

ТАКТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВНУТРИВЕННЫМ ЛЕОМИОМАТОЗОМ (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, Т.И. Захарова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Минздрава России, г. Москва

Наряду с лейомиомами, которые клиницисты ежедневно диагностируют при рутинных гинекологических осмотрах, к мезенхимальным опухолям или опухолям гладкомышечной природы относят также внутривенный лейомиоматоз, диффузный лейомиоматоз и метастазирующую лейомиому. Несмотря на то что подобные опухоли до сих пор считались достаточно редкими и малоизученными, следует, однако, заметить, что в последнее десятилетие заболеваемость ими явно возросла. И вместе с тем в мире мало накоплено опыта ведения таких больных, поэтому на конкретных клинических примерах мы хотели бы разобрать возможные тактические ошибки, допущенные при их лечении.

Ключевые слова: внутривенный лейомиоматоз, гладкомышечные мезенхимальные опухоли.

TACTICAL ERRORS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH INTRAVENOUS LEIOMYOMATOSIS (CLINICAL OBSERVATIONS)

Yu.G. Payanidi, K.I.Zhordania, T.I.Zakharova

Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Along with leiomyomas, which clinicians detect during a routine gynecologic examination every day, intravenous leiomyomatosis, diffuse leiomyomatosis and metastasizing leiomyoma belong to mesenchymal tumors or smooth muscle tumors. While such types of tumors are still considered rather rare and insufficiently studied, it should be noted that over the last decade the incidence of these types of tumors has significantly increased. Nevertheless, little experience of the management of such patients has been accumulated worldwide so we would like to investigate the possible tactical errors committed in their treatment focusing on concrete clinical cases.

Key words: intravenous leiomyomatosis, smooth muscle mesenchymal tumors.

Тему внутривенного лейомиоматоза (ВЛ) мы уже затрагивали в своих публикациях. Напомним, согласно классификации ВОЗ (2014), ВЛ, как и диффузный лейомиоматоз и метастазирующую лейомиому, относят к мезенхимальным опухолям или опухолям гладкомышечной природы. Отличительной особенностью этих заболеваний является то, что их морфологические признаки не противоречат доброкачественным новообразованиям, а клинически они проявляют себя как злокачественные опухоли, то есть они не могут быть однозначно расценены как злокачественные или доброкачественные на основании общепринятых критериев [6]. К основным критериям злокачественности опухоли относят:

- наличие клеточной атипии;

- большое количество митозов;
- наличие атипических митозов;
- наличие очагов некроза и их характер (гипалинизирующийся, коагуляционный);
- характер роста опухоли (инвазивный, отсутствие четкой капсулы).

Диффузный лейомиоматоз. Встречается эта патология преимущественно у женщин репродуктивного возраста, стенки матки увеличиваются за счет множества мелких гладкомышечных узелков диаметром не менее 1 см. При этом каждый из них представляет собой самостоятельное образование. Микроскопически многие узелки имеют клеточное строение, иногда с периваскулярной пролиферацией клеток, что не позволяет однозначно

дифференцировать процесс от эндометриальной стромальной саркомы низкой степени злокачественности.

Метастазирующая лейомиома. Доброкачественная гладкомышечная опухоль матки, способная «метастазировать» в отдаленные органы (лимфатические узлы, легкие). Как правило, это наблюдается через несколько лет после гистерэктомии.

Внутривенный лейомиоматоз (ВЛ). Гистогенез до сих пор окончательно не изучен [2]. Считают, что эта опухоль развивается вследствие внутрисосудистой инвазии обычной лейомиомы или непосредственно из гладкомышечной стенки крупных вен. То есть говоря о ВЛ, мы подразумеваем не общепризнанный механизм распространения опухоли, а имеем как бы продолженный рост миомы внутри просвета сосудов. Поэтому макроскопически ВЛ выглядит в виде «червеобразных масс» различной плотности, выполняющих просвет сосудов. Обычно ВЛ состоит из веретеновидных гладкомышечных клеток, митотическая активность которых и клеточная атипия их выражены слабо. Они обладают способностью метастазировать в легкие, а также распространяться по нижней полой вене (НПВ) вплоть до правого предсердия и даже желудочка [4, 6]. Однако, несмотря на, казалось бы, доброкачественные морфологические признаки, эти опухоли характеризуются злокачественным клиническим течением и нередко приводят к печальному исходу [7].

История этих заболеваний берет свое начало с 1901 года, когда W. Minakowski впервые описал необычайный феномен «метастазирования» доброкачественной опухоли матки в легкое. Затем подобные наблюдения проанализировал P.E. Steiner и ввел термин «метастазирующая фибромиома матки» [9]. С тех пор отдельные сообщения о «метастазировании» доброкачественных опухолей матки стали более широко появляться в мировой литературе, но все они, как правило, содержат лишь единичные описания отдельных случаев или небольших серий этих наблюдений.

За последние пять лет в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» было выявлено 16 подобных наблюдений. Одно из них — метастазирующая лейомиома с поражением легких, два — диссе-

минированный перитонеальный лейомиоматоз и 13 — внутривенный лейомиоматоз. Хотелось бы отметить, что из 13 наблюдений в одном ВЛ сочетался с папиллярной высококодифференцированной мезотелиомой брюшины, в другом — со светлоклеточной аденокарциномой тела матки и нейроэндокринной опухолью восходящего отдела поперечно-ободочной кишки, а в третьем имело место сочетание ВЛ и метастатического поражения легких. В 5-ти наблюдениях опухолевые тромбы распространялись по венам малого таза в нижнюю полую вену и далее вплоть до правого предсердия сердца, а в одном из них имело место проникновение в полость правого желудочка.

Мы вновь затронули эту тему неслучайно, поскольку такие заболевания являются большой редкостью, и в мире мало накоплено опыта ведения подобных больных, поэтому на конкретных клинических примерах хотели бы разобрать возможные тактические ошибки, допущенные при лечении.

Пациентка К., 37 лет. Менструация с 16 лет по 3–4 дня через 28 дней регулярная, умеренная. Замужем. В анамнезе одни роды и 2 медицинских аборта.

В июле 2014 года появились боли внизу живота и с подозрением на пельвиоперитонит была оперирована в экстренном порядке в одном из городов России, где была выполнена левосторонняя аднексэктомия и был поставлен диагноз диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз. Несмотря на наличие миоматозно измененной матки и диссеминированных по париетальной и висцеральной брюшине отдельных миоматозных узлов диаметром до 1,0 см, объем операции расценили как адекватный, а больную оставили под динамическим наблюдением. С сентября 2015 г. стали отмечать рост опухолевых образований брюшной полости и малого таза. В ноябре 2015 г. больная самостоятельно обратилась в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с диагнозом рецидив ВЛ. 18.11.2015 г. выполнена экстирпация матки с правыми придатками, удаление большого сальника, частичная перитонэктомия. При вскрытии брюшной полости обнаружено: большой сальник с опухолевыми узлами диаметром от 0,5 до 5,0 см, частично подпаян к передней брюшной стенке, на париетальной

и висцеральной брюшине обнаружены опухолевые узлы аналогичного строения, диаметром от 0,3 до 3,0 см. Тело матки увеличено и соответствует 8–9 неделям беременности, на ее поверхности, а также на правых придатках, пузырно-маточной складке и Дугласовом пространстве — множественные гроздевидные опухолевые массы (рис. 1а, б). На первом этапе операции произведено удаление большого сальника, затем выполнена экстирпация матки с правыми придатками. После удаления матки были обнаружены большой опухолевый узел (диаметром до 6,0 см) на стенке прямой кишки, а также опухолевые узлы диаметром от 1,0 до 3,0 см с обеих сторон в obturatorных областях. Произведено их удаление, а также выполнена частичная перитонэктомия пораженных опухолевых участков брюшины. Остаточная опухоль — мелкие диссеминаты (до 0,1 см) по висцеральной брюшине. Гистологическое исследование № 2015/2015: Отдельно присланные опухолевые узлы диаметром от 0,5 до 6,0 см, а также опухолевые узлы тела матки, правых придатков и большого сальника имеют строение лейомиомы (рис. 2а, б). Большинство из них содержат очаги аденомиоза, а в одном — очаг причудливой лейомиомы. Заключение: диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз. Дополнительно было проведено иммуногистохимическое исследование № 43746 с использованием антител к Ki67, рецепторам эстрогенов и прогестерона. Заключение: индекс пролиферативной

активности опухолевых клеток Ki67 — 1%, рецепторов эстрогенов — 95% (+++), рецепторов прогестерона — 95% (+++).

Учитывая наличие у больной остаточной опухоли, а также результаты иммуногистохимического исследования, на следующем этапе лечения больной была назначена гормонотерапия.

Как уже было отмечено выше, в мире мало накоплено опыта лечения этих больных. Из гормональных препаратов на сегодняшний день в подобных случаях рекомендуют использовать ингибиторы ароматаз, агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов, прогестины или антиэстрогены [8]. Предполагается, что гормональное лечение может замедлить прогрессирование заболевания в случае невозможности выполнения операции или при наличии остаточной опухоли после хирургического вмешательства. Однако в настоящее время нет ни одного клинического исследования, которое бы позволило оптимизировать показания к назначению того или иного гормонального препарата [8]. Поэтому к выбору гормонального лечения следует подходить в каждом конкретном случае индивидуально.

Возвращаясь к истории болезни нашей пациентки и учитывая гормональный статус опухоли, нами был назначен **Бусерелин-лонг ФС 3,75 мг 1 раз в 28 дней в/м в течение 6 мес.** Являясь синтетическим аналогом гонадотропин-рилизинг-гормонов (α -ГнРГ), **Бусерелин**, связываясь с рецепторами гонадолиберина в гонадотрофах

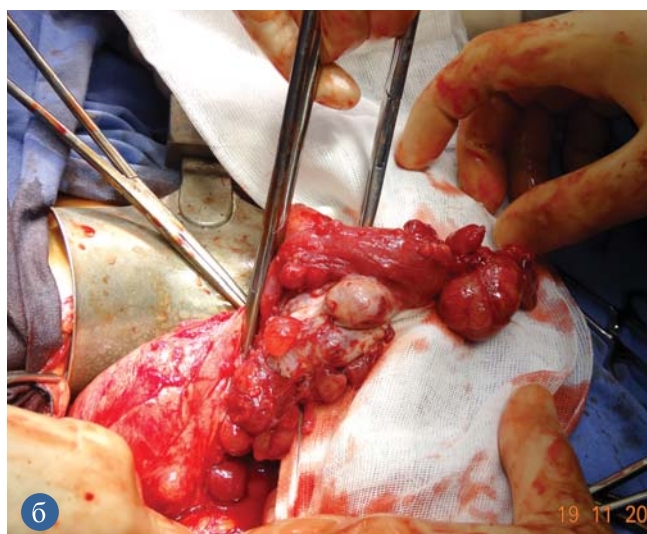
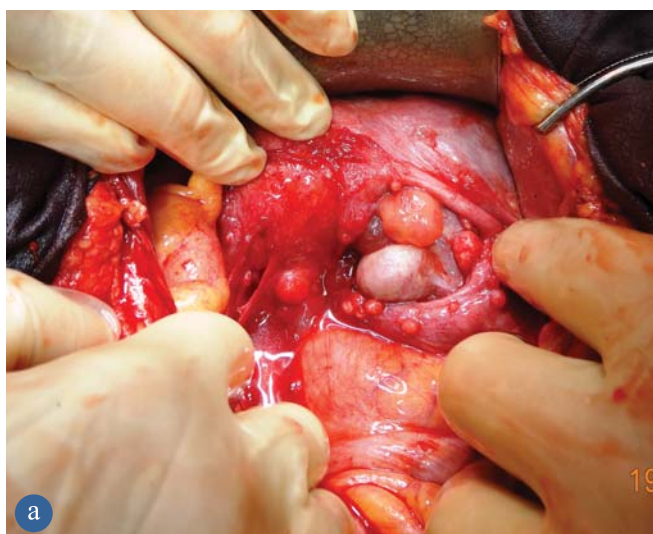


Рис. 1 а, б. Интраоперационные находки при диффузном перитонеальном лейомиоматозе.

аденогипофиза, обеспечивает выраженное угнетение секреции гонадотропинов, что приводит к значительному уменьшению размеров миоматозных узлов. На фоне применения агонистов ГнРГ активизируется клеточный апоптоз (блокируется выработка ингибиторов апоптоза), происходит угнетение пролиферации клеток в эпителиальных и стромальных клетках органов-мишеней, что способствует деградации экстрацеллюлярного матрикса. Бусерелин-лонг снижает локальную активность ароматазы и синтез эстрогенов, а также снижает концентрацию факторов роста — TGF- β , EGF, IGF-1, IGF-2, VEGF, PDGF. Таким образом, благодаря прямому, конкурентному ингибированию рецепторов аденогипофиза агонисты ГнРГ могут быть использованы для предотвращения прогрессирования диссеминированного перитонеального лейомиоматоза [8]. Кроме того, агонисты ГнРГ способствуют профилактике спаечного процесса в послеоперационном периоде.

Пациентка В., 36 лет. Менструация с 11 лет по 4–5 дней через 28 дней без особенностей. Половая жизнь с 20 лет, не замужем, в анамнезе беременностей не было по социальным причинам.

Впервые миома матки была выявлена в 2013 г., размеры матки соответствовали 12 неделям беременности. В одной из гинекологических клиник г. Москвы была выполнена консервативная миомэктомия. Был поставлен диагноз: лейомиома. Затем в 2014 г. вновь было обнаружено новообразование органов

малого таза, которое было трудно дифференцировать между опухолью матки и правыми придатками. С 2015 г. отмечался рост опухоли, и пациентка была направлена в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

25.11.2015 г. была выполнена лапаротомия, экстирпация матки с правыми придатками и левой маточной трубой. При вскрытии брюшной полости обнаружено: тело матки увеличено и соответствует 10–11 неделям беременности, мягкой консистенции. Практически на всей поверхности матки определялись множественные кистозно-солидные образования от 0,2 до 6,0 см. Два крупных идентичных образования располагались забрюшинно над мочевым пузырем и в дугласовом пространстве между крестцово-маточными связками, глубоко уходя к тазовому дну, отесняя прямую кишку вверх и влево. Справа придатки матки интимно спаяны с ее задней поверхностью и опухолевым узлом аналогичной структуры, исходящим из дна. Расслаивая широкую связку матки, идентичное по структуре гроздевидное образование уходило глубоко в obturatorную область справа (рис. 3). При дальнейшей ревизии были обнаружены множественные мелкие кисты, располагающиеся на всем протяжении маточных сосудов, охватывая их муфтообразно и инфильтрируя параметрии. Подобные образования определялись и в толще кардинальных связок с обеих сторон, что потребовало расширения объема удаляемых тканей. Была выполнена экстирпация матки с правыми придатками и левой маточной трубой.



Рис. 2 а, б. Макропрепарат диффузного перитонеального лейомиоматоза



Рис. 3. Внутривенный лейомиоматоз

Учитывая, что женщина не реализовала свою репродуктивную функцию, по ее настоятельной просьбе был оставлен левый яичник с целью в дальнейшем применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Гистологическое исследование № 2015/43699. Макроописание: матка размерами 12,0×8,0×4,0 см с множественными, сливающимися между со-

бой опухолевыми узлами темно-красного цвета, дольчатой структуры, размерами от 0,5 см до 7,5 см в диаметре (рис. 4). Микроописание: все узлы тела матки по строению соответствуют клеточной лейомиоме, в стенке маточных сосудов — опухолевые тромбы, представленные веретенноклеточной опухолью пучкового строения, клетки которой содержат вытянутые овальные ядра, участки миксоматоза и гиалиноза стромы с выраженными признаками кистообразования. Заключение: по морфологическим признакам структуру мезенхимальной опухоли гладкомышечной природы следует отнести к клеточной лейомиоме. Однако следует понимать, что данная опухоль, с учетом макроскопических особенностей роста, обладает агрессивным потенциалом с развитием диссеминации, в том числе внутрисосудистой. Опухолевый процесс может иметь многокомпонентный генез, сочетающий в себе клеточную лейомиому с внутрисосудистым лейомиоматозом. При пересмотре опухолевого узла матки, удаленного в 2013 г., было установлено, что его строение соответствует клеточной лейомиоме с признаками внутрисосудистого лейомиоматоза.

Было также проведено иммуногистохимическое исследование № 45647. Заключение: рецепторы эстрогенов — 99% (+++), рецепторов прогестерона — 99% (+++), индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki67 — 3%.

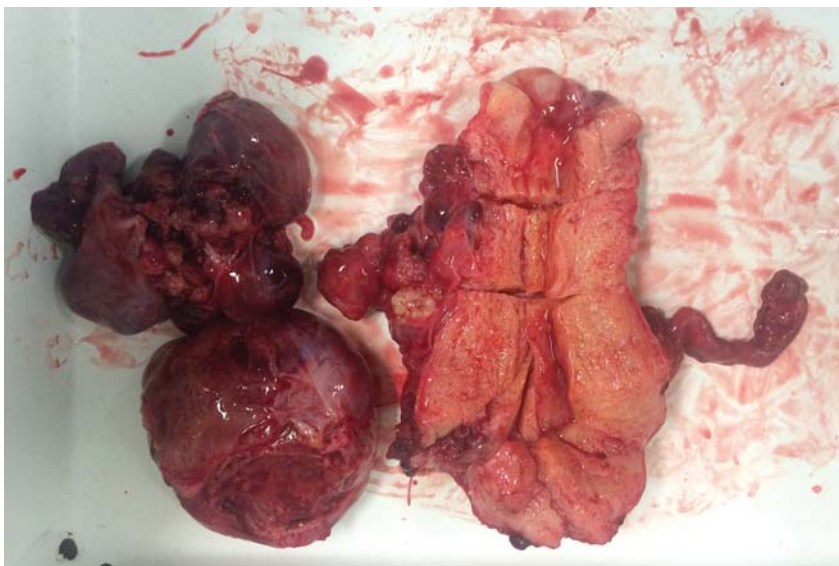


Рис. 4. Внутривенный лейомиоматоз (макропрепарат матки с правыми придатками и левой маточной трубой на разрезе)

Однако уже в январе 2016 г. в малом тазу вновь было выявлено опухолевое образование. Пациентка вновь поступила в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

03.03.2016 г. была выполнена лапаротомия: удаление левых придатков матки, удаление рецидивной опухоли с резекцией нижней трети правого мочеточника и формированием уретероцистонеоанастомоза. При ревизии органов брюшной полости другой патологии выявлено не было. В малом тазу — выраженный спаечный процесс в следствие ранее перенесенной операции. С определенными техническими трудностями после разделения спаек в основном острым путем выделен левый яичник, который частично располагался забрюшинно. Произведено его удаление. Затем, при дальнейшей ревизии установлено, что ретросигмовидный отдел толстой кишки также вовлечен в рубцово-спаечный процесс и имеется его интимное сращение с культей влагалища. После разделения спаек и наложения серо-серозного непрерывного шва на толстую кишку было широко открыто забрюшинное пространство по ходу подвздошных сосудов справа. Установлено, что в этой области в прикультевой зоне определяется опухолевое образование, плотной консистенции, местами в виде «гроздьев винограда», муфтообразно охватывающее нижнюю треть правого мочеточника. Выполнено удаление рецидивной опухоли с резекцией нижней трети правого мочеточника и формированием уретероцистонеоанастомоза. Учитывая

склонность заболевания к рецидивированию, что не исключает возможность повторных операций у данной больной, а также выраженный спаечный процесс и значительную раневую поверхность, на завершающем этапе оперативного вмешательства с целью профилактики формирования спаек в послеоперационном периоде была установлена рассасывающаяся коллагеновая противоспаечная мембрана КолГАРА (рис. 5). По данным научных исследований, использование коллагеновых противоспаечных барьеров приводит к снижению частоты, выраженности и распространенности спаечного процесса [1, 3]. КолГАРА может использоваться при лапароскопических операциях, при необходимости — фиксироваться на раневой поверхности рассасывающейся хирургической нитью, биodeградирует в организме, поэтому специальных процедур по ее удалению не требуется.

Гистологическое исследование № 2016/7883: фрагмент мягких тканей размерами 7,0×5,0×2,0 см с участком мочеточника, длиной до 1,0 см. Микроскопическое описание: в сосудах фиброно-жировой ткани отмечается разрастание опухоли, соответствующей клеточной миоме (внутрисосудистый лейомиоматоз). В стенке мочеточника отмечается разрастание опухоли аналогичного строения.

С учетом агрессивного характера течения заболевания и рецепторного статуса опухоли больной была назначена гормонотерапия в течение 6 месяцев (Тамоксифен и Депо-Провера) под строгим динамическим наблюдением.

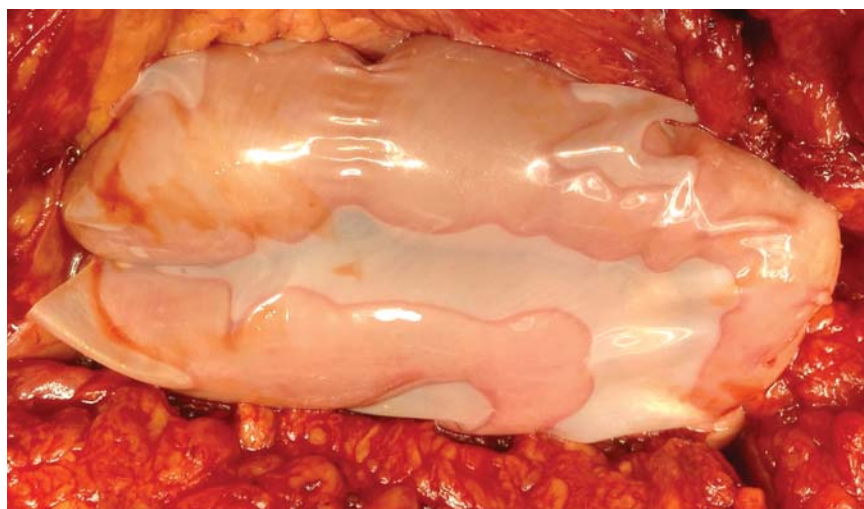


Рис. 5. Коллагеновая противоспаечная мембрана КолГАРА

В заключение хотелось бы особо подчеркнуть, что до сих пор подобные опухоли считались достаточно редкими и малоизученными, однако в последнее десятилетие заболеваемость ими явно возросла. Учитывая, что патогенез этой патологии практически неизвестен, клиницисту приходится порой принимать непростое решение при выборе объема хирургического вмешательства. Поскольку, несмотря на, казалось бы, доброкачественные морфологические признаки, опухоль проявляет себя как злокачественное заболевание. На собственном опыте мы убедились, что при лечении подоб-

ных больных следует соблюдать рекомендации ВОЗ: на первом этапе выполняется операция в объеме *экстирпации матки с придатками*, несмотря на возраст пациентки и отсутствие у нее детей. На втором этапе показана гормонотерапия (ингибиторы ароматаз, агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов, прогестины или антиэстрогены), длительность которой зависит от наличия или отсутствия остаточной опухоли [5, 8]. Вероятно, только дальнейшее накопление клинического материала позволит оптимизировать диагностику и терапию этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Canis M. J. et al.* Adhesion prevention after myomectomy by laparotomy: a prospective multicenter comparative randomized single-blind study with second-look laparoscopy to assess the effectiveness of PREVADH™ // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. — 2014. — Т. 178. — С. 42–47.
2. *Canzoneiri V., E.S.G. D'Amore, Bartoloni G., Piazza M., Blandamura S., Carbone A.* Leiomyomatosis with invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma vascular microinvasion, benign metastasing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. *Virchows Archiv*. — 1994 425: 541–5.
3. *Dabrowski A. et al.* Efficacy and safety of a resorbable collagen membrane COVA+™ for the prevention of postoperative adhesions in abdominal surgery // *Surgical endoscopy*. — 2015.
4. *Jibiki M., Iwai T., Inoue Y., Sugano N., Kihara K., Hyochi N., Sunamori M.* Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *J. Vasc. Surg.* — 2004. 39(4):829–35.
5. *Hameleers J.A., Zeebregts C.J., Hamerlijnck R.P., Elbers J.R., Hameeteman T.M.* Combined surgical and medical approach to intravenous leiomyomatosis with cardiac extension. *Acta Chirurgica Belgica*. — 1999. 99(2):92–94.
6. *Liu B., Liu C., Guan H., Li Y., Song X., Shen K., Miao Q.* Intravenous leiomyomatosis with inferior vena cava and heart extension. *J. Vasc. Surg.* — 2009. 50(4): 897–902.
7. *Marshall J.F., Morris D.S.* Intravenous leiomyomatosis of the uterus: case report. *Ann. Surg.* — 1959. 149(1): 126–34.
8. *Mathew P. Doyle, Annette Li, Claudia I. Villanueva, Sheen C. S. Peeceeyen, Michael G. Cooper, Kevin C. Hanel, Gary G. Fermanis, and Greg Robertson.* Treatment of Intravenous Leiomyomatosis with Cardiac Extension following Incomplete Resection. *Int J Vasc Med*. — 2015. 756141.
9. *Steiner P.* Metastazing fibroleiomyoma of the uteru. *Am. J. Pathol.* — 1939. 15: 89–109.
10. *Tavassoli F.A., Devilee P., eds.* World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. IARC Press Lyon: IARC Press. 2003. 218–42.

АВТОРЫ

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологического, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: paian-u@yandex.ru

Payanidi Yulia Gennadijevna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24. E-mail: paian-u@yandex.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделение гинекологического, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: kiazoz2@yandex.ru

Zhordania Kirill Iosifovich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Senior Research Associate, Department of Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24. E-mail: kiazoz2@yandex.ru

Захарова Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патоморфологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: znzacharov@rambler.ru

Zakharova Tatiana Ivanovna, Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate, Department of Morphological Pathology of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24. E-mail: znzacharov@rambler.ru