

Monografia

GPD1(2)2023

CENA 69 ZŁ (W TYM 8% VAT)

ISBN 978-83-66946-50-7

GINEKOLOGIA
po Dyplomie

Mięśniaki macicy

REDAKCJA NAUKOWA
WŁODZIMIERZ BARANOWSKI



ISBN 978-83-66946-50-7



9 788366 946507

podyplomie.pl

kod produktu: MN GPD 2

 MEDICAL TRIBUNE POLSKA

INFOLINIA: (22) 444 24 44, 801 044 415

SŁOWO WSTĘPNE



prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski

Szanowni Państwo!

Oddajemy do Państwa rąk monografię poświęconą najczęściej występującym guzom macicy, czyli mięśniakom. Ideą przewodnią niniejszej publikacji było kompleksowe przedstawienie prawie wszystkich zagadnień związanych z etiopatogenezą, symptomatologią, diagnostyką i leczeniem tych guzów. Okazuje się, że mimo powszechności występowania mięśniaków nie znamy jednoznacznych przyczyn ich powstawania. Wyniki badań z obszaru nauk podstawowych (biologii molekularnej, biochemii, genetyki i epigenetyki) oraz szeroko zakrojonych badań epidemiologicznych nie wyjaśniają mechanizmów powstawania tych guzów, a tym samym nie mamy do dyspozycji skutecznych metod prewencyjnych.

W zakresie szeroko pojętej diagnostyki mięśniaków macicy zwracam uwagę P.T. czytelników na rolę badań obrazowych, głównie USG i MR – w tej dziedzinie w stosunku do poprzednich dekad poczyniono znaczące postępy, co wynika zarówno z zastosowania nowych, bardziej precyzyjnych technologii, jak i z istotnego poszerzenia umiejętności personelu medycznego. Kilka nowości z zakresu nomenklatury, w tym m.in. klasyfikacja International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) oraz typowanie według Funakiego, przyczyniło się do większej standaryzacji metod diagnostycznych i usprawniło komunikację między diagnostami a leczącymi te guzy ginekologami. Miało to też oczywisty wpływ na wybór metody leczenia, a także na zakres ewentualnego zabiegu.

W podobnym duchu przebiegają zmiany dotyczące strategii postępowania. Częściej proponujemy i stosujemy skuteczne metody minimalnie inwazyjne (niekoniecznie operacyjne) w celu uniknięcia operacji o charakterze amputacyjnym (zasada save the uterus). W coraz bardziej świadomym społeczeństwie spełniamy w ten sposób oczekiwania naszych licznych pacjentek, które pragną otrzymać kurację jak najlepiej dostosowaną do ich osobistych potrzeb i preferencji, a jednocześnie racjonalną z medycznego punktu widzenia.

Mam nadzieję, że niniejsza monografia spełni Państwa oczekiwania poznawcze oraz przyczyni się do ewentualnej rewizji i zmiany dotychczasowych metod diagnostycznych mięśniaków, a także skłoni do rozważenia różnych sposobów oraz zakresu leczenia tej jakże powszechnej patologii, ku korzyści i zadowoleniu naszych pacjentek.

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski

GINEKOLOGIA

po Dyplomie

3 Etiopatogeneza mięśniaków macicy

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski

8 Diagnostyka obrazowa mięśniaków macicy

dr n. med. Maciej Szmygin, lek. Jarosław Krzyżanowski,
dr hab. n. med. Sławomir Woźniak, lek. Maryla Kuczyńska,
dr hab. n. med. Krzysztof Pyra

17 Symptomatologia mięśniaków macicy

prof. dr hab. n. med. Dariusz Samulak, lek. Rafał Krajewski,
prof. nadzw. dr hab. n. med. Magdalena Michalska

22 Mięśniaki macicy a zaburzenia rozrodu (sterilitas, infertilitas) – kiedy operować?

prof. dr hab. n. med. Sławomir Wołczyński

25 Mięśniaki macicy vs mięsaki gładkokomórkowe – różnicowanie

dr hab. n. med. Grzegorz Panek, prof. CMKP, dr n. med. Julia Bijok,
lek. Ewa Borkowska

GINEKOLOGIA

po Dyplomie

30 Leczenie objawowych mięśniaków macicy – farmakologia vs małoinwazyjne techniki zabiegowe (UAE, HIFU, RFA)

dr n. med. Radosław Maksym

36 Wyłuszczenie mięśniaków macicy – drogi dostępu i techniki operacyjne

prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski, dr hab. n. med. Jan Bieńkiewicz

43 Histerektomia vs nadszyjkowa amputacja trzonu macicy – zasady kwalifikacji do zabiegu operacyjnego

*prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger,
dr n. med. Ewa Rechberger-Królikowska*

48 Mięśniaki podśluzówkowe – problemy kliniczne

lek. Magdalena Biela

60 Miomektomia robotowa

dr n. med. Jacek Doniec

Etiopatogeneza mięśniaków macicy

- Hormonalne czynniki ryzyka powstawania mięśniaków macicy
- Rola działających miejscowo czynników wzrostu
- Mechanizmy rozwoju mięśniaków związane z zaburzeniem apoptozy
- Czynniki genetyczne w etiopatogenezie mięśniaków macicy



prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy,
Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

Mimo wysokiej częstości występowania mięśniaków macicy i szerokiej dostępności zarówno danych klinicznych, jak i tkankowego materiału pooperacyjnego etiopatogeneza tych guzów pozostaje niejasna. Istotnym czynnikiem promującym powstanie i wzrost mięśniaków są hormony płciowe: estrogeny i progesteron. Dowodem molekularnym tej zależności jest wysoka gęstość receptorów dla tych hormonów w komórkach mięśniaków macicy w porównaniu z sąsiadującym, prawidłowym histologicznie miometrium. Wyniki innych badań z zakresu nauk podstawowych, uzyskane w ostatnich latach, wskazują ponadto na dużą rolę działających miejscowo czynników wzrostu (związanych głównie z angiogenezą i włóknieniem) oraz istotne zaburzenia mechanizmów apoptozy. Wszystkie te zjawiska w dużej części są związane lub nakładają się na zaburzenia genetyczne.

Intensywne badania z ostatnich dekad dotyczące innych czynników ryzyka (czynniki demograficzne, etniczne i behawioralne) jedynie w przybliżeniu pozwoliły na zdefiniowanie ich wpływu na ryzyko pojawienia się mięśniaków macicy w różnych populacjach kobiet. Tym samym nadal pozostaje niewyjaśniona zależność pomiędzy mechanizmami patogennymi a zjawiskami kliniczno-epidemiologicznymi.

Histopatogeneza

Mięśniaki powstają poprzez rozrost monoklonalny, a histologicznie wywodzą się z komórek mięśni gładkich. Molekularnym dowodem na rozrost monoklonalny jest ekspresja – specyficznego dla mięśniaków – typu izoenzymu dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu, kluczowego enzymu szlaku glikolizy (szlak Embdena-Meyerhofa-Parnasa). W obrazie mikroskopowym komórki tworzące mięśniaka mają prawie identyczne pod względem kształtu, wielkości i intensywności zabarwienia (chromazji) jądra komórkowe, a także znacząco więcej eozynochłonnej cytoplazmy w porównaniu z prawidłowym miometrium. Strukturalnie komórki mięśniaka tworzą charakterystyczne wiązki, pomiędzy którymi znajduje się zróżnicowana, w zależności od konsystencji mięśniaka, ilość macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM – extracellular matrix).

Hormonalne czynniki ryzyka wzrostu mięśniaków macicy

Wiele dowodów z badań molekularnych, klinicznych i epidemiologicznych świadczy o tym, że mięśniaki macicy to guzy znajdujące się pod istotnym wpływem hormonów steroidowych jajnika, głównie estrogenów i progesteronu. Efekty komórkowe wpływu estrogenów związane są przede wszystkim z ich oddziaływaniem za pośrednictwem 2 typów receptorów estrogenowych (ER – estrogen receptor): ERα i ERβ. Bezpośrednie molekularne dowody na hormonozależność mięśniaków macicy wynikają z oceny stężenia (gęstości) tych białek w mięśniakach w stosunku do otaczającego miometrium. W obrębie mięśniaków ekspresja obu receptorów dla estrogenów, mierzona zarówno poziomem kodujących je mRNA, jak i bezwzględnym pomiarem zawartości białek receptorowych, jest większa niż w otaczającym miometrium, z wyraźną przewagą receptorów typu

ERα. Mimo że twierdzenie o kluczowej roli steroidowych hormonów płciowych w promowaniu rozwoju mięśniaków macicy jest dobrze udokumentowane w wielu publikacjach, mechanizmy działania tych związków wciąż nie są całkowicie jasne. Znaczej liczby zjawisk patofizjologicznych związanych z rozwojem mięśniaków macicy nie można wytłumaczyć jedynie wpływami hormonalnymi. Stwierdzono przykładowo, że stężenie hormonów płciowych we krwi u kobiet z mięśniakami macicy i kobiet zdrowych nie różni się istotnie. U kobiet z zespołem policystycznych jajników, w którym dochodzi do przewlekłej ekspozycji na podwyższone stężenia estrogenów, mięśniaki występują z częstością populacyjną. Chociaż cały obszar macicy narażony jest na identyczne stężenia hormonów płciowych krążących we krwi, rozwijające się w obrębie tej samej macicy mięśniaki cechuje znaczna heterogenność pod względem budowy histologicznej. Mimo prawidłowego stężenia estrogenów we krwi ich lokalne stężenie w obrębie mięśniaka może być podwyższone, co dodatkowo może stymulować wzrost guza. Przyczyną bywa wysoka ekspresja aromatazy P450, konwertującej androgeny do estrogenów.

Potwierdzeniem epidemiologicznym hormonozależności są dane statystyczne, zgodnie z którymi istotny wzrost częstości występowania tych guzów obserwuje się u kobiet w 4 i 5 dekadzie życia, a nigdy nie opisano mięśniaków u dziewczynek w okresie przedpokwitaniowym. Innym epidemiologicznym argumentem przemawiającym za hormonozależnością (estrogenozależnością) mięśniaków macicy są liczne i dobrze udokumentowane wyniki badań populacyjnych, wskazujące na zmniejszanie się objawów związanych z mięśniakami u kobiet w okresie pomenopauzalnym (hipoestrogenizm) nieprzyjmujących suplementacji hormonalnej i utrzymywanie się objawów choroby u kobiet przyjmujących hormonalną terapię zastępczą w okresie około- i pomenopauzalnym. O istotnej roli estrogenów i progestagenów w etiopatogenezie mięśniaków macicy świadczy również zależność pomiędzy liczbą przeżytych ciąż a częstością występowania mięśniaków macicy – przebycie ciąży (≥ 1) trwającej co najmniej 20 tygodni znamienne zmniejsza ryzyko powstania mięśniaków macicy w przyszłości.

Wiele badań wykonanych w ciągu ostatnich lat dowiodło, że znaczenie progesteronu w patogenezie mięśniaków macicy jest równe jak estrogenów. Gęstość obu typów receptorów progesteronowych (PR – progesterone receptor), PR-A i PR-B, jest większa w obrębie mięśniaków niż w pozostałym miometrium. Nie towarzyszy temu wzrost stężenia mRNA dla tych receptorów, co tłumaczy się specyficznymi modyfikacjami potranslacyjnymi. Ponadto w mięśniakach macicy PR-A występuje w znamiennej większej ilości niż PR-B. Badania molekularne dowiodły, że PR-A i PR-B działają antagonistycznie. PR-B wykazuje aktywność aktywatora transkrypcji genów zawierających sekwencje oddziałujące z PR. PR-A jest z kolei represorem aktywności PR-B, a sam nie wykazuje żadnej aktywności transkrypcyjnej w stosunku do genów zawierających sekwencje oddziałujące z PR. Informacje o bezpośrednim wpływie progesteronu na rozwój mięśniaków pochodzą z badań histologicznych, w których wykazano wzrost aktywności mitotycznej w obrębie mięśniaków pod wpływem stymulacji progestagenami.

Rola innych receptorów w powstawaniu mięśniaków macicy

Tkanki mięśniaka w porównaniu z prawidłowym histologicznie, sąsiadującym z mięśniakiem miometrium zawierają znamienne wyższe stężenie receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów γ (PPAR γ – peroxisome proliferator-activated receptor γ), receptorów jądrowych dla retinoidów (RXR – retinoid X receptor) i form trans kwasów retinoidowych. Stężenie tych receptorów zmienia się w zależności od fazy cyklu płciowego, co wskazuje na wyraźny wpływ steroidowych hormonów płciowych (estrogenów i progesteronu) na mechanizmy regulacyjne biosyntezy tych związków.

Innym dowodem epidemiologicznym na promującą rolę hormonów płciowych w etiopatogenezie mięśniaków macicy jest fakt, że wystąpienie pierwszego krwawienia miesięczkowego przed 11 r.ż. ponad 2-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju mięśniaków macicy w późniejszych latach: ryzyko względne (RR – relative risk) 2,4. Według danych literaturowych istotniejsza w etiopatogenezie mięśniaków macicy jest cykliczność zmian stężenia hormonów steroidowych (estrogenów i progesteronu) niż bezwzględne wartości stężenia tych hormonów. W badaniach populacyjnych wykazano, że stosowanie antykoncepcji hormonalnej znacząco redukuje ryzyko rozwoju mięśniaków macicy. Istotnym warunkiem jest jednak włączenie tej formy terapii po 16 r.ż. – jeśli antykoncepcja hormonalna zostanie zastosowana wcześniej, ryzyko powstania mięśniaków macicy w późniejszym wieku rośnie. Klinicznym dowodem na estrogenozależność mięśniaków macicy jest wysoka skuteczność w zmniejszaniu wielkości mięśniaków macicy leków powodujących hipoestrogenizm, do których należą agoniści i antagoniści gonadoliberyny (GnRH – gonadotropin-releasing hormone). Wcześniejsza menopauza (i związany z nią hipoestrogenizm) oraz uszkodzenia jajników wywołane paleniem tytoniu wydają się mieć wpływ ochronny, co oczywiście nie jest wskazaniem do tej używki.

Wysoki wskaźnik masy ciała (BMI – body mass index; $>30 \text{ kg/m}^2$), pośrednio związany z dysregulacją hormonalną (względny lub bezwzględny hiperestrogenizm), jest również istotnym czynnikiem ryzyka mięśniaków macicy. Wyniki innych badań epidemiologicznych poświęconych temu problemowi wyraźnie wskazują, że ryzyko względne powstawania mięśniaków macicy wzrasta 2,3-krotnie u kobiet z masą ciała mieszczącą się w przedziale najwyższego kwartyla BMI w stosunku do kwartyla najniższego. Dostępne są również jednoznaczne dane statystyczne świadczące o istotnie wyższym ryzyku mięśniaków macicy u kobiet rasy czarnej (Afroamerykanek) niż u kobiet rasy białej: liczby bezwzględne – 80% vs 70%, 3-9-krotny wzrost ryzyka względnego. Ma to związek ze względnym hiperestrogenizmem kobiet rasy czarnej i wyższym odsetkiem kobiet z otyłością w tej populacji. Mniej oczywiste dane sygnalizują rolę czynników dietetycznych w etiopatogenezie mięśniaków macicy: dieta bogata w warzywa zielone zmniejsza ryzyko rozwoju mięśniaków macicy, natomiast spożywanie czerwonego mięsa w dużej ilości zwiększa to ryzyko.

Rola czynników wzrostu w powstawaniu mięśniaków macicy

W rozwój mięśniaków macicy może być zaangażowanych wiele czynników wzrostu, które modulują lokalny wpływ estrogenów i progesteronu, prowadząc ostatecznie do klinicznie i anatomopatologicznie zróżnicowanego obrazu mięśniakowości macicy.

Hipoteza sformułowana w 1998 r. przez Stewarta i Nowaka zakłada, że mięśniaki macicy są rezultatem hipoksemicznego uszkodzenia miometrium w trakcie krwawień miesięczkowych, co ma wyzwać aktywność czynników wzrostu i naprawczą angiogenezę. Coraz częściej zatem obok wpływów hormonalnych podkreśla się rolę lokalnie uwalnianych czynników wzrostu oraz zmienionej ekspresji genów regulujących cykl komórkowy i apoptozę. Pośrednim dowodem na słuszność tego kierunku poszukiwań przyczyn powstawania i wzrostu mięśniaków macicy jest przewaga zrębu łącznotkankowego nad elementami komórkowymi – jednym z czynników etiologicznych tego zjawiska może być auto- i parakryny wpływ czynników wzrostu.

Poprzez mechanizm genomowy aktywowane receptory estrogenowe stymulują biosyntezę białek takich jak: czynnik wzrostu naskórka (EGF – epidermal growth factor) i jego receptor, insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGF1 – insulin-like growth hormone 1) i receptor dla IGF1 oraz typ I i III kolagenu. W ostatnich latach opisano inny mechanizm działania estrogenów, polegający na gwałtownej, aczkolwiek przemijającej aktywacji układu kinaz białkowych fosforylujących reszty tyrozynowe w białkach wewnątrzkomórkowych, takich jak: białko GAP (growth-associated protein), kinaza 3-fosfatydylinozytolu (PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase) czy fosfolipaza C γ (PLC γ – phospholipase C γ). Pierwotną przyczyną takiej aktywności jest indukowany przez receptor estrogenowy płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF – platelet-derived growth factor). Podobnie przez estrogeny indukowana jest biosynteza EGF oraz IGF1. Może to tłumaczyć nasilony efekt mitogenny estrogenów w mięśniakowato zmienionej macicy, zależny od sprzężonego z receptorami estrogenowymi układu drugich przekazywaczy o aktywności kinaz tyrozynowych.

Białkiem stymulującym rozwój mięśniaków macicy jest EGF. Może on być produkowany w macicy i działać in situ drogą auto- i parakrynną. W obrębie mięśniaków zidentyfikowano również receptory czynnika wzrostu naskórka (EGFR – epidermal growth factor receptor). Zarówno progesteron, jak i estrogeny mogą działać synergistycznie z EGF w stymulacji wzrostu mięśniaków. Progesteron zwiększa ekspresję EGF w komórkach mięśniaka, a estradiol – ekspresję EGFR. Oba hormony nasilają zatem potencjał mitogenny EGF. Innym czynnikiem o udowodnionym działaniu mitogennym na komórki miometrium jest IGF1 i IGF2. IGF1 zwiększa liczbę i tempo podziału komórek mięśniaka w hodowlach tkankowych. Jednym z postulowanych mechanizmów mitogenego działania IGF jest pobudzanie aktywności jądrowego antygeny komórek proliferujących (PCNA – proliferating cell nuclear antigen) przy jednoczesnym blokowaniu apoptozy w wyniku zwiększenia ekspresji produktu genu *BCL2* (B-cell CLL/lymphoma 2).

Kluczowe znaczenie dla procesu włóknienia wokół komórek mięśniaka mogą mieć peptydy z rodziny transformującego czynnika wzrostu β (TGF β – transforming growth factor β): TGF β 1, TGF β 2 i TGF β 3. Peptydy te zwiększają produkcję kolagenu oraz fibronektyny i biorą udział we wbudowywaniu tych białek w strukturę macierzy pozakomórkowej. Dotychczas nie udowodniono bezpośredniego wpływu hormonów płciowych na TGF β , jednak to właśnie fibronektyna i kolagen stanowią znaczną część macierzy pozakomórkowej mięśniaków, a dodanie TGF β do hodowli komórek mięśniaka zwiększa w nich ekspresję fibronektyny.

Działanie mitogenne w stosunku do komórek mięśniaka wykazuje także PDGF. Za pośrednictwem receptora błonowego (PDGFR) czynnik ten stymuluje proliferację komórek mięśni gładkich oraz fibroblastów. Mięśniaki cechują się zwiększoną ekspresją zarówno PDGF, jak i jego receptora. W hodowlach komórek leiomyoma ekspresja PDGF zwiększa się pod wpływem estradiolu, a zmniejsza pod wpływem substancji o działaniu antyestrogenowym.

Mechanizmy wzrostu mięśniaków związane z zaburzeniem apoptozy

Istotny w procesie blokowania apoptozy jest protoonkogen BCL2, produkt genu o tej samej nazwie. Jego zwiększona ekspresja prowadzi do „nieśmiertelności” komórek i narastania ich populacji. Białko BCL2 występuje w zwiększonej ilości w obrębie mięśniaków w porównaniu z przyległym, niezmiennym miometrium. Jednocześnie stwierdzono, że ilość BCL2 zwiększa się w hodowlach komórek leiomyoma pod wpływem progesteronu i w mniejszym stopniu po dodaniu estrogenów. Wskazuje to na udział hormonów płciowych w hamowaniu apoptozy i promowaniu wzrostu mięśniaków w tym mechanizmie.

Białko p53 to produkt genu o tej samej nazwie, zlokalizowanego na 17 chromosomie. Fizjologiczną rolą p53 jest łączenie się z uszkodzonym DNA komórki i hamowanie cyklu komórkowego w fazie G1 lub indukowanie apoptozy. Mutacja w obrębie tego genu prowadzi do powstania niepełnowartościowego białka, niezdolnego do hamowania proliferacji uszkodzonych komórek. Forma niezmutowana – „dzika” p53 może brać udział w hamowaniu wzrostu mięśniaków macicy. Ekspresja p53 podlega kontroli hormonów płciowych, szczególnie estrogenów, które zmniejszają ilość p53 w komórce, promując tym samym wzrost mięśniaków. Nie wydaje się, aby progesteron wpływał na ekspresję p53.

Czynnik martwicy nowotworu α (TNF α – tumor necrosis factor α) jest cytokiną wytwarzaną przez komórki immunokompetentne, w tym makrofagi, oraz wiele innych komórek spoza układu odpornościowego, m.in. komórki miometrium i podścieliska endometrium. TNF α ma wielokierunkowe działanie, jednak zasadnicze polega na indukcji apoptozy komórek, w tym komórek transformowanych nowotworowo. Progesteron zmniejsza ekspresję TNF α w komórkach mięśniaka, ułatwiając ich proliferację, natomiast estrogeny nie wywierają wyraźnego wpływu na TNF α .

Czynniki genetyczne w etiopatogenezie mięśniaków macicy

Dowodem na genetyczne podłoże mięśniaków macicy są wyniki epidemiologicznych badań bliźniaczek (monozygotycznych i dwuzygotycznych) i rodzinne występowanie tych guzów, w których udział czynnika genetycznego określono w szerokim zakresie (8-70%). Jednym z najlepiej opisanych zaburzeń cytogenetycznych w mięśniakach macicy są aberracje dotyczące genów kodujących grupę niehistonowych białek chromatyny o wysokiej ruchliwości (HMG – high mobility group protein). Nazwa tej grupy białek wynika z ich wysokiej ruchliwości elektroforetycznej podczas rozdzielania na żelu poliakrylamidowym. W warunkach fizjologicznych regulują one zarówno strukturę, jak i funkcje chromatyny, utrzymując prawidłową przestrzenną (trójwymiarową) strukturę kompleksów DNA–białka chromatyny i tym samym warunkując natężenie procesów transkrypcji. W przypadku uszkodzenia DNA i rearanżacji regionów 12q15 i 6p21.3 dochodzi do nadekspresji 2 genów kodujących HMG, mianowicie HMG2 (dawniej zwane HMGIC) oraz HMG1 (dawniej HMG1[Y]). Tanaekspresja wynika z utraty w trakcie aberracji fragmentu genu związanego z nietłumaczonym końcem 3' (fragment transkryptu zawierający 3'UTR). Fragment 3'UTR pełni funkcję negatywnego elementu regulującego transkrypcję obu rodzajów HMG. Transkrypt niemający tego elementu regulacyjnego wykazuje większą trwałość i tym samym znacznie wyższą od fizjologicznej wydajność w trakcie transkrypcji. W mięśniakach macicy, ale również w innych guzach tkanki łącznej, stwierdzono nadekspresję właśnie tych 2 typów HMG: HMG2 i HMG1.

Niekiedy w mięśniakach macicy występuje również ciekawe zjawisko fuzji (połączenia) fragmentu genu dla HMG2 (3 pierwsze eksony kodujące sekwencje odpowiedzialne za łączenie z DNA) z fragmentem genu dla podjednostki oksydazy cytochromowej c (ekson 2 COX6C). Przyczyny aberracji w tych konkretnych lokalizacjach nie są znane – przypuszcza się, że mogą mieć podłoże dziedziczne, jako że znacznie częściej stwierdzano je u krewnych. Niekiedy występują one rodzinnie w postaci zespołu Reeda (mięśniaki macicy i mięśniaki tkanki podskórnej) oraz zespołu Bannayana-Rileya-Ruvalcaby (jednoczesne występowanie mięśniaków macicy, tłuszczaków i naczynek).

Innym, intensywnie badanym zjawiskiem genetycznym predysponującym do mięśniaków macicy w skojarzeniu z mięśniakowatością podskórną oraz rakiem nerki są mutacje (typu missense, frameshift, nonsense, delecja całego genu) genu kodującego hydratazę fumaranu. Efektem tych mutacji jest częściowa lub całkowita utrata aktywności enzymatycznej hydratazy fumaranu. W rodzinach z takim defektem enzymatycznym opisano zmiennie częstsze występowanie zespołu wrodzonej mięśniakowatości i raka nerki (HLRCC – hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer). Niestety, do tej pory nie udało się jednoznacznie ustalić, jaki rodzaj mutacji genu predysponuje szczególnie do wystąpienia tego zespołu.

W związku z rozwojem technik badawczych opartych na mikromacierzach (microarray) w ostatnich latach opublikowano szereg prac analizujących ekspresję wielu innych genów w mięśniakach macicy w porównaniu z ekspresją tychże genów w sąsiadującym, histologicznie prawidłowym miometrium. W mięśniakach macicy spośród badanych metodą mikromacierzy ponad 22 000 genów nadekspresji (definiowanej jako ponad 2-krotny wzrost w stosunku do kontrolnego miometrium) ulega 14-27, ale 40-66 wykazuje obniżoną ekspresję (definiowaną jako ponad 2-krotne obniżenie w stosunku do kontrolnego miometrium). Zmiany te dotyczą najczęściej genów, których produkty regulują syntezę retinoidów, metabolizm IGF, drogę przekazywania sygnałów za pośrednictwem TGFβ oraz tworzenie macierzy zewnątrzkomórkowej. Są dane genetyczne wskazujące na to, że nie tylko ryzyko powstania mięśniaków łączy się ze specyficznymi zmianami ekspresji genów, ale również wielkość czy szybkość wzrostu mięśniaków macicy może być zależna od ekspresji szeregu genów (*ODF3*, *BET1L*, *RIC8A*, *SIRT3*, *SLK*, *OBFC1*, *TNRC6B*, *FASN*, *HMG2A*).

Nabyte uszkodzenia genetyczne w postaci mutacji punktowych również są istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju mięśniaków macicy. Najczęściej stwierdzaną mutacją somatyczną jest mutacja w genie *MED12* (egzon 2 i 1), występuje w prawie 70% badanych mięśniaków. Mutacja ta powoduje zaburzenia transkrypcji związanej z aktywnością polimerazy II RNA. Przypuszcza się, że mutacja w genie *MED12* jest związana z dużym rozmiarem guza, podsurowicówką lokalizacją i licznymi mięśniakami.

Na poziomie chromosomalnym zmiany genetyczne polegają na zaburzeniach całych genów i nawet większych fragmentów chromosomów – dotyczy to najczęściej chromosomu 7, 12, 14 i 15. Ciekawym zjawiskiem występującym w mięśniakach macicy jest chromotrypsja – swoiste „przemebrowanie” (liczne delecje) w jednym z homologicznych chromosomów. Regulacyjne czynniki epigenetyczne w mięśniakach macicy również odgrywają istotną rolę. Stwierdzono zmiany w zakresie metylacji DNA (5-metylocytozyny), modyfikacji białek histonowych chromatyny, mikroRNA (miRNA – microRNA) i długich niekodujących RNA (lncRNA – long non-coding RNA).

Badania nad etiopatogenezą mięśniaków prowadzone są również z wykorzystaniem modelu zwierzęcego. Samice szczura z dziedziczną mutacją w genie supresorowym stwardnienia guzowego typu 2 (*TSC2* – tuberous sclerosis 2) wykazują wysoką (>65%) zachorowalność na mięśniaki macicy do 16 m.ż. Mięśniaki występujące u szczurzy są fenotypowo bardzo podobne do mięśniaków macicy u kobiet i mają podobną wrażliwość na estrogeny. Z tego względu stanowią doskonały model do badań doświadczalnych.

Podsumowanie

Etiopatogeneza mięśniaków macicy, tak jak innych nowotworów, jest bardzo złożona. Obok zaburzeń genetycznych (albo dziedzicznych, albo nabytych) element osiowy wzrostu mięśniaków stanowią hormony płciowe, których działania są dodatkowo modulowane na lokalnym poziomie tkankowym przez czynniki wzrostu, a na poziomie wewnątrzkomórkowym – przez produkty genów odpowiedzialnych za regulację cyklu komórkowego i apoptozy. Estrogeny mogą stymulować wzrost mięśniaków, zwiększając ekspresję EGFR, TGFβ, PDGF lub zmniejszając ekspresję p53 (formy „dzikiej”, niezmutowanej). Progesteron może natomiast przyspieszać wzrost mięśniaków, zwiększając ekspresję EGF, TGFβ i BCL2 lub zmniejszając działanie TNFα. Tak wielokierunkowe działanie hormonów płciowych, nakładające się na równie złożony wpływ czynników wzrostu i regulatorów cyklu komórkowego, może tłumaczyć niejednoznaczne i niekiedy sprzeczne obserwacje kliniczne dotyczące wpływu ciąży, antykoncepcji hormonalnej czy hormonalnych wkładek na rozwój mięśniaków macicy. Potrzebne są dalsze badania epidemiologiczno-kliniczne, histochemiczne i molekularne oraz próby na modelach zwierzęcych i hodowlach komórkowych, by dokładniej określić wpływ poszczególnych czynników hormonalnych, wzrostowych i genetycznych na rozwój mięśniaków macicy, a także by zidentyfikować predyktory rozwoju tych guzów.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski
Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej,
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy,
Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
e-mail: wbaranowski@yahoo.com

© 2023 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

ABSTRACT

Aetiopathogenesis of uterine fibroids

Despite the high prevalence of uterine fibroids and wide availability of both clinical data and resected tissue material, the aetiopathogenesis of these tumours remains unclear. A significant role in the promotion of the onset and growth of uterine myomas is played by the sex hormones oestrogens and progesterone. Moreover, as demonstrated by clinical trials, of importance for the aetiopathogenesis of uterine fibroids are local growth factors (mostly associated with angiogenesis and fibrosis) and significant disruptions of apoptotic mechanisms. All these factors are largely related to or superimposed on genetic disturbances. Further epidemiological, clinical, histochemical and molecular research as well as studies of animal models and cell cultures are needed to more precisely delineate the importance of specific hormonal, growth-related and genetic factors on the development of uterine myomas and identify the predictors of growth of these tumours.

Zalecane piśmiennictwo

1. Alam NA, Olpin S, Rowan A, et al. Missense mutations in fumarate hydratase in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis and renal cancer. *J Mol Diagn* 2005;7:437-43
2. Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-β1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:76-83
3. Arslan AA, Gold LI, Mittal K, et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review. *Hum Reprod* 2005;20:852-63
4. Barbarisi A, Petillo O, Di Lieto A, et al. 17-beta estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway. *J Cell Physiol* 2001;186:414-24
5. Borrmann L, Wikenning S, Bullerdiek J. The expression of HMG2A genes is regulated by their 3'UTR. *Oncogene* 2005;20:4537-41
6. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, et al. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999;94:395-8
7. Donnez J, Dolmans M.M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016;22:665-86
8. Everitt J, Wolf D, Howe S, et al. Rodent model of reproductive tract leiomyomata. Clinical and pathological features. *Am J Pathol* 1995;146:1556-67
9. Faerstein E, Szko 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

Ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 16

Diagnostyka obrazowa mięśniaków macicy

- Ocena ultrasonograficzna – podstawowe badanie obrazowe w diagnostyce mięśniaków macicy
- Obrazowanie mięśniaków w rezonansie magnetycznym i tomografii komputerowej
- Diagnostyka różnicowa mięśniaków macicy: mięsak, rak endometrium, adenomioza



dr n. med. Maciej Szmygin¹



lek. Jarosław Krzyżanowski²



dr hab. n. med. Sławomir Woźniak²



lek. Maryla Kuczyńska¹



dr hab. n. med. Krzysztof Pyra¹

¹Zakład Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Mięśniaki macicy

Mięśniaki macicy to zmiany powstające w wyniku monoklonalnej proliferacji komórek mięśni gładkich macicy. Są one najczęstszymi guzami ginekologicznymi: występują u ok. 25% kobiet w wieku reprodukcyjnym i u ok. 70% kobiet po menopauzie. Jako że są to zmiany hormonozależne, podczas ciąży ich wzrost może być przyspieszony, natomiast po menopauzie ulegają zanikowi. W zdecydowanej większości mięśniaki to zmiany łagodne, jednak w mniej więcej 0,1-0,8% przypadków w badaniu histopatologicznym stwierdza się złośliwą transformację w kierunku mięsaków.

Zazwyczaj mięśniaki nie powodują dolegliwości i nie wymagają leczenia, a jedynie regularnej kontroli ginekologicznej. Objawy mięśniaków zależą od ich lokalizacji i wielkości. Do najczęstszych należą obfite miesiączki i nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych. Dolegliwości bólowe podbrzusza, objawy dyzuryczne czy trudności z oddawaniem stolca występują rzadziej i są zazwyczaj związane z dużymi rozmiarami mięśniaka lub z mnogimi mięśniakami.

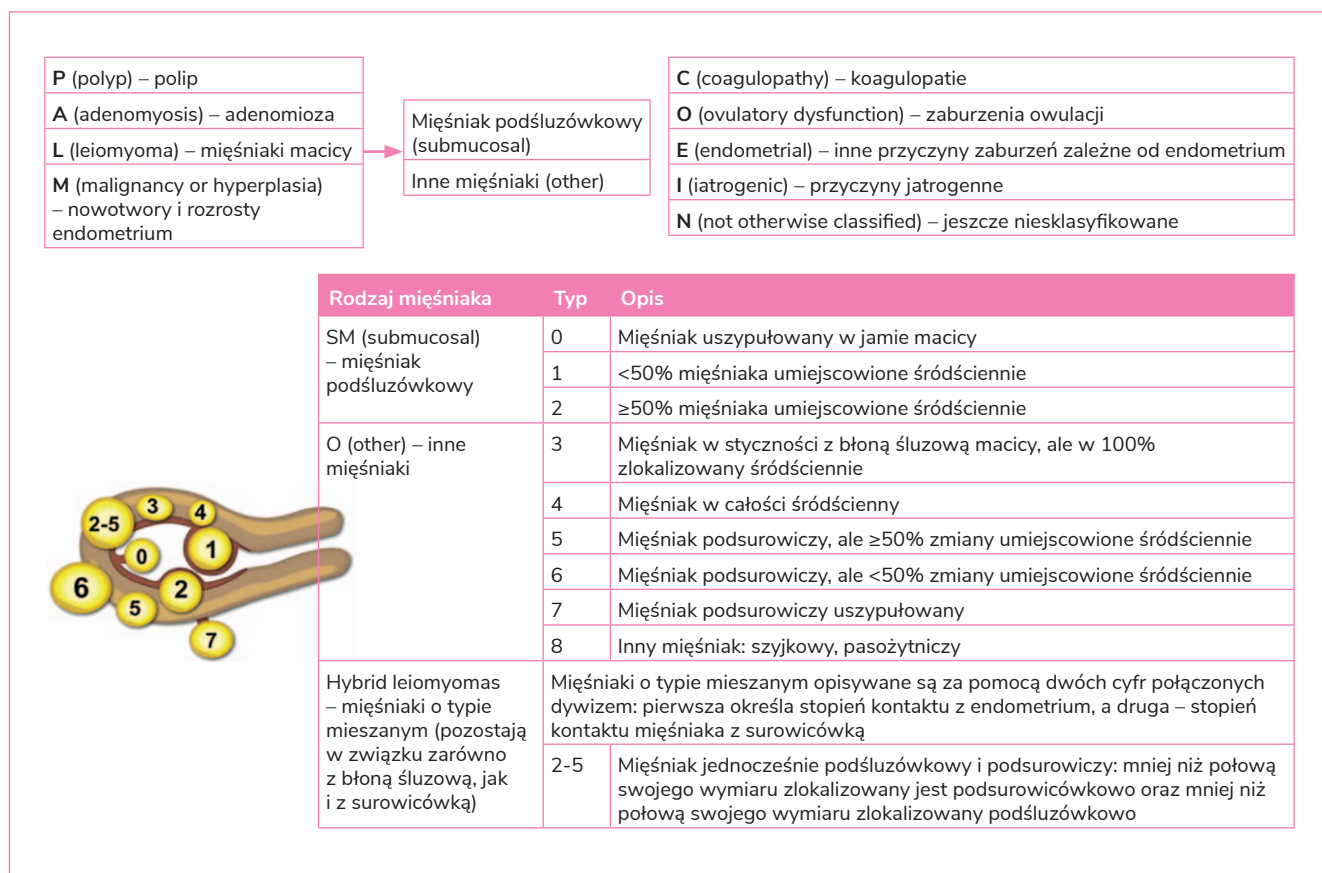
W praktyce klinicznej powszechnie stosuje się klasyfikację mięśniaków opracowaną przez International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), w której mięśniaki podśluzówkowe, śródścienne oraz podsurowiczkowe

podzielone są na 8 grup (FIGO 0-7). Ostatnią grupę (FIGO 8) stanowią mięśniaki o lokalizacji innej niż trzon macicy (mięśniaki szyjkowe, przerzutowe). Wśród mięśniaków podśluzówkowych oraz podsurowiczkowych wyróżnia się uszypułowane, znajdujące się odpowiednio w jamie macicy (FIGO 0) lub w jamie brzusznej (FIGO 7). Klasyfikację FIGO przedstawia rycina 1.

W diagnostyce obrazowej mięśniaków wykorzystuje się ultrasonografię (USG), rezonans magnetyczny (MR – magnetic resonance) i tomografię komputerową (TK). Spośród tych metod największą czułość i swoistość w rozpoznawaniu mięśniaków ma MR, ale ze względu na dostępność sprzętu i koszty badania najczęściej w diagnostyce mięśniaków wykorzystuje się ultrasonografię. Ponieważ kwalifikację do embolizacji mięśniaków przeprowadza ginekolog wspólnie z radiologiem zabiegowym, sugerowane jest wykorzystanie w diagnostyce zarówno ultrasonografii przezpochwowej (TVS – transvaginal sonography), jak i MR.

Badanie ultrasonograficzne

Historia ultrasonografii w położnictwie i ginekologii sięga lat 50. XX w., gdy Ian Donald i wsp. opublikowali pracę zawierającą zdjęcia płodu oraz zmian ginekologicznych wykonane za pomocą ultradźwięków. W latach 60. została opracowana



Rycina 1. Klasyfikacja mięśniaków macicy według FIGO

Opracowano na podstawie: Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011;95:2204-8, 2208.e1-3