in myoma uterine leads to more frequent occurrence of complications such as: fetus malposition, premature birth, (13-15%), haemorrhage over postpartum and over the third stage of labour and infectious complications. Moreover an important element in the pregnancy termination prognosis is the myoma location with reference to the placenta location.

In the favorable prognosis of the pregnancy termination in uterine myoma, crucial meaning has the number and size of myoma, their location in uterus and the direction of their proliferation. The less advantageous for the pregnancy course is submucous myoma especially if it is numerous and of bigger size. So located myoma causes changes in decidua of declining or inflammatory and sometimes even of necrotic character; they deform lumen of uterine cavity worsening considerably conditions for the developing fetus [22]. On the contrary, the intramural myoma especially small and individual does not interrupt the course of pregnancy. On the other hand large, intramural myoma makes proliferation of pregnant uterus more difficult, deforming lumen of the uterine cavity, worsening the trophy conditions of the developing fetus, causing disturbances in the contractile action of the uterus muscles and weakening both the spasm force of the uterus as well as the uterine synchronism; this prolongs the delivery action and increases the percentage of the delivery by Caesarean section [33,34].

Subserous myoma does not disturb pregnancy, especially when it is pedunculated, when it is not located in the pelvis minor and when it is not a delivery obstruction. The delivery can be performed by the nature forces under condition that part of the subserous myoma located in the uterus wall is small enough and does

Ciężarne, które przebyły już przed ciążą lub w czasie ciąży zachowawcze wyluszczenie mięśniaków powinny być rozwiązane cięciem cesarskim, gdyż mięśniakom macicy może towarzyszyć gruczolistość śródmaciczna (*adenomyosis uteri*), która osłabia mięsień macicy i podwyższa ryzyko jego pęknięcia [33,34]. W ostatnim miesiącu trwania ciąży i na początku porodu wszystkie ciężarne z mięśniakami macicy powinny być poddane dokładnemu, aseptycznemu badaniu *per vaginam*, celem oceny dostępnej przy badaniu części macicy i stwierdzeniu ewentualnej przeszkody porodowej. Jeżeli natomiast badanie wypadnie korzystnie, a poród przebiega prawidłowo, wprowadzony drogami i siłami natury. Może okazać się, że poród siłami natury jest nie tylko możliwy, ale przede wszystkim bardziej bezpieczny niż rozwiązanie cięciem cesarskim, które powinno być preferowane u starszych pierwiastek. Natomiast u kobiet, które już rodziły, zwłaszcza kilkakrotnie zaawansowany wiek nie powinien być wskazaniem do rozwiązania cięciem cesarskim, gdyż poród drogami natury często przebiega bez powikłań.

Osobnym zagadnieniem jest usuwanie mięśniaków macicy podczas cięcia cesarskiego. W przeszłości operacje te były wykonywane znacznie częściej niż obecnie. Przed 30 laty Persjaninow podawał 74% wyluszczonego mięśniaków podczas cięcia cesarskiego [35]. Dzisiaj takie operacje wykonuje się sporadycznie i tylko wówczas, gdy mięśniaki są uszypułowane lub też podsurowicówkowe z niewielką częścią śródścienną. Ta zasadnicza zmiana postępowania śródoperacyjnego podczas cięcia cesarskiego łączy się ze znaczną utratą krwi, tym większą im głębiej mięśniaki sięgają w myometrium. Rozwarta szyjka macicy stanowi też doskonałą drogę szerzenia się infekcji z pochwy do łoży po wyluszczeniu mięśniaku. Ponadto obkurczenie się macicy we wczesnym połogu może prowadzić do utrudnionego gojenia się rany operacyjnej.

Szybki rozwój operacji laparoskopowych w latach 90. sprawił, że ukazało się wiele prac analizujących korzyści laparoskopowego usuwania mięśniaków macicy, również w aspekcie późniejszej płodności i możliwości donoszenia ciąży. Podjęto próby laparoskopowego usuwania mięśniaków podczas ciąży. M.A. Pelosi opisał w 1995 roku usunięcie przy pomocy laparoskopu 1500g uszypułowanego mięśniaka w drugim trymestrze ciąży. Autor uważa, że miomektomia laparoskopowa w ciąży w wybranych przypadkach uszypułowanych mięśniaków jest zabiegiem bezpiecznym i może być z powodzeniem stosowana przez doświadczonych lekarzy laparoskopistów. Ten sam autor opisał również samoistne pęknięcie macicy w 33 tygodniu trwania ciąży po laparoskopowym usunięciu mięśniaka podsurowicówkowego, powierzchownie umiejscowionego przed zajściem w ciążę [36,37]. Fakt ten należy traktować jako przestrożę, iż ciężarne po zachowawczym usunięciu mięśniaków powinny być otoczone w ciąży troskliwą opieką i poddawane dokładnej częstej ocenie ultrasonograficznej.

not disturb the gestational proliferation of endometrium. Additionally in comparison to submucous myoma, intramural and subserous myoma have better developed tumor capsule and that is why are subjected to changes in smaller degree than submucous myoma [33,34].

Pregnant women who have been subjected to enucleation of myoma before pregnancy or during pregnancy, should deliver by Caesarean section, since adenomyosis uteri can accompany the uterine myoma. Adenomyosis uteri weaken the uterine muscle and enhances the risk of its rupture [33,34]. In the course of the last month of pregnancy and in the beginning of delivery all pregnant women with uterine myoma should be subjected to thorough aseptic examination *per vaginam*, to evaluate accessible during the examination part of uterus and to observe the eventual delivery obstacle. If the examination gives positive results, the labour is normal and spontaneous. It may come out that spontaneous labour is not only possible but that it should be recommended in the older primigravida. On the other hand in women who have already had delivered in the past, especially several times, advanced age should not be an indication to delivery by Cesarean section, since spontaneous labour often goes on without complications.

Another question is how to get rid of uterine myoma during Cesarean section. In the past such operations were done more often than today. 30 years ago Persjaninow stated 74% of enucleated myoma in the course of Cesarean section [35]. Nowadays such operations are performed occasionally and only when myoma is pedunculated or subserous with minute intramural part. This substantial change of intra - operative procedure in course of the Cesarean section is connected with substantial loss of blood, and the more abundant it is, the deeper into myometrium goes the tumor. Uterine cervix gaping is a good path for infection spreading from vagina to the site after enucleated myoma. Additionally in early confinement, shrinkage of uterus can make healing of the post operational wound more complicated.

Fast development of laparoscopic operations in the 90 ties, resulted in many studies which analyze the advantages of laparoscopic removal of uterine myoma, also in terms of future fertility and carrying pregnancy to term. Attempt to laparoscopic removal of myoma in course of pregnancy was undertaken. In 1995 M.A. Pelosi described removal of 1500 gram pedunculated tumor in second pregnancy trimester. The author thinks that laparoscopic myomectomy in course of pregnancy in some cases of pedunculated myoma is a safe operation and can be applied successfully by physicians - experts in laparoscopy. He also described idiopathic rupture of uterus in the 33 rd week of pregnancy, after subserous myoma located on uterus surface has been removed in course of laparoscopy before conceiving [36,37]. Pregnant women after they had myoma removed should be taken care of and subjected to frequent and accurate ultrasonographic assessment.

Piśmiennictwo / References:

1. **Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et al.** Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case control study. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 853 - 857.
2. **Zaloudek C, Norris HJ.** Mesenchymal tumours of the uterus. In: Kurman RJ. Ed. *Blaustein's Pathology of the female Genital Tract*. 4th ed. New York, NY: Springer-Verlag, Inc; 1994; 487-528.
3. **Silva PD, Sloane KA.** Uterine leiomyomata: an overview. *The Femele Patient* 1992;17: 49-56.
4. **Cramer SF, Patel A.** The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol*, 1990; 94: 435-438 (Level II-3).
5. **Ross RK, Pike MC, Vessey MP et al.** Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ* 1986; 293: 359-62.
6. **Stewart EA.** Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357: 293-98.
7. **Steward EA, Nowak RA.** New concepts in the treatment of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 624-27.
8. **Ito F, Kawamura N, Ichimura T et al.** Ultrastructural comparison of uterine leiomyoma cells from the same myoma nodule before and after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Fertil Steril* 2001; Jan, 75(1): 125-30.
9. **Nakamura Y, Yoshimura Y.** Treatment of uterine leiomyomas in perimenopausal women with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 660-667.
10. **Lumsden MA, West CP, Baird DT.** Tamoxifen prolongs luteal phase in premenopausal women but has no effect on the size of uterine fibroids. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 335-343.
11. **Rein SR, Barbieri RL, Friedman AJ.** Progesterone: A critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:14-18.
12. **Chung-Hua F.** Treatment of uterine leiomyoma by two different doses of mifepristone. *Chin J Obstet Gynecol* 1996;31:324-326.
13. **Parazzini F, Negri E, La Vecchia C et al.** Uterine myomas and smoking: result from an Italian study. *J Reprod Med* 1996; 41: 316-20.
14. **Chiapparino F, Parazzini F, La Vecchia C et al.** Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 395-98.
15. **Senturk LM, Sozen I, Gutierrez L, Arici A.** Interleukin 8 production and interleukin 8 receptor expression in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2001; Mar,184 (4): 559-566
16. **Schoenberg Fejzo M, Ashar HR, Krauter KS et al.** Translocation breakpoints upstream of the HMGIC gene in uterine leiomyomata suggest dysregulation of this gene by a mechanism different from that in lipomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 1996;17(1): 1-6.
17. **Schoenmakers EF, Mols R, Wanschura S et al.** Identification, molecular cloning, and characterization of the chromosome 12 breakpoint cluster region of uterine leiomyomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 1994;11(2): 106-118.
18. **Somigliana E, Vercellini P, Daguati R et al.** Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007; Sep-Oct,13(5): 465-76. Epub 2007; Jun 21. Review.
19. **Lefebvre G, Vilos G, Allaire C et al.** Clinical practice Gynaecology Committee, Society for Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; May, 25(5): 396-418.
20. **Reroń A, Huras H.** Mięśniaki macicy a niepłodność – kiedy i jak operować. *Niepłodność – Klinika i Praktyka*. LIZARD. 2005, 143-149.
21. **Pritts E.** Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56,8: 483 – 491.
22. **Kotarski J, Polak G.** Mięśniaki a prokreacja. Wybrane zagadnienia w położnictwie i ginekologii. 2005; 8 – 11.
23. **Dessolle L, Soriano D, Poncelet C et al.** Determinants of pregnancy rate and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy for infertility. *Fertil Steril* 2001; Aug, 76(2): 370-374.
24. **Seracchioli R, Rossi S, Govoni F et al.** Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000; Dec, 15(12): 2663-2668.
25. **Reroń A, Trojnar-Podleśny M.** Kwalifikacja chorych do laparoskopowego usuwania mięśniaków macicy. *Ginekologia Praktyczna* 2003; 4: 23 - 27.
26. **Shokeir T.** Hysteroscopic management in submucous fibroids to improve fertility. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 19: 21-24.
27. **Cravello L, Agostini A, Beerli M et al.** Results of hysteroscopic myomectomy. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32, 9: 825 – 828.
28. **Roszkowski P.** Histeroskopia – granica sensu medycznego. Wybrane zagadnienia w położnictwie i ginekologii. 2005;105 – 128.
29. **Trojnar-Podleśny A, Reroń A.** Odległe wyniki usuwania mięśniaków macicy metodą laparoskopową i laparotomią. *Przegląd Ginekologiczno- Położniczy*. 2003; 3: 127 – 133.
30. **Huras H, Reroń A, Wąs K.** The role of seline infusion sonohysterography in infertile women. *Gynecol Sur* 2007; 4, suppl.1:35.
31. **Reroń A, Trojnar-Podleśny M.** Mięśniaki macicy w ciąży i podczas porodu. *Ginekologia Praktyczna* 2003; 1: 8 -12.
32. **Aharoni A et al.** Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal study. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95:510.
33. **Ouyang DW, Economy KE, Norwitz ER.** Obstetric complications of fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; Mar, 33(1): 153-69.
34. **Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF.** Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006; Feb,107(2 Pt 1): 376-82.
35. **Persjaninow ŁS.** Fibromiomy matki i ich leczenie. *Akusz Gin* 1972; 4:3.
36. **Pelosi MA et al.** Laparoscopic removal of a 1500g symptomatic myoma during the second trimester of pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 2: 457.
37. **Pelosi MA III, Pelosi MA.** Spontaneous uterine rupture at thirty-three weeks subsequent to previous superficial laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177: 1547.