

A méh leiomyomája

Csatlós Éva dr.¹ ■ Rigó János jr. dr.¹ ■ Szabó István dr.¹
Nagy Zsolt dr.² ■ Joó József Gábor dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Nagy Gén Diagnosztikai és Kutatási Kft., Budapest

A leiomyoma, a méh benignus, simaizom-eredetű daganata, a méheltávolítás leggyakoribb javallatát képezi világszerte. A tumor a nők akár 20–25%-ában is kialakulhat, olyan tüneteket okozva, mint vérzészavar, alhasi fájdalom, esetenként infertilitás. A kezelés fő irányát mind a mai napig a sebészi terápia jelenti, ugyanakkor mind több csekély invazivitású eljárás áll rendelkezésre, amelyek a hysterectomia és myomectomy alternatíváját jelentik. Ezen módszerek legnagyobb hátrányát az alkalmazásukat követően a recidívák kialakulása jelenti. Léteznek a gyógyszeres terápia lehetőségei is; ezek használatát azonban korlátozzák a hosszú távú kezelés kapcsán várható mellékhatások. A szerzők tanulmányukkal áttekintést nyújtanak a gyakori nőgyógyászati betegségről, amelynek biológiai-genetikai alapjait jobban megismerve a kezelés új és hatékony lehetőségei válhatnak a klinikusok számára elérhetővé.

Orv. Hetil., 2010, 42, 1734–1741.

Kulcsszavak: leiomyoma uteri, ultrahang-diagnosztika, MRI, hysterectomia, myomectomy, myolysis, arteria uterina embolisatio (UAE), arteria uterina laparoskopos occlusio (LUAO), MRI-vezérelt fókuszált ultrahang (MRgFUS)

Uterine leiomyoma

Uterine fibroids, benign tumors of the human uterus, are the most common indication for hysterectomy. They are clinically apparent in 20–25% of women and cause significant complaints, like prolonged and heavy menstruation, pelvic pressure or pain, sometimes reproductive dysfunction. Though surgery has been the mainstay of fibroid treatment, various minimally invasive procedures have been developed in addition to hysterectomy and abdominal myomectomy. Formation of new leiomyomas after these conservative therapies remains a substantial problem. Also drug-therapy methods are available, but the possible side-effects limit their long-term use. Authors attempt to give an overview of this common gynecological disease, yielding a new insight into the basic biology and genetics of fibroids, with the hope of new and effective methods of therapy in the future. Orv. Hetil., 2010, 42, 1734–1741.

Keywords: uterine leiomyoma, ultrasound diagnostics, hysterectomy, myomectomy, myolysis, uterine artery embolisation (UAE), laparoscopic uterine artery occlusion (LUAO), MRI-guided focused ultrasound (MRgFUS)

(Beérkezett: 2010. augusztus 31.; elfogadva: 2010. szeptember 14.)

Az uterus leiomyomája a méh simaizomsejtjeiből kiinduló benignus daganat. Először *Matthew Baillie* írta le 1793-ban a londoni St. George Hospitalben [1]. A myoma a reprodukzív korú nők csaknem egynegyedében fordul elő; tényleges prevalenciája a képpalkotó eljárások fejlődése révén még magasabb lehet. Noha az esetek jelentős része tünetmentes, amennyiben a beteg panaszokkal keresi fel orvosát, a kivizsgálást követően a megfelelő kezelés megkezdése javasolt. A kezelés megválasztása személyre szabottan, a beteg életkorát, családtervét, a tumor nagyságát, elhelyezkedését figyelembe véve történik. Tanulmányunkban a méh leiomyomája vonatkozásában rendelkezésre álló ismereteket foglaljuk össze, és a kórkép legfontosabb klinikai szempontjairól adunk áttekintést.

Incidencia

Pontos adat az incidencia tekintetében nem áll rendelkezésre, hiszen a tünetmentes esetek az esedékes nőgyógyászati vizsgálatig rejtve maradnak. Ennek megfelelően az incidencia értékét csak megbecsülni lehet: *Cramer* vizsgálatai [2] szerint a méh leiomyomájának előfordulási gyakorisága a klinikai (fizikális) vizsgálatok alapján 33, az ultrahang-diagnosztika alapján 50, míg a méheltávolítások kapcsán végzett szövettani vizsgálatok alapján 77%-ra tehető. Ezért az incidencia inkább csak egy értéktartománnyal jellemezhető; praemenopausában levő nőknél 30–70% közé becsülhető [3]. Az életkor növekedésével az előfordulási gyakoriság is emelkedik. Az Egyesült Államokban végzett vizs-

gálatok tanúsága szerint a fehér és az afroamerikai populációban a kórkép incidenciája számottevően különbözik: míg az előbbi népesség körében 43%, addig az utóbbiban 59% a kórkép előfordulási gyakorisága [3]. Ha a teljes élethosszt tekintjük, a nőknek csaknem 70%-nyi esélyük van arra, hogy életük valamely szakaszában méhükön leiomyoma alakuljon ki.

Epidemiológia

A myoma epidemiológiai szempontjainak körébe a rasszon kívül a genetikai tényezők, a szteroidhormonok esetleges használata, reprodukciós, illetve egyéb környezeti és életviteli tényezők tartoznak.

A rassz tekintetében feltételezik, hogy a kórkép afroamerikai nők körében tapasztalható magasabb előfordulási gyakorisága a simaizomsejtek ösztrogén-alfa-receptorainak polimorfizmusára vezethető vissza [4]. Ugyanakkor kétséges, hogy van-e bármilyen különbség a szteroidhormon-receptorok expressziójában az egyes népcsoportok között [5].

Myoma uteri nagyobb valószínűséggel fordul elő még nem szült nőkben. A kockázat a kiviselt terhességek számával arányosan csökken, vagyis multiparák között lényegesen alacsonyabb. További kockázati tényező a korai menarche, az idősebb korhoz társuló primiparitas, illetve az egyes terhességek közötti hosszabb (10 évet meghaladó) időszakok [6, 7]. A nulliparáknál valószínűsíthető nagyobb kockázat feltehetőleg a folyamatos (terhesség és szoptatás által nem felfüggesztett) ösztrogénexpozícióval állhat összefüggésben.

Terhesség során a myomák az első trimeszterben növekednek, ezt követően azonban a terhesség végéig méretük csökkenése figyelhető meg [8]. Ennek alapján feltételezhető, hogy a terhességi hormonhatások együttese gátolja a daganat növekedését, annak ellenére, hogy a méh simaizomsejtjei a terhesség során reverzibilisen hypertrophizálódnak.

További összefüggés feltételezhető a leiomyoma és a polycystás ovarium szindróma (PCO) között. PCO esetén az LH-hiperszekréciónak, az inzulinrezisztenciának, illetve az emelkedett IGF-1-szintnek lehet szerepe a daganat kialakulásában.

A fogamzásgátló tablettáknak a leiomyoma kialakulására gyakorolt hatása az irodalomban ellentmondásos; egyes tanulmányok pozitív korrelációt igazoltak, míg mások szerint az orális antikoncepciensek szedése csökkenti a simaizom-eredetű benignus méhdaganat kialakulásának az esélyét [9]. Ennek ellenére úgy tűnik, hogy bármilyen hatás is az, amelyet az exogén szteroidhormonok a myomák növekedésére gyakorolnak, mértéke összefügg az alkalmazás időtartamával, illetve az alkalmazott dózissal. Progeszterontartalmú depokészítmények alkalmazása esetén a kórkép előfordulási valószínűsége csökken [7].

A környezeti és életviteli szempontok közül említést érdemel az elhízás kérdése. 70 kilogrammot meg-

haladó testsúly esetén a méh leiomyomájának kialakulása csaknem háromszor valószínűbb, mint az 50 kilogramm alatti nőknél [10]. A kövérség egyértelműen hajlamosít myoma kifejlődésére, köszönhetően a tartós ösztrogéntúlsúlyos állapotnak, amely az androgének fokozott ösztrogénné történő perifériás átalakulása, illetve a szexuálhormon-kötő globulinok májbeli termelődésének csökkenése révén alakul ki. A diabetes mellitus, illetve a hypertonia ugyancsak kockázati tényezőnek tekinthető; feltételezik, hogy e kórképekben, illetve obesitas esetén a kialakuló inzulinrezisztencia, a fokozott IGF-1-aktivitás, valamint a magasabb szérumandrogénszint az, amelyek végül is a méh simaizom-daganatának kialakulásának valószínűségét növelik [11]. Az is igazolást nyert, hogy a dohányzás – dózisfüggő módon – csökkenti a kórkép kifejlődésére való hajlamot, ugyanakkor bizonytalan, hogy ez a nikotin antiösztrogén-hatásának vagy a szöveti szabad gyökök felszaporodásának köszönhető-e.

Genetikai háttér

Noha egy bizonyos gént, amely nem a szindróma részeként megjelenő méhleiomyoma kialakulásáért felelős, ez idáig nem azonosítottak, mégis a számos tanulmányban leírt családi halmozódás valószínűsítheti a genetikai háttér létezését [12]. Ikerpárok kapcsán végzett vizsgálatok ugyancsak e feltételezést támasztják alá [13].

Három olyan szindróma ismert, amelynek részjelenségeként a méh myomás elfajulása előfordulhat; a hereditár leiomyomatosis, a veserák egyik formája, az úgynevezett „renal cell” carcinoma, illetve a Reed-szindróma (MCUL1; multiple cutaneous and uterine leiomyomata) [14, 15]. Az első kettő autoszomális domináns öröklésmenetet követő kórkép, amelyben mind a bőr, mind az uterus myomatosisa előfordul. Ugyancsak mindkét esetben nagyobb eséllyel kell számítani a vese papillaris carcinomájának kialakulására. Abban viszont mindhárom kórkép közös, hogy kialakulásuk legfontosabb molekuláris genetikai oka a *fumarát-hidratáz enzim* génjének (1q42.1) mutációja [16]. Az enzim a Szent-Györgyi–Krebs-ciklus során a fumarát maláttá történő átalakulását katalizálja. Az enzim csökkent vagy hiányos működése feltehetően a myometrium sejtjeinek tumorszuppresszor funkcióját (is) károsítja [12].

A leiomyomasejtek körülbelül 60%-a normális karyotípussal rendelkezik, ám 40%-ban kóros kromoszómakép jellemzi őket. E kromoszómaaberrációk közé tartozik a 12. kromoszóma triszómiája, a 12. és 14. kromoszóma közötti transzlokáció [t(12;14)], a 7. kromoszóma hosszú karjának (del 7q), a 3. kromoszóma hosszú karjának (del 3q), valamint a 6. kromoszóma rövid karjának (del 6p) deletiója.

Néhány gén működésének a zavara összefüggésbe hozható az említett kromoszómaaberrációk némelyikével. Az egyik ezek között a HMGA2 gén (high mobility

group AT-hook 2 gén) (12q15), amelynek működési zavara a t(12;14) szerkezeti kromoszómaátrendezés következtében alakul ki, s ezzel a leiomyoma uteri kialakulásának molekuláris feltételeit teremti meg [17]. A HMGA1-gén (high mobility group AT-hook 1 gén) (6p21) funkciózavara a 6. kromoszóma rövid karjának deletiója (del 6p) miatt jön létre, s klinikai hatása hasonló a HMGA2 kapcsán leírtakhoz [17]. További gének érintettsége a myometrium- és leiomyomasejtek szabályozós mechanizmusai kapcsán merült fel; ilyen a WNT7A-gén (3p25), illetve a CYP19-gén (15q21.1) [18].

Klinikai sajátosság, hogy a genetikailag determinált típusú myomatosis esetén nagyobb eséllyel kell számítani menorrhagia, dyspareunia és rosszindulatú elfajulás előfordulására, mint a sporadikus előfordulású kórképek esetén.

Patofiziológia

A kórkép patofiziológiája teljességében nem ismert. Valószínűleg a genetikai hajlam mellett az ösztrogénkoncentráció emelkedése játszhat meghatározó szerepet e benignus daganatok kialakulásában és növekedésében, míg bizonyos növekedési faktorok működéséhez a fibroticus átalakulás, illetve a fokozott érképződés létrejötte köthető.

A myoma kialakulásának folyamatában legalább két lényeges lépés különíthető el: az egyik a normális izomsejtek kórossá válásának folyamata, amelynek révén először kisebb méretű leiomyoma(ák) alakul(nak) ki. A nagyobb méretű tumorok létrejöttében az úgynevezett klonális expansió is szerepet játszik [19]. Valószínűsíthető, hogy a myomasejtek tulajdonképpen saját karyotypussal rendelkező egységek, amelyekben az elfajulás későbbi szakaszaiban citogenetikai rendellenességek jönnek létre [19]. Leegyszerűsítve úgy fogalmazhatunk, hogy egy közös, gyakori fenotípus (myomagóc) kialakulása számos, egymástól különböző genetikai háttérrel (különböző karyotypusú izomsejtek) rendelkezik. Feltételezhető, hogy e benignus daganat rosszindulatú elfajulása is citogenetikai elváltozások következtében alakul ki.

A simaizomszövet fibroticus átalakulása fokozott érűjdonképződéssel jár együtt. Míg kisebb méretű myomák esetén elsősorban a tumort körülvevő érfonat (*perifibroticus érhálózat*) válik kifejezetté, addig nagyobb méretű daganatok esetén magában a tumorszövetben is nagyszámú új ér található. Ezek az erek is az úgynevezett perifibroticus érhálózatból származnak, de többnyire igen szűkek és nélkülözik a normális myometriumszövetben megfigyelhető érszerkezetet, amit az magyaráz, hogy a myomaszövetben kisebb az angiogenesis promotereinek és nagyobb az inhibitorainak a szintje. E jelenség magyarázhatja egyébként a klinikai gyakorlatban egyre szélesebb körben használt úgynevezett artériás embolisatio terápiás hatékonyságát, amely egy

mesterséges érelzárás kialakítása révén a tumor ischaemiás necrosisának kifejlődését idézi elő [20].

A simaizomszövetben látható fokozott proliferációja az ösztrogénhatásra való nagyobb érzékenység mellett számos növekedési faktor (TGF- β – transzformáló növekedési faktor-béta; EGF – epidermalis növekedési faktor; bFGF – alap fibroblast növekedési faktor; IGF-ek – inzulinszerű növekedési faktorok; PDGF – vérlemezke-eredetű növekedési faktor) fokozott termelődése következtében alakul ki.

A leiomyoma uteri patofiziológiájának mind alaposabb felderítése a jövőben a terápia hatékonyabbá válásában gyümölcsözhet.

Klinikai megjelenés, tünettan, szövődmények

Klinikai megjelenés

A leiomyoma uteri gyakran multiplex, jól körülírt, kemény, gömbszerű gócból álló daganat. Noha önálló tokja nincs, a myometriumtól jól elhatárolódik. Mérete néhány mm-től emberfőnyiig terjedhet. Anatómiai elhelyezkedése alapján több típusa különböztethető meg.

Leggyakrabban a tumor a méhtest falában helyezkedik el, ilyenkor intramuralis göbről (*leiomyoma intramurale*) beszélünk. Az intramuralis göbök az uterus méretét növelik, alakját torzítják. Amennyiben a daganat a méh hashártyaborítéka alatt helyezkedik el, subserosus göbről (*leiomyoma subserosum*) beszélünk. Növekedése során annyira elkülönülhet a méhtől, hogy csak egy vékony nyél köti össze vele; ekkor *leiomyoma pendulum* a kórisme. A myomagöbök 5–10%-a az endometrium alatt helyezkedik el, a méhnyálkahártyát a méhür felé bedomborítva, deformálva. Egyes esetekben a növekvő submucosus göb (*leiomyoma submucosum*) kitöltheti a méhürt, méhösszehúzódnásokat generálhat és a cervixsatornán át megszülethet (*leiomyoma submucosus in stadio nascendi*). A méhnyak állományából kiinduló göb (*leiomyoma cervicale*) a környező szerveket nyomhatja, diszlokálhatja, ráadásul szülési akadályt is képezhet. A méhnyak–méhtest határon kiinduló göbök a ligamentum latum lemezei közé terjedhetnek (*leiomyoma intraligamentare*), megváltoztatva az ureter, illetve a környező érképletek helyzetét; időnként kompressziót, akár hydrouretert is okozhatnak [21].

Tünettan

A rendellenes méhüri vérzés nemritkán egyedüli tünete az uterus myomájának. A vérzés jellegzetességeinek megváltozása elsősorban az időtartam megnyúlásában és az elvesztett vér mennyiségének növekedésében látható. Ennek ellenére, e vérzési rendellenességek önmagukban nem tekinthetők pathognosticusnak. Amennyi-

ben a vérzészavar tartós és súlyos fokú, szinte mindig vashiányos anaemia kialakulására kell számítani. Több vizsgálat igazolta, hogy vérzési rendellenesség kialakulása valószínűbb submucosus, illetve intramuralis elhelyezkedésű myoma esetén [22]. További irodalmi adatok alapján a vérzészavarban szenvedő 35–49 év közötti nők csaknem kétharmadában (64%) a panaszok hátterében a méh myomás elfajulása áll.

A rendellenes méhúri vérzés és a méh simaizom-eredetű daganata közötti összefüggés hátterében számos elmélet látott napvilágot. Ezek némelyike a myoma jelenléte kapcsán megnövekedett endometrialis felszínnel, illetve az uterus fokozott érellátásával, mások az endometrium kifekélyesedésével, valamint a myometrium vénás plexusainak kompressziójával magyarázták a vérzészavar kialakulását [23]. Egyes elképzelések bizonyos növekedési faktorok szabályozó zavarát és az érképződés intenzitásának megváltozását feltételezik a vérzészavar kialakulásának okaként [24].

A kismedencei fájdalom gyakori, ám szintén nem kórjelző panasz. Az érzet elsősorban tompa, nyomó jellegű, leginkább a terhesség alatt a méh növekedése következtében kialakuló alhasi diszkomfortérzéshez hasonlítható. A panaszok punctum maximuma többnyire a myomagöb elhelyezkedésének felel meg, ugyanakkor bizonyos elhelyezkedések esetén (például méh hátsó falából kiinduló myomagöb) a hátban, esetleg a gáttájon megjelenő fájdalomra, időnként dyspareuniára kell számítani. Heveny jellegű fájdalom kikocsányosodott myomagöb torsiója, esetleg az uterus alsó részén elhelyezkedő, a cervixet is tágító göb jelenléte esetén fordulhat elő. Amennyiben a tumor belsejében vérzés lép fel – gyakran terhességhez társultan –, úgynevezett vörös elfajulás alakul ki. Nagyméretű, akár több kilogrammos tömeget elérő myomagócok esetén a vérellátás elégtelenné válása ischaemiához, később elhaláshoz vezethet, amely akár sebészi kezelést szükségessé tevő súlyos alhasi panaszok formájában is jelentkezhet. Természetesen, a kismedencei fájdalom sokrétű eredetének megfelelő módon, a kórismézés során a legkülönbözőbb kórokokat kell mérlegelni.

Szövődmények

A kismedencei kompressziós tünetek ugyancsak a myomák lehetséges következményei közé tartoznak. Elsősorban azokban az esetekben kell ilyen jellegű szövődmények kialakulásával számolni, amikor a myomás méh mérete meghaladja a 28 hetes terhességnek megfelelő nagyságot. Típusosan a húgyutak és a rectum-sigma régió az, amelyek kompressziós érintettsége a vizelet- és széklettartás zavarainak kialakulásához vezethet [22]. Bizonyos ritka esetekben az ureter összenyomódása pyelectasia, esetleg hydronephrosis kialakulásához vezethet.

Mivel a nők napjainkban nemritkán 30 és 40 éves koruk között, esetenként 40 év felett vállalnak terhessé-

get – figyelembe véve a leiomyoma uteri incidenciájának összefüggését az életkorral –, gyakrabban fordul elő, hogy a tumor terhességhez társultan jelentkezik. Ráadásul nem pusztán a terhesség kiviselését befolyásolhatja társuló myoma, egyes esetekben már a terhesség létrejöttét is megnehezítheti, sőt, ellehetetlenítheti. Becslések szerint a sterilitás hátterében az esetek körülbelül 5–10%-ában a méh benignus simaizom-daganata áll. Ezek közül is elsősorban a submucosus, illetve az intramuralis elhelyezkedésűek bírnak különös jelentőséggel. Ezen esetekben a myomagöb enucleatioja, s ezzel a méh anatómiai korrekciója számottevően növeli a teherbe esés esélyeit.

Terhesség esetén a myomák spontán vetélés mellett legnagyobb eséllyel fellépő szövődménye az úgynevezett vörös elfajulás, amely akár heveny hasi panaszok kialakulásához is vezethet. Ennek megfelelően ismert, myomagöb által torzított méhű beteg terhessége során jelentkező heveny hasi panaszok esetén mindig gondolni kell a tumor esetleges elhalására, amely sürgős beavatkozást is indokoltá tehet.

Előzetes myomectomiát követő terhesség befejezéseként császármetszés végzése indokolt. Az előzetes műtéti heg a rendszeres méhtevékenység hatására megrepedhet, ami életveszélyes állapothoz vezethet.

A leiomyoma uteri eseteinek körülbelül 0,1–0,3%-ában a tumor rosszindulatú átalakulása következik be [25]. A leiomyosarcomák többnyire de novo alakulnak ki, myomagöb rosszindulatú elfajulása révén kialakuló esetek igen ritkán fordulnak elő.

Diagnosztika, differenciáldiagnosztika

Diagnosztika

Mivel a méh myomája által okozott tünetek hátterében egyéb okok is állhatnak, a végleges kórisme képalkotó eljárások révén állítható fel. Ezek segítségével lehet pontosan a tumor(ok) elhelyezkedését, méretét, számát, egyéb szervekhez való viszonyát pontosan meghatározni; ezenkívül a vérellátásuk is pontosan feltérképezhető, amelynek különösen rosszindulatú elfajulás esetén van nagy jelentősége.

A myomagöbök kórismézéséhez leggyakrabban az ultrahangtechnika használatos. Gyors, pontos, olcsó, szövődmény fellépésére nem kell számítani. Mivel – elmentésben az MRI-vel – nem jár ionizáló sugárzás kibocsátásával, terhesség alatt is kockázatmentesen alkalmazható [26]. Transabdominalis és transvaginalis formája egyaránt képes a megfelelő kórismét biztosítani; előbbi inkább a subserosus, akár kikocsányosodott, hasüreg felé növekvő göbök kórismézésében, utóbbi elsősorban a méhüreg közelében levő, submucosus és intramuralis tumorok felismerésében használható. A napi klinikai gyakorlatban a két módszer kombinálása biztosítja a magas diagnosztikus hatékonyságot.

Az MR-vizsgálat (magnetic resonance imaging) a myomák elhelyezkedésének megítélésében, a méhnyálkahártyától való pontos távolság meghatározásában nyújthat többletinformációt a szonográfiához képest. Kiválóan alkalmas nagyméretű myomagöb szomszédos szervekhez való viszonyának pontos megítélésére, illetve adenomyosis esetén annak differenciáldiagnózisára. A *mágneses rezonanciás angiográfia* (MRA) segítségével a méh, illetve a myomagöb vérellátottságáról lehet pontos információkhoz jutni. Ennek különösen az arteria uterina szelektív embolisatiója előtt lehet jelentősége [27]. Az MRI-technika legfontosabb hátránya korlátozott hozzáférhetősége, illetve ára, amely pillanatnyilag legfőbb akadálya széles körű elterjedésének. Korlátozott megbízhatóságú az endometriumszél megítélésében; ehhez más képalkotó eljárásokat tanácsos kiegészítésként igénybe venni.

A komputertomográfia (CT) a leiomyoma uteri diagnosztikájában nem tekinthető elsődleges jelentőségű eljárásnak. Sokkal inkább az ovarialis tumorok, az endometriosis, az esetleges teratomák kimutatásában megbízható módszer, ezenkívül a malignus nőgyógyászati daganatok stádiumbesorolásában, illetve utánkötésében bír a legnagyobb diagnosztikai jelentőséggel [28].

Differenciáldiagnosztika

Differenciáldiagnosztikai szempontból számos kórkép mérlegelése szükséges. A *leiomyosarcoma* igen hasonló tüneteket okoz, elkülönítése a myomától nem mindig egyszerű. Sem a hagyományos ultrahangvizsgálat, sem a CT-technika nem képes megfelelően elkülöníteni a két kórképet. Az MRI-hez valamivel nagyobb remények fűzhetők, ezenkívül lényeges, hogy míg a leiomyoma gyakran fordul elő multiplex formában, addig a sarcoma szinte mindig szoliter. Ezzel együtt számos esetben a teljesen megbízható differenciáldiagnózist csak a laparotomia, illetve a szövettani vizsgálat biztosítja [29, 30].

Az *endometriumcarcinomának* – miként a leiomyomának – egyik legfontosabb tünete a méhűri vérzés. Noha az ultrahangvizsgálat, illetve az MRI képes lehet a méhstrák és a myoma differenciálására, legbiztosabb módon szövettani vizsgálat segítségével különíthető el a két kórkép; a frakcionált abrázió segítségével nyert kaparék szövettani vizsgálata biztosítja az egyértelmű kórismét.

A *petefészek rosszindulatú daganatai* leginkább a subserosus, pedunculált myomák kórismézését nehezítik meg. Különösen akkor lehet ez a helyzet, ha az adnexkonglomerátum közvetlenül az uterus mellett helyezkedik el. A képalkotó eljárások közül az ultrahang, a Doppler-flowmetria-vizsgálat, valamint a CT-technika nyújthat segítségét az elkülönítő kórismézésben. Ennek ellenére előfordulhat, hogy a teljesen biztos elkülönítéshez laparoscopia vagy laparotomia végzésére van szükség.

A *nem malignus ovariumdaganatok* közül említést érdemel még az egyébként meglehetősen ritka *Brenner-tumor*, amely leginkább MRI-technikával különíthető el a méh myomájától. A szonográfia által nyújtott információk kevésbé specifikusak, így differenciáldiagnosztikai jelentőségük is kisebb [31]. A *dermoid cysták* a reprodukív korú nők körében a leggyakoribb petefészek-eredetű daganatok. A leiomyomától való elkülönítésben mind az ultrahang-, mind az MRI-technika, csak úgy mint a CT, jó hatékonysággal használható.

Említést kell tenni még az *adenomyosisról*, amely a myomához nagyon hasonló tüneteket okoz. Transvaginalis ultrahangvizsgálattal adenomyosis esetén a méh egyes területein az echogenitás fokozódása látható, ezenkívül a méh diffúz megnagyobbodása is megfigyelhető, míg leiomyoma uteri mellett a méretbeli növekedés aszimmetrikus, a göb elhelyezkedésének megfelelő. További jellegzetesség, hogy időnként a méhtest hátsó falában a myometrium megvastagodása, illetve sinuszerű véredények kialakulása vizualizálható [32]. A két kórkép elkülönítésében az MRI-technika kiegészítheti a szonográfia révén nyert információkat [33].

Terápia

A leiomyoma uteri kezelésére többféle módszer kínálkozik. A megfelelő kiválasztásában a beteg kora, családterve, a panaszok súlyossága, a tumor mérete, elhelyezkedése egyaránt szerepet játszik.

Konzervatív kezelés

A konzervatív kezelés lehetőségei közül elsősorban az úgynevezett gyógyszeres terápia említendő. A módszer jellemzője, hogy különböző hormontartalmú készítmények révén csökkentik ugyan a myomagöb által okozott vérzést, ám a kórkép definitív kezelését nem teszik lehetővé. A gyógyszerek közül a fogamzásgátló tabletták, gesztagenszármazékok, progeszteronreceptor-antagonisták (például *mifepriston*), szelektív progeszteronreceptor-modulátorok (selective progesterone receptor modulator; SPRM) (például *asoprisnil*), valamint GnRH agonisták/antagonisták jönnek szóba.

Mifepriston

Mifepriston fél éves, 5–10 mg/nap dózisú használata esetén több vizsgálat a premenstumban levő nők méh volumének csaknem 50%-os csökkenését igazolta [34]. Ezzel párhuzamosan a kezelés számottevően csökkentette a vérvesztés mértékét is; a betegek több mint 60%-a amenorrhoeássá vált. Ezenkívül a kismedencei fájdalom, illetve az esetleges vizelési zavarok foka is kifejezett mértékben csökkent. Mindent egybevetve, az életminőség az úgynevezett UFS-QOL-skála (*Uterine Fibroid Symptom Quality of Life*) alapján [34] is emelkedett. A kezelés mellékhatásai közül a fejfájás,

émelygés, hányás, hangulatingadozás, hasmenés érdemel említést [35].

Asoprisnil

A szelektív progeszteronreceptor-modulátorok csoportjába tartozó asoprisnilról a laboratóriumi vizsgálatok igazolták, hogy csökkenti a myomagöb sejteiben a különböző növekedési faktorok kifejeződését, illetve célzottan (normális myometrialis sejtekben nem) serkenti a göb izomsejtjeinek apoptózisát [36]. Az első klinikai vizsgálatok 12 hetes, napi 5, 10, 25 mg-os dózisu asoprisnilkezelés hatásait elemezték leiomyoma uteriben szenvedő betegeknél. A méhúri vérzés mértéke és időtartama mindhárom dózis esetén egyértelmű csökkenést mutatott, a 10 és 25 mg-os napi dózisu kezelésben részesülő betegeknben a kismencedcei fájdalom mértéke is jelentősen csökkent [37]. A készítmény egyelőre kipróbálás alatt áll, klinikai alkalmazásához azonban nagy reményeket fűznek.

GnRH-készítmények

A GnRH-tartalmú készítmények tartós adása a szérumszintjének csökkenéséhez vezet, ezen túlmenően annak minden mellékhatásával (hőhullámok, csontátépülés) is számolni kell. A myomagöb méretének csökkenése átmeneti, csak a kezelés idejére szól [38]. Mindezek alapján a mifepristonnal és az asoprisnillel ellentétben nem tűnik a leiomyoma uteri jó kezelési alternatívájának.

Sebészi kezelés

Hysterectomia

A sebészi kezelés lehetőségei közül a legrégebb alkalmazott eljárás a méheltávolítás. A kórkép minden típusa esetén használható, definitív megoldás, amelynek legnagyobb előnye, hogy elejét veszi a tumor ismételt kialakulásának. A hysterectomia javallatai közül világszerte a méh leiomyomája a leggyakoribb [39]. A műtét definitív jellege miatt a beteg életkora és családterve szempontjából a beavatkozás alapos mérlegelése szükséges. A műtét hasi és hüvelyi úton egyaránt elvégezhető, a tumor elhelyezkedése, mérete, illetve a beteg kívánsága függvényében. Szövődménykockázata viszonylag kicsi (1,5–10% között); említést a húgyhólyag- és bélsérülés, valamint a bővebb vérvesztés érdemel. A műtétet követően a beteg teljes felépülésének ideje átlagosan 6–8 hét.

Myomectomy

A myomaenucleatio (myomectomy) szintén a kórkép sebészi megoldását kínálja, azzal a lényeges különbséggel, hogy a méh megkímélése révén a későbbi terhesség(ek) vállalásának esélye megmarad. A beavatkozás hiszteroszkópia, laparoszkópia és laparotomia révén egyaránt elvégezhető. A submucosus elhelyezkedésű göbök esetén inkább a hiszteroszkópia, míg a subserosus,

intramuralis myomák esetén elsősorban a laparoszkópia, laparotomia preferálandó [40]. Míg a posztoperatív szövődmények egyértelműen azt mutatják, hogy a laparoszkópia myomectomy esetén kisebb kockázatú eljárás, mint a laparotomia, addig a későbbi időszak fertilitási mutatóiban érdemi különbség nem mutatható ki [41]. Abban az esetben, ha a beteg méhét több, nagyméretű myomagöb torzítja, megfontolandó hysterectomia végzése, hiszen a fertilitási képesség megőrzése, helyreállítása ezen esetekben csekély eséllyel kecsegtet, ugyanakkor a későbbiekben a göb(ök) ismételt kialakulására számítani kell [41].

Myolysis, cryomyolysis

A beavatkozás lényege, hogy a myomagöb vérellátását fókuszált, nagy energiaforrás segítségével szüntetik meg, s ez a tumor destrukciójához vezet. Kezdetben a beavatkozás Nd-YAG lézer felhasználásával történt, később helyét a gyakorlatban a bipoláris elektromos tű vette át, amely rádiófrekvencia segítségével éri el a kívánt hatást [42]. Az eljárás laparoszkópia útján végezhető. A beavatkozás eredményeként a betegek 70–80%-ánál az uterusvolumen, illetve a vérzés mértéke egyértelmű csökkenést mutatott [42].

A cryomyolysis során egy speciális, igen alacsony hőmérsékletre hűtött szonda segítségével a myomagöb hialinos degenerációját idézik elő. Az eljárás – miként a myolysis – laparoszkópia útján történik. Hatékonyasága valamelyest elmarad a myolysisétől; a beavatkozást követő vizsgálatok a betegek körülbelül 56%-ánál igazolták az uterusvolumen csökkenését, s ezzel a panaszok mérséklődését.

Az arteria uterina embolisatiója (uterine artery embolization; UAE)

Az eljárás során röntgenvezérelt módon tris-akril zselatin mikroszemcséket vagy polivinil-alkohol partikulumokat juttatnak mindkét oldalon az arteria uterinába, s ezzel elzáródásukat idézik elő. Mivel az arteria uterinák felelősek a myomagöb vérellátásának körülbelül 94%-áért, így azok elzárása lényegében a daganat vérellátását szünteti meg. A fennmaradó csekély keringést a kétoldali arteria ovarica kollaterálisai biztosítják. A beavatkozás elméleti alapját az a jelenség adja, hogy az egészséges myometriumszövetben kialakult vérárvadékokat a kollaterális keringés révén odajutó fibrinolitikus anyagok feloldják, ami ugyanakkor a myomagöbben nem tud bekövetkezni, s ez a tumor ischaemiás elhalásához vezet [34, 43]. A módszer az intramuralis és submucosus elhelyezkedésű göbök esetén használható különösen nagy hatékonysággal; utóbbiak esetén hiszteroszkópia segítségével. Egyedül a kikocsányosodott, pedunculált myomák esetén ellenjavallt az UAE használata, mivel a beavatkozást követően a göb teljesen leszakadhat a méhről.

A leiomyoma uteri minimálisan invazív kezelési módszerei közül a legtöbb adat az UAE kapcsán áll ren-

delkezésre. Egy nagy, multicentrikus tanulmány, több mint 3000, a beavatkozáson átesett beteg utánkövetésének adatait összegezve 12 hónappal a műtétet követően az esetek több mint 80%-ában a panaszok jelentős csökkenését igazolta [44]. Hysterektomiára a vizsgált betegek csak mintegy 2,9%-ában volt szükség, vagyis az UAE mindössze ennyi beteg esetén bizonyult hatásosnak. Hosszabb távon vizsgálva az arteria uterina embolisatió átesett betegek panaszainak alakulását – miként az EMMY-trial (EMbolization vs hysterectoMY) mutatta [45] –, 23,5%-uk esetén a méh eltávolítása végül szükségessé vált. Mindezek ellenére a módszer klinikai felhasználása idáig minden bizakodásra okot ad.

Az arteria uterina laparoskopos occlusiója (laparoscopic uterine artery occlusion; LUAO)

A LUAO során az arteria uterinák occlusiója oldalról, retroperitonealis megközelítésből történik. Az eljárás azon betegek esetében bizonyulhat célravezetőnek, akiknél előzetes műtétek vagy genetikai adottság révén a kismenedcei anatómia eltér a szokásostól. A módszer rövid múltra tekinthet vissza, ennek megfelelően a hatékonyságát összefoglaló vizsgálatok is viszonylag kis esetszámúak. Az adatok a betegek 93%-ában a vérzészavarok csökkenését, 58%-ában a myomagöb méretének csökkenését igazolták [46]. A LUAO hátránya, hogy az operátor részéről igen magas szintű felkészültséget igényel és költséges, vagyis hozzáférhetősége egyelőre közel sem olyan széles körű, mint a leiomyoma uteri kezelésében elterjedt hagyományos eljárásoké.

MRI-vezérelt fókuszált ultrahang (MRI-guided focused ultrasound; MRgFUS)

Az MRI-vezérelt ultrahang, a myolysishez hasonlóan, célzott hőenergia segítségével koagulációs elhalást előidézve roncsolja a myomagöb szövetét. Az ultrahangkészülék nagy energiataralmú, nagy frekvenciájú hullámokat képes célzottan a tumorra fókuszálni. Mivel az ultrahanghullámok a hasfalán áthatolnak, a beavatkozás hatékony elvégzéséhez incísió nem szükséges [34]. Az MRI-technika az ultrahanghullámok pontos irányításában, illetve a kezelés után a myomagöb szöveti hőmérsékletének a megítélésében nyújt segítséget. Ez teszi lehetővé azt is, hogy – ellentétben a myolysisel – a beavatkozás során pontosan annyi energia kerüljön felhasználásra, amennyi a kívánt hatás eléréséhez szükséges [47]. Az eljárás csekély invazivitású, alkalmazását követően három nappal a beteg munkaképes. Megjegyzendő, hogy a módszer pedunculált myomagöbök esetén nem alkalmazható [48]. További hátrány, hogy egyszerre, „egy ülésben” csak egyetlen göb kezelése lehetséges. A lehetséges szövődmények között elsősorban az esetleges égési sérülések érdemelnek említést, igen ritkán a nervus ischiadicus laesiója merül fel. Az eljárás technikailag magas színvonalú módszer, ám rendkívül költséges, így széles körű elterjedése nem valószínű.

Irodalom

- [1] Okolo, S.: Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Ob. Gyn.*, 2008, 22, 571–588.
- [2] Cramer, S. E., Patel, A.: The frequency of uterine leiomyomas. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1990, 94, 435–438.
- [3] Marshall, L. M., Spiegelman, D., Barbieri, R. L. és mtsai: Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet. Gynecol.*, 1997, 90, 967–973.
- [4] Al Hendy, A., Salama, S. A.: Ethnic distribution of estrogen receptor-alpha polymorphism is associated with a higher prevalence of uterine leiomyomas in black Americans. *Fertil. Steril.*, 2006, 86, 686–693.
- [5] Wei, J. J., Chiriboga, L., Arslan, A. A. és mtsai: Ethnic differences in expression of the dysregulated proteins in leiomyomata. *Hum. Reprod.*, 2006, 21, 57–67.
- [6] Faerstein, E., Szklo, M., Rosenshein, 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, 153, 1–10.
- [7] Lumbiganon, P., Ruggao, S., Phandhu-fung, S. és mtsai: Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 103, 909–914.
- [8] Hammoud, A. O., Asaad, R., Berman, J. és mtsai: Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *J. Minim. Invas. Gynecol.*, 2006, 13, 386–390.
- [9] Chiaffarino, F., Parazzini, F., La Vecchia, C. és mtsai: Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, 106, 857–860.
- [10] Shikora, S. A., Niloff, J. M., Bistrain, B. R. és mtsai: Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition*, 1991, 7, 251–255.
- [11] Wise, L. A., Palmer, J. R., Spiegelman, D. és mtsai: Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in US black women. *Epidemiology*, 2005, 16, 346–354.
- [12] Gross, K. L., Panhuysen, C. I., Kleinman, M. S. és mtsai: Involvement of fumarate hydratase in nonsyndromic uterine leiomyomas: genetic linkage analysis and FISH studies. *Genes. Chrom. Canc.*, 2004, 41, 183–190.
- [13] Luoto, R., Kaprio, J., Rutanen, E. M. és mtsai: Heritability and risk factors of uterine fibroids – the Finnish Twin Cohort Study. *Maturitas*, 2000, 37, 15–26.
- [14] Kiuru, M., Launonen, V., Hietala, M. és mtsai: Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am. J. Pathol.*, 2001, 159, 825–829.
- [15] Reed, W. B., Walker, R., Horowitz, R. és mtsai: Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Derm. Venerol.*, 1973, 53, 409–416.
- [16] Alam, N. A., Rowan, A. J., Wortham, N. C. és mtsai: Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer and fumarate hydratase deficiency. *Hum. Mol. Genet.*, 2003, 12, 1241–1252.
- [17] Schoenberg Fejzo, M., Ashar, H. R., Krauter, K. S. és mtsai: Translocation breakpoints upstream of the HMGIC gene in uterine leiomyomata suggest dysregulation of this gene by a mechanism different from that lipomas. *Genes Chrom. Canc.*, 1996, 17, 1–6.
- [18] Li, S., Chiang, T. C., Davis, G. R. és mtsai: Decreased expression of WNT7A mRNA is inversely associated with the expression of estrogen receptor-alpha in human uterine leiomyoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 454–457.
- [19] Linder, D., Gartler, S. M.: Glucose-6-phosphatase dehydrogenase mosaicism: utilization as cell marker in the study of leiomyomas. *Science*, 1965, 150, 67–69.

- [20] *Fleischer, R.*: Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. *Best Pract. Clin. Obst. Gyn.*, 2008, 22, 603–614.
- [21] *Papp Z.*: A női nemi szervek jó és rosszindulatú daganatai. In: A szülészeti-nőgyógyászati tankönyve. Szerk.: Papp Z. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007, 465–520.
- [22] *Gupta, S., Jude, J., Manyonda, I.*: Clinical presentation of fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obst. Gyn.*, 2008, 22, 615–626.
- [23] *Propst, A. M., Hill, J. A. 3rd*: Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin. Reprod. Med.*, 2000, 18, 341–350.
- [24] *Stewart, E. A., Nowak, R. A.*: Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum. Reprod. Update*, 1996, 2, 295–306.
- [25] *Montague, A. C., Swartz, D. P., Woodruff, J. D.*: Sarcoma arising in a leiomyoma of the uterus: factors influencing prognosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 92, 421–427.
- [26] *Fedele, L., Bianchi, S., Dorta, M. és mtsai*: Transvaginal ultrasonography in the differential diagnosis of adenomyoma versus leiomyoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 167, 603–606.
- [27] *Ghai, S., Dheeraj, K., Benjamin, M. és mtsai*: Uterine artery embolization for leiomyomas: pre- and postprocedural evaluation with US. *Radiographics*, 2005, 25, 1159–1172.
- [28] *Okizuka, H., Sugimura, K., Takemori, M. és mtsai*: MR detection of degenerating uterine leiomyomas. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1993, 17, 760–766.
- [29] *Goto, A., Takeuchi, S., Sugimura, K. és mtsai*: Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isoenzymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2002, 12, 354–361.
- [30] *Casillas, J., Joseph, R. C., Guerra, J. J. jr.*: CT appearance of uterine leiomyomas. *Radiographics*, 1990, 10, 999–1007.
- [31] *Outwater, E. K., Siegelman, E. S., Kim, B. és mtsai*: Ovarian Brenner-tumors: MR imaging characteristics. *Magn. Reson. Imaging*, 1998, 16, 1147–1153.
- [32] *Botsis, D., Kassanos, D., Antoniu, G. és mtsai*: Adenomyoma and leiomyoma: differential diagnosis with transvaginal sonography. *J. Clin. Ultrasound*, 1998, 26, 21–25.
- [33] *Kugligowska, E., Deeds, L., Lu, K.*: Pelvic pain: overlooked and underdiagnosed gynecologic conditions. *Radiographics*, 2005, 25, 3–20.
- [34] *Levy, B. S.*: Modern management of uterine fibroids. *Acta Obstet. Gynecol.*, 2008, 87, 812–823.
- [35] *Eisinger, S. H., Meldrum, S., Fiscella, K. és mtsai*: Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet. Gynecol.*, 2003, 101, 243–250.
- [36] *Chen, W., Obara, N., Wang, J. és mtsai*: A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, 1296–1304.
- [37] *Chwalisz, K., Larsen, L., Mattia-Goldberg, C. és mtsai*: A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil. Steril.*, 2007, 87, 1399–1412.
- [38] *Friedman, A. J., Hoffman, D. I., Comite, F. és mtsai*: Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: A double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Obstet. Gynecol.*, 1991, 77, 720–725.
- [39] *Farquahar, C. M., Steiner, C. A.*: Hysterectomy rates in the United States 1990–1997. *Obstet. Gynecol.*, 2002, 99, 229–234.
- [40] *Luciano, A. A.*: Myomectomy. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2009, 52, 362–371.
- [41] *Seracchioli, R., Rossi, S., Govoni, F. és mtsai*: Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large leiomyomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum. Reprod.*, 2000, 15, 2663–2668.
- [42] *Phillips, D. R., Nathanson, H. G., Milim, S. J. és mtsai*: Laparoscopic leiomyoma coagulation. *J. Am. Assoc. Gynecol.*, 1996, 3, S39.
- [43] *Burbank, F., Hutchins, F. L. jr.*: Uterine artery occlusion by embolization or surgery for the treatment of fibroids: a unifying hypothesis-transient uterine ischaemia. *J. Am. Assoc. Gynecol.*, 2000, 7, S1–S49.
- [44] *Myers, E. R., Goodwin, S., Landow, W. és mtsai*: Prospective data collection of a new procedure by a specialty society: The FIBROID registry. *Obstet. Gynecol.*, 2005, 106, 44–51.
- [45] *Volkers, N. A., Hehenkamp, W. J., Birnie, E. és mtsai*: Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids; 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007, 196, 519.e1–519.e11.
- [46] *Holub, Z., Jabor, A., Lukac, J. és mtsai*: Midterm follow-up study of laparoscopic dissection of uterine vessels for surgical treatment of symptomatic fibroids. *Surg. Endosc.*, 2004, 18, 1349–1353.
- [47] *Stewart, E. A., Gedroyc, W. M., Tempany, C. M. és mtsai*: Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 189, 48–54.
- [48] *Stewart, E. A., Rabinovici, J., Tempany, C. M. és mtsai*: Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril*, 2006, 85, 22–29.

(Joó József Gábor dr.,
Budapest, Baross utca 27., 1088
e-mail: joogabor@hotmail.com)

A Szombathelyi Országos Büntetés-végrehajtási Intézet felvételt hirdet hivatásos jogviszonyba belgyógyász vagy háziorvos szakorvosi (tiszt)

végzettséggel rendelkező 45 év alatti személyek részére.

Jelentkezni az intézet Személyügyi és Szociális Osztályán lehet munkanapokon 9 és 15 óra között. Telefon: 06-94/516-719