

Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки. Серия наблюдений. Систематический обзор

Е.А. Тонеев^{✉1,2}, Р.Ф. Шагдалеев², С.Н. Тонеева³, Ю.А. Карабанова¹, А.А. Мартынов¹, Г.Н. Хабас⁴, П.Л. Шешко⁴, З.Р. Шебзухова⁴, В.В. Кометова⁴

¹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;

³ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова», Москва, Россия

Аннотация

Лейомиома тела матки (ЛММ) является одной из самых частых гинекологических патологий у женщин репродуктивного возраста. Частота встречаемости данной патологии варьирует по разным возрастным категориям, составляя в интервале 20–35 лет примерно 10%, и увеличивается после 35 лет, достигая 40–45%. Метастазирование миомы матки является крайне редким явлением, в литературе описано 411 случаев, включая наши 3 наблюдения. Существует несколько определений, наиболее часто в отечественной и зарубежной литературе встречается «доброкачественная метастазирующая ЛММ». Каждое наблюдение является важным, так как в настоящее время не существует четких алгоритмов лечения пациенток данной категории. В работе представлено 3 случая успешного лечения пациенток с метастатической ЛММ в 2 учреждениях. Проведен систематический обзор отечественной и зарубежной литературы по данной патологии. Проанализированы 22 клинических наблюдения в Российской Федерации и странах ближнего зарубежья. По данным анализа зарубежной литературы выявлены записи о 386 клинических наблюдениях доброкачественной метастазирующей ЛММ. Последняя представляет собой редкую нозологическую форму. Целесообразна систематизация ЛММ с целью определения оптимальной тактики лечения и наблюдения.

Ключевые слова: доброкачественная метастазирующая лейомиома матки, гинекологические опухоли

Для цитирования: Тонеев Е.А., Шагдалеев Р.Ф., Тонеева С.Н., Карабанова Ю.А., Мартынов А.А., Хабас Г.Н., Шешко П.Л., Шебзухова З.Р., Кометова В.В. Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки. Серия наблюдений. Систематический обзор. Современная Онкология. 2024;26(2):230–237. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202772

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Лейомиома матки (ЛМ и ЛММ) в настоящее время является одной из самых распространенных гинекологических опухолей у женщин репродуктивного возраста, которая развивается из гладкомышечных клеток шейки или тела матки (ТМ) [1–3]. Данная опухоль выявляется примерно у 30% женщин репродуктивного возраста и у 70% женщин в начале менопаузы [2]. В свою очередь, доброкачественная метастазирующая ЛММ (ДМЛММ, код по Международной классификации болезней – онкологии – МКБ-О ICD.0-8898/1) – это редкое заболевание, которое характеризуется формированием множественных метастазов в органах и тканях у пациентов, имеющих в анамнезе ЛММ при подтвержденном отсутствии данных о другом опухолевом процессе [4]. Первое наблюдение ДМЛММ, опубликованное в литературе, описал Р. Steiner в 1939 г., где данное заболевание обозначено как «метастазирующая фибролейомиома матки» [цит. по: 5].

Чаще всего очаги ДМЛММ обнаруживаются в легких [6], но также могут выявляться в полости малого таза (МТ) и ПМТ),

забрюшинном пространстве (ЗБП) [7] и других органах и тканях [8–13]. Учитывая малую распространенность данного заболевания, что подтверждают 411 случаев наблюдений ДМЛММ, описанных в литературных источниках, включая наши 3 наблюдения, а также отсутствие единого патогенеза, сложности в дифференциальной диагностике, исследование данной патологии представляет существенную проблему. С учетом описанного представляем 3 клинических наблюдения успешного лечения пациенток с ДМЛММ.

Клинические наблюдения

Клинический случай 1. Пациентка С. 47 лет обратилась в ГУЗ ОКОД г. Ульяновска в марте 2016 г. с жалобами на дискомфорт в животе, а также наличие новообразования в ТМ по данным инструментальных методов диагностики (ультразвукового исследования органов брюшной полости – БП, магнитно-резонансной томографии МТ). Появление жалоб отмечала в течение 3 мес. В гинекологическом анамнезе у пациентки

Информация об авторах / Information about the authors

Тонеев Евгений Александрович – канд. мед. наук, врач – торакальный хирург хирургического отд-ния торакальной онкологии ГУЗ ОКОД, доц. каф. факультетской хирургии медицинского фак-та им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ. E-mail: e.toneev@inbox.ru

Шагдалеев Роман Фатыхович – ординатор каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии фак-та стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ

Тонеева Светлана Николаевна – врач – акушер-гинеколог гинекологического отд-ния ГУЗ УОКБ. E-mail: e.toneev@bk.ru

Карабанова Юлия Анатольевна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отд-нием ГУЗ ОКОД. E-mail: dergunova.yu@mail.ru

Мартынов Александр Александрович – врач – торакальный хирург, зав. хирургическим торакальным отд-нием ГУЗ ОКОД

Evgeny A. Toneev – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk State University. E-mail: e.toneev@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8590-2350

Roman F. Shagdaleev – Clinical Resident, Ulyanovsk State University. ORCID: 0009-0004-0218-666X

Svetlana N. Toneeva – obstetrician-gynecologist, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. E-mail: e.toneev@bk.ru; ORCID: 0009-0003-3101-881X

Yulia A. Karabanova – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Oncology Dispensary. E-mail: dergunova.yu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7499-2650

Alexander A. Martynov – thoracic surgeon, Regional Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0003-4662-9886

Benign metastasizing uterine leiomyoma. A case series. Systematic review

Evgeny A. Toneev^{1,2}, Roman F. Shagdaleev², Svetlana N. Toneeva³, Yulia A. Karabanova¹, Alexander A. Martynov¹, Grigorii N. Khabas⁴, Polina L. Sheshko⁴, Zalina R. Shebzukhova⁴, Vlada V. Kometova⁴

¹Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

³Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

⁴Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Uterine leiomyoma (ULM) is one of the most common gynecological pathologies in women of reproductive age. The prevalence of this pathology varies across different age groups, with approximately 10% in the 20–35 age range, increasing to 40–45% after the age of 35. ULM metastasis is an extremely rare phenomenon, with only 411 cases reported in the literature, including our 3 observations. Several definitions exist, with the most common being benign metastasizing ULM, found in both domestic and foreign literature. Each observation is crucial, as there are currently no clear treatment algorithms for this patient category. The study presents 3 cases of successful treatment of patients with metastatic ULM in two institutions. A systematic review of domestic and foreign literature on this pathology is conducted. Twenty-two clinical observations in the Russian Federation and neighboring countries are analyzed. Analysis of foreign literature revealed records of 386 clinical observations of benign metastasizing ULM. Benign metastasizing ULM of the uterus represents a rare nosological form. Systematization is advisable for determining the optimal treatment and observation tactics.

Keywords: benign metastasizing uterine leiomyoma, gynecological tumors

For citation: Toneev EA, Shagdaleev RF, Toneeva SN, Karabanova YuA, Martynov AA, Khabas GN, Sheshko PL, Shebzukhova ZR, Kometova VV. Benign metastasizing uterine leiomyoma. A case series. Systematic review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(2):230–237. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202772

1 роды и 1 аборт. После дообследования пациентке выполнена операция лапаротомии, экстирпации матки с левыми придатками. Послеоперационный период гладкий, осложнений не отмечалось.

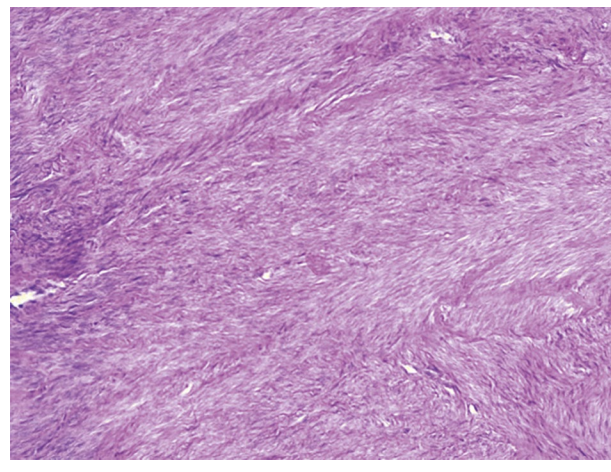
Гистологическое исследование: в ТМ определяются множественные четкие беловатые узлы, плотноэластической консистенции, на разрезе слоистые. Микроскопически хорошо очерченные множественные узлы с четкими границами, представленные переплетающимися пучками мономорфных удлиненных веретенообразных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, ядрами овальной формы, незаметными ядрышками. Некроз, фигуры митозов и сосудистая инвазия в опухоли не определяются. Установлен диагноз многоузловой ЛММ (рис. 1).

Через 6 лет, в мае 2022 г., пациентка снова обратилась в ГУЗ ОКОД г. Ульяновска, при осмотре – жалобы на боли в животе умеренного характера, слабость. При обследовании по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ и КТ) с контрастным усилением выявлено наличие однородного многоузлового новообразования слева в ЗБП 7×5×8 см с интенсивным накоплением контрастного вещества (рис. 2), множественные образования печени, лимфатические узлы (ЛУ) ворот печени – до 14 мм (рис. 3), 2 образования в легких: 1 – в верхней доле левого легкого, 1 – в нижней доле правого легкого (рис. 4, 5).

Анализ на онкологические маркеры: HE4 (human epididymis protein 4) – 41 Ед/мл, СА125 (cancer antigen 125) – 7,5 Ед/мл.

Рис. 1. ЛММ. Окраска гематоксилин-эозином, ×20.

Fig. 1. Uterine leiomyoma (ULM). Hematoxylin and eosin staining, ×20.



После комплексного дообследования выполнено оперативное лечение: удаление брюшинной опухоли МТ, овариоэктомия справа и взята биопсия образования печени.

После гистологического исследования опухоли ЗБП МТ получено заключение: многоузловая ЛМ ЗБП, при гистологическом

Информация об авторах / Information about the authors

Хабас Григорий Николаевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Шешко Полина Леонидовна – канд. мед. наук, зав. по клинической работе, врач – акушер-гинеколог, онколог отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Шебзухова Залина Руслановна – врач – акушер-гинеколог, онколог отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Кометова Влада Владимировна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом, врач клинической лабораторной диагностики, зав. отд-нием онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Grigorii N. Khabas – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-5011-9152

Polina L. Sheshko – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-3905-8026

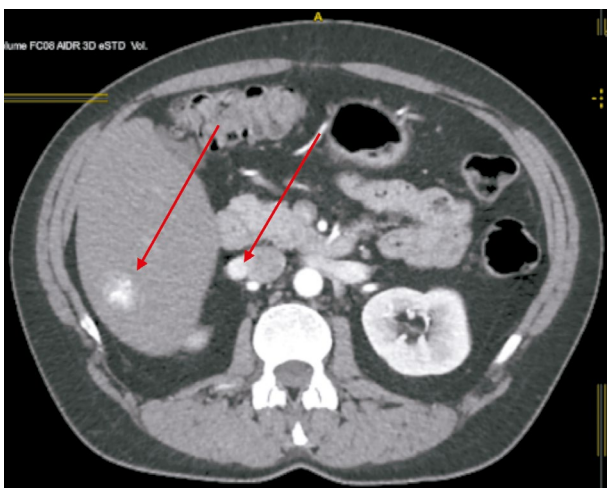
Zalina R. Shebzukhova – obstetrician-gynecologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-6889-5803

Vlada V. Kometova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-9666-6875

Рис. 2. МСКТ. Стрелкой указано новообразование в ЗБП.
Fig. 2. Multispiral computed tomography (MSCT). The arrow indicates the neoplasm in the abdominal space.



Рис. 3. МСКТ. Стрелками указаны новообразования печени, измененные ЛУ ворот печени.
Fig. 3. MSCT scan. Arrows indicate formations in the liver and altered lymph nodes at the hepatic hilum.



исследовании новообразования печени атипичных клеток не выявлено.

После реабилитации в послеоперационный период через 1 мес в условиях хирургического торакального отделения ГУЗ ОКОД г. Ульяновска оперативное лечение: видеоторакоскопия слева, атипичная резекция верхней доли, видеоторакоскопия справа, атипичная резекция нижней доли. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Плановое гистологическое исследование образования верхней доли левого легкого: макроскопически в ткани легкого определялся плотный беловатый дольчатый узел с четкими границами 5×2×1,5 см в 1,5 см от линии резекции; микроскопически: в легочной ткани рост гистологически доброкачественной веретенноклеточной опухоли (1 митоз на 10 полей зрения микроскопа при большом увеличении, отсутствие некрозов и цитологической атипии), вероятнее всего, гладкомышечного происхождения (рис. 6). Иммуногистохимически: в опухоли диффузно экспрессируется SMA (smooth muscle actin), Desmin, Caldesmon, Calponin, ER (estrogen receptor), Ki-67 – 2–4%, не экспрессируется S100, CD34 (cluster of differentiation 34), CK-pan (pan cytokeratin), TTF-1 (thyroid transcription factor; рис. 7). С учетом данных анамнеза и иммуноморфологии опухоли выставлен диагноз: доброкачественная метастазирующая ЛМ (код по МКБ-О – ICD.0-8898/1).

Гистологическое исследование образования нижней доли правого легкого: морфологически опухоль имеет идентичное строение вышеописанной опухоли.

Рис. 4. МСКТ. Стрелкой указано новообразование в нижней доле правого легкого.
Fig. 4. MSCT scan. The arrow indicates the neoplasm in the lower lobe of the right lung.

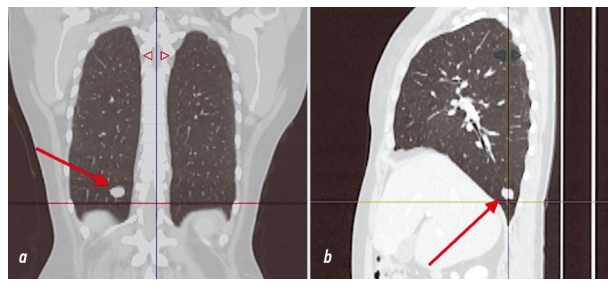
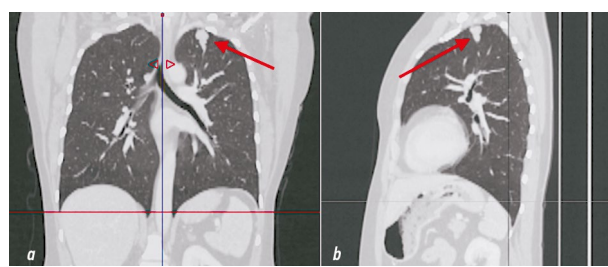


Рис. 5. МСКТ. Стрелкой указано новообразование в верхней доле левого легкого.
Fig. 5. MSCT scan. The arrow indicates the neoplasm in the upper lobe of the left lung.



Мультидисциплинарный консилиум врачей ГУЗ ОКОД г. Ульяновска: с учетом клинической картины показано динамическое наблюдение, МСКТ 1 раз в 3 мес. При контрольном осмотре через 6 мес без признаков прогрессирования по очагам в печени.

Клинический случай 2. Пациентка Ж. 48 лет наблюдалась у гинеколога с 2007 г., когда выявлена миома матки 1 см; в связи с эпидемиологической обстановкой в 2019 и 2020 г. контрольное обследование не проходила. В августе 2021 г. возникла клиника острой задержки мочи, в порядке оказания скорой медицинской помощи госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» г. Москвы, где острая задержка мочи разрешена, при обследовании выявлено: в БП и ПМТ определяется объемное, хорошо васкуляризованное образование 333×237×237 мм с компрессионным воздействием на окружающие органы. Пиелоектазии с обеих сторон. Образование четырехглавой мышцы бедра слева. Онкомаркеры от 25.09.2021: CA125 – 42 Ед/мл, ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) – 41,2%. Пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». После дообследования выполнено оперативное лечение: срединная лапаротомия; экстирпация матки с придатками, тазовая, поясничная лимфаденэктомия, резекция большого сальника (БС); удаление опухоли мягких тканей верхней трети левого бедра. Послеоперационный период гладкий.

При патологоанатомическом исследовании макропрепарата: матка представлена многоузловым конгломератом общим размером 30×28×20 см, при разрезе матки выявлялось множество плотных узловых образований желтовато-серого цвета, волокнистого вида, размером от 0,5 до 2 см. Образование располагалось преимущественно по передней стенке ТМ с проращением всех слоев. В яичниках и тубоовариальных связках слева и справа определялись множественные опухолевые узлы (ОУ) аналогичного строения ОУ в матке, размерами от 1 до 13 см. В тазовых ЛУ справа и слева обнаружены аналогичные плотные узлы от 0,5 до 1 см в диаметре. Образование мягких тканей левого бедра представлено ОУ аналогичного строения размером 3×2,5×1,5 см. При микроскопическом исследовании все образования представлены доброкачественной опухолевой тканью в виде переплетающихся гладкомышечных

Рис. 6. ДМЛМ. Окраска гематоксилин-эозином, ×20.
Fig. 6. Benign metastasizing LM. Hematoxylin and eosin staining, ×20.

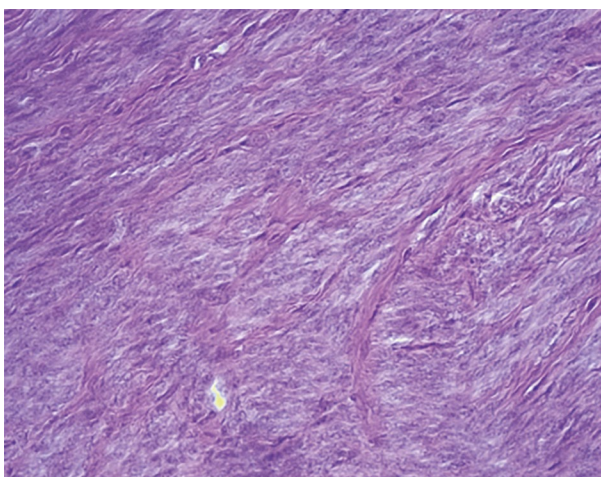
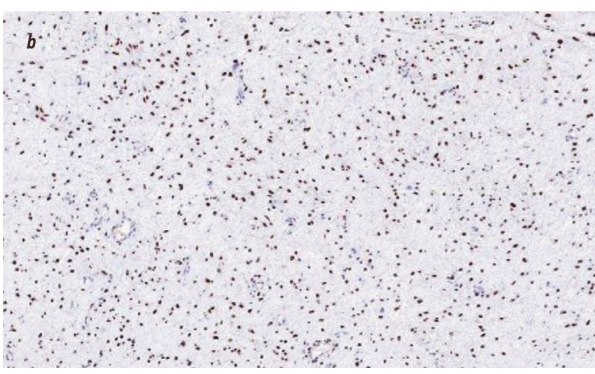
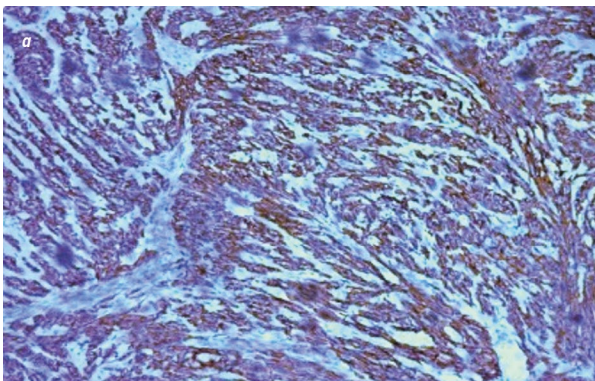


Рис. 7. ДМЛМ. Иммуногистохимическое исследование с антителами SMA (a) и с антителами к рецепторам эстрогенов (b), ×20.
Fig. 7. Benign metastasizing LM. Immunohistochemical staining with SMA antibodies (a) and estrogen receptor antibodies (b), ×20.



волокон с низкой митотической активностью опухолевых клеток (ОК) без полиморфизма, очагов некроза и кровоизлияний (рис. 8). Морфологическая картина соответствовала ЛММ, мягких тканей левого бедра, тазовых ЛУ (рис. 9), обоих яичников и тубоовариальных связок ТМ.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена положительная экспрессия с маркерами к эстрогеновым рецепторам, рецепторам прогестерона, к кальдесмону, десмину (рис. 10, 11). Негативная экспрессия была к маркерам CD10, CD99, Cyclin D1. Индекс пролиферативной активности ОК был низким и составил 5% (рис. 12).

Проведено молекулярно-генетическое исследование: микросателлитный анализ локусов D3S1295, D9S942, D10S1213, D10S1146, D10S218. Потеря гетерозиготности и микросателлитной нестабильности, характерных для лейомиосаркомы матки, не выявлено. С учетом морфологии и иммуногистохимического

Рис. 8. Микрофотография метастатической ЛММ (доброкачественная мезенхимальная опухоль, представленная пучками переплетающихся веретеновидных клеток гладкомышечного типа без атипии). Окраска гематоксилин-эозином, ×100.
Fig. 8. Microphotograph of metastatic ULM (benign mesenchymal tumor) represented by bundles of interwoven spindle-shaped smooth muscle cells without atypia. Hematoxylin and eosin staining, ×100.

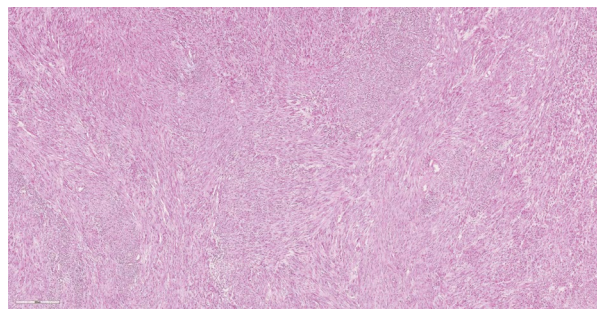
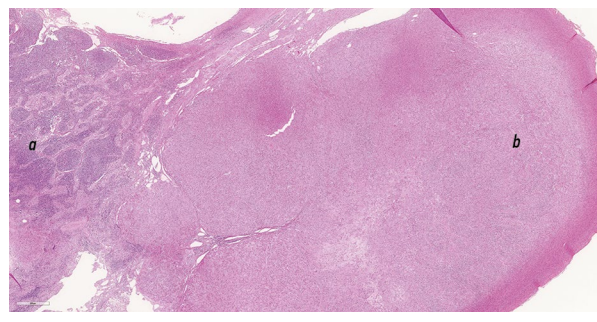


Рис. 9. Метастаз ЛМ в парааортальный ЛУ: a – остаточная ткань ЛУ; b – метастатическая ткань ЛМ. Окраска гематоксилин-эозином, ×100.
Fig. 9. Metastasis of LM to the para-aortic lymph node: a – residual tissue of the lymph node; b – metastatic tissue of LM. Hematoxylin and eosin staining, ×100.



и молекулярно-генетического исследований пациентке выставлен патологоанатомический диагноз – метастазирующая ЛММ. Код по МКБ-О – ICD.0-8898/1. Метастазы опухоли в тазовых ЛУ (в 4 из 17), в 1 из 3 парааортальных. Метастаз в мягких тканях левого бедра. В сальнике – без опухолевого роста. Патологоанатомическая стадия – pT2bN2.

После выписки из стационара пациентке рекомендовано с учетом гистологической картины динамическое наблюдение. При контрольном осмотре через 1 год по данным МСКТ органов БП с контрастированием, объемных образований в БП не выявлено.

Клинический случай 3. Пациентка К. 49 лет обратилась в марте 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с жалобами на увеличение живота в размерах, тянущие боли в животе. Из анамнеза: в 2010 г. выполнена лапароскопическая миомэктомия, МСКТ органов БП с внутривенным контрастированием: матка увеличена в размере 16×18,7 см в поперечнике, 19 см вертикально; с четкими бугристыми контурами, после введения контрастного препарата – неоднородной структуры. Придаток справа размерами 3,5×7 см в поперечнике, неоднородной структуры. Яичниковая вена справа 1,4 см в диаметре, дефекты наполнения не выявлены. Придаток слева четко не дифференцируется. Яичниковая вена слева 1,2 см в диаметре, дефекты наполнения не выявлены. Свободная жидкость в ПМТ не выявлена. Патологические ЛУ в ПМТ не выявлены. По брюшине сигмовидной кишки, в проекции БС расположены немногочисленные мягкотканые структуры, размерами до 1,0 см в диаметре, накапливающие контрастный препарат в венозную фазу. Другой дополнительной органической патологии не выявлено. Онкомаркеры СА125 – 39,19 Ед/мл, НЕ4 – 85,16 Ед/мл, α-фетопротеин, раковый эмбриональный антиген С19-9 в норме. С учетом клинической картины выставлены показания для оперативного лечения. Выполнено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, экстирпации

Рис. 10. Позитивная ядерная экспрессия рецепторов прогестерона в 100% клетках ЛМ. Иммуногистохимическая реакция с рецепторами прогестерона (клон 1E2).

Fig. 10. Positive nuclear expression of progesterone receptors in 100% of LM cells. Immunohistochemical reaction with progesterone receptor (clone 1E2).

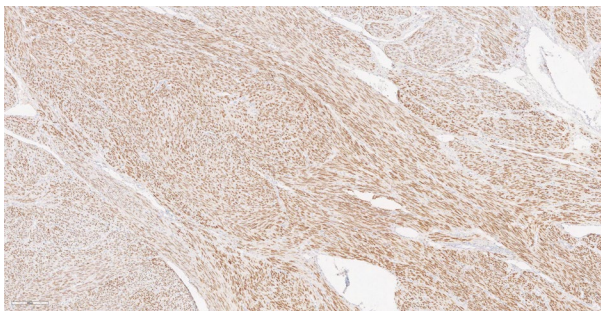


Рис. 11. Позитивная экспрессия маркера кальдесмона в клетках опухоли, что соответствует гладкомышечному генезу ОК (ЛМ). Иммуногистохимическая реакция с кальдесмоном (клон E-89).

Fig. 11. Positive expression of caldesmon marker in tumor cells, corresponding to the smooth muscle origin of tumor cells (LM). Immunohistochemical reaction with caldesmon (clone E-89).

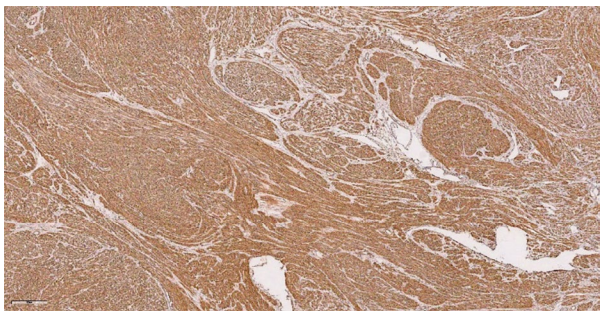


Рис. 12. Низкая пролиферативная активность ОК. Ki-67 – 5%.

Иммуногистохимическая реакция с Ki-67 (клон 30-9).
Fig. 12. Low proliferative activity of tumor cells. Ki-67 – 5%.
Immunohistochemical reaction with Ki-67 (clone 30-9).

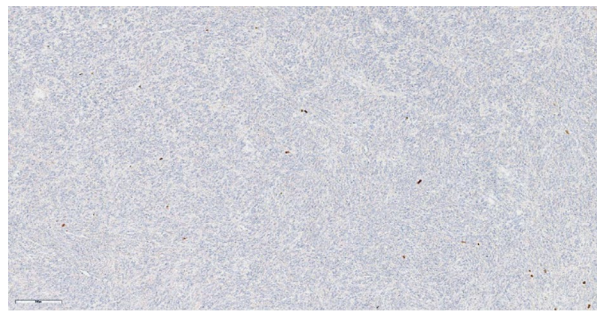
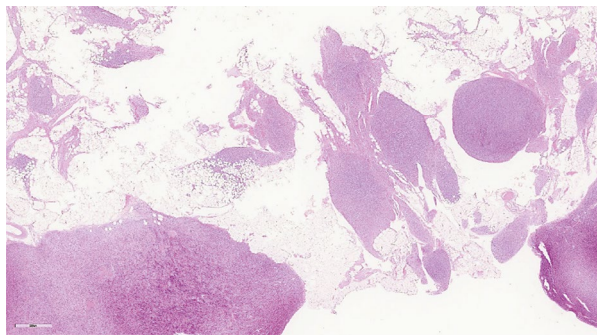


Рис. 13. Микрофотография множественных метастатических узлов в БС. Окраска гематоксилин-эозином, ×20.

Fig. 13. Microphotograph of multiple metastatic nodes in the greater omentum. Hematoxylin and eosin staining, ×20.



матки с маточными трубами, тазовой и частично абдоминальной перитонеэктомии, резекции БС, удаления образований БП. Овариоэктомия не выполнена ввиду категорического отказа пациентки. Послеоперационный период гладкий, без осложнений.

При патологоанатомическом исследовании макропрепарата: матка увеличена в размерах 18×18×15 см за счет множественных узловых образований серого цвета, плотной консистенции, размером до 15 см в диаметре. Аналогичные узловые образования выявлены в биоптате брюшины таза размером от 0,3 до 1 см, в биоптате брюшины диафрагмы справа – размером от 0,2 до 0,8 см, в БС – размером от 0,5 до 3 см. При микроскопическом исследовании все образования представлены доброкачественной опухолевой тканью в виде переплетающихся гладкомышечных волокон с низкой митотической активностью ОК (3–5 митозов на 10 полей зрения). Морфологическая картина соответствовала множественной ЛММ с наличием метастатических узлов ЛМ в брюшине таза, брюшине диафрагмы, БС (рис. 13). При иммуногистохимическом исследовании выявлена положительная экспрессия с маркерами к эстрогеновым рецепторам, рецепторам прогестерона. Индекс пролиферативной активности ОК был низким и составил 2%.

С учетом морфологической картины и иммуногистохимического исследования пациентке выставлен диагноз: метастазирующая ЛММ, диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз с поражением серозной оболочки ТМ, брюшины МТ, брюшины диафрагмы, БС. Код по МКБ-О – ICD.0-8898/1. В шейке матки, эндометрии, маточных трубах опухолевого роста не обнаружено. Эндометриальный полип без атипии.

С учетом клинической картины пациентке рекомендовано динамическое наблюдение. При контрольном осмотре через 6 мес по данным КТ органов грудной клетки, БП с контрастным усилением – без признаков прогрессирования.

Систематический обзор

С учетом редкости клинического наблюдения авторами проведен систематический обзор доступной литературы в базах PubMed, Google Scholar, Cochrane, Embase, eLibrary, поиск и проведение обзора проводились согласно протоколу PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis). Поиск среди опубликованных источников проводили по 01.02.2024.

Критериями включения в систематический обзор были статьи на английском и русском языках в указанных базах, ключевые слова: «метастатическая доброкачественная лейомиома», «метастатическая лейомиома», «метастазы лейомиомы матки». Опубликованные русскоязычные результаты представлены в табл. 1.

В настоящий момент в русскоязычной литературе вместе с нашими наблюдениями опубликовано 25 случаев. При анализе зарубежной литературы в представленных базах нами найдены результаты лечения 386 пациентов. Таким образом, общее количество опубликованных случаев по состоянию на 01.02.2024 – 411.

Средний возраст на момент постановки диагноза составил 47,1 года, наибольшее количество наблюдений, а именно 45,5% (187/411), зарегистрировано у пациенток среднего возраста в диапазоне 45–59 лет. Наиболее частым местом метастазирования были легкие, поражающие 83,2% (342/411). Далее по частоте встречаемости следовала БП и ЗБП – 18% (74/411), кости – 5,3% (22/411), ЛУ – 4,6% (19/411). Остальные локализации представлены единичными наблюдениями, также у части пациентов не удалось собрать полноценные данные ввиду отсутствия уточнения в публикации.

У 16,7% (69/411) пациентов наблюдалось множественное метастазирование в различные органы. Клинические проявления, как правило, представлены степенью распространенности процесса и значительно отличаются в публикациях. При

Таблица 1. Случаи доброкачественной метастазирующей ЛММ (публикации на русском языке)
Table 1. Cases of benign metastasizing ULM (publications in Russian language).

Автор	Год публикации (число случаев ДМЛММ)	Локализация метастазов
Суханова Е.М. и соавт. [14]	1999 (1)	Легкие
Захарова Т.И. и соавт. [15], Пикин О.В. и соавт. [16]	2010 (2)	Легкие
Давыдова А.А. и соавт. [17], Андреева Ю.Ю. и соавт. [18], Леншин А.В. и соавт. [19]	2012 (3)	Легкие, тазовый ЛУ
Должиков А.А. и соавт. [20]	2013 (2)	Легкие
Субботин А.С. и соавт. [21], Леншин А.В. и соавт. [22]	2017 (2)	Позвоночник, мышечная ткань, легкие
Решетов А.В. и соавт. [23]	2018 (1)	Легкие
Андреева Ю.Ю. и соавт. [24]	2019 (2)	Не определены
Печетов А.А. и соавт. [25], Барнинова И.В. и соавт. [26]	2020 (2)	Легкие, вульва
Ермолова Н.В. и соавт. [27], Двораконская И.В. и соавт. [28]	2021 (4)	Легкие
Воропаев Д.Д. и соавт. [29]	2022 (1)	Передняя брюшная стенка
Саможенова П.С. и соавт. [30], Матилевич О.П. и соавт. [31]	2023 (2)	Легкие

локализации метастатического процесса в легких данные очаги выявлены случайно при динамическом/диспансерном осмотре. Единичные публикации отражают влияние образования в легких на клиническую картину (одышка, кашель, в 13 случаях образование выявлено при спонтанном пневмотораксе).

Обсуждение

Метастазирование доброкачественных опухолей является редким феноменом. Впервые данное явление описано в литературе в 1889 г. G. Kriche, который опубликовал случай метастазирования фибромиомы матки; 2-е клиническое наблюдение продемонстрировал P. Langerhans в 1893 г., который описал случай множественного узлового поражения матки и легких у 60-летней пациентки. В 1901 г. P. Minkowski описал 3-й случай метастатического поражения печени и легких у 43-летней пациентки через 2 года после гистерэктомии. В последующем обобщил материалы и ввел термин «доброкачественная метастазирующая фибролейомиома» P. Steiner в 1939 г. в Чикагском университете [цит. по: 5]. Несмотря на давность исследования этой патологии, патогенез развития доброкачественных метастазов ЛММ остается не до конца изученным. Однако имеются данные о том, что большинство пациенток с ЛММ имели в анамнезе диагностическое выскабливание, миомэктомии, гистерэктомии, которые можно рассматривать как факторы риска развития ДМЛММ. В наших клинических наблюдениях у 2 пациенток в анамнезе выполнено хирургическое вмешательство на матке (миом-, гистерэктомия по поводу миомы), у 1 больной хирургического вмешательства не было, но был длительный период наблюдения за миомой. В настоящее время выделяют несколько гистологических типов опухоли ТМ, ассоциированных с последующими ДМЛММ: миксоидный, сосудистый, атипичный, эпителиоидный, липолейомиоматозный. Установлен эстрогензависимый рост первичных миоматозных очагов в матке и метастатических очагов в других органах [32, 33]. Имеются данные, подтверждающие метастазирование ЛММ в легкие и другие органы, согласно которым ЛМ легких встречается очень редко, а при ДМЛММ опухоли в легких имеют рецепторы эстрогенов и регрессируют под воздействием лечения [4].

В литературных источниках имеются несколько наиболее вероятных концепций развития ДМЛММ: гормональная стимуляция, перитонеальное распространение, лимфо- и гематогенное распространение, целомическая метаплазия [34].

Наиболее распространенной является концепция гематогенного распространения, в соответствии с которой клетки опухоли ТМ попадают в системный кровоток при выполнении оперативного вмешательства на матке с последующей имплантацией ОК в различных тканях и органах. Поражения легких обычно обнаруживаются через несколько лет после гистерили миомэктомии, данные метастатические опухоли имеют медленный рост [32]. K. Kauser и соавт. в исследовании демонстрируют, что средний интервал времени между гистерэктомией и развитием ДМЛМ составляет 14,9 года [34]. У наших пациенток интервал между началом лечения и клиническим проявлениям метастатического процесса составил 6, 5, 14 и 11 лет соответственно.

Сложность дифференциальной диагностики ДМЛММ заключается в том, что при проведении КТ картину ОУ приходится дифференцировать с паразитарными кистами, очагами саркоидоза, милиарного туберкулеза, метастазами из первичного невыявленного очага [19]. Необходимо также сказать, что ДМЛММ обладают низкой метаболической активностью в сравнении с другими опухолями по результатам позитронно-эмиссионной КТ [32].

Поскольку патогенез ДМЛММ остается не до конца изученным, также не решен вопрос тактики лечения. А.А. Печетов и соавт. в клиническом наблюдении применяли курс антиэстрогенных препаратов спустя 6 мес после хирургического лечения ЛММ, и безрецидивный период наблюдения составил 7 мес после завершения курса терапии [25]. Тем не менее, согласно исследованию А.В. Леншина и соавт. (2017 г.), безрецидивное наблюдение может продолжаться несколько дольше без применения антиэстрогенных препаратов [22]. В наших наблюдениях при контрольном обследовании не получены данные, свидетельствующие о прогрессировании опухоли, что, возможно, связано с менопаузой пациенток и низким гормональным фоном. С учетом данных фактов вопрос тактики ЛММ остается открытым.

Ю.Ю. Андреева и соавт. в исследовании предлагают заменить широко распространенный термин ДМЛММ на «систематический лейомиоматоз», поскольку ни данные опухоли, ни их метастазы не имели морфологических или генетических признаков злокачественности [18]. Данное предложение спорно, так как, согласно нашему анализу, только в 16,7% случаев встречается поражение сразу нескольких органов, во всех остальных случаях ДМЛММ проявляется в виде солитарных образований.

Заключение

Таким образом, ДМЛММ остается достаточно редким заболеванием с малым количеством описанных в литературе случаев. Это обуславливает актуальность исследования данной патологии и определяет целый ряд нерешенных проблем по ведению пациенток с этим заболеванием от определения факторов риска развития заболевания и его профилактики до его комплексного лечения, а также, возможно, требует пересмотра сложившейся терминологии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований медицинского факультета им Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ (г. Ульяновск, Россия). Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The work was conducted in accordance with the research plan of the Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology, and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГУЗ ОКОД, ФГБОУ ВО УлГУ и ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk State University, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Кондриков НИ. Патология матки. Иллюстрированное руководство. М.: Практическая медицина, 2008 [Kondrikov NI. Patologija matki. Illiustrirovannoe rukovodstvo. Moscow: Prakticheskaia meditsina, 2008 (in Russian)].
- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review. *BSJOG*. 2017;124(10):1501-12. DOI: 10.1111/1471-0528.14640
- Ikkena DE, Bulun SE. Literature review on the role of uterine fibroids in endometrial function. *Reprod Sci*. 2018;25(5):635-43. DOI:10.1177/1933719117725827
- Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, Anderson MC. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect*. 2000;108(Suppl. 5):779-84. DOI:10.1289/ehp.00108s5779
- Steiner PE. Metastasizing fibro-leiomyoma of the uterus: report of a case and review of the literature. *Am J Pathol*. 1939;15(1):89-110.7. PMID:19970436
- Rao AV, Wilson J, Sylvester K. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma following hysterectomy: A clinicopathologic correlation. *J Thorac Oncol*. 2008;3(6):674-6. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181757a46
- Taubert HD, Wissner SE, Haskins AL. Leiomyomatosis peritonealis disseminata; an unusual complication of genital leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 1965;25:561-74. PMID:14268048
- Takemura G, Takatsu Y, Kaitani K, et al. Metastasizing uterine leiomyoma. A case with cardiac and pulmonary metastasis. *Pathol Res Pract*. 1996;192(6):622-9; discussion 630-3. DOI:10.1016/S0344-0338(96)80116-6
- Koh DM, Burn PR, King DM. Benign metastasizing leiomyoma with intracaval leiomyomatosis. *Br J Radiol*. 2000;73(868):435-7. DOI:10.1259/bjr.73.868.10844871
- Abell MR, Littler ER. Benign metastasizing uterine leiomyoma. Multiple lymph nodal metastases. *Cancer*. 1975;36(6):2206-13. DOI:10.1002/cncr.2820360938
- Horiuchi K, Yabe H, Mukai M, et al. Multiple smooth muscle tumors arising in deep soft tissue of lower limbs with uterine leiomyomas. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(7):897-901. DOI:10.104/00000478-199807000-00012
- Alessi G, Lemmerling M, Vereecken L, De Waele L. Benign metastasizing leiomyoma to skull base and spine: A report of two cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;105(3):170-4. DOI:10.1016/s0303-8467(03)00002-7
- Jo JH, Lee JH, Kim DC, et al. A case of benign metastasizing leiomyoma with multiple metastasis to the soft tissue, skeletal muscle, lung and breast. *Korean J Intern Med*. 2006;21(3):199-201. DOI:10.3904/kjim.2006.21.3.199
- Суханова Е.М., Черняев А.Л. Доброкачественная метастазирующая в легкие фибролейомиома матки. *Пульмонология*. 1999;(3):90-2 [Sukhanova EM, Cherniaev AL. Dobrokachestvennaia metastaziruiushchaya v legkie fibroleiomioma matki. *Pulmonologiya*. 1999;(3):90-2 (in Russian)].
- Захарова Т.И., Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., и др. Лейомиомы матки и метастазы: описание клинического наблюдения. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010;(2):68-70 [Zakharova TI, Payanidi YuG, Zhordania KI, et al. Uterine leiomyomas and metastases: Description of a case. *Tumors of Female Reproductive System*. 2010;(2):68-70 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2010-0-2-68-70
- Пикин О.В., Франк Г.А., Вурсол Д.А., и др. Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки с поражением легких. *Российский онкологический журнал*. 2010;15(2):45-7 [Pikin OV, Frank GA, Vursol DA, et al. Dobrokachestvennaya metastaziruyushchaya leiomioma matki s porazheniem legkikh. *Russian Journal of Oncology*. 2010;15(2):45-7 (in Russian)]. DOI:10.17816/onco39739
- Давыдова А.А., Щербakov Г.В., Голубинская Е.П., и др. Доброкачественная метастазирующая лейомиома. *Патология*. 2012;3:135-6 [Davydova AA, Shcherbakov GV, Golubinskaya EP, et al. Dobrokachestvennaia metastaziruiushchaya leiomioma. *Patologija*. 2012;3:135-6 (in Russian)].
- Андреева Ю.Ю., Данилова Н.В., Шикеева А.А., и др. Доброкачественная метастазирующая лейомиома тела матки. *Архив патологии*. 2012;74(6):3842 [Andreeva YuYu, Danilova NV, Shikeeva AA, et al. Benign metastatic leiomyoma of the corpus uteri. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2012;74(6):38-42 (in Russian)].
- Леншин А.В., Ильин А.В., Мальцева Т.А. Метастазирующая в легкие доброкачественная лейомиома матки у больной бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2012;(43):124-8 [Lenshin AV, Il'in AV, Mal'tseva TA. Benign leiomyoma of uterus metastasizing into lungs in patient with bronchial asthma. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2012;(43):124-8 (in Russian)].
- Должиков А.А., Мухина Т.С., Нагорный А.В., Хижняков К.О. Клиническая морфология и молекулярная генетика доброкачественной метастазирующей лейомиомы матки: случаи из практики и обзор литературы. *Человек и его здоровье*. 2013;2:131-8 [Dolzhikov AA, Mukhina TS, Nagorniy AV, Khizhnyakov KO. Clinical morphology and molecular genetics of benign metastasizing leiomyoma: Practical cases and literature review. *Humans and Their Health*. 2013;2:131-8 (in Russian)].
- Субботин А.С., Важенин А.В., Афанасьева Н.Г. ПЭТ-КТ картина диссеминации доброкачественной лейомиомы. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(1):104-8 [Subbotin AS, Vazhenin AV, Afanasyeva NG. PET-CT finding of benign metastasizing leiomyoma. *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(1):104-8 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2017-16-1-104-108
- Леншин А.В., Ильин А.В., Демур О.В., и др. Доброкачественные метастазирующие в легкие заболевания матки: лейомиоматоз, лимфангиолейомиоматоз, торакальный эндометриоз (обзор литературы, собственные клинические наблюдения). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017;65:111-28 [Lenshin AV, Il'in AV, Demura OV, et al. Benign uterus cancer with lung metastases: Leiomyomatosis, lymphangiomyomatosis, thoracic endometriosis (literature review, personal clinical observations). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2017;65:111-28 (in Russian)]. DOI:10.12737/article_59adf7d3101b25.41639037
- Решетов А.В., Клименко В.Н., Елькин А.В., и др. Клинико-морфологическая характеристика случая внутрилегочных метастазов доброкачественной лейомиомы. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2018;25(4):81-6 [Reshetov AV, Klimenko VN, Elkin AV, et al. Clinical and morphological characteristics of the case of intra-pulmonary metastases of benign leiomyoma. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2018;25(4):81-6 (in Russian)]. DOI:10.24884/1607-4181-2018-25-4-81-86
- Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Франк Г.А., и др. Гладкомышечные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом. *Архив патологии*. 2019;81(3):511 [Andreeva YuYu, Moskvina LV, Frank GA, et al. Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (in Russian only). *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2019;81(3):511 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol2019810315
- Печетов А.А., Леднев А.Н., Ратникова Н.К., Волчанский Д.А. Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки с поражением легких: проблемы диагностики и лечения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(9):858 [Pechetov AA, Lednev AN, Ratnikova NK, Volchansky DA. Benign metastasizing uterine leiomyoma with lung metastasis: problems of diagnosis and treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(9):858 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia202009185
- Барнинова И.В., Буянова С.Н., Кондриков Н.И., и др. Метастазирующая лейомиома или синхронное поражение тела матки и вульвы? *Архив патологии*.

- 2020;82(1):627 [Barinova IV, Buianova SN, Kondrikov NI, et al. Metastatic leiomyoma or synchronous lesion of the uteri corpus and vulva? *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2020;82(1):627 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol20208201162
27. Ермолова Н.В., Петров Ю.А., Линде В.А., и др. Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки (клинический случай). *Главный врач Юга России*. 2021;4(79):55-9 [Ermolova NV, Petrov YuA, Linde VA, et al. Metastasizing uterine leiomyoma (clinical case). *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;4(79):55-9 (in Russian)].
28. Двораковская И.В., Ильин А.А., Дзадзуа Д.В., и др. Доброкачественная лейомиома матки с поражением легких. *Вопросы онкологии*. 2021;67(5):707-12 [Dvorakovskaya IV, Ilin AA, Dzadzua DV, et al. Benign uterine leiomyoma with lung lesions. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2021;67(5):707-12 (in Russian)]. DOI:10.37469/0507-3758-2021-67-5-707-712
29. Воропаев Д.Д., Воропаева А.И., Ильина Т.Е. Рецидивирующая метастазирующая миома матки после лапароскопической миомэктомии. Морфологические науки – фундаментальная основа медицины. Материалы VII Междунар. морф. науч.-практ. конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной 125-летию со дня рождения проф. В.М. Константинова. Новосибирск, 8 декабря 2022 г. Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский университет, 2022 [Voropaev DD, Voropaeva AI, Il'ina TE. Retsidiviruiushchaia metastaziruiushchaia mioma matki posle laparoskopicheskoj miomektomii. Morfologicheskie nauki – fundamental'naia osnova meditsiny. Materialy VII Mezhdunar. morf. nauch.-prakt. konkurs-konferentsii studentov i molodykh uchenykh, posviashchennoi 125-letiiu so dnia rozhdeniia prof. V.M. Konstantinova. Novosibirsk, 8 dekabria 2022 g. Novosibirsk: Novosibirskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, 2022 (in Russian)].
30. Саможенова П.С., Малявин А.Г., Адашева Т.В., и др. Доброкачественная метастазирующая лейомиома легкого. *Профилактическая медицина*. 2023;26(11):87-90 [Samozhenova PS, Malyavin AG, Adasheva TV, et al. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(11):8790 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20232611187
31. Матылевич О.П., Курченков Н.А., Тарасов И.А., и др. Метастазирующая в легкие доброкачественная лейомиома матки: клиническое наблюдение. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2023;13(4):376-81 [Matylevich OP, Kurchenkov NA, Tarasov IA, et al. Benign uterine leiomyoma metastasizing to the lungs: A clinical observation. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2023;13(4):376-81 (in Russian)]. DOI:10.34883/Pl.2023.13.4.007
32. Pacheco-Rodriguez G, Taveira DaSilva AM, Moss J. Benign metastasizing leiomyoma. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):589-95. DOI:10.1016/j.ccm.2016.04.019
33. Egberts JH, Schafmayer C, Bauerschlag DO, et al. Benign abdominal and pulmonary metastasizing leiomyoma of the uterus. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274(5):319-22. DOI:10.1007/s00404-006-0165-8
34. Kayser K, Zink S, Schneider T, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: Documentation of clinical, immunohistochemical and lectin-histochemical data of ten cases. *Virchows Arch*. 2000;437(3):284-92. DOI:10.1007/s004280000207

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU