

Dijagnoza i liječenje mioma maternice

Barčan, Mihaela

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:955541>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2023-09-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mihaela Barčan

Dijagnoza i liječenje mioma maternice

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Ivane Maurac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACOG - engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*

β -hCG – beta humani korionski gonadotropin

CA-125 – engl. carcinoma antigen 125

COL4A5 – engl. *collagen type IV alpha 5 chain*

COL4A6 - engl. *collagen type IV alpha 6 chain*

CT – kompjutorizirana tomografija

DVT – duboka venska tromboza

ESGE – engl. *European Society for Gynaecological Endoscopy*

FDA – Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država

FH – fumarat hidrataza

FIGO - fran. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*

FSH – folikulostimulirajući hormon

Gd-DTPA – gadolinijev dietilentriaminopentaacetat

GnRH – hormon koji oslobađa gonadotropine

HMGA2 – engl. *high mobility group AT-hook 2*

HSG – histerosalpingografija

IGF-1 – inzulinu nalik čimbenik rasta 1

IUGR – intrauterini zastoj rasta

LDH – laktat dehidrogenaza

LH – luteinizirajući hormon

LNG-IUS – engl. *levonorgestrel releasing intrauterine system*

MED12 – engl. *mediator complex subunit 12*

MRgFUS – ciljana ultrazvučna kirurgija vođena magnetnom rezonancijom
(engl. *Magnetic resonance-guided focused ultrasound*)

MRI – oslikavanje magnetnom rezonancijom

NPV – engl. *non-perfused volume*

NRF2 – engl. *nuclear factor E2-related factor*

PAEC – engl. *progesterone receptor modulator associated endometrial changes*

SHBG -globulin koji veže spolne hormone

SPRMs – selektivni modulatori progesteronskih receptora

STUMP -engl. *smooth muscle tumour of uncertain significance*

TGF- β – transformirajući čimbenik rasta β

UAE – embolizacija uterine arterije

VEGF-A – vaskularni endotelni čimbenik rasta A

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. ANATOMIJA MATERNICE	2
3. EPIDEMIOLOGIJA, RIZIČNI I PROTEKTIVNI ČIMBENICI	5
4. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA	9
5. KLINIČKA SLIKA	11
6. KOMPLIKACIJE	13
7. RIJETKE MANIFESTACIJE.....	16
8. FIGO KLASIFIKACIJA MIOMA MATERNICE	18
9. DIJAGNOZA	19
9. 1. Fizikalni pregled	19
9. 2. Ultrazvuk.....	19
9. 3. Magnetna rezonancija.....	20
9. 4. Kompjutorizirana tomografija.....	20
9. 5. Histeroskopija	21
9. 6. Histerosalpingografija i histerosonografija	21
9. 7. Patohistološki nalaz	21
10. DIFERENCIJALNE DIJAGNOZE.....	23
11. LIJEČENJE.....	25
11. 1. Farmakološko liječenje.....	25
11. 2. Kirurške metode.....	28
11. 3. Interventne radiološke metode	31
12. ZAHVALE	33
13. LITERATURA	34
14. ŽIVOTOPIS	45

SAŽETAK

NASLOV RADA: Dijagnoza i liječenje mioma maternice

AUTOR: Mihaela Barčan

Miomi maternice najčešći su benigni ginekološki tumori. Histološki su građeni od snopića glatkih mišićnih stanica i oskudnog veziva, nalik normalnom miometriju. Monoklonalnog su porijekla, a rast im je ovisan o estrogenu i progesteronu. Epidemiološki podaci dobiveni dosadašnjim istraživanjima pokazuju kako kumulativna incidencija ovih tumora tijekom fertile dobi iznosi 70% do 80%. Rizik razvoja mioma maternice raste s dobi sve do menopauze, a daleko je viši u žena afričkog porijekla. U postmenopauzi uglavnom involuiraju i simptomi se povuku. Iako je većina žena s miomima asimptomatska, u onih s manifestnom kliničkom slikom kvaliteta života ozbiljno je narušena. Najčešći simptomi mioma maternice su menoragija s posljedičnom anemijom, bol u zdjelici, dismenoreja, dispareunija, kompresivni simptomi porijeklom iz mokraćnog ili probavnog sustava te neplodnost. Dijagnoza počiva na kliničkom i ultrazvučnom nalazu, a u nejasnim slučajevima potrebna je i magnetna rezonancija. Klasificiraju se na temelju položaja u stijenci maternice pa se razlikuju submukozni, intramuralni te subserozni miomi, a rjeđe se susreću i cervikalni, parazitski i intraligamentarni miomi. Submukozne i intramuralne miome povezuje se sa smanjenom reproduktivnom sposobnošću. Iako postoje farmakološke metode, one nude samo privremeno olakšanje simptoma i korisne su za preoperativnu pripremu. Osnova liječenja je odstranjenje tumora miomektomijom ili histerektomijom. Novije, manje invazivne metode liječenja su embolizacija arterije uterine te ciljane ultrazvučna kirurgija vođena magnetnom rezonancijom.

Ključne riječi: miomi, menoragija, bol u zdjelici, dismenoreja, miomektomija, histerektomija

SUMMARY

THESIS TITLE: Diagnosis and Treatment of Uterine Fibroids

AUTHOR: Mihaela Barčan

Uterine fibroids are the most common benign gynaecological tumours. They are histologically composed of smooth muscle cells and sparse connective tissue, resembling normal myometrium. They are of monoclonal origin and their growth depends on estrogens and progesterone. Epidemiological data based on present studies reveal that cumulative incidence of uterine fibroids during childbearing age is 70% to 80%. Risk of developing fibroids increases with age up until menopause, with women of African descent having greater risk of developing fibroids. They usually regress in postmenopause and the symptoms abate. Although most women with fibroids are asymptomatic, those with clinically apparent myomas have significantly reduced quality of life. The most common presentations of uterine fibroids are menorrhagia, pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, compressive symptoms originating from urinary or digestive tract and infertility. Diagnosis is based on clinical and ultrasound examination, although if findings are inconclusive, magnetic resonance imaging should be performed. Fibroids are classified based on their location in the uterine wall, into submucous, intramural and subserosal myomas, but cervical, intraligamentary and parasitic fibroids can be found as well. Submucous and intramural fibroids are associated with infertility. Even though there are pharmacological options, they provide temporary symptom alleviation and are useful as preoperative treatment. Therapy is based on tumour removal by myomectomy or hysterectomy. Newer, less invasive treatment methods are uterine artery embolization and magnetic resonance-guided focused ultrasound.

Key words: uterine fibroids, menorrhagia, pelvic pain, dysmenorrhea, myomectomy, hysterectomy

1. UVOD

Miomi maternice ili histološki točnije rečeno – lejomomi najčešći su benigni ginekološki tumori. Unatoč velikoj prevalenciji, do danas se o njihovoj etiopatogenezi ne zna mnogo. Riječ je monoklonalnim tumorima građenima od glatkomišićnih stanica i vezivnog tkiva čiji je rast potaknut spolnim hormonima. U skladu s time, identificirana su brojna stanja praćena povišenjem koncentracije estrogena koja predisponiraju razvoj mioma. U 84% miomatoznih maternica istodobno je prisutno više mioma (1). Najčešće su smješteni intramuralno, nešto rjeđe subserozno, a najrjeđi su submukozni koji se susreću u svega 5% slučajeva (2). No, upravo su subserozni miomi povezani s najizraženijom kliničkom slikom.

Iako su dominantno supkliničkog karaktera, miomi su globalno značajan uzrok morbiditeta žena fertile dobi dovodeći do 29% svih ginekoloških hospitalizacija (3). Miomi su ujedno i najčešća indikacija za kirurško odstranjenje maternice (4). Najteže su pogođene žene afričkog porijekla (5). Unatoč narušenoj kvaliteti života, važno je istaknuti kako miomi gotovo nikada ne dovedu do smrtnog ishoda.

Sagledavši odraz ove patologije na živote velikog broja žena fertile i radno aktivne dobi diljem svijeta, jasno je kako je riječ o entitetu velikog značaja. Stoga je cilj ovog diplomskog rada da sažeto prikaže dosadašnja saznanja i dosege u razumijevanju i liječenju ovih čestih tumora.

2. ANATOMIJA MATERNICE

Maternica je šuplji kruškoliki mišićni organ smješten u maloj zdjelici žene. Najveći dio maternice čini 4 cm dug trup (lat. *corpus*) koji prema inferiorno prelazi u 0,5 cm dug uski dio (lat. *isthmus*) te završava vratom (lat. *cervix uteri*) čija je dužina otprilike 3 cm (6). Debljina stijenke najveća je u području trupa gdje iznosi 2,5 cm, a najtanja je stijenka vrata maternice koja iznosi 1 cm. Ukoliko je riječ o maternici djevojčice prije puberteta, vrat je dulji i deblje stijenke od trupa. Vrat (lat. *cervix*) se djelomično utiskuje u rodnicu pa se razlikuju njegov gornji (lat. *portio supravaginalis*) i donji dio (lat. *portio vaginalis*). Sprijeda je maternica u kontaktu s mokraćnim mjehurom, pa se stoga prednja ploha naziva i lat. *facies vesicalis*. Stražnjom stranom okrenuta je prema rektumu te se stražnja ploha zato naziva i lat. *facies rectalis*. Gornji dio maternice koji se izbočuje iznad ušća jajovoda naziva se i njenim dnom (lat. *fundus uteri*). Na prijelazu dna prema lateralnim zidovima maternice, nalaze se maternični rogovi (lat. *cornua uteri*). U tom području se prema lateralno pružaju jajovodi i okrugle sveze. Lateralni su rubovi maternice obli te na njih pristupaju krvne žile i živci što se naziva i mezometrijom (lat. *mesometrium*). Šupljina maternice ili materišta (lat. *cavum uteri*) u žena koje nisu rodile, zbog priljubljenosti stijenki zapravo je potencijalni prostor koji se širi u trudnoći i nekim patološkim stanjima. U gornjim kutevima materišta nalaze se ušća jajovoda (lat. *ostia uterina tubae*). U donjem dijelu maternice nalaze se unutarnje ušće (lat. *orificium uteri internum*) i vanjsko ušće maternice (lat. *orificium externum uteri*) koje je omeđeno prednjom i stražnjom usnom (lat. *labium anterius et posterius*). Gledano u sagitalnoj ravnini, maternica ima dva pregiba – trup je nagnut u odnosu na vrat što se naziva antefleksijom (lat. *anteflexio uteri*) te je cijela maternica nagnuta u odnosu na rodnicu, što se naziva anteverzijom (lat. *anteversio uteri*). Postoji i odstupanje od ovog položaja pa je tada riječ o retrofleksiji i retroverziji, a nalazi se u 20% žena. Položaj i pokretljivost maternice održavaju sustenzijski i suspenzijski aparat. Sustenzijski aparat čine zdjelična dijafragma (lat. *diaphragma pelvis*) sastavljena od lat. *mm. levatores ani* i lat. *mm. coccygeales* i urogenitalne dijafragme (lat. *diaphragma urogenitale*) koju čine lat. *m. transversus perinei profundus*, lat. *m. transversus perinei superficialis*, lat. *m. ischiocavernosus* te lat. *m. bulbocavernosus* s pripadajućim fascijama. Suspenzijski aparat tvore lat. *ligamentum rotundum* i lat. *ligamentum infudibulopelvicum* te dijelovi parametrija. Prednji dio parametrija čine lat. *ligamentum*

pubovesicale i lat. *ligamentum vesicouterinum*, lateralni dio čini lat. *ligamentum cardinale*, dok stražnji dio čini lat. *ligamentum sacrouterinum*.

Maternicu opskrbljuje lat. *a. uterina*, grana unutarnje ilijačne arterije te u razini vrata maternice pristupa na njenu lateralnu stijenkku. U razini lat. *orificium uteri internum* odvaja se silazni lat. *ramus cervicovaginalis* koji opskrbljuje lat. *cervix*, gornju trećinu rodnice i distalnu porciju uretera. Lat. *a. uterina* zatim zavija prema materničnom rogu, usputno dajući brojne ogranke (lat. *rami uterini*) koji anastomoziraju s istoimenim kontralateralnim ograncima tvoreći lat. *arteriae arcuatae*, arterijsku mrežu na površini trupa maternice od koje se odvajaju radijalni ogranci koji penetriraju u miometriju i hrane ga (lat. *aa. radiales*). Približavanjem endometriju, granaju se na lat. *aa. spirales* koje hrane funkcionalni sloj i lat. *aa. basales* koje opskrbljuju bazalni sloj endometrija. Uspinjući dio lat. *a. uterinae*, kad dosegne lat. *cornu uteri*, skrene prema lateralno. Pružajući se uz jajovod, od nje se odvajaju lat. *ramus tubarius*, lat. *ramus ovaricus* i lat. *ramus lig. rotundi*. Lat. *r. ovaricus arteriae uterinae* i lat. *a. ovarica* anastomoziraju u mezoovariju, a u mezosalpinksu dolazi do anastomoziranja lat. *r. tubarius arteriae uterinae* i istoimenog ogranka lat. *a. ovaricae* čime tvore lat. *arcus tubarius*.

Histološki, stijenkku maternice grade tri sloja: lat. *perimetrium*, lat. *myometrium* i *endometrium*. Lat. *perimetrium* ili lat. *tunica serosa*, zapravo je potrbušnica koja izvana čvrsto obavija srednji sloj – lat. *myometrium*. Mišićni sloj (lat. *myometrium*) je građen od četiri neoštro odvojena sloja snopova glatkih mišićnih stanica i oskudnog veziva. Površinski i unutarnji slojevi miometrija su tanki, a mišićne stanice u njemu su uzdužno usmjerene. Između njih se nalaze dva sloja glatkomišićnih snopova koji su u području trupa usmjereni spiralno i križaju se na prednjem i stražnjem zidu maternice. Mišićni snopovi u području fundusa su poredani uzdužno, a oko ušća jajovoda i vrata maternice kružno. Ovakav raspored mišićnih vlakana omogućuje djelotvorne kontrakcije maternice tijekom porođaja. Odnos glatkomišićne i kolagene komponente razlikuje se među dijelovima maternice pa tako u području trupa prevladavaju glatkomišićne stanice, a u području isthmusa i vrata, namijenjenih dilataciji pri porođaju, prevladava kolagen. Materijšte oblaže sluznica (lat. *endometrium*) koju čine lat. *lamina propria* i jednoslojan cilindrični epitel. Endometrij se dijeli u dva sloja: lat. *stratum basale* i lat. *stratum functionale*. Tijekom folikularne faze menstrualnog ciklusa, pod djelovanjem estrogena, u funkcionalnom sloju dolazi

do proliferacije stanica i razvoja žlijezda pa endometrij zadeblja do 3 mm. U luteinskoj fazi, pod utjecajem progesterona, dolazi do lučenja glikoproteinskog sekreta pa se zato naziva i sekrecijskom fazom. Tijekom ove faze endometrij je edematozan i debljine 5 do 6 mm. Involucijom žutog tijela (lat. *corpus luteum*) i posljedičnim padom koncentracije progesterona, dolazi do menstrualnog krvarenja i odljuštenja funkcionalnog sloja. Tada ciklus kreće ispočetka, a endometrij se obnavlja iz stanica bazalnog sloja. Ukoliko dođe do trudnoće, decidua se razvija iz funkcionalnog sloja endometrija.

3. EPIDEMIOLOGIJA, RIZIČNI I PROTEKTIVNI ČIMBENICI

Točni epidemiološki podaci o incidenciji i prevalenciji mioma maternice nisu dostupni što je razumljivo s obzirom na pretežno supklinički karakter ovog poremećaja. Zasad su nam raspolaganju samo ekstrapolacije epidemioloških podataka iz dosadašnjih znanstvenih istraživanja. Imajući na umu da je većina žena s miomima maternice asimptomatska, a stoga i neprepoznata, izračunavanje točnih epidemioloških podataka zahtijeva i testove ultrazvučnog probira. Baird i sur. proveli su istraživanje koje je, uz žene s prijašnjom dijagnozom mioma, obuhvatilo i asimptomatske žene reproduktivne dobi i zaključili kako kumulativna incidencija mioma maternice do menopauze među ženama bijele rase iznosi skoro 70%, a među ženama crne rase i preko 80% (7). Prema studiji Cramera i Patela, prevalencija mioma maternice u uzorcima prikupljenima nakon histerektomije, neovisno o indikaciji, iznosila je 77%, što je podudarno rezultatima ranije navedene studije (1).

Čimbenici koji povećavaju izloženost estrogenima tijekom života poput ranog nastupa menarhe i kasnog nastupa menopauze, pretilosti i sindroma policističnih jajnika pokazali su se rizičnima za razvoj mioma maternice. S druge, pušenje, intenzivna fizička aktivnost i paritet smanjuju izloženost estrogenu pa djeluju protektivno.

3. 1. Dob

Uz porijeklo, dob je najznačajniji čimbenik rizika. Incidencija raste s dobi i postiže svoj vrhunac između 35. i 40. godine života. Budući da im je rast uvjetovan spolnim hormonima, javljaju se isključivo nakon menarhe, a po menopauzi uglavnom involuiraju (8).

3. 2. Afričko porijeklo

Žene afričkog porijekla imaju 3 puta veći rizik razvoja mioma u odnosu na bjelkinje i Azijatkinje (5). Razvoj mioma u žena afričkog porijekla prethodi razvoju mioma u bjelkinja za 10 do 15 godina (9), a pokazalo se i kako u prosjeku imaju više mioma te su većih dimenzija (5). Moguće objašnjenje za ovu sklonost leži u činjenici da je u miomima žena crne rase izražaj aromataze 83 puta veći nego u okolnom miometriju, dok je u miomima žena bijele rase taj izražaj 38 puta veći (10). To pogoduje stvaranju hiperestrogenskog miljea i razvoju mioma.

3. 3. Pozitivna obiteljska anamneza

Žena čija srodnica u prvom koljenu ima miome ima 2,5 puta veći rizik da ih i sama razvije (11). Okolo i sur. zapazili su kako su obiteljski slučajevi mioma češće popraćeni izraženom kliničkom slikom te imaju veći izražaj VEGF-A nego sporadični slučajevi (12).

3. 4. Rani nastup menarhe

Nastup menarhe prije desete godine povećava rizik razvoja mioma, vjerojatno zbog veće kumulativne izloženosti spolnim hormonima tijekom života (13). Zbog istog razloga i kasniji nastup menopauze povećava rizik.

3. 5. Reedov sindrom

Reedov sindrom (HLRCC – engl. *hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer*) obilježen je razvojem multiplih lejomioma kože, a u žena i lejomioma maternice. Pogođeni imaju i povećani rizik od razvoja karcinoma bubrega. Uzrok sindroma je mutacija gena za enzim fumarat-hidratazu koja se nasljeđuje autosomno dominantno (14).

3. 6. Pretilost

Pretilost postaje sve zastupljeniji rizični čimbenik. S obzirom da u bijelom masnom tkivu dolazi do aromatizacije androgena u estron, žene s većim indeksom tjelesne mase imaju i više koncentracije estrogena u krvi, a to pogoduje razvoju mioma. Nadalje, jetra pretilih žena sintetizira manje globulina koji veže spolne hormone (SHBG) što pridonosi njihovoj većoj bioraspoloživosti (15). Ross i sur. procijenili su kako rizik razvoja mioma raste za 21% sa svakih 10 kilograma porasta tjelesne mase (16).

3. 7. Sindrom policističnih jajnika

Žene koje boluju od sindroma policističnih jajnika imaju 65% veći rizik razvoja mioma maternice. Potencijalni uzrok ovog povećanog rizika su visoke koncentracije LH, estrogena ili IGF-1 koje pogoduju rastu mioma, a prisutne su u oboljelih od sindroma policističnih jajnika (17).

3. 8. Deficit vitamina D

U jednom *in vitro* istraživanju na kulturi humanih stanica mioma maternice (18), pokazalo se kako dodavanjem 1,25-dihidroksikolekalciferola, aktivnog oblika vitamina D, dolazi do inhibicije proliferacije te da je učinak ovisan o dozi. Studija koju su proveli Baird i sur. pokazala je da žene sa deficitom vitamina D imaju za 32% veću vjerojatnost razvoja mioma maternice (19). U skladu s time, potencijalni mehanizam kojim su žene afričkog porijekla predisponiranije za razvoj mioma je slabija konverzija 7-dehidrokolesterola u kolekalciferol u pigmentiranoj koži (19).

3. 9. Hipertenzija

Hipertenzija je također jedan od prepoznatih čimbenika rizika pa tako svaki porast sistoličkog arterijskog tlaka za 10 mmHg povisuje rizik razvoja mioma maternice za oko 5%. Porast dijastoličkog arterijskog tlaka predstavlja nešto značajniji rizični čimbenik, pa tako svako povišenje istog za 10 mmHg iznad normalne vrijednosti povisuje rizik razvoja mioma maternice za oko 9% (20).

3. 10. Konzumacija alkohola

Wise i sur. zaključili su da konzumacija alkoholnih pića, a pogotovo piva, povisuje rizik razvoja mioma te da je učinak ovisan o dozi (21).

3. 11. Paritet

Primijećeno je da žene koje su rodile imaju nižu incidenciju mioma maternice. Vjerojatni mehanizam kojim veći broj poroda štiti od razvoja mioma je remodeliranje maternice tijekom puerperija. Prema teoriji Baird i Dunsona, porođaji u srednjoj reproduktivnoj dobi djeluju najprotektivnije jer se dotada miomi razvijaju u većine žena, a još su dovoljno maleni da se involucijom maternice spontano eliminiraju. Rezultati istraživanja u kojem su uspoređivali broj i veličinu mioma nulipara sa primiparama iz istih dobnih skupina, pokazali su kako najmanji rizik od razvoja mioma imaju upravo žene koje su rodile između 25. i 30. godine (22).

3. 12. Pušenje

Neka istraživanja su pokazala da pušenje negativno korelira s razvojem mioma što se pripisuje nižoj koncentraciji aktivnog estrogena u krvi. Naime, nikotin iz duhanskih

proizvoda inhibira aktivnost aromataze, potiče apoptozu folikula u jajnicima, stimulira sintezu globulina koji veže spolne hormone te potiče hidrosilaciju estradiola čime mu se smanjuje biodostupnost (13).

3. 13. Fizička aktivnost

Intenzivna fizička aktivnost u trajanju većem od 4 sata tjedno smanjuje rizik razvoja mioma maternice, a pretpostavlja se da taj učinak duguje nižoj biodostupnosti spolnih hormona (23).

4. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Etiologija mioma maternice dosad nije u potpunosti razjašnjena. Townsend i sur. godine dokazali su monoklonalno porijeklo mioma koristeći se elektroforezom enzima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (24). Ovaj enzim se pokazao pogodnim jer postoje dvije varijante gena čiji se aleli nalaze na X kromosomima. Kako se u somatskim stanicama žena jedan X kromosom inaktivira, ekspresija iste varijante glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze u svim stanicama mioma žena koje su heterozigoti za taj gen, upućuje da su sve stanice mioma nastale proliferacijom jedne stanice (24). Za rast i razvoj mioma zaslužni su estrogeni i progesteron. Ishikawa i sur. su presadivši ksenografte humanih mioma maternice pod bubrežne kapsule miševa dokazali da miomi rastu isključivo pod simultanim utjecajem obaju hormona (25). Primijenjeni zasebno, estradiol ni progesteron čak ni pri suprafiziološkim koncentracijama, ne potiču proliferaciju stanica mioma (25). Naime, estradiol omogućuje djelovanje progesterona potičući ekspresiju progesteronskih receptora u glatkomišićnim stanicama, a progesteron zatim direktno potiče proliferaciju djelujući kao mitogen. Rast mioma posljedica je proliferacije stanica kao i njihove proizvodnje stavnica izvanstaničnog matriksa – glikozaminoglikana i kolagena. S druge strane, smanjenje koncentracije estradiola i/ili progesterona rezultira smanjenjem veličine mioma. U istom istraživanju, Ishikawa i suradnici dokazali su da se smanjenje tumora odvija uslijed smanjenja volumena glatkomišićnih stanica i izvanstaničnog matriksa, a ne apoptozom (25). Na tim spoznajama se temelji terapija antiprogesteronskim lijekovima poput mifepristona i ulipristal acetata. Dakle, simultano djelovanje estradiola i progesterona nužno je ne samo za rast, nego i održavanje veličine mioma (25).

Zahvaljujući citogenetičkim istraživanjima, danas smo korak bliže razumijevanju tumorigeneze mioma. Iako se smatraju jedinstvenim entitetom, miomi maternice genetski su vrlo heterogena skupina poremećaja. Procjenjuje se kako su u 40-50% mioma prisutne nenasumične kromosomske aberacije koje predstavljaju obrazac specifičan za miome (8). Najčešće se susreću t(12;14), delecije dugog kraka kromosoma 7, trisomija 12. kromosoma i razne aberacije kratkog kraka kromosoma 6, a dovode do disregulacije brojnih gena (8). Mehine i sur. identificirali su preko 135 gena čija je ekspresija u miomima promijenjena (26). Vodeće su mutacije HMGA2, MED12, FH i COL4A5-COL4A6 gena temeljem kojih je miome moguće genetski

supklasificirati (26). Mutacije MED12 i HMGA2 gena povezuju se s pojačanom aktivacijom prolaktinom posredovanog signalnog puta što promiče proliferaciju stanica. Nadalje, mutacije MED12, HMGA2 i COL4A5-COL4A6 gena rezultiraju pojačanom aktivacijom IGF-1 posredovanog puta što također djeluje mitogeno. Bialelnom inaktivacijom FH gena, kakvu nalazimo u lejomiomima oboljelih od Reedova sindroma, u stanicama se nakuplja fumarat što dovodi do aktivacije NRF2-signalnog puta, identificiranog u brojnim tumorima (26).

5. KLINIČKA SLIKA

Iako miomi maternice pogađaju oko 70% žena do kraja reproduktivne dobi, manifestna klinička slika razvija se tek u otprilike 30% (27). Spektar simptoma i kliničkih znakova uzrokovanih miomatoznom maternicom vrlo je širok, a poglavito određen njihovim brojem, veličinom i lokalizacijom. Razlozi zbog kojih žene s miomima traže liječničku pomoć su obilna i nepravilna krvarenja iz maternice s posljedičnom anemijom, dismenoreja, dispareunija, bol u zdjelici ili donjem dijelu abdomena, distenzija trbuha, kompresivni simptomi poput mokraćnih tegoba i konstipacije te neplodnost.

5. 1. Obilna i produljena te nepravilna krvarenja

Zimmermann i sur. izvijestili su kako se 60% žena s dijagnozom mioma maternice žalilo na obilna menstrualna krvarenja u usporedbi s 37,4% žena bez ove dijagnoze (28). Također, u istom istraživanju ispostavilo se da žene s miomima dvostruko češće imaju produljena menstrualna krvarenja, metroragiju te cikluse koji traju kraće od 24 dana (28).

Farrer-Brown i sur. zaključili su kako je menoragija posljedica kongestije i proširenja venskih pleksusa distalno od područja mehaničkog pritiska miomom (29). Predložene su i teorije koje ističu povećanu površinu endometrija u miomatoznoj maternici, smanjenu kontraktilnost miomatozne maternice i ulceracije endometrija ispod mioma (30). Kao posljedica, obilna krvarenja često su praćena sideropeničnom anemijom. S obzirom na to, u pacijentica s menoragijama mogu se očekivati i simptomi i znakovi anemije – umor, zaduha u naporu, osjećaj hladnoće i bljedoća kože i sluznica.

5. 2. Bol

Bol uzrokovana miomima može se prezentirati kao dismenoreja, dispareunija, diskezija, bol u leđima te akutna ili kronična bol u zdjelici.

Akutna bol javlja se zbog torzije pedunkularnog subseroznog mioma, crvene degeneracije mioma ili dilatacije cerviksa uslijed prolapsa submukoznog mioma, tzv. rađajućeg mioma. Bol može biti povezana i s adenomiozom koja je česti komorbiditet u žena s miomima maternice (31). S druge strane, kronična bol češće je posljedica pritiska na okolne organe i strukture, može potjecati od pritiska velikih mioma na

živce zdjelice pa se često širi i u leđa (32). Dispareunija se javlja ukoliko miomi komprimiraju prednju ili stražnju stijenku vagine te okolne organe.

5. 3. Kompresivni simptomi

Miomatozna maternica može poprimiti razmjere gravidnog uterusa pri čemu se javljaju mnogi poremećaji zbog pritiska na okolne strukture, a čest je i osjećaj nelagode u truhu. Pritiskom na uretere može se razviti hidronefroza, koja je 3 do 4 puta češće desnostrana (32). Dođe li do kompresije mokraćnog mjehura, mogu se javiti urgencija i frekvencija, a komprimira li miom vrat mokraćnog mjehura moguća je i retencija. Pretpostavljeni su i drugi mehanizmi uzrokovani urinarnom inkontinencijom poput sindroma krađe krvi pri kojem miom crpi krv namijenjenu detruzoru te on uslijed ishemije gubi kontraktilnost (33). Nadalje, moguće je i kako do inkontinencije dolazi zbog kompresije ili istezanja živčanih vlakana koja inerviraju mokraćni mjehur miomom (33). Ukoliko se miom nalazi u stražnjem zidu maternice i pritom komprimira rektosigmoidni dio debelog crijeva, dolazi do diskezije i konstipacije.

5. 4. Kvaliteta života

Kako su ovom kliničkom slikom pogođene mlađe, radno sposobne žene, nužno je osvrnuti se i na odraz ovih simptoma na radnu sposobnost i ukupnu kvalitetu života. Smatra se kako miomi maternice smanjuju radnu produktivnost za 36% (34). Pokazalo se kako simptomatski miomi maternice smanjuju kvalitetu života više nego neke kronične bolesti poput astme, upalnih bolesti crijeva i gastroezofagealnog refluksa (35). Ako se u obzir, osim troškova liječenja, uzme i apsentizam, uviđa se koliki ekonomski teret miomi maternice predstavljaju na razini cijelog društva.

6. KOMPLIKACIJE

6. 1. Sideropenična anemija

Menoragije i menometroragije izazvane miomima često rezultiraju negativnom bilancom željeza i dovedu do sideropenične anemije (32). Stoga je u obradi pacijentica koje se žale na obilna krvarenja nužno odrediti koncentraciju hemoglobina. Terapija preparatima željeza obično nije dovoljna te je potrebna specifična terapija mioma.

6. 2. Torzija

Torzija je rijetka komplikacija subseroznih pedunkularnih mioma (36). Rizik za torziju proporcionalan je duljini peteljke, a smanjuje se povećanjem njenog promjera. Pri torziji dolazi do prekida primarno venskog, a kasnije i arterijskog protoka što rezultira infarktom mioma. Uslijed nekroze i otpuštanja prostaglandina javlja se bol koja tvori kliničku sliku akutnog abdomena. Kako je riječ o rijetkom uzroku akutnog abdomena, dijagnoza se postavlja tek pri eksplorativnoj laparoskopiji pri kojoj se potom izvodi miomektomija (37).

6. 3. Crvena degeneracija mioma

Crvena degeneracija mioma razvija se zbog ishemije uslijed venske tromboze u miomu. Kako je riječ o hemoragičnom infarktu, naziv duguje makroskopskom izgledu. Crvena degeneracija najčešća je u 2. i 3. trimestru trudnoće, no javlja se i izvan trudnoće. Infarkt mioma praćen je akutnom boli u zdjelici, vrućicom i leukocitozom, što nalikuje brojnim drugim uzrocima akutnog abdomena. Za dijagnozu je najkorisniji MRI. Dok se u trudnoći uglavnom liječi analgeticima, u negravidnih žena se kirurški ukloni kako ne bi došlo do infekcije. (38)

6. 4. Vaginalna ekspulzija mioma

Vaginalna ekspulzija mioma (lat. *myoma uteri ad vaginam nascens*) vrlo je rijetka komplikacija submukoznog mioma na peteljci (39). Zbog dilatacije cerviksa pri prolabiranju mioma javljaju se jaki bolovi, a već se inspekcijom može utvrditi uzrok boli. Rađajući miom je apsolutna indikacija za miomektomiju.

6. 5. Neplodnost

Miomi su prisutni u 5 do 10% neplodnih žena, a jedini vjerojatni uzrok neplodnosti u 1 do 2.4% (40). Iako stvarni mehanizam kompromitiranja reproduktivne funkcije u žena s miomima nije poznat, pretpostavlja se kako je riječ o poremećenom prijenosu spolnih stanica, povećanoj kontraktibilnosti miometrija, smanjenoj prokrvljenosti endometrija ili mikrookolišu nepogodnom za implantaciju i razvoj embrija (41). Pokazalo se kako submukozni miomi najviše pridonose neplodnosti smanjujući izgled spontanog začeća i do 70% (42), dok subserozni najvjerojatnije nemaju utjecaja na reproduktivnu sposobnost (43). Intramuralni miomi promjera većeg od 4 cm također su u negativnoj korelaciji s plodnošću (44). Miomektomija u žena sa submukoznim miomima značajno povećava izgled začeća i uspješnog iznošenja trudnoće. No, kod neplodnosti povezne s intramuralnim miomima miomektomija je dvojbeno (45).

6. 6. Opstetričke komplikacije

Miome maternice povezuje se i s opstetričkim komplikacijama kao što su spontani pobačaj, prijevremeni porod, poremećaji stava i položaja djeteta, veća stopa carskih rezova te postpartalno krvarenje (46). Smatra se da je 10 do 40% trudnoća u žena s miomima opterećeno komplikacijama (47). Retroplacentarni submukozni miomi mogu onemogućiti normalnu placentaciju što dovodi do hipoperfuzije posteljice te rezultira spontanim pobačajem, abrupcijom placente ili pak uzrokuje IUGR (47). Blum je u maternicama izmijenjene morfologije izmjerio značajno smanjenu aktivnost cistinil-aminopeptidaze, enzima koji razgrađuje oksitocin, te tako ponudio objašnjenje veće učestalosti prijevremenih poroda u žena s miomatoznom maternicom (48). Miomi koji deformiraju i komprimiraju materično područje mogu onemogućiti fiziološke pokrete fetusa te spriječiti njegovo pravilno postavljanje pa je tako stav zatkom čak 4 puta češći u prisutnosti mioma (49). Opstrukcija porođajnog kanala, cervikalnim ili miomom donjeg uterinog segmenta, predstavlja apsolutnu indikaciju za dovršenje trudnoće carskim rezom. To svakako doprinosi visokoj stopi ovog zahvata u trudnica s miomima. Coronado i sur. izračunali su da je dovršenje trudnoće carskim rezom 6,39 puta učestalije nego u žena bez mioma (49).

6. 7. Duboka venska tromboza

Duboka venska tromboza može se, doduše vrlo rijetko, javiti u žena s miomima maternice koje nemaju ostale, bolje poznate, rizične čimbenike za DVT (50). Ako se javi u žena s menoragijom, uvođenje terapije antikoagulansima bilo bi vrlo rizično. Huang i sur. došli su do zaključka kako je rizik duboke venske tromboze u žena s miomima veći u skupini mlađoj od 45 godina (50). Razlog je mehanički pritisak uvećanog uterusa na ilijačne vene što dovodi do venske staze, komponente Virchowljeva trijasa.

6. 8. Maligna transformacija

Sve do danas, maligna transformacija lejomiona u lejomiosarkom nije dokazana (51), stoga ostaje kontroverznom pretpostavkom. Smatra se kako lejomiosarkomi gotovo uvijek nastaju *de novo* te ih se u svega 0.23-0.7% slučajeva previdi i proglašuje mioma (52).

7. RIJETKE MANIFESTACIJE

7. 1. Parazitski miom

Parazitski miom najvjerojatnije nastaje nakon što se subserozni miom na peteljci torkvira i odvoji od maternice, sraste uz okolne organe i tkiva, najčešće omentum, te se neovaskularizira (41). Mogu se razviti i iz zaostalih glatkomišićnih stanica nakon laparoskopske morselacije mioma. Ovisno o veličini i lokalizaciji, mogu uzrokovati ileus (53).

7. 2. Intravenska lejomiomatoza

Intravenska lejomiomatoza vrlo je rijedak primjer metastaziranja benignog tumora uopće. Etiopatogeneza je donekle objašnjena dvjema teorijama. Jedna sugerira da proliferirajuće glatke mišićne stanice mioma invadiraju venske sinuse miometrija, dok druga teorija zagovara ideju kako je riječ o glatkim mišićnim stanicama porijeklom iz stijenke vena (54). Većina tumora se ne proširi u izvanzdjeljne vene, no u literaturi je opisano oko 200 slučajeva propagacije lejomioma u donju šuplju venu, u nekim slučajevima sve do srca (55). Tada kliničkom slikom dominiraju zaduha, promjene u EKG-u, bol u prsištu, sinkopa i znakovi desnostranog srčanog zatajenja (41).

7. 3. Diseminirana peritonealna lejomiomatoza

Diseminirana peritonealna lejomiomatoza prezentira se brojnim čvorićima miomatoznog tkiva, obično manjim od 1 cm, rasutih po potrbušnici (32). Glavni značaj ovog stanja je njegova makroskopska sličnost s, daleko češćom, karcinomatozom peritoneuma. Najčešće se javlja u žena koje su nedavno rodile i onih kod kojih je pri miomektomiji korištena morselacija (56).

7. 4. Benigni metastazirajući lejomiomi

Benigni metastazirajući lejomiomi su ekstrauterino smješteni miomi, najčešće u plućima, a zabilježene su i neobične lokalizacije poput intrakranijalnog epiduralnog prostora (57). Etiologija je nepoznata, a pretpostavlja se da su posljedica hematogenog, limfogenog ili intraoperativnog rasapa. Teoretizira se i o metaplaziji subcelomskih mezenhimalnih stanica, što znači da u tom slučaju lejomiomi nastaju *in situ* (57).

7. 5. Sindrom miomatozne eritrocitoze

Sindrom miomatozne eritrocitoze posljedica je ektopičnog lučenja eritropoetina iz glatkomišićnih stanica mioma (58). Prvi su ga 1953. opisali Thomson i Marson, a određen je trima kriterijima: policitemijom, miomatoznom maternicom i normalizacijom hematokrita nakon kirurškog uklanjanja mioma (58). Riječ je o rijetkom poremećaju koji je dosad u literaturi opisan nešto manje od 40 puta (59).

7. 6. Pseudo-Meigsov sindrom

Pseudo-Meigsov sindrom prezentira se ascitesom i pleuralnim izljevom. Dok se Meigsov sindrom javlja uz fibrom jajnika, pseudo-Meigsovim sindromom naziva se ukoliko su ascites i pleuralni izljev uzrokovani bilo kojim drugim benignim ginekološkim tumorom (41). Nakon ekscizije tumora, izljevi se povuku (60).

8. FIGO KLASIFIKACIJA MIOMA MATERNICE

Miome dijelimo prema njihovoj lokalizaciji unutar maternice na nekoliko tipova koje najdetaljnije opisuje FIGO (fran. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) klasifikacija. FIGO klasifikacija nadopuna je ESGE klasifikacije koja je definirala samo submukozne miome, to jest tipove 0-2. Nedostatak joj je što uzima u obzir samo odnos mioma s histološkim slojevima maternice, zanemarujući njihove dimenzije i lokalizaciju zbog čega ne pruža dovoljno informacija za procjenu tehničke izvedivosti zahvata.

Tablica 1. FIGO klasifikacija mioma (61)

Tip 0	Submukozni pedunkularni miomi
Tip 1	Submukozni s intramuralnom komponentom do 50% veličine mioma
Tip 2	Submukozni s intramuralnom komponentom koja iznosi 50% ili više veličine mioma
Tip 3	U potpunosti intramuralni miom u direktnom kontaktu s endometrijem
Tip 4	U potpunosti intramuralni miom
Tip 5	Subserozni s intramuralnom komponentom koja iznosi 50% ili više veličine mioma
Tip 6	Subserozni čija intramuralna komponenta iznosi manje od 50% veličine mioma
Tip 7	Subserozni pedunkularni miom
Tip 8	Miomi koji ne zahvaćaju miometrij – parazitski, cervikalni, intraligamentarni
Hibridni miomi, npr. tip 2-5	Submukozni s manje od 50% veličine mioma unutar materišta ili subserozni s manje od 50% veličine mioma u peritonealnoj šupljini

9. DIJAGNOZA

Iako se smatra kako su miomi maternice prisutni u do 70% žena do menopauze, dijagnosticira se tek u 21 do 45% žena (7). Nekima od njih dijagnosticirani su usputno pri ultrazvučnom pregledu maternice, nekima u sklopu obrade neplodnosti, ali većini ipak zbog manifestne kliničke slike. Dijagnoza se postavlja temeljem kliničkog pregleda i slikovnim pretragama, a ukoliko se miom kirurški odstrani, definitivna dijagnoza postavlja se patohistološkim nalazom.

9. 1. Fizikalni pregled

Klinički značajne miome ponekad je moguće otkriti i fizikalnim pregledom. Iako je rizik previda velik, u prisutnosti velikih i multiplih mioma bimanualnim palpacijskim pregledom nađe se tvrda, uvećana i slabije pomična maternica nepravilnih obrisa (62). Budući da je ovakav nalaz vrlo nespecifičan, nužno ga je nadopuniti slikovnim metodama.

9. 2. Ultrazvuk

Ultrazvuk je prva i glavna slikovna metoda korištena u obradi pacijentica sa sumnjom na miome maternice, a to duguje svojoj širokoj dostupnosti i neškodljivosti. Optimalno je izvesti transvaginalni, a potom i transabdominalni ultrazvučni pregled budući da svaki ima svoje prednosti i ograničenja. Pregled transvaginalnom sondom, u usporedbi s transabdominalnom, omogućuje veću rezoluciju zbog primjene viših frekvencija, pa je taj način osjetljiviji za prikaz manjih mioma (41). Transvaginalni ultrazvučni pregled omogućuje i prikaz mioma promjera svega 5 mm (63). Također, kvaliteta slike nije smanjena u pretilih pacijentica, a moguća je i zadovoljavajuća vizualizacija retrovertiranih i retroflektiranih maternica (64).

Ultrazvučno, miomi se uglavnom prikazuju kao simetrične, dobro ograničene hipoehogene okrugle mase (64, 65). Nedegenerirani se prikazuju kao homoeogene, a degenerirani kao heteroeogene strukture (66). Zone kalcifikacije ili kvarenja doimaju se hiperehogeno, a kod cistično degeneriranih mioma primjećuju se anehogena područja. Ako su miomi veliki i multipli, konture maternice doimaju se nepravilnima. *Color Doppler* tehnikom može se prikazati vaskularni prsten koji obrubljuje miom (63).

Za prikaz subseroznih pedunkularnih mioma i mioma smještenih u fundusu maternice koriste se transvaginalni i transabdominalni ultrazvuk. Svoju dodatnu korist, transabdominalni ultrazvuk iskazuje kod procjene kompresije okolnih struktura velikim miomima, na primjer uretera s posljedičnom hidronefrozom (41).

Ograničenja ultrazvučne dijagnostike susreću se kod pretilih pacijentica, mioma promjera manjeg od 2 cm te izmijenjene morfologije maternice zbog multiplih i velikih mioma. Također, zbog subjektivnosti metode, nalaz ovisi o vještini i interpretaciji liječnika koji ga izvodi (41).

9. 3. Magnetna rezonancija

Oslikavanje magnetnom rezonancijom je metoda koja pruža veću rezoluciju od ultrazvuka što povećava preciznost u određivanju veličine, broja i lokalizacije mioma. U skladu s time, indicirano je za preoperativno ili preproceduralno planiranje zahvata. Budući da zbog svoje relativne nedostupnosti nije ušlo u rutinsku upotrebu, oslikavanje magnetnom rezonancijom u dijagnostici mioma maternice koristi se tek kod nejasnih slučajeva. Pa je tako MRI metoda kojom je moguće razlikovati adenomiozu od intramuralnog mioma i subserozni miom na peteljci od adneksa (41, 63). Koristan je i za vizualizaciju maternice u pretilih žena što je bitno ograničenje ultrazvuka. Također, magnetna rezonancija je daleko objektivnija metoda negoli ultrazvuk. Dueholm i sur. zaključili su da je MRI, s osjetljivošću od maksimalnih 100% i specifičnošću od 91%, ujedno najosjetljivija i najspecifičnija dijagnostička metoda za detekciju submukoznih mioma (67).

Na T2 snimci magnetnom rezonancijom, miomi se primjećuju kao hipointenzivne, dobro definirane tvorbe, dok su na T1 snimci istog intenziteta kao i okolni miometriji (63).

9. 4. Kompjutorizirana tomografija

Kompjutorizirana tomografija je rijetko korištena dijagnostička metoda kod ovog poremećaja, ali može biti od pomoći pri isključivanju drugih uzroka nejasnih bolova u trbuhu poput divertikulitisa i akutnog apendicitisa (63).

9. 5. Histeroskopija

Histeroskopija je endoskopski postupak koji omogućava direktnu vizualizaciju materišta pomoću teleskopa (68). Ovim postupkom moguće je inspekcijom razlikovati submukozni miom od polipa endometrija. Submukozni polipi su nešto su bljeđi od okolnog endometrija i manje izraženog vaskularnog crteža negoli polip (68).

9. 6. Histerosalpingografija i histerosonografija

Histerosalpingografija (HSG) je postupak pri kojem se transcervikalnim kateterom materišta i jajovodi ispune tekućim radiološkim kontrastom nakon čega se snimi rendgenska snimka maternice. Budući da može prikazati samo deformirane konture materišta, ova metoda nije nimalo osjetljiva za dijagnozu mioma, no pri HSG izvedenoj zbog drugih razloga mogu se otkriti submukozni miomi. Kako je upravo HSG neizostavna pretraga u obradi ženske neplodnosti, njome se ponekad otkrije opstrukcija tubarnih ušća miomom (63).

Histerosonografija je posebna metoda slikovnog prikaza materišta pri kojem se ono ispuni fiziološkom otopinom i potom pregleda transvaginalnim ultrazvukom. Izvodi se kada se želi postići bolja vizualizacija endometrija, pruža bolju detekciju submukoznih mioma i omogućuje njihovo razlikovanje od polipa endometrija (41).

9. 7. Patohistološki nalaz

Makroskopski, miomi su ovalni ili okrugli sivkastobijeli čvorovi, čvrsti na opip i oštro ograničeni od okolnog tkiva (69). Rezna ploha je nodularne, neravne površine, a zahvaljujući pseudokapsuli koju čini uska zona komprimiranog miometrija, obično se lako odvajaju od okolnog tkiva pri miomektomiji (69).

Mikroskopski, miome čine vrtložasti snopići vretenastih glatkomišićnih stanica eozinofine citoplazme i izduljenih jezgara (69). Ponekad su prisutna područja degeneracije koja mogu sadržavati hijaline, cistične ili mukozne promjene, zone kalcifikacije, krvarenja ili masti (69).

Već je spomenuto kako se miom i lejomiosarkom zasad pouzdano razlikuju tek patohistološkom analizom uzorka tkiva. Dijagnoza mioma sigurna je ako je prisutno manje od 5 mitozu u 10 vidnih polja velikog mikroskopskog povećanja, ne nalazi se nekroza niti atipija stanica. Suprotno tomu, prema Stanfordskim kriterijima, postavlja se dijagnoza lejomiosarkoma ukoliko su zadovoljena barem dva od sljedeća tri

kriterija: 10 ili više mitozu u 10 vidnih polja velikog mikroskopskog povećanja, izražena atipija stanica i prisutnost zona nekroze. Ukoliko nisu zadovoljeni ni kriteriji za postavljanje dijagnoze mioma niti dijagnoze lejomiosarkoma, dijagnosticira se tumor glatkomišićnih stanica nepoznatog malignog potencijala, u literaturi poznat pod kraticom STUMP (70). Takvi se tumori najčešće dijagnosticiraju u žena srednjih četrdesetih godina, a pokazuju sklonost recidiviranju i metastaziranju (70).

10. DIFERENCIJALNE DIJAGNOZE

Spektar dijagnoza koje se razmatraju uz dijagnozu mioma maternice određen je kliničkom slikom kojom se pacijentica prezentira.

Trudnoću je potrebno isključiti jer je najčešći uzrok povećanja maternice i pratećih kompresivnih simptoma, a isključuje se negativnim β -hCG testom.

Ukoliko se pacijentica prezentira obilnim i nepravilnim krvarenjima iz maternice, potrebno je isključiti adenomiozu, polipe endometrija, maligne i premaligne promjene endometrija, anovulacijska krvarenja, koagulopatije i neke sistemske bolesti poput hipotireoidizma (61). Adenomioza ne samo da uzrokuje slične simptome, već je i čest komorbiditet u žena s miomima (41). Riječ je o tkivu endometrija duboko usađenom u miometriju. Kao i miomi, dovodi do povećanja maternice, dismenoreje, obilnih krvarenja i disporeunije. Za razlikovanje adenomioze od mioma, uglavnom je dovoljan transvaginalni ultrazvučni pregled, no kod nejasnih slučajeva snimka magnetnom rezonancijom uz mjerenje razine tumorskog biljega CA-125 omogućit će definitivno razlikovanje (41). Polip endometrija ponekad je teško ultrazvučno razlučiti od submukoznog mioma, a u takvim slučajevima definitivno razlikovanje omogućit će histeroskopija. Hiperplazija endometrija čest je uzrok nepravilnih krvarenja iz maternice i boli u zdjelici. U rizičnu skupinu također spadaju žene s hiperestrogenizmom. Od mioma ju je moguće razlikovati vaginalnim ultrazvučnim pregledom, a radi isključenja atipične hiperplazije i karcinoma endometrija u perimenopausalnih žena indicirana je frakcionirana kiretaža. Munro i sur. ističu važnost isključenja von Willebrandove bolesti kao najčešće koagulopatije koje se nalaze u podlozi 13% obilnih menstrualnih krvarenja (70).

Endometriozu je potrebno razmotriti ukoliko se pacijentica prezentira s dismenorejom, neplodnošću, menoragijom, disporeunijom ili kroničnom nelagodnom u zdjelici. Riječ je o ektopičnom tkivu endometrija koje se može nalaziti gotovo bilo gdje u tijelu, a dijagnosticira se ultrazvučno, mjerenjem tumorskog biljega CA-125, magnetnom rezonancijom te patohistološkim nalazom nakon što se učini laparoscopska biopsija promjene (41).

Među diferencijalnim dijagnozama zdjelične mase valja razmotriti tumore jajnika i tuboovarijski apsces koje je ponekad teško ultrazvučno razlikovati od subseroznog mioma na peteljci.

Ogroman izazov predstavlja preoperativno razlikovanje mioma i lejomiosarkoma. Budući da i dalje nisu utemeljeni radiološki kriteriji za dijagnozu lejomiosarkoma, njihovo pouzdano razlikovanje moguće je tek patohistološkom analizom kirurški odstranjenog tumora. Iako vrlo rijedak, ukoliko se lejomiosarkom previdi i proglašeni miomom, odgađanje kirurškog odstranjenja uvelike pogoršava prognozu. Chen i sur. savjetuju da se s posebnim oprezom pristupa postmenopausalnim pacijenticama s malignom bolešću u anamnezi i brzorastućim tumorom u maternici (71). Također, zaključili su i da su lejomiosarkomi češće solitarni i smješteni subserozno (71). Sukladno tome, jedna od indikacija za kirurško liječenje odnosi se na svaki rast uterinog tumora u postmenopauzi. Mogućnost pouzdanog preoperativnog razlikovanja degeneriranog mioma od lejomiosarkoma opisali su Goto i sur. predloživši kombinaciju kontrastne MRI snimke s Gd-DTPA i mjerenja serumskih koncentracija LDH i LDH izoenzima tipa 3 (72).

11. LIJEČENJE

Kod većine mioma ne razvija se klinička slika pa svega 30% žena s miomima ima simptome. Liječenju mioma maternice podvrgavaju se samo simptomatske pacijentice te one u kojih se miomi povezuju s neplodnošću. Kod asimptomatskih se mioma preporuča praćenje na rutinskim ginekološkim pregledima jednom godišnje (41). Takozvani engl. *watchful waiting* pristup primjenjiv i je kod perimenopauzalnih žena sa slabo izraženom kliničkom slikom (11). Pri odabiru metode liječenja u obzir je nužno uzeti dob pacijentice, broj dotadašnjih poroda, trenutno opće zdravstveno stanje, eventualnu trenutnu trudnoću i želju za trudnoćom u budućnosti, te simptome, broj i lokalizaciju mioma (32). Glavna okosnica pri selekciji terapijskih opcija je želja za očuvanjem reproduktivne funkcije. Terapijske mogućnosti obuhvaćaju farmakološke, kirurške te interventne radiološke metode.

11. 1. Farmakološko liječenje

Glavne skupine lijekova koje se koriste u liječenju simptoma mioma maternice su analozi GnRH, selektivni modulatori progesteronskih receptora, intrauterini uložak s dodatkom levonorgestrela, oralni hormonalni kontraceptivi, inhibitori aromataze te nesteroidni antireumatici. Bitno ograničenje farmakološke terapije je, osim nuspojava, ponovni rast mioma po ukidanju terapije. Medikamentozna terapija, dakle, pruža tek privremeno ublažavanje kompresivnih tegoba i obilnih krvarenja te anemije. S druge strane, njene se prednosti ogledaju u očuvanju plodnosti, odgađanju ili izbjegavanju invazivnog postupka u neprikladnih kandidatkinja kao i u preoperativnoj pripremi pacijentica. Farmakoterapija može biti i dovoljna terapija za žene u perimenopauzi budući da se po nastupu menopauze očekuje involucija mioma i nestanak simptoma (41).

11. 1. 1. GnRH agonisti

GnRH agonisti, kao što su leuproliid, goserelin, triptorelin i nafarelin, pri kontinuiranoj primjeni dovode do smanjenog oslobađanja FSH i LH čime dolazi do smanjene funkcije jajnika i hipoestrogenizma (73). Budući da je rast mioma ovisan o estrogenu i progesteronu, ovom terapijskom metodom dolazi do njihove involucije. Nakon 3 do 6 mjeseci terapije GnRH agonistima moguće je postići smanjenje volumena mioma za

40-60% (32). Osim smanjenjem veličine mioma, stanje hipoestrogenizma praćeno je i tegobama karakterističnim za klimakterij i postmenopauzu kao što su vazomotorne tegobe poput valova vrućine i noćnog znojenja, suhoća rodnice, pad libida i drugi. Zbog navedenih popratnih pojava, ovaj pristup liječenju ima vremensko ograničenje uporabe na 3 do 6 mjeseci, ponajviše zbog iatrogene osteoporoze (73). Ipak, ove neželjene popratne pojave mogu se pokušati izbjeći uvođenjem hormonske nadomjesne terapije estrogenom i progestinom u niskim dozama ili, s druge strane, uvođenjem raloksifena ili tibolona – selektivnih modulatora estrogenskih receptora (41). Po ukidanju terapije javlja se ponovni rast mioma na prijeterapijske ili čak i veće dimenzije. Indikacije za primjenu agonista GnRH su preoperativno smanjenje mioma i maternice radi jednostavnijeg izvođenja zahvata te preoperativna korekcija anemije (32).

11. 1. 2. GnRH antagonisti

Elagolix i cetorelix, novi su lijekovi na tržištu. Kao i GnRH agonisti, suprimiraju lučenje gonadotropina iz hipofize, ali za razliku od njih, taj učinak postižu daleko brže. Budući da djeluju blokirajući GnRH receptore, izbjegava se početni period terapije GnRH agonistima obilježen hipersekrecijom gonadotropina sve dok se ne postigne desenzitizacija GnRH receptora, tzv. *flare-up effect* (74).

11. 1. 3. Selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRMs)

Ulipristal acetat antagonizira djelovanje progesterona blokirajući progesteronske receptore. Budući da su miomu za rast istodobno potrebni i estrogen i progesteron, uz ovaj lijek primjećuje se smanjenje volumena mioma. U usporedbi s leuprolidom pokazuje jednaku sposobnost kontrole menoragičnih simptoma, i to u trostruko kraćem roku – 7. naspram 21. dan uzimanja (75). Također, vazomotorne tegobe javile su se u svega 10% pacijentica nasuprot 40% na leuprolidu. Bilježi se i manji gubitak koštane mase nakon terapije ulipristalom. Ipak, leuprolid se pokazao superiornijim u redukciji volumena mioma (75). 2020. godine Europska agencija za lijekove obustavila je uporabu ulipristala za ovu indikaciju zbog teških oštećenja jetre povezanih s njegovim korištenjem (76). Osim jetrenih oštećenja, ulipristal uzrokuje i specifične promjene endometrija, poznate pod kraticom PAEC (engl. *progesterone receptor modulator associated endometrial changes*), koje odlikuje zadebljanje

endometrija s cističnom dilatacijom žlijezda. Zasad se pokazalo kako su ove promjene reverzibilne i iščeznu jedan do dva mjeseca nakon ukidanja terapije (77).

Mifepriston, drugim imenom RU-486, također djeluje antagonistički na progesteronske receptore i smanjuje njihovu ekspresiju. Iako daje obećavajuće rezultate u kliničkim istraživanjima, ona nisu dovoljne snage dokaza, pa nije odobren za ovu indikaciju (78). Kao i ulipristal, nakon duljeg korištenja dovodi do PAEC.

11. 1. 4. Intrauterini uložak s dodatkom levonorgestrela

Intrauterini uložak s dodatkom levonorgestrela je konzervativna metoda pogodna za žene s menoragijom kao dominantnom tegobom koja pritom služi i kao kontracepcija. Grigorieva i sur. pokazali su kako, osim menoragičnih, LNG-IUS uspješno olakšava i dismenoroične tegobe (79). Nakon 12 mjeseci terapije, u 40% ispitanica postignuta je amenoreja, a u 71% pacijentica s dismenorejom tegobe su značajno popustile (79). Iskazao i se kao vrlo korisna terapija sideropenične anemije u sklopu miomatozne maternice. Kao najčešće nuspojave prijavljene su osjetljivost dojki i točkasta krvarenja iz maternice tijekom prvih mjeseci terapije. Zbog tehničkih poteškoća pri inserciji, kontraindiciran je u žena s deformacijama maternice, prvenstveno u prisutnosti submukoznih mioma. Kod žena s miomima primijećena je i veća sklonost spontanoj ekpulziji uložka (80).

11. 1. 5. Inhibitori aromataze

Budući da je aromataza mnogostruko više eksprimirana u stanicama mioma nego što je to u okolnom miometriju, smatra se ključnom za ostvarenje hiperestrogenog miljea u miomu. Blokodom ovog enzima lijekovima poput letrozola i anastrozola dolazi do smanjenja lokalne konverzije androgena u estron, prekursor estradiola koji je nužan za rast i održavanje veličine mioma. Međutim, uz njegovu primjenu javljaju se nuspojave slične onima pri upotrebi GnRH analoga uzrokovane hipoestrogenizmom (41). Budući da žene afričkog porijekla imaju daleko najveći izražaj aromataze u miomima (10), može se pretpostaviti kako bi upravo one imale najveće koristi od ove terapije.

11. 2. Kirurške metode

Kirurške su metode zlatni standard liječenja mioma maternice jer pružaju dugotrajniji učinak, a obuhvaćaju miomektomiju, ablaciju endometrija i histerektomiju.

Indikacije za kirurško liječenje su: (i) obilna krvarenja s posljedičnom anemijom refraktornom na farmakološko liječenje, (ii) nagli rast mioma u premenopausalnoj dobi ili svaki rast mioma u postmenopauzi, (iii) miom kao jedini potencijalni uzrok neplodnosti, (iv) povećanje maternice s kompresijom ostalih organa u maloj zdjelici, (v) kronična bol s izraženom dismenorejom, dispareunijom ili napetost u donjem dijelu abdomena, (vi) akutna bol uslijed torzije pedunkularnog mioma ili vaginalne ekspanzije submukoznog pedunkularnog mioma (tzv. rađajućeg mioma), (vii) simptomi mokraćnog sustava, osobito ako se razvija hidronefroza (32).

11. 2. 1. Miomektomija

Miomektomija je pošteđan kirurški zahvat kojim se odstranjuje tkivo mioma, a maternicu se potom rekonstruira. Trenutno je ovo jedina sigurna terapijska opcija za žene koje žele očuvati reproduktivnu sposobnost. Štoviše, miomektomija se u neplodnih žena sa submukoznim miomima pokazala spasonosnom metodom koja značajno poboljšava reproduktivnu funkciju (43). Postoje tri pristupa - histeroskopski, laparoskopski i abdominalni.

Histeroskopska miomektomija je najmanje invazivna, ali pogodna je samo za, intrakavitarno dostupne, submukozne miome (81). Submukozne miome tipova 0 i 1, promjera manjeg od 6 cm, optimalno je ukloniti histeroskopskom miomektomijom (82). Ukoliko je riječ o submukoznim miomima tipa 2, ovakav zahvat postaje daleko rizičnijim jer može doći do intravazacije hipoosmolarne otopine korištene za distenziju materijata i posljedične anasarke ili perforacije uterusa ukoliko se miom pruža duboko u miometriju (32, 11).

Pojava laparoskopske miomektomije omogućila je odstranjivanje intramuralnih, subseroznih i nekih submukoznih mioma uz izbjegavanje velikih kirurških rezova i brojnih komplikacija. Danas se upravo ovaj pristup preferira kod mioma koje nije moguće odstraniti histeroskopski. U usporedbi s otvorenom, pri laparoskopskoj miomektomiji bilježi se manji gubitak krvi, postoperativna bol je manjeg intenziteta te

je ukupni oporavak brži (83). S druge strane, istraživanja su pokazala kako je stopa recidiva mioma veća u laparoskopski operiranih žena u odnosu na operirane abdominalnim pristupom, najvjerojatnije zbog previda manjih mioma budući da je kirurg pri ovoj tehnici lišen osjeta dodira (84). Također, zbog otežanog višeslojnog šivanja maternice, žene nakon laparoskopske miomektomije imaju veći rizik ruptуре maternice u trudnoći (85). Nadalje, i sama morselacija, tehnika intraabdominalnog usitnjavanja tkiva, predstavlja potencijalnu opasnost. Budući da miome promjera većeg od dimenzija rezova trbušne stijenke inače ne bi bilo moguće evakuirati, morselacija je gotovo neizbježna u laparoskopskoj kirurgiji. Tkivo morselacijom gubi histološki integritet zbog čega patohistološki nalaz, jedini pouzdani način razlikovanja mioma i lejomiosarkoma, gubi kredibilitet (86). Osim toga, ukoliko se ovom tehnikom usitni lejomiosarkom, doći će do diseminacije malignih stanica i znatnog pogoršanja prognoze bolesti. Zbog toga je ACOG objavio stručno mišljenje u kojem ističe preoperativnu procjenu rizika previda lejomiosarkoma i podsjeća na vrlo nisku incidenciju ovog maligniteta koja ne može opravdati zamjenu laparoskopske tehnike invazivnijom, abdominalnom miomektomijom (87).

Najinvazivnoj, abdominalnoj miomektomiji pristupa se u slučaju kada ni histeroskopska ni laparoskopska miomektomija nisu prikladne, na primjer kod opsežnih priraslica te velikih i multiplih mioma. Iako zasada nije definirana granična dimenzija mioma pri kojoj bi se trebalo odlučiti za abdominalni pristup, D'Silva i sur. smatraju kako miomi promjera preko 10 cm zahtijevaju laparotomiju (88).

11. 2. 2. Ablacija endometrija

Ablacija endometrija postiže se termičkim, laserskim, fizikalnim ili kemijskim uništavanjem sluznice maternice (82). Za uvođenje instrumenata u materišće koristi se histeroskopski pristup. Uvijek se izvodi po završetku menstruacije kada je endometrij najtanji jer je vjerojatnost destrukcije bazalnog sloja tada najveća. Budući da endometrij biva nadomješten ožiljnim tkivom, terapijska je posljedica ovog zahvata indukcija amenoreje, stoga se i izvodi samo kod žena s menoragičnim simptomima čiji su submukozni miomi manji od 2 cm u promjeru. Nakon ablacije endometrija, trudnoća više nije moguća. Radi isključenja karcinoma, prije zahvata nužno je učiniti biopsiju endometrija.

11. 2. 3. Histerektomija

Histerektomija je najradikalniji zahvat u liječenju mioma, ali jedini koji u potpunosti isključuje pojavu recidiva. U Sjedinjenim Američkim Državama 2007. godine gotovo polovina histerektomija izvedena je zbog ovog poremećaja, što je potvrda da su miomi maternice vodeća indikacija za ovaj zahvat (4). Izvodi se laparoskopski, vaginalnim ili abdominalnim pristupom. Budući da je riječ o prilično mutilirajućem zahvatu koji lišava reproduktivne funkcije, preporučuje se ženama u postmenopauzi te onima koje ne razmatraju trudnoću u budućnosti. Uz maternicu, u većini slučajeva odstrane se i adneksa (32). Kod velikih i multiplih mioma koji deformiraju maternicu, nije ju moguće izbjeći ni kod mlađih žena. Apsolutno je indicirana i kod sumnje na maligni tumor. Istraživanja pokazuju da su žene podvrgnute vaginalnoj histerektomiji, nasuprot abdominalno histerektomiranih, značajno zadovoljnije liječenjem te se ranije vraćaju svakodnevnim aktivnostima (78). Promatrajući stopu intraoperativnih komplikacija, poput krvarenja koja zahtijevaju transfuziju ili perforacije šupljeg organa, ne zamjećuje se značajna razlika među kirurškim pristupima histerektomiji (78).

11. 3. Interventne radiološke metode

11. 3. 1. Embolizacija uterine arterije (UAE)

Embolizacija uterine arterije je minimalno invazivan radiološki zahvat prvi puta izveden 1995. godine (89). Miomu se pristupa putem krvnih žila kateterom s ciljem okludiranja ogranka lat. *a. uterinae*. Nakon kateterizacije femoralne ili radijalne arterije, kateter se retrogradno usmjeri prema materničnoj arteriji. Nakon što je kateter plasiran u materničnu arteriju, slijedi injiciranje mikroskopskih čestica okludirajućeg sredstva – najčešće engl. *tris-acryl gelatine microsphere*, engl. *hydrogene microsphere* i polivinil alkohola (90). Ovako postignuta devaskularizacija mioma rezultira njegovom ishemijom, nekrozom i smanjenjem. Zbog kraćeg postproceduralnog boravka u bolnici u usporedbi s kirurškim metodama i izbjegavanja kirurških komplikacija, prigodna je opcija za žene u kojih je kirurški zahvat prerizičan kao i one koje žele ublažavanje simptoma uz zadržavanje maternice. Iako se bilježe uspješno iznesene trudnoće nakon UAE, ne preporučuje se kod žena koje žele održati reproduktivnu funkciju jer se povezuje se sa smanjenom ovarijskom pričuvom, smanjenom incidencijom začeca i spontanim pobačajima (91). Smanjenje ovarijske pričuve nakon UAE potvrđeno je u žena starijih od 45 godina, no zasada nema dovoljno dokaza za istu komplikaciju u mlađih pacijentica (92). Rizik spontanih pobačaja u žena podvrgnutih UAE gotovo je 3 puta veći u usporedbi sa ženama podvrgnutih miomektomiji, a rizik nemogućnosti začeca više je nego dvostruk (93).

Analogno boli uslijed spontane degeneracije mioma, nakon UAE se javlja zdjelčna bol koju olakšavaju nesteroidni protuupalni lijekovi (11). Manje od 25% pacijentica podvrgnutih embolizaciji materničnih arterija razvije postembolizacijski sindrom obilježen boli u zdjelici, leukocitozom, mučninom i povišenom tjelesnom temperaturom (94). U usporedbi s kirurškim zahvatom, prednosti ove metode su kraće trajanje zahvata, značajno manji gubitak krvi, kraći boravak u bolnici, manji intenzitet postproceduralne boli i ranije vraćanje svakodnevnim aktivnostima (95). Van der Kooij i sur., nakon 5-godišnjeg praćenja pacijentica podvrgnutih embolizaciji i histerektomiji, zaključili su da je zadovoljstvo pacijentica gotovo jednako – 85,3% nakon UAE, a 88,6% nakon histerektomije (96). Rizik potrebe za naknadnim

zahvatom u skupini nakon UAE pokazao se daleko višim nego nakon histerektomije – 28,4% u odnosu na 10,7% (96). Kontraindikacije za UAE su trudnoća, aktivna infekcija zdjeličnih organa, sumnja na maligni tumor, koagulopatije, bubrežno zatajenje te alergija na radiološki kontrast (97). UAE je primjerena terapijska opcija za visoko selekcionirane žene koje žele olakšanje simptoma, a ne žele se ili ne mogu podvrgnuti invazivnijem kirurškom zahvatu.

11. 3. 2. Ciljana ultrazvučna kirurgija vođena magnetnom rezonancijom

Ciljana ultrazvučna kirurgija vođena magnetnom rezonancijom, u literaturi poznata pod kraticom MRgFUS, nova je metoda neinvazivnog liječenja mioma maternice, odobrena od strane FDA 2004. godine (98). Vođenje magnetnom rezonancijom omogućuje preciznu lokalizaciju mioma, nakon čega se ultrazvučni valovi visoke frekvencije usmjere u fokus u tkivu mioma pri čemu dolazi do termičke ozljede (41). Nekroza je ograničena isključivo na tkivo mioma jer se tijekom zahvata prate promjene temperature u okolnom, zdravom tkivu. Na kraju zahvata, kontrastnom MR snimkom prikaže se područje bez perfuzije kao potvrda izvršene koagulacijske nekroze, odnosno uspješnosti zahvata. Cilj je, dakle, postići što veći volumen bez perfuzije, u literaturi poznat kao NPV (engl. *non-perfused volume*). Uspješnost zahvata, iskazana odsutnošću potrebe za naknadnim zahvatima, pokazala se većom u starijih pacijentica što je najvjerojatnije povezano s predominacijom hipointenzivnih mioma na MRI prikazu. Naime, hipointenzitet mioma upućuje na slabiju prokrvljenost pa je u takvih mioma lakše postići prekid perfuzije i ostvariti veći NPV. K tome, mlađe žene ionako imaju veći rizik recidiva pri bilo kojoj terapijskoj opciji koja čuva maternicu na temelju kronološke udaljenosti od menopauze (99). Kontraindikacije za MRgFUS predstavljaju, osim općih kontraindikacija za MRI, prepreke na putu prolaska ultrazvučnih valova poput velikih ožiljaka trbušne stijenke ili crijeva, aktivna infekcija zdjeličnih organa, miomi promjera preko 10 cm, više od 5 mioma, trudnoća i sumnja na malignitet (100). Također, ova je metoda apsolutno kontraindicirana za liječenje subseroznih mioma na peteljci.

12. ZAHVALE

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Ivani Maurac na svesrdnoj pomoći i podršci tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Zahvaljujem i ostalim članovima povjerenstva prof. dr.sc. Dinki Pavičić Baldani i prof. dr. sc. Slavku Oreškoviću koji su pročitali i ocijenili ovaj rad.

Najveće zahvale upućujem svojoj obitelji koja me podržavala i poticala tijekom cijelog mog školovanja i bez koje ovo ne bih uspjela postići.

Ogromne zahvale upućujem i svojim dugogodišnjim prijateljima koji su vjerovali u mene, nesebično mi pomagali, bodrili me i obogatili moj život.

13. LITERATURA

1. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol.* 1990;94(4):435-438. doi:10.1093/ajcp/94.4.435
2. Murase E, Siegelman ES, Outwater EK, Perez-Jaffe LA, Tureck RW. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics.* 1999;19(5):1179-1197. doi:10.1148/radiographics.19.5.g99se131179
3. Whiteman MK, Kuklina E, Jamieson DJ, Hillis SD, Marchbanks PA. Inpatient hospitalization for gynecologic disorders in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):541.e1-541.e5416. doi:10.1016/j.ajog.2009.12.013
4. Wechter ME, Stewart EA, Myers ER, Kho RM, Wu JM. Leiomyoma-related hospitalization and surgery: prevalence and predicted growth based on population trends. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(5):492.e1-492.e4925. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.008
5. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol.* 1997;90(6):967-973. doi:10.1016/s0029-7844(97)00534-6
6. Kasum M. Ženski spolni organi. U: Šimunić i sur., ur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. Str. 7-9
7. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):100-107. doi:10.1067/mob.2003.99
8. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect.* 2003;111(8):1037-1054. doi:10.1289/ehp.5787
9. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):630-635. doi:10.1097/AOG.0b013e318197bbaf

10. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1752-1756. doi:10.1210/jc.2008-2327
11. Parker WH. Uterine Fibroids. U: Berek JS, ur. Berek & Novak's Gynecology. 15. izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. Str. 797-866.
12. Okolo SO, Gentry CC, Perrett CW, Maclean AB. Familial prevalence of uterine fibroids is associated with distinct clinical and molecular features. *Hum Reprod.* 2005;20(8):2321-2324. doi:10.1093/humrep/dei049
13. Manta L, Suciu N, Toader O, Purcărea RM, Constantin A, Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life.* 2016;9(1):39-45.
14. Emer JJ, Solomon S, Mercer SE. Reed's Syndrome: A Case of Multiple Cutaneous and Uterine Leiomyomas. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(12):37-42.
15. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med.* 2010;28(3):204-217. doi:10.1055/s-0030-1251477
16. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives [published correction appears in *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 Oct 18;293(6553):1027]. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293(6543):359-362. doi:10.1136/bmj.293.6543.359
17. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Polycystic ovary syndrome and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2007;87(5):1108-1115. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.11.012
18. Bläuer M, Rovio PH, Ylikomi T, Heinonen PK. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1919-1925. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.02.136
19. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin d and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology.* 2013;24(3):447-453. doi:10.1097/EDE.0b013e31828acca0

20. Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards J, Malspeis S, Missmer SA, Wright R. A prospective study of hypertension and risk of uterine leiomyomata. *Am J Epidemiol.* 2005;161(7):628-638. doi:10.1093/aje/kwi072
21. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1746-1754. doi:10.1093/humrep/deh309
22. Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids?. *Epidemiology.* 2003;14(2):247-250. doi:10.1097/01.EDE.0000054360.61254.27
23. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. Association of physical activity with development of uterine leiomyoma. *Am J Epidemiol.* 2007;165(2):157-163. doi:10.1093/aje/kwj363
24. Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, McClelland G. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis by glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol.* 1970;107(8):1168-1173. doi:10.1016/s0002-9378(15)30365-3
25. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology.* 2010;151(6):2433-2442. doi:10.1210/en.2009-1225
26. Mehine M, Kaasinen E, Heinonen HR, et al. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(5):1315-1320. doi:10.1073/pnas.1518752113
27. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):665-686. doi:10.1093/humupd/dmw023
28. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health.* 2012;12:6. doi:10.1186/1472-6874-12-6

29. Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. The vascular patterns in myomatous uteri. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1970;77(11):967-975. doi:10.1111/j.1471-0528.1970.tb03439.x
30. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. 1981;36(4):433-445. doi:10.1016/s0015-0282(16)45789-4
31. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):393-406. doi:10.1097/01.AOG.0000136079.62513.39
32. Orešković S. Dobročudni tumori maternice - miom. U: Šimunić V. i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak d.o.o. 2001; str. 441-5
33. Singh S, Jena SK, Naik M, Ray L, Behera S. Uterine Fibroid (Leiomyoma) with Acute Urinary Retention: A Case Series. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4):QR01-QR3. doi:10.7860/JCDR/2016/17028.7573
34. Fortin C, Flyckt R, Falcone T. Alternatives to hysterectomy: The burden of fibroids and the quality of life. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;46:31-42. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.10.001
35. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(1):96-102. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.05.012
36. Gupta S, Manyonda IT. Acute complications of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(5):609-617. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.01.012
37. Lai YL, Chen YL, Chen CA, Cheng WF. Torsion of pedunculated subserous uterine leiomyoma: A rare complication of a common disease. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(2):300-303. doi:10.1016/j.tjog.2018.02.021
38. Nakai G, Yamada T, Hamada T, et al. Pathological findings of uterine tumors preoperatively diagnosed as red degeneration of leiomyoma by MRI. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(7):1825-1831. doi:10.1007/s00261-017-1126-3

39. Terzic M, Maricic S, Dotlic J. Vaginal Removal of Very Large Nascent Uterine Myoma - Case Report and Literature Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(7):724-726. doi:10.1055/s-0032-1328724
40. J. Donnez, P. Jadoul, What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?, *Human Reproduction*, Volume 17, Issue 6, June 2002, Pages 1424–1430, <https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1424>
41. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM, et al. *Williams Gynecology*. 3. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2016
42. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(8):483-491. doi:10.1097/00006254-200108000-00022
43. Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy K. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol.* 2010;62(3):225-236.
44. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:66-73. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001
45. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-1223. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.01.051
46. Guo XC, Segars JH. The impact and management of fibroids for fertility: an evidence-based approach. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):521-533. doi:10.1016/j.ogc.2012.09.005
47. Ouyang DW, Economy KE, Norwitz ER. Obstetric complications of fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006;33(1):153-169. doi:10.1016/j.ogc.2005.12.010
48. Blum M. Comparative study of serum CAP activity during pregnancy in malformed and normal uterus. *Journal of Perinatal Medicine.* 1978 ;6(3):165-168. DOI: 10.1515/jpme.1978.6.3.165.

49. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):764-769. doi:10.1016/s0029-7844(99)00605-5
50. Huang HK, Kor CT, Chen CP, et al. Increased Risk of Venous Thromboembolism in Women with Uterine Leiomyoma: A Nationwide, Population-Based Case-Control Study. *Acta Cardiol Sin*. 2018;34(1):66-76. doi:10.6515/ACS.201801_34(1).20170901B
51. Schwartz PE, Kelly MG. Malignant transformation of myomas: myth or reality?. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006;33(1):183-xii. doi:10.1016/j.ogc.2005.12.003
52. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol*. 1994;83(3):414-418.
53. Khan A, Shawl A, Leung PS. Parasitic leiomyoma of the greater omentum presenting as small bowel obstruction. *J Surg Case Rep*. 2018;2018(7):rjy164. Published 2018 Jul 3. doi:10.1093/jscr/rjy164
54. Worley MJ Jr, Aelion A, Caputo TA, et al. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension: a single-institution experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(6):574.e1-574.e5745. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.037
55. Zhang G, Yu X, Lang J. Intravenous leiomyomatosis with inferior vena cava or intracardiac extension and concurrent bilateral multiple pulmonary nodules: A report of 2 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4722. doi:10.1097/MD.0000000000004722
56. Ciebiera M, Słabuszewska-Józwiak A, Zaręba K, Jakiel G. A case of disseminated peritoneal leiomyomatosis after two laparoscopic procedures due to uterine fibroids. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2017;12(1):110-114. doi:10.5114/wiitm.2017.66045
57. Joo HJ, Han SS, Kwon JT, Park ES, Jung YY, Kim HK. Epidural intracranial metastasis from benign leiomyoma: a case report with literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(7):1180-1183. doi:10.1016/j.clineuro.2012.10.028

58. de Guzman GS, Manalo EM. Myomatous erythrocytosis syndrome: A case series. *Case Rep Womens Health*. 2019;24:e00139. Published 2019 Aug 21. doi:10.1016/j.crwh.2019.e00139
59. LevGur M, Levie MD. The myomatous erythrocytosis syndrome: a review. *Obstet Gynecol*. 1995;86(6):1026-1030. doi:10.1016/0029-7844(95)00292-y
60. Weise M, Westphalen S, Fayyazi A, Emons G, Krauss T. Pseudo-meigs syndrome: uterine leiomyoma with bladder attachment associated with ascites and hydrothorax - a rare case of a rare syndrome. *Onkologie*. 2002;25(5):443-446. doi:10.1159/000067439
61. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13. doi:10.1016/j.ijgo.2010.11.011
62. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N; SPECIAL CONTRIBUTORS. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(2):157-178. doi:10.1016/S1701-2163(15)30338-8
63. Wilde S, Scott-Barrett S. Radiological appearances of uterine fibroids. *Indian J Radiol Imaging*. 2009;19(3):222-231. doi:10.4103/0971-3026.54887
64. Brown D, Levine D. The Uterus. U: Rumack C, Levine D, ur. *Diagnostic Ultrasound*. 5. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018. Str. 538-540.
65. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2007;87(4):725-736. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.01.093
66. Kurjak A, Kupešić S. Ultrazvučna dijagnostika u ginekologiji i ranoj trudnoći. U: Šimunić V i sur., ur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. Str. 138.
67. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2001;76(2):350-357. doi:10.1016/s0015-0282(01)01900-8

68. Barišić D. Endoskopska kirurgija u ginekologiji. U: Šimunić V i sur., ur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. Str. 317.
69. Babić D, Kos M, Tomić S, Krašević M. Bolesti ženskog spolnog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. Patologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 615-616.
70. Bacanakgil BH, Deveci M, Karabuk E, Soyman Z. Uterine Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential: Clinicopathologic-Sonographic Characteristics, Follow-Up and Recurrence. *World J Oncol.* 2017;8(3):76-80.
doi:10.14740/wjon1031w
71. Chen I, Firth B, Hopkins L, Bougie O, Xie RH, Singh S. Clinical Characteristics Differentiating Uterine Sarcoma and Fibroids. *JSLS.* 2018;22(1):e2017.00066.
doi:10.4293/JSLS.2017.00066
72. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12(4):354-361. doi:10.1046/j.1525-1438.2002.01086.x
73. Masters SB. Hormoni hipotalamusa i hipofize. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ur. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 653-655.
74. Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy K. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol.* 2010;62(3):225-236.
75. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366(5):421-432.
doi:10.1056/NEJMoa1103180
76. EMA suspends licence for ulipristal acetate for uterine fibroids. *Drug and Therapeutics Bulletin* [Internet]. *BMJ*; 2020 Apr 6;58(5):70–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2020.000022>

77. Mutter, G., Bergeron, C., Deligdisch, L. *et al.* The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* **21**, 591–598 (2008). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.19>
78. Hartmann KE, Fennesbeck C, Surawicz T, et al. *Management of Uterine Fibroids*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); December 2017.
79. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2003;79(5):1194-1198. doi:10.1016/s0015-0282(03)00175-4
80. Youm J, Lee HJ, Kim SK, Kim H, Jee BC. Factors affecting the spontaneous expulsion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;126(2):165-169. doi:10.1016/j.ijgo.2014.02.017
81. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):387-400. doi:10.1097/AOG.0b013e318183fbab
82. Barišić D. Endoskopska kirurgija u ginekologiji. U: Šimunić V i sur., ur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. Str. 317-318.
83. Takeuchi H, Kuwatsuru R. The indications, surgical techniques, and limitations of laparoscopic myomectomy. *JSLS*. 2003;7(2):89-95.
84. Dubuisso JB, Fauconnier A, Babaki-Fard K, Chapron C. Laparoscopic myomectomy: a current view. *Hum Reprod Update*. 2000;6(6):588-594. doi:10.1093/humupd/6.6.588
85. Parker WH, Einarsson J, Istre O, Dubuisson JB. Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy [published correction appears in *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 Nov-Dec;17(6):809]. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(5):551-554. doi:10.1016/j.jmig.2010.04.015
86. Rivard C, Salhadar A, Kenton K. New challenges in detecting, grading, and staging endometrial cancer after uterine morcellation. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(3):313-316. doi:10.1016/j.jmig.2011.12.019

87. ACOG Committee Opinion No. 770: Uterine Morcellation for Presumed Leiomyomas [published correction appears in *Obstet Gynecol*. 2019 Oct;134(4):883]. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):e238-e248. doi:10.1097/AOG.0000000000003126
88. D'Silva EC, Muda AM, Safiee AI, Ghazali WAHW. Five-Year Lapsed: Review of Laparoscopic Myomectomy versus Open Myomectomy in Putrajaya Hospital. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2018;7(4):161-166. doi:10.4103/GMIT.GMIT_38_18
89. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet*. 1995;346(8976):671-672. doi:10.1016/s0140-6736(95)92282-2
90. Gao Y, Jiang F, Wang X. Tri-acryl gelatin microsphere is better than polyvinyl alcohol in the treatment of uterine myomas with uterine artery embolization. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):8749-8757
91. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N; SPECIAL CONTRIBUTORS. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(2):157-178. doi:10.1016/S1701-2163(15)30338-8
92. Kaump GR, Spies JB. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(4):459-467. doi:10.1016/j.jvir.2012.12.002
93. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(1):73-85. doi:10.1007/s00270-007-9195-2
94. Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2007;356(4):360-370. doi:10.1056/NEJMoa062003
95. van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJ, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4):. doi:10.1016/j.ajog.2011.03.016

96. van der Kooij SM, Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):. doi:10.1016/j.ajog.2010.01.049
97. Bulman JC, Ascher SM, Spies JB. Current concepts in uterine fibroid embolization. *Radiographics.* 2012;32(6):1735-1750. doi:10.1148/rg.326125514
98. Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(3):151-161. doi:10.1097/GCO.0000000000000070
99. Machtinger R, Inbar Y, Cohen-Eylon S, Admon D, Alagem-Mizrachi A, Rabinovici J. MR-guided focus ultrasound (MRgFUS) for symptomatic uterine fibroids: predictors of treatment success. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3425-3431. doi:10.1093/humrep/des333
100. Kröncke T, David M; participants of the Consensus Meeting. Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound for Fibroid Treatment - Results of the Second Radiological Gynecological Expert Meeting. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(5):436-438. doi:10.1055/s-0035-1546000

14. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu, 17. rujna 1995. Nakon završene OŠ Rapska, 2010. godine upisala sam V. gimnaziju u Zagrebu, a 2014. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2019. godine sudjelovala sam na simpoziju „Poboljšanje ishoda u hitnoj službi i jedinici intenzivnog liječenja – CERTAIN pristup“. Tijekom studija bila sam član brojnih studentskih sekcija. Služim se engleskim, talijanskim i njemačkim jezikom.