

Michal Mára, Zdeněk Holub a kolektiv

Děložní myomy

Moderní diagnostika a léčba



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.



*Věnováno našim rodinám,
bez nichž by tato kniha nikdy nevznikla.*

Autoři

Publikace vznikla s přispěním grantů IGA MZ ČR NR 8099-3 a NR 9798-4.

DĚLOŽNÍ MYOMY

Moderní diagnostika a léčba

Vedoucí autorského kolektivu:

Doc. MUDr. Michal Mára, CSc.

Doc. MUDr. Zdeněk Holub, CSc.

Autorský kolektiv:

MUDr. Tomáš Belšan, CSc., radiologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice v Praze

MUDr. Pavel Dundr, Ph.D., Ústav patologie UK v Praze, 1. LF a VFN v Praze

MUDr. Zuzana Fučíková, CSc., gynekologicko-porodnické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze

Doc. MUDr. Zdeněk Holub, CSc., gynekologicko-porodnické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno

MUDr. Kristyna Kubínová, Gynekologicko-porodnická klinika UK v Praze, 1. LF a VFN v Praze

MUDr. Eduard Kučera, CSc., Ústav pro péči o matku a dítě v Praze

MUDr. Jan Lukáč, gynekologicko-porodnické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno

Doc. MUDr. Michal Mára, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika UK v Praze, 1. LF a VFN v Praze

MUDr. Jana Mašková, Department of Radiology, Royal Infirmary Hospital, Aberdeen, UK

Recenze:

Doc. MUDr. David Kužel, CSc.

Doc. MUDr. Milan Košťál, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2009

Obrázky 1.2–1.6, 3.2, 3.3, 3.5, 3.15, 3.17, 3.19 a 4.2 podle předloh autorů překreslila Miloslava Krédlová. Ostatní obrázky z archivu autorů.

Cover Photo © fotobanka allphoto, 2009

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3809. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Jaroslava Sýkorová

Sazba a zlom Antonín Plicka

Počet stran 228 + 8 stran barevné přílohy

1. vydání, Praha 2009

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Tato publikace je určena pro odbornou zdravotnickou veřejnost a pracovníky ve zdravotnictví vybraných oborů.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-1854-5 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6752-9 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

| | |
|---|-----------|
| Seznam použitých zkratk | 9 |
| Předmluva | 11 |
| 1 Část obecná | 13 |
| 1.1 Epidemiologie a etiopatogeneze děložních myomů | |
| <i>Z. Holub</i> | 13 |
| 1.1.1 Deskripce, prevalence a demografie | 13 |
| 1.1.2 Genetika a predispozice | 14 |
| 1.1.3 Hormonální období života ženy a myomy. Růstové faktory | 15 |
| 1.1.4 Rizikové faktory výskytu myomů | 16 |
| 1.1.5 Závěr | 20 |
| Literatura | 20 |
| 1.2 Anatomické souvislosti | |
| <i>Z. Holub</i> | 23 |
| 1.2.1 Vaječník (<i>ovarium</i>) | 24 |
| 1.2.2 Vejcovod (<i>salpinx, tuba uterina</i>) | 25 |
| 1.2.3 Děloha (<i>uterus</i>) | 25 |
| 1.2.4 Závěsný a podpůrný aparát dělohy | 26 |
| 1.2.5 Pochva (<i>vagina, colpos</i>) | 27 |
| 1.2.6 Cévní a lymfatické zásobení pánve a reprodukčních orgánů | 28 |
| 1.2.7 Mízní cévy pánevní a břišní | 32 |
| 1.2.8 Závěr | 33 |
| Literatura | 33 |
| 1.3 Histopatologická klasifikace leiomyocelulárních nádorů | |
| <i>P. Dundr</i> | 34 |
| 1.3.1 Leiomyom | 34 |
| 1.3.2 Hladkosvalový nádor nejistého maligního potenciálu | 37 |
| 1.3.3 Leiomyosarkom | 38 |
| 1.3.4 Histopatologické nálezy u leiomyocelulárních nádorů v souvislosti s léčbou | 39 |
| 1.3.5 Závěr | 40 |
| Literatura | 40 |
| 1.4 Zobrazovací metody v diagnostice děložních myomů | |
| <i>M. Mára, T. Belšan</i> | 41 |
| 1.4.1 Ultrazvukové vyšetření | 41 |
| 1.4.2 Magnetická rezonance a další doplňková vyšetření | 47 |
| 1.4.3 Posouzení biologické povahy | 50 |
| 1.4.4 Zobrazování myomů v těhotenství | 51 |
| 1.4.5 Závěr | 53 |
| Literatura | 54 |
| 1.5 Myomy a fertilita, těhotenství a porod | |
| <i>Z. Holub, M. Mára</i> | 55 |
| 1.5.1 Myomy a reprodukční výsledky | 56 |
| 1.5.2 Myomy a těhotenské ztráty | 57 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1.5.3 | Chování myomu v graviditě | 57 |
| 1.5.4 | Degenerativní změny myomů | 59 |
| 1.5.5 | Myomy a předčasný porod, myomy a abrupce placenty | 60 |
| 1.5.6 | Myomy a porucha nitroděložního růstu plodu | 60 |
| 1.5.7 | Myomy a patologické polohy plodu | 61 |
| 1.5.8 | Myomy a způsob porodu | 61 |
| 1.5.9 | Ruptura dělohy v místě po myomektomii | 61 |
| 1.5.10 | Péče o těhotné ženy s myomem | 62 |
| 1.5.11 | Závěry a doporučení pro klinickou praxi | 63 |
| | Literatura | 64 |
| 2 | Konzervativní management | 67 |
| 2.1 | Expektační postup | |
| | <i>M. Mára</i> | 67 |
| 2.1.1 | Ženy s reprodukčními plány | 67 |
| 2.1.2 | Pacientky v post-fertilním období | 68 |
| 2.1.3 | Závěr | 69 |
| | Literatura | 70 |
| 2.2 | Možnosti farmakologické léčby myomů | |
| | <i>M. Mára</i> | 71 |
| 2.2.1 | Hormonální léčba | 71 |
| 2.2.2 | Léčba symptomatická | 73 |
| 2.2.3 | Závěr | 74 |
| | Literatura | 74 |
| 3 | Chirurgická léčba myomů | 79 |
| 3.1 | Indikace k operační léčbě děložních myomů | |
| | <i>Z. Holub</i> | 79 |
| 3.1.1 | Význam klinické symptomatologie | 80 |
| 3.1.2 | Klinické hodnocení a zobrazovací metody | 80 |
| 3.1.3 | Doporučení k léčbě | 81 |
| 3.1.4 | Závěr | 82 |
| | Literatura | 83 |
| 3.2 | Hysterektomie | |
| | <i>Z. Holub</i> | 83 |
| 3.2.1 | Abdominální hysterektomie | 84 |
| 3.2.2 | Vaginální hysterektomie | 88 |
| 3.2.3 | Laparoskopická hysterektomie | 92 |
| | Literatura | 107 |
| 3.3 | Abdominální myomektomie – OM (Open Myomectomy) | |
| | <i>Z. Fučíková, M. Mára</i> | 108 |
| 3.3.1 | Indikace | 109 |
| 3.3.2 | Kontraindikace | 109 |
| 3.3.3 | Předoperační vyšetření a příprava | 110 |
| 3.3.4 | Technika OM | 110 |
| 3.3.5 | Časné komplikace | 112 |
| 3.3.6 | Pozdní komplikace | 113 |

| | | |
|-------|---|------------|
| 3.3.7 | Pooperační sledování a výstupy | 113 |
| 3.3.8 | Závěr | 113 |
| | Literatura | 114 |
| 3.4 | Laparoskopická myomektomie | |
| | <i>M. Mára</i> | 116 |
| 3.4.1 | Indikace | 117 |
| 3.4.2 | Technika LM | 119 |
| 3.4.3 | Výsledky | 125 |
| 3.4.4 | Závěr | 128 |
| | Literatura | 128 |
| 3.5 | Laparoskopicky asistované myomektomie | |
| | <i>Z. Holub, J. Lukáč</i> | 132 |
| 3.5.1 | Operační technika LAM | 132 |
| 3.5.2 | Operační technika LAVM | 134 |
| 3.5.3 | Možnosti laparoskopicky asistované myomektomie | 135 |
| 3.5.4 | Vliv LAM a LAVM na adhezivní procesy a fertilitu | 135 |
| 3.5.5 | Závěr | 137 |
| | Literatura | 137 |
| 3.6 | Laparoskopická okluze děložních tepen | |
| | <i>Z. Holub, M. Mára</i> | 138 |
| 3.6.1 | Operační technika laparoskopického uzávěru děložních tepen | 138 |
| 3.6.2 | Výsledky pacientek s laparoskopickým uzávěrem děložních tepen | 142 |
| 3.6.3 | Těhotenství po laparoskopickém uzávěru děložních tepen | 143 |
| 3.6.4 | Závěr | 144 |
| | Literatura | 144 |
| 3.7 | Hysteroskopická myomektomie | |
| | <i>E. Kučera</i> | 145 |
| 3.7.1 | Výběr pacientky, diagnostika a předoperační hodnocení myomu | 147 |
| 3.7.2 | Technika hysteroskopické myomektomie | 148 |
| 3.7.3 | Komplikace hysteroskopické myomektomie | 151 |
| 3.7.4 | Závěr | 155 |
| | Literatura | 155 |
| 4 | Možnosti radiologické léčby | 159 |
| 4.1 | Historie embolizace děložních tepen | |
| | <i>M. Mára</i> | 159 |
| | Literatura | 160 |
| 4.2 | Indikace k embolizaci myomů | |
| | <i>M. Mára</i> | 163 |
| 4.2.1 | Výběr pacientek k UAE | 163 |
| 4.2.2 | Kontraindikace embolizace myomů | 168 |
| 4.2.3 | Závěr | 169 |
| | Literatura | 169 |
| 4.3 | Technika embolizace myomů | |
| | <i>J. Mašková, M. Mára</i> | 172 |
| 4.3.1 | Vyšetření před výkonem | 173 |
| 4.3.2 | Anatomické souvislosti | 173 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 4.3.3 | Technika provedení výkonu | 174 |
| 4.3.4 | Embolizační materiál | 174 |
| 4.3.5 | Příčiny selhání embolizace | 182 |
| 4.3.6 | Zvládnutí post-embolizačního syndromu | 183 |
| 4.3.7 | Závěr | 183 |
| | Literatura | 184 |
| 4.4 | Výsledky embolizace myomů | |
| | <i>M. Mára, J. Mašková</i> | 185 |
| 4.4.1 | UAE a objemová redukce (shrinkage) | 185 |
| 4.4.2 | Symptomatická účinnost UAE | 189 |
| 4.4.3 | Dlouhodobé výsledky, recidivy | 190 |
| 4.4.4 | Invazivita UAE | 191 |
| 4.4.5 | Závěr | 192 |
| | Literatura | 192 |
| 4.5 | Komplikace UAE a jejich prevence | |
| | <i>M. Mára</i> | 195 |
| 4.5.1 | Komplikace peri-procedurální a časné | 195 |
| 4.5.2 | Komplikace pozdní | 198 |
| 4.5.3 | Selhání UAE | 205 |
| 4.5.4 | Prevence komplikací UAE | 205 |
| 4.5.5 | Závěr | 206 |
| | Literatura | 207 |
| 4.6 | Reprodukční aspekty embolizace myomů | |
| | <i>M. Mára</i> | 211 |
| 4.6.1 | UAE a děloha | 211 |
| 4.6.2 | Perinatologické výsledky UAE | 212 |
| 4.6.3 | UAE a ovariální funkce | 213 |
| 4.6.4 | Závěr | 215 |
| | Literatura | 215 |
| 4.7 | Perspektivy radiologické léčby myomů | |
| | <i>K. Kubínová, M. Mára</i> | 218 |
| 4.7.1 | Radiofrekvenční ablace myomu (RFA) | 218 |
| 4.7.2 | Léčba myomů fokusovaným ultrazvukem (MRgFUS) | 219 |
| 4.7.3 | Intersticiální termoablace myomu laserem | 220 |
| 4.7.4 | Kryomyolýza | 220 |
| 4.7.5 | Fotodynamická léčba | 221 |
| 4.7.6 | Závěr | 221 |
| | Literatura | 221 |

Seznam použitých zkratk

| | |
|-------------------|--|
| AH | abdominální hysterektomie |
| bFGF | růstový faktor bazálních fibroblastů |
| BMI | Body Mass Index |
| CDI | barevné dopplerovské mapování |
| CEE | konjugované equinní estrogeny |
| ceMRI | magnetická rezonance s využitím kontrastní látky |
| CI | Confidence Interval (interval spolehlivosti) |
| CISH | Classical Intrafascial Serrated Hysterectomy |
| COC | kombinovaná perorální, hormonální kontracepce |
| COMT | katechol-O-methyltransferáza |
| CRP | C-reaktivní protein |
| CT | computed tomography (počítačová tomografie) |
| DIC | diseminovaná intravaskulární koagulopatie |
| DMPA | depotní medroxyprogesteron acetát |
| DNA | deoxyribonukleová kyselina |
| EGF | epidermální růstový faktor |
| ESGE | Evropská společnost gynekologické endoskopie |
| ET | embryotransfer |
| F | french |
| FSH | folikuly stimulační hormon |
| GnRH | gonadoliberin |
| GnRH _a | agonisté (analoga) gonadoliberinu |
| HDL cholesterol | cholesterol s vysokou hustotou lipoproteinů |
| HLRCC | Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma |
| HRT | hormonální substituční léčba |
| HSG | hysterosalpingografie |
| ILGF | insulin-like growth factor (insulin-like růstový faktor) |
| IUGR | intrauterine fetal growth retardation (nitroděložní růstová retardace plodu) |
| IUD | intrauterine device (nitroděložní tělísko) |
| IVF | in vitro fertilizace |
| JIP | jednotka intenzivní péče |
| LAO | Left Anterior Oblique (levá šikmá-přední projekce při arteriografii) |
| LAM | laparoskopicky asistovaná myomektomie |
| LAVH | laparoskopicky asistovaná vaginální hysterektomie |
| LAVM | laparoskopicky asistovaná vaginální myomektomie |
| LBCUV | laparoskopická bipolární koagulace uterinních cév |
| LDUV | laparoskopická disekce uterinních cév |
| LH | laparoskopická hysterektomie |
| LH | luteinizační hormon |
| LM | laparoskopická myomektomie |
| LNG-IUS | nitroděložní systém s levonorgestrem |
| LSH | laparoskopická supracervikální hysterektomie |
| LUAO | laparoskopická okluze děložních tepen |
| MHz | megahertz |

| | |
|--------------|--|
| MPA | medroxyprogesteron acetát |
| MRgFUS | magnetickou rezonancí vedený fokusovaný ultrazvuk |
| MRI | magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging) |
| mRNA | mediátorová ribonukleová kyselina |
| Obr. | obrázek; tučně odkaz na obrázek v barevné příloze |
| OC | perorální kontracepce |
| OM | otevřená (laparotomická, abdominální) myomektomie |
| OR | Odds Ratio |
| PCA | pacientem kontrolovaná analgezie |
| PDGF | destičkový růstový faktor |
| PSV | nejvyšší systolická rychlost (Peak Systolic Velocity) |
| PVA | polyvinylalkoholové mikročástice |
| QoL | kvalita života (Quality of Life) |
| RAO | Right Anterior Oblique (pravá šikmá-přední projekce při arteriografii) |
| RFA | radiofrekvenční ablace (myomu) |
| RR | relativní riziko (Relative Risk) |
| SC | císařský řez (sectio caesarea) |
| SERM | selektivní modulátory estrogenových receptorů |
| SGA | Small for Gestational Age |
| SHBG | Sex Hormone Binding Globulin |
| SIS | Saline Infusion Sonography |
| SOGC | Kanadská gynekologicko-porodnická společnost |
| SPRM | selektivní modulátory progesteronových receptorů |
| SSS | Symptoms Severity Score (skóre intenzity obtíží pacientky) |
| STUMP | hladkosvalové tumory s nejistým maligním potenciálem |
| Tab. | tabulka |
| TGF- β | transformující růstový faktor β |
| TGMS | trisakrylgelatinové mikrosféry |
| TLH | totální laparoskopická hysterektomie |
| T1W | T1 vážené obrazy (při MRI) |
| T2W | T2 vážené obrazy (při MRI) |
| UAE | embolizace děložních tepen (Uterine Artery Embolization) |
| UFE | embolizace děložních myomů (Uterine Fibroid Embolization) |
| UPT | umělé přerušování těhotenství |
| USG | ultrasonografie (event. ultrasonografické či ultrasonograficky), ultrazvuk |
| ÚVN | Ústřední vojenská nemocnice |
| VEGF | vaskulární endoteliální růstový faktor |
| VH | vaginální hysterektomie |
| VM | vaginální myomektomie |
| VRS | Versapoint Bipolar Resectoscopic System |
| WHO | Světová zdravotnická organizace |

Předmluva

Děložní myomy jsou významným zdravotnickým a ekonomickým problémem dnešní doby a pro stále větší počet žen i vážným ohrožením jejich reprodukčního zdraví. Symptomy tohoto onemocnění jsou často delší dobu latentní či nespecifické, což na jedné straně ženám umožňuje léčbu nepodstupovat nebo odkládat, ale na druhé straně může být i velmi rozsáhlý nález nemilým překvapením u dosud asymptomatických nulipar. Zatímco na poli etiopatogeneze myomů nebylo přes nesporné úspěchy bazálního výzkumu, zejména v oblasti genetiky, dosaženo výraznějších, klinicky aplikovatelných výsledků, diagnostické a především terapeutické možnosti se v posledních deseti letech rozšířily nevídanou měrou. Rozšíření spektra účinné léčby se dotýká zejména konzervativní terapie myomů neboli léčby zachovávající dělohu a fertilitu.

Nebývalý celosvětový vzestup zájmu o danou problematiku s sebou přinesl množství publikací shrnujících dosavadní zkušenosti a výsledky o nových postupech léčby. V reflexi na výše uvedené skutečnosti, a také v důsledku našeho dlouhodobého zaměření na management děložních myomů, jsme využili příležitost spojit naše poznatky a zkušenosti, utřídit je a sepsat formou monografie. Tak vznikla tato kniha, jež by měla být nejen cenným doplňkem v postgraduálním studiu gynekologů specializovaných na oblast miniinvazivní chirurgie a reprodukční medicíny, ale i užitečnou pomůckou pro praxi terénních a nemocničních gynekologů a porodníků, případně radiologů, histopatologů a praktických lékařů.

M. Mára, Z. Holub

1 Část obecná

1.1 Epidemiologie a etiopatogeneze děložních myomů

Z. Holub

1.1.1 Deskripce, prevalence a demografie

Myomy jsou benigní, monoklonální nádory z hladkých svalových buněk myometria. Dále se skládají z většího množství extracelulární matrice obsahující kolagen, fibronektin a proteoglykan. Nejhojněji je přítomen kolagen typu I a III. Kolagenní vlákna jsou uspořádána nepravidelně v podobě, kterou nacházíme v keloidních jizvách [1].

Děložní myom (*leiomyoma uteri, uterine fibroid*) je nejvíce známým a nejčastěji se vyskytujícím nezhoubným nádorem v oblasti ženského genitálního traktu. Skutečnou incidenci tohoto onemocnění je obtížné stanovit vzhledem k tomu, že není vždy spojen s klinickou manifestací. Nejčastěji se udává výskyt myomu v rozmezí 30–40 % u čtyřicetiletých žen [2, 3]. Při systematickém vyhledávání a hodnocení četnosti výskytu nejsme proto překvapeni údaji, které jsou významně odlišné a často i vyšší. Ve skupině amerických žen z Marylandu, které podstoupily hysterektomii pro benigní pánevní onemocnění, byla histologická diagnóza leiomyomu potvrzena v 69 % [4]. Nejméně u poloviny těchto žen nebylo před operací žádné podezření z onemocnění děložní myomatózou. Cramer a Patel našli při histologickém vyšetření 100 konsekutivně odstraněných děloh známky leiomyomu v 77 případech [5].

Prevalence děložních myomů v průběhu reprodukčního období stoupá s věkem. Na základě literárních údajů lze odhadnout asi 40–90% pokles výskytu po menopauze [4, 6]. Vyjma jediné studie, odhalila většina epidemiologických prací vyšší prevalenci u černošek než u bělošek [7] (tab. 1.1). Ačkoliv většina existujících výzkumů vychází z histologických nálezů, rasové rozdíly byly pozorovány i ve studiích založených na vyšetření pomocí vaginální ultrasonografie (USG) [8]. Po vyloučení vlivu potenciálních proměnných (potential variable) je incidence myomů u žen černé rasy signifikantně vyšší než u bělošek (relativní riziko [RR] 3,25 při 95% intervalu spolehlivosti [CI] 2,71–3,88) [9]. U žen černé pleti byl významně nižší věk, ve kterém byla diagnóza

Tab. 1.1 Prevalence myomu v závislosti na rase

| Autoři | Způsob určení diagnózy | OR pro černošky (oproti běloškám) |
|-----------------------|------------------------|-----------------------------------|
| Faerstein (2001) [15] | ultrazvuk + histologie | 9,4 (CI: 5,7–15,7) |
| Chen (2001) [36] | vizuální identifikace | 1,9 (CI: 1,4–2,5) |
| Kjerulff (1996) [4] | histologie | 5,6 (CI: 4,0–8,0) |
| Wilcox (1994) [49] | histologie | 2,4 (CI: 1,3–4,5) |
| Marshall (1997) [9] | ultrazvuk + histologie | 3,2 (CI: 2,6–4,0) |
| Brett (1997) [50] | histologie | 1,9 (CI: 1,3–2,9) |
| Meilahn (1989) [51] | histologie | 1,7 (CI: 1,1–2,5) |

Vysvětlivky: CI – Confidence Interval, OR – Odds Ratio

myomu stanovena, jakož i nižší věk, ve kterém podstoupily hysterektomii (41,7 roku oproti 44,6 roku), ale byla vyšší hmotnost dělohy (o 105 g) a vyšší incidence anemie [4]. Při porovnání s jinými etnickými skupinami nacházíme u žen asijského nebo hispánského původu podobnou prevalenci jako u bílého etnika [9]. Nižší výskyt myomů byl pozorován u homologních populací žen v Japonsku a ve Švédsku [10, 11].

1.1.2 Genetika a predispozice

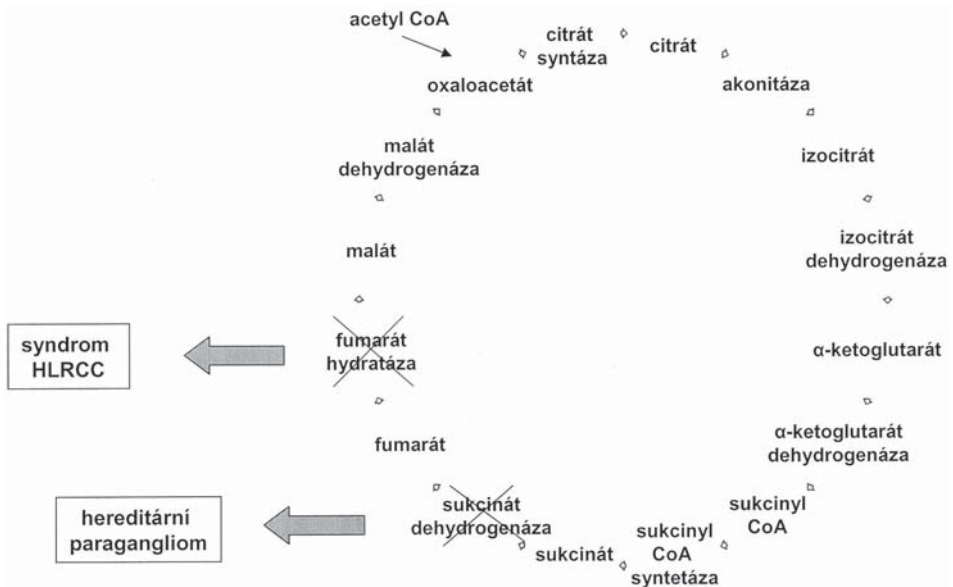
Přesná příčina vzniku myomů zůstává v současné době ještě neznámá, přestože došlo k značnému pokroku v objasnění úlohy hormonálních, genetických a růstových faktorů a role molekulární biologie u těchto nádorů. Tyto faktory jsou pravděpodobně odpovědné za iniciaci získaných genetických změn, které byly nalezeny v myomech i v myometriu, za vrozené zvýšení počtu estrogenních receptorů v myometriu a za hormonální změny a odpovědi na ischemické změny v období menstruace. V případě přítomnosti genetické vlohy jsou následné změny indukovány hormony a růstovými faktory [12, 13].

Bylo prokázáno, že děložní myomy se vyskytují častěji u žen s pozitivní rodinnou zátěží. Více než třikrát častější výskyt byl pozorován u thajských žen s rodinnou anamnézou myomu [14]. V baltimorské studii bylo nalezeno o 50 % zvýšené riziko výskytu myomu u žen, jejichž matky podstoupily hysterektomii pro myom [15]. Dvojnásobně zvýšené riziko bylo zjištěno u dvojčat ženského pohlaví, u jejich potomků v první generaci a také při porovnání monozygotních a dizygotních dvojčat [7].

Karyotyp leiomyomů je asi v 40 % abnormální. Nejčastějším typem aberací jsou translokace chromozomů 12 a 14, delece chromozomu 7 a trizomie chromozomu 12 [16]. Dvě nově objevené skupiny genových proteinů (High Mobility Group Proteins Genes) HMGIC a HMGIY jsou konzistentně spojeny s uvedenými chromozomálními aberacemi. Podílejí se na architektonické transkripci a jsou pravděpodobně odpovědné za odchýlný růst myomů [17]. Buněčné, atypické a velké myomy jsou s vysokou pravděpodobností spojeny s přítomností chromozomálních abnormit. U zbývajících 60 % tzv. normálních karyotypů nelze vyloučit přítomnost nedetekovaných mutací. U více než 100 genů v nádorových buňkách byly nalezeny poruchy regulace, včetně genů spojených s produkcí sexuálních steroidů (estrogenové receptory α a β , progesteronové receptory A a B, receptor růstového hormonu a prolaktinu, matrixové a kolagenní geny). Řada z těchto genů se podílí na řízení buněčného růstu, diferenciaci, proliferaci a mitogenezi. Další poznatky z cytogenetiky by mohly poskytnout vysvětlení pro familiárně a rasově podmíněný zvýšený výskyt myomů.

Genetické rozdíly mezi leiomyomy a leiomyosarkomy ukazují, že jejich původ je vysoce pravděpodobně rozdílný a že leiomyosarkomy nevznikají na podkladě maligní degenerace myomů. Porovnání pomocí hybridizace genomů nenašlo společné specifické anomálie pro děložní myomy a sarkomy [1].

U žen s mnohočetnou děložní a kožní myomatózou a přidruženým karcinomem ledvin (renal cell carcinoma) byla identifikována mutace genu pro fumarát hydratázu (FH). Tento syndrom byl pojmenován jako HLRCC (Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma) a jeho znalost může být již dnes prakticky využitelná klinickými lékaři (obr. 1.1) [13, 18]. Zjištění této mutace, znamenající zvýšené riziko malignity ledvin pro nosičku i její rodinu, ovlivňuje tak sledování těchto pacientů podobně jako např. zjištění mutace onkogenů BRCA1 a BRCA2 nebo syndromu hereditárního non-



Obr. 1.1 Cyklus kyseliny tri-karboxylové a hereditární nádorové syndromy

polypózního kolorektálního karcinomu (Lynch II), ovlivňujícího screening ovariálního a endometriálního karcinomu u těchto žen.

1.1.3 Hormonální období života ženy a myomy. Růstové faktory

Růst myomů je pod vlivem steroidních hormonů a četnost výskytu myomů stoupá v průběhu reprodukčního období a klesá po menopauze. Na základě jedné histopatologické studie sériových řezů vedených děložní stěnou, byl detekován nevelký vzestup četnosti myomů v postmenopauze (84 % : 74 %), ale množství a velikost myomatózních lézí byly významně nižší [5]. Tento poněkud překvapivý výsledek souvisí spíše s limitací předchozích studií na základě poznatků získaných především studiem symptomatických žen.

Některé práce naznačují, že časnější nástup menarche zvyšuje riziko výskytu myomů [14, 15, 19]. Předpokládá se, že jde o následek delší expozice steroidními hormony. Přestože nebyl nalezen rozdíl v sérových hladinách estrogenu a progesteronu u žen s myomy a bez myomů, hladiny estradiolu v myomech byly detekovány vyšší než v normálním myometriu [20]. *De novo* produkce estrogenu v myomatózní tkáni je dávana do spojitosti se zvýšenou hladinou enzymu aromatázy, který odpovídá za konverzi androgenů v estrogeny. V buňkách myomů byly nalezeny nízké hladiny enzymů konvertujících estradiol na estron, což vede ke zvýšení počtu estrogenových a progesteronových receptorů a k růstu myomů. Nálezy zvýšeného proliferačního indexu v myomech, ve srovnání s myometriem v průběhu menstruačního cyklu, stejně jako jeho výrazně vyšší hodnoty v premenopauze oproti ženám postmenopauzálním, jsou konzistentní s výše uvedenou teorií [21].

Biochemické, klinické a farmakologické důkazy potvrzují důležitou úlohu progesteronu v patogenezi myomů. V porovnání s normálním myometriem byla v myomech nalezena zvýšená koncentrace progesteronových receptorů A a B. Nejvyšší mitotická aktivita byla nalezena v průběhu sekreční fáze, v době vrcholného vzestupu produkce progesteronu. Počet mitóz byl také vyšší u žen léčených medroxyprogesteronacetátem (MPA) než v kontrolním souboru [19, 22]. Na druhou stranu i v dnešní době existují práce, které mezi farmaky snižujícími velikost myomů udávají kromě agonistů GnRH (GnRHa), mifepristonu a selektivních modulátorů progesteronových receptorů (SPRM) i progestiny [1].

Růstové faktory, proteiny nebo polypeptidy, produkovány lokálně buňkami hladkého svalu a fibroblasty, kontrolují proliferaci těchto buněk a mohou také stimulovat růst myomu. Mezi růstové faktory se vztahem k myomu patří transformující růstový faktor β (TGF- β), růstový faktor bazálních fibroblastů (bFGF), epidermální růstový faktor (EGF), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), destičkový růstový faktor (PDGF), insulin-like růstový faktor (ILGF) a prolaktin. Růstové faktory působí na buňky komplexním způsobem, odpověď na působení kombinace růstových faktorů může být rozdílná od odpovědi na individuální faktor. Řada z těchto růstových faktorů je přítomna v myomech a ovlivňují zvýšení proliferace svalové buňky (TGF- β , bFGF), zvyšují syntézu DNA (EGF, PDGF), stimulují syntézu extracelulární matrix (TGF- β) nebo vyvolávají angiogenezi (bFGF, VEGF) [1, 7]. Podle recentní literární review je TGF- β jediným prokázaným růstovým faktorem se zvýšenou expresí ve tkáni leiomyomu oproti zdravému myometriu [23, 24]. Je pravděpodobné, že řada významných růstových faktorů bude teprve objevena. Zatím se zdá, že růstové faktory, cytokiny a případně další látky působí při vzniku a růstu myomů jako mediátory působení ovariálních steroidů, jež hrají roli regulátorů genové exprese v buňkách [24].

1.1.4 Rizikové faktory výskytu myomů

Literární prameny, zabývající se rizikovými faktory výskytu myomů, by měly být hodnoceny s obezřetností. Analýza je limitována nedostatkem kvalitních studií, výběrem populace (především kavkazského plemene) a rozporupnými výsledky, které naznačují, že řada faktorů nebyla do hodnocení zahrnuta. Vysoká prevalence onemocnění a možné detekční bias, v důsledku zvýšené lékařské péče v rámci dispenzarizace symptomatických žen, činí obtíže při interpretaci epidemiologických údajů [7, 25]. Spolehlivost samotné diagnózy myomu, pro posouzení rizikových faktorů, bývá ovlivněna možností vývoje myomu ještě před expozicí rizikovým faktorům a nemožností jejich rozpoznání poskytovateli zdravotní péče. Prospektivní longitudinální studie jsou nezbytné k lepšímu rozpoznání charakteristik faktorů, které ovlivňují vývoj myomů.

Věk

Určení diagnózy myomu je nejpravděpodobnější u žen, které překročily věkovou hranici 40 let. Není ale jasné, zda je to důsledek zvýšené tvorby myomů v tomto věku, nebo zda růst myomů souvisí s hormonálními změnami v premenopauze. Další faktor vztážený k věku, který může ovlivnit incidenci myomů v tomto období, souvisí na jedné straně se zvýšenou ochotou lékařů doporučovat ženám se splněnou reprodukcí hysterektomii a na straně druhé s rostoucí tendencí těchto pacientek ji akceptovat [1].

Endogenní hormonální faktory

Bylo potvrzeno zvýšené riziko (RR 1,24) výskytu myomů u děvčat s nástupem menarche před desátým rokem života a snížení rizika (RR 0,68) u dívek s pozdním nástupem menarche (> 16 let) [1]. Při studii preparátů děloh žen po hysterektomii bylo prokázáno, že myomy jsou menší a méně četné, pokud je nízká endogenní hladina estrogenů. Velikost buněk myomů je také signifikantně menší u žen v postmenopauze [1].

Rodinná anamnéza

Již v kapitole o podílu genetických faktorů na vývoji myomů bylo poukázáno na to, že děložní myomy se vyskytují častěji u žen s pozitivní rodinnou zátěží. Příbuzní žen s myomem v prvním pokolení mají 2,5násobně zvýšené riziko vývoje myomu [26]. Ženy, které udávají výskyt myomů ve dvou generacích po sobě, mají nejméně dvojnásobnou pravděpodobnost nálezu silné koncentrace VEGF- α v porovnání s ženami bez rodinné zátěže [26]. Monozygotní dvojčata jsou dle literárních zdrojů daleko častěji hospitalizována s diagnózou myomu než dvojčata dizygotní [27]. Tento údaj však není považován za zcela spolehlivý [1].

Etnický původ

V rozsáhlých studiích provedených na základě analýzy lékařské dokumentace nebo pomocí USG bylo potvrzeno, že afroamerické ženy měly téměř trojnásobné riziko nálezu myomu než ženy kavkazského plemene a že toto riziko nebylo ovlivněno jinými známými faktory [9]. Myomy u afroamerických žen se také objevují v mladším věku, jsou četnější a více symptomatické [1]. Není zcela jasné, zda tyto rozdíly jsou podmíněny geneticky, nebo zda souvisí s rozdíly v hladinách cirkulujících estrogenů, metabolismu estrogenů, složení stravy nebo s životním prostředím. Zcela nedávno bylo potvrzeno, že Val/Val genotyp enzymu katechol-O-methyltransferázy (COMT), nezbytného pro metabolismus estrogenů, se nachází u 47 % afroamerických žen, ale jen u 19 % bělošek [1]. U žen s tímto genotypem je vyšší pravděpodobnost vývoje myomu, a tak lze tímto nálezem vysvětlit vyšší prevalenci myomu u afroamerických žen. V této souvislosti je zajímavé konstatování, že jak myomy, tak keloidy u Afroameričanek mají podobnou genovou charakteristiku [28].

Hmotnost, životospráva a tělesné cvičení

V prospektivní studii uveřejněné Rossem a spol. bylo prokázáno, že se riziko vývoje myomu zvyšuje o 21 % s každými 10 kg nárůstu tělesné hmotnosti [12]. Obdobné poznatky byly zjištěny u žen s více než 30 % tělesného tuku. Obezita zvyšuje konverzi nadledvinových androgenů na estron a snižuje hladinu SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). Výsledkem je vzestup biologicky disponibilního estrogenu, kterým tak můžeme vysvětlit nárůst prevalence myomu a jeho růstu.

Jen několik málo prací se zabývalo spojitostí mezi životosprávou a výskytem nebo růstem myomů. V jedné studii bylo dokladována závislost zvýšené incidence myomů na konzumaci červeného masa, zejména hovězího a vepřového, a naopak pokles incidence u konzumentů rostlinné potravy [29]. Je velmi obtížné tyto nálezy přesně interpretovat, protože nebylo kalkulováno množství kalorií a obsahu tuku v konzumované stravě. Při porovnání výsledků prevalence myomů u dřívějších univerzitních atletek a nespportujících studentek byl nalezen asi o 40 % nižší výskyt u sportovkyň

[30]. Není zcela jasné, zda tento rozdíl představuje účinek cvičení, nebo nižší poměr indexu konverze androgenů na estrogeny v důsledku nízkého BMI.

Kouření

Kouření patří mezi tzv. protektivní faktory, které mohou redukovat incidenci myomů. Existuje řada faktorů, které snižují biologickou přítomnost estrogenů v cílových tkáňích pomocí redukce konverze androgenů na estron následkem nikotinem indukované inhibice aromatázy a zvýšené hydroxylace estradiolu nebo stimulace vyšších hladin SHBG [1]. V jiné epidemiologické studii, zaměřené na afroamerické ženy, nebylo prokázáno zvýšené riziko vývoje myomu u kuřáček, ale nižší hladina estrogenů byla připočtena na vrub buněčné proliferaci stimulované jinými komponentami kouření, např. dioxinem [13].

Vliv reprodukce

Ve většině studií, které hodnotí vliv reprodukce na vývoj děložních myomů, bylo dokladováno, že parita je spojena nepřímou úměrou s jejich prevalencí [12, 14, 16, 18]. S rostoucím počtem narozených dětí klesá riziko vývoje myomů. U žen se třemi porody lze předpokládat pokles rizika až o 90 % [12, 15]. Na druhé straně nebyla nalezena spojitost mezi věkem prvního porodu a myomy. Rozporuplné jsou údaje o vlivu věku v době posledního porodu na výskyt myomů [12, 14, 15].

Myomy sdílí některé společné mikroskopické charakteristiky s normálním těhotensky změněným myometriem, včetně zvýšené produkce extracelulární matrice a většího množství receptorů pro peptidy a steroidní hormony. Postpartální myometrium se vrací k původní váze, krevnímu průtoku a velikosti buněk na podkladě proběhlé apoptózy a dediferenciace. Tento remodelační proces může být odpovědný za involuci myomů [25]. Autoři jiné teorie postulují, že cévy zajišťující krevní zásobení myomů regredují v průběhu involuce dělohy, a tak dochází ke snížení nutrice myomů [14]. Těhotenství v průběhu středního reprodukčního věku (25–29 let) poskytuje největší ochranu proti vývoji myomů. Gravidity v časném reprodukčním věku (< 25 let) mohou probíhat ještě před vlastním formováním myomů a naopak těhotenství u žen starších než 30 let probíhá často v situaci, kdy myomy jsou již příliš velké pro regresí.

Zcela jiný pohled na podíl reprodukce při vzniku a růstu myomů přináší nová hypotéza o vlivu imunitních faktorů na děložní prostředí (imunitní buněčná odpověď zprostředkovaná T-lymfocyty [T2-helpery]), prezentovaná Yunem a Danielem v roce 2005 [31]. Autoři této teorie se domnívají, že děložní myomy představují model novodobé poruchy adaptace, která vzniká na základě klesající expozice ženského genitálu v seminální tekutině. Je známo, že seminální tekutina obsahuje katecholaminy, transformační růstový faktor b1, aldosteron, prostaglandiny a další látky, které mění imunitní reakci v oblasti dělohy. Nízké riziko vývoje myomu je spojeno s obdobím před menarche a postmenopauzy, dále s těhotenstvím, s užíváním kontracepce, kouřením, časnou graviditou, vysokou paritou a nepřítomností obezity. Tyto spojitosti jsou tradičně dávány do souvislosti s působením sexuálních steroidů. Nicméně uvedené asociace mohou v případě premenarche, postmenopauzy, gravidity a kouření představovat období imunitního bias. Na druhé straně používání kontracepce, časná gravidita, krátký interval od posledního těhotenství, vysoká parita a abnormální cervikální cytologie reprezentují okolnosti zvýšené sexuální aktivity a prodloužené expozice vlivu seminální tekutiny. Pozorování nízké četnosti myomů u žen, jejichž sexuální partneri prodělali

podvaz chámovodů, podporuje výše citovanou hypotézu v tom, že ovariální steroidy nemusí být výlučným etiopatogenetickým činitelem. Dalším dokladem z animální oblasti je nižší výskyt myomů u zvířat chovaných v zajetí, tj. bez možnosti kopulace [1].

Kontraseptiva

Zásadním problémem, který provází všechny studie hodnotící vztah mezi perorálními kontraseptivy (OC) a děložními myomy, je vysoké riziko chyby z autorského bias [32, 33]. Výsledky četných studií, které se zabývají spojitostí mezi OC a výskytem myomů, jsou rozporuplné. Typickým příkladem je zvýšený záchyt myomů u žen, které byly pravidelně podrobovány klinickému gynekologickému vyšetření nebo u žen s pravidelným odběrem onkologické cytologie v rámci screeningu karcinomu děložního hrdla. Je přitom nepochybné, že není žádný kauzální vztah mezi cytologickým odběrem a zvýšenou četností myomů. Zvýšené riziko vzniku myomu u uživatelék OC bylo dokladováno ve studiích Parazinniho a spol. [34] a Ramcharana a spol. [35]. Na druhé straně řada autorů neprokázala žádné souvislosti nebo naopak popsala riziko nižší [32, 36]. Příznivý vliv OC na vývoj myomu může být důsledkem selekčního bias tam, kde u žen s již diagnostikovaným myomem jsou kontraseptiva předepisována méně často. Na základě analýzy výsledků z těchto studií se domníváme, že příznivý vliv OC na vývoj děložních myomů lze očekávat pouze u žen právě užívajících kontraseptiva nebo krátce po skončení jejich aplikace.

Exogenní hormony a hormonálně substituční terapie

Současný pohled na potenciální vliv hormonální substituční léčby (HRT) na vznik a růst děložních myomů je komplikován širokou škálou preparátů, jejich různorodým složením a nedostatkem studií s kontrolní skupinou, užívající placebo. Významný pokles výskytu myomů u žen užívajících depotní medroxyprogesteron acetát (DMPA) je vysvětlován známým účinkem progestinů na vývoj hypoestrogenních stavů, zejména při jejich dlouhodobé aplikaci. Naopak zvýšená incidence myomů byla zaregistrována v thajské studii u žen léčených neoponovanými estrogény [1].

U většiny postmenopauzálních žen s myomatózní dělohou nebude HRT pravděpodobně stimulovat její růst. Pokud k růstu myomů dochází, považují to někteří autoři spíše za důsledek velikosti dávky gestagenu než estrogenu [1]. Domněnka je založena na výsledku randomizované studie provedené u postmenopauzálních žen s myomem, které užívaly 2 mg estradiolu denně v kombinaci s 2,5 mg nebo 5,0 mg MPA. Ve skupině žen s nižší dávkou MPA nedošlo při roční sonografické kontrole ke změnám velikosti myomu v 77 %, a ve 23 % došlo k jen mírnému nárůstu. V druhé větvi studie s 5 mg MPA došlo k významnému růstu myomu u 50 % žen [37]. Obdobné výsledky byly získány z randomizované studie při použití kombinace transdermálního estradiolu a malé dávky MPA nebo placebo [38, 39].

Ve skupině postmenopauzálních žen s myomem léčených pomocí 0,625 mg equinních konjugovaných estrogenu a 5 mg MPA po dobu tří let došlo k růstu myomu jen v 8 % v porovnání s 3% růstem u žen bez jakékoliv hormonální substituce [1]. Pokles velikosti myomu byl pozorován ve skupině postmenopauzálních žen užívajících po dobu 12 měsíců raloxifen (SERM) [39]. V jiné randomizované studii byla porovnávána skupina žen užívajících denně 0,625 mg konjugovaného equinního estrogenu (CEE) a 5 mg MPA se skupinou žen užívajících kontinuálně 2,5 mg tibolonu [40]. V žádné skupině nebyla zjištěna akcelerace růstu myomu, avšak asi v 30 % bylo shledáno špinění

nebo nepravidelné krvácení, ve skupině s tibolonem nevýznamně méně často. V řecké randomizované placebem kontrolované studii Gregoria a spol. [41], nebyl zjištěn růst myomu vlivem tibolonu při krátkodobém follow-up. Výsledek byl poté autory potvrzen i při tříletém sledování [42].

Slabinou mnoha studií a možnou příčinou bias je jen omezená délka sledování pacientek, kdy většina prací má follow-up kratší než 12 měsíců. S výjimkou již jmenované řecké studie pouze Yang et al. [43] sledoval soubor pacientek s myomy a HRT déle než 1 rok. Objem myomů se u pacientek v této studii signifikantně zvýšil oproti původní velikosti po třech letech, a to přesto, že původní denní dávka 0,625 CEE a 5 mg MPA se v posledním roce snížila. Studie o vlivu selektivních blokátorů estrogenových receptorů (SERM) u většiny pacientek prokázala redukci objemu myomů a klinické zlepšení, ale rozdíly nebyly statisticky signifikantní [44].

Méně známá rizika

Šmahelová a Náteková studovaly souvislost mezi děložními myomy, inzulinovou rezistencí a dalšími parametry metabolického syndromu a závislost hormonálního profilu na ukazatelích inzulinové rezistence [45]. Vycházely z prací, které udávaly mírně zvýšené riziko vzniku děložních myomů u žen s hypertenzí [15, 46, 47, 48]. Někteří soudí, že společným patogenetickým mechanismem hypertenze a děložních myomů mohou být změny v regulaci proliferace hladkých svalových buněk a hovoří o proaterogenní hypotéze [48]. Dle této teorie by hyperinzulinemie související s inzulinovou rezistencí mohla být důležitým článkem spojujícím hormonální a aterogenní vlivy v patogenezi děložních myomů. Autorky citované české studie zjistily u žen s myomy signifikantně vyšší hodnoty HDL cholesterolu a méně vyjádřené složky metabolického syndromu. Na základě svých výsledků se domnívají, že přestože existuje významný vztah mezi metabolickým syndromem a rizikem gynekologických nádorů, je tomu v případě myomů pravděpodobně jinak. Vztah myomů k metabolickému syndromu patrně není silný a zdá se, že přítomnost myomů je typická spíše pro ženy bez metabolického syndromu.

1.1.5 Závěr

Znalosti epidemiologie a etiopatogeneze děložních myomů patří k důležitým faktorům tohoto nejvíce známého a nejčastěji se vyskytujícího nezhoubného nádoru ženského genitálního traktu. Skutečnou četnost výskytu tohoto onemocnění je obtížné stanovit vzhledem k tomu, že není vždy spojena s klinickou manifestací. Přesná příčina vzniku myomů zůstává v současné době neznámá, přestože došlo ke značnému pokroku v objasnění úlohy hormonálních, genetických a růstových faktorů a role molekulární biologie.

Literatura

1. PARKER, W. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*, 2007, vol. 87, p. 725–36.
2. STEWART, EA. Uterine fibroids. *Lancet*, 2001, vol. 357, p. 293–8.
3. WALLACH, EE., VLAHOS NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol*, 2004, vol. 104, p. 393–406.

4. KJERULFF, KH., LANGENBERG, B., SEIDMAN, JI., *et al.* Uterine leiomyomas: racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med*, 1996, vol. 47, p. 483–90.
5. CRAMER, SF., PATEL, A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol*, 1990, vol. 94, p. 435–8.
6. ROMIEU, J., WALKER, AH., JICK, S. Determination of uterine fibroids. *Post Market Surveil*, 1991, vol. 5, p. 119–33.
7. GOEDKEN, J., ROCK, JA. Uterine fibroids: epidemiology and overview. In TULLANDI T. *Uterine fibroids: Embolization and Other Treatments*. Cambridge: Cambridge University Press, 2003, p. 1–10.
8. BAIRD, DD., SCHECTMAN, JM., DIXON, D., *et al.* African Americans at higher risk than whites for uterine fibroids: ultrasound evidence (abstract). *Am J Epidemiol*, 1998, vol. 147, p. S90.
9. MARSHALL, LM., SPIEGELMAN, D., BARBIERI, RI., *et al.* Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol*, 1997, vol. 90, p. 963–73.
10. BORGFELDT, C., ANDOLF, E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25–40 years. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000, vol. 79, p. 202–7.
11. OCHAI, KM., ODA, M., OMURA, M., *et al.* Morbidity of uterine fibroids in Japanese women (abstract). *Obstet Gynecol*, 2000, vol. 95, p. S32.
12. ARICI, A., SOZEN, I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-beta1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, vol. 188, no. 76–83.
13. STEWART, EA., MORTON, CC. The genetics of uterine leiomyomata: what clinicians need to know. *Obstet Gynecol*, 2006, vol. 107, p. 917–21.
14. LUMBIGANON, P., RUGPAO, S., PHANDHU-FUNG, S., *et al.* Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995, vol. 103, p. 909–14.
15. FAERSTEIN, E., SZKLO, M., ROSENHEIM, N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African–American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol*, 2001, vol. 153, p. 1–10.
16. LIGON, AH., MORTON, CC. Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies. *Hum Reprod Update*, 2001, vol. 7, p. 8–14.
17. VAN DE VEN, WJ. Genetic basis of uterine leiomyoma: involvement of high mobility group proteins genes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998, vol. 81, p. 289–93.
18. TORO, JR., NICKERSON, ML., WEI, MH., *et al.* Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet*, 2003, vol. 73, p. 95–106.
19. REIN, M., BARBIERI, R., FRIEDMAN, A. Progesteron: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, vol. 172, p. 14–8.
20. CHRAPUSTA, S., SIENSKI, W., KONOPKA, B., *et al.* Estrogen and progesterone receptor levels in uterine leiomyomata: relation to the tumor histology and the phase of the menstrual cycle. *Eur J Gynecol Oncol*, 1990, vol. 11, p. 381–7.
21. LAMMINEN, S., RANTALA, I., HELIN, H., *et al.* Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest*, 1992, vol. 34, p. 111–4.