

ЭКТОПИЧЕСКИЙ ЛЕЙОМИОМАТОЗ. КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

**Т. П. Казубская¹, Л. В. Мехеда¹, С. С. Сорокина¹, Е. И. Трофимов²,
О. С. Собея¹, Ю. Г. Паяниди¹**

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о различных молекулярных механизмах патогенеза лейомиомы матки и эктопического лейомиоматоза.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, опубликованных в Pubmed, Scopus, Web of Science, MedLine по данной теме за последние десять лет.

Результаты. Лейомиомы матки представляют собой доброкачественные опухоли гладкомышечного происхождения с многообразной симптоматикой, наиболее часто возникающие у женщин репродуктивного возраста. Однако в клинической практике иногда встречается эктопический или внематочный лейомиоматоз, который имеет разные формы проявления с необычной локализацией. Это перитонеальный диссеминированный лейомиоматоз, доброкачественная метастазирующая лейомиома, внутривенный лейомиоматоз и синдром наследственного лейомиоматоза и почечноклеточного рака. Варианты эктопического лейомиоматоза имеют различия не только на клиническом, но и на молекулярно-генетическом уровнях.

Заключение. Хотя предрасполагающие к лейомиоматозу генетические и экзогенные факторы в настоящее время до конца не установлены, но гетерогенность локализации и характера роста лейомиом указывают на сложный биологический механизм их развития, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: лейомиоматоз, клинические формы, хромосомные aberrации, HMGA, MED12, FH, молекулярные подтипы.

ECTOPIC LEIOMYOMATOSIS. CLINICAL VARIANTS, INTRICACIES OF MANIFESTATION, PATHOGENESIS

T. P. Kazubskaya¹, L. V. Mekheda¹, S. S. Sorokina², E. I. Trofimov¹, Yu. G. Payanidi¹

¹ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Otolaryngology"
of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature on various molecular mechanisms of pathogenesis of uterine leiomyoma and ectopic leiomyomatosis.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian scholarly articles found in PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine on the subject, published over the past 10 years.

Results. Uterine leiomyomas are benign tumors of smooth muscle origin with diverse symptomatology, most often occurring in women of reproductive age. However, in clinical practice, ectopic leiomyomatosis, which has different forms of manifestation with unusual localization, is sometimes encountered. These are peritoneal disseminated leiomyomatosis, benign metastasising leiomyoma, intravenous leiomyomatosis and hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. Variants of ectopic leiomyomatosis have differences not only at clinical but also at molecular genetic levels.

Conclusion. Although genetic and exogenous factors predisposing to leiomyomatosis have not been fully established to date, the heterogeneity of localization and growth pattern of leiomyomas indicate a complex biological mechanism of their development, which requires further investigation.

Keywords: leiomyomatosis, clinical forms, chromosomal aberrations, HMGA, MED12, FH, molecular subtypes

Лейомиома представляет собой доброкачественную опухоль мезенхимального происхождения, состоящую из гладкомышечной и соединительной ткани, которая диагностируется приблизительно у 70 % женщин старше 35 лет [1, 2, 3]. Однако в клинической практике встречаются и внematочные формы этого заболевания. При этом страдают преимущественно женщины репродуктивного возраста с синхронным диагнозом миомы матки или с гистер-/миомэктомией в анамнезе [2]. Эктопический, или внematочный, лейомиоматоз имеет разные формы проявления с необычной локализацией.

Эта редкая патология включает условно четыре основные нозологии: перитонеальный диссеминированный лейомиоматоз (ПДЛ), доброкачественная метастазирующая лейомиома (ДМЛ), внутривенный лейомиоматоз (ВВЛ) и синдром наследственного лейомиоматоза и почечноклеточного рака [2, 4, 5]. Эктопические формы лейомиоматоза морфологически соответствуют типичной лейомиоме матки, являются доброкачественными, но могут проявлять одновременно признаки злокачественности, такие как инвазивный характер роста, наличие клеточной атипии. Также могут метастазировать в отдаленные органы, часто не распознаются или поздно диагностируются, что приводит к неадекватному или позднему лечению [5, 6]. Обзор представляет обобщение имеющихся современных данных о патогенезе лейомиом матки и эктопического лейомиоматоза, собранных в результате поиска в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine.

Лейомиомы матки

Лейомиомы матки, также известные как миомы, можно охарактеризовать как доброкачественные, дискретные, круглые, плотные и часто множественные мезенхимальные опухоли, состоящие из гладкой мускулатуры и соединительной ткани. Лейомиоматоз матки (ЛМ) диагностируется в среднем в возрасте 30 лет (диапазон от 18 до 53 лет), встречается у 70 % женщин репродуктивного возраста [7]. К числу наиболее широко известных факторов, влияющих на риск развития лейомиомы матки, относятся: гормональная дисфункция,

возраст, семейный анамнез, расово/этническая принадлежность (наиболее распространены среди афроамериканок во всем мире), нарушение обмена (метаболический синдром) [8]. При изучении кариотипа лейомиом матки обнаружено, что в 40–50 % из них имеются различные цитогенетические аномалии, которые затрагивают целые гены или области хромосом [9]. Перестройки кариотипа обнаруживаются в разных хромосомах. Прежде всего в хромосомах 7, 12, 14 и 15, в пределах 7q7 включают интерстициальную делецию с несколькими генами-мишенями, из которых наиболее вероятный таргет *CUX1* (*Cut-Like Homeobox 1*). Изменения в локусах 12q15 или 6p21, делеции в хромосомных регионах 22q и 1p, появление дополнительного генетического материала в районе 12q характерно для лейомиоматоза и для лейомиосарком матки, что позволяет предположить наличие общего патогенного пути [10, 11]. Поэтому оценка статуса делеции в регионе 1p может влиять на решения во время клинического наблюдения [12]. Наиболее часты хромосомные транслокации: $t(12; 14)(q15; q23-24)$ и $t(6; 14)(p21; q23-24)$ обнаружены в 20 % лейомиом с перестройками кариотипа [13, 14]. Из всех хромосомных аномалий около 20 % лейомиом соответствуют перестройке, затрагивающей область 12q14–q15, где большинство точек разрывов наблюдаются выше промотора гена *HMG2* (High Mobility Group AT-hook 2); (12q14.3) (OMIM: *600698), что приводит к гиперэкспрессии *HMG2* [9]. Ген *HMG2* является фактором транскрипции, влияющим на рост, дифференцировку, апоптоз и клеточную трансформацию [15]. Ingraham SE et al. обнаружили, что при лейомиомах матки поломки в сегменте 14q23–24 затрагивают локус, где находится ген *RAD51B* (*RAD51 Paralog B*) (OMIM:*602948), который является предпочтительным геном-партнером по транслокации с *HMG2* (*HMG2-RAD51B fusion*) и играет роль как дополнительный фактор в гомологичной рекомбинации поломки двойной нити ДНК [16, 17]. В качестве партнера по транслокации *RAD51B*, по сравнению с другими партнерами, приводит к сильнейшей гиперэкспрессии *HMG2*, что указывает на роль

этого гена в генезе лейомиом [18]. В некоторых случаях наблюдаются перестройки в бр21, затрагивающие ген *HMGA1* (High Mobility Group at-Hook1) (OMIM: *600701). Гены *HMGA* часто включаются в хромосомные перестройки и выявляются в доброкачественных мезенхимальных неоплазиях [19]. Интересно, что лейомиомы с изменениями *HMGA1* или *HMGA2* демонстрировали схожие признаки экспрессии, что свидетельствует о сходстве функции в онкогенезе этих структурно и эволюционно родственных транскрипционных факторов [20].

В изучении биологии лейомиомы значимым открытием стали мутации в гене *MED12* (Mediator Complex Subunit 12) (OMIM: *300188). Это X-сцепленный ген (Xq13.1) консервативен у всех эукариотов и необходим для транскрипции почти всех генов [21]. Полноэкзомное секвенирование 225 внутриматочных лейомиом показало, что 70 % из них несут точковые мутации в гене *MED12*. Причем все мутации были гетерозиготными, в большинстве случаев миссенс-мутации локализовались в пределах экзона 2, кодон 44, и только небольшое количество встречалось в экзоне 1 [22, 23]. Ген *MED12* кодирует субъединицу макромолекулярного комплекса (Mediator complex), состоящего из 26 протеинов, известного как регулятор транскрипции, который связывает регуляторные последовательности ДНК с комплексом инициации РНК-полимеразы II. Молекулярные изменения, с помощью которых мутации в *MED12* вызывают образование миомы матки, в настоящее время остаются неизвестными. В нормальном физиологическом состоянии *MED12*, вместе с *MED13*, *CyclinC* (*CycC*) и *CDK8*, относится к модулю медиаторной киназы и функционирует как преобразователь передачи сигналов Wnt/катенина [24]. В ряде исследований показано, что мутация в первых двух экзонах *MED12* ведет к прерыванию взаимодействия между *CycC* и *MED12*, к уменьшению киназной активности *CDK8*, которая вследствие измененной регуляции транскрипции влечет за собой изменение профиля экспрессии многих генов [24, 25]. Предполагается, что в этой регуляторной сети задействован механизм, включа-

ющий взаимодействие рецепторов половых стероидов и мутантного *MED12*, которые модулируют сигнальные пути Wnt4/ β -Catenin, TGF- β /Smad и продукцию внеклеточного матрикса, что приводит к активации пролиферации маточных стволовых клеток и развитию лейомиоматоза матки [24, 26, 27]. Следует отметить, что при лейомиоме не были описаны мутации *TP53*, *PTEN* или *KRAS*. Это позволило предположить, что мутации *MED12* являются ключевыми для генеза лейомиомы и встречаются, по разным данным, от 37 до 85 % ЛМ [22, 28].

Интересными являются исследования, где было показано, что в результате мутации измененная функция *MED12* может вызывать нестабильность генома за счет нарушения регуляции сигнального пути Wnt4/ β -Catenin и его нижестоящей передачи сигналов mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) [29]. Экспериментальное изучение генетического механизма действия вариантов мутации *MED12* также показало, что у мышей с мутацией с.131G > A возникает гиперплазия матки, образование опухолей, подобных ЛМ, и нестабильность генома, что подтверждает важность этой мутации как предшественника геномной нестабильности в этиологии лейомиоматоза [30].

Из многих исследований следует, что мутации в экзоне 2 гена *MED12* являются основной причиной в патогенезе ЛМ. Тем не менее данные, подтверждающие участие мутаций *MED12* в инициации лейомиомы, в настоящее время отсутствуют, и еще предстоит выяснить их онкогенный потенциал и влияние на развитие ЛМ [31]. В дополнение к своей роли драйверного гена изменения *MED12* связаны с клиническими признаками ЛМ. Макроскопически лейомиома с мутацией *MED12* обычно включает множественные небольших размеров опухоли с субсерозной локализацией и обычной гистологией [32]. В то же время клинические особенности опухолей с хромосомными аберрациями, по сравнению с нормальным кариотипом, отличаются крупными размерами, высоким митотическим индексом и в большинстве случаев локализацией в субсерозной и интрамуральной областях [33].

Обнаруженные молекулярные изменения в ЛМ и их связь с клиническими характеристиками опухоли у пациенток указывают на существование отдельных подтипов ЛМ. Молекулярный подтип, связанный с мутацией гена *FH* (Fumarate Hydratase) (OMIM:*136850) (1q43), идентифицирован в 1,3 % спорадических лейомиом матки. Как и в наследственных формах леомиоматоза, биаллельная потеря *FH* вызывает тяжелый метаболический стресс. Лейомиомы с дефицитом *FH* характеризуются активацией генов-мишеней NRF2 (Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2). Также было показано, что сигнальный путь NRF2 наиболее значительно нарушен при лейомиомах *FH*-подтипа [34]. Кроме того, активация NRF2 была идентифицирована как общая черта многих видов рака [35]. Интересными являются данные, где показано, что в ЛМ инактивация *FH* и мутации в *MED12* являются взаимоисключающими. Эти данные также предполагают существование отдельных молекулярных подтипов этого заболевания и биологических путей их развития [36].

Подобно ЛМ с дефицитом *FH* делеция в локусе COL4A5- COL4A6 (Collagen, Type IV, Alpha 5 — Collagen, Type IV, Alpha 6) (OMIM*303630; *303631), (Xq22.3) идентифицирована в 2 % образцов лейомиом. В этих образцах отмечалась повышенная регуляция гена *IRS4* (Insulin Receptor Substrate-4), расположенного рядом с COL4A5 и являющегося нижестоящим эффектором IGF1 (Insulin-Like Growth Factor 1) [18, 37]. Возможно, делеции COL4A5–COL4A6 могут представлять отдельный подтип лейомиомы, хотя такие изменения найдены в небольшом количестве наблюдений, где также идентифицировались другие драйверные мутации, что, по-видимому, свидетельствует о вторичности этих изменений [18].

Следует отметить, что мутации *MED12* встречаются в 2–30 % лейомиосарком матки, которые, в отличие от лейомиом, еще включают более сложные генетические изменения, такие как мутации *TP53*, *PTEN*, *RB1*. Остается непонятным, является ли молекулярный патогенез общим для доброкачественных лейомиом и их злокачественных аналогов. Для выяс-

нения их взаимодействия и значимости для патогенеза необходимы дальнейшие исследования [38, 39].

Связь между цитогенетическими аберрациями и другими драйверными молекулярными изменениями расширила понимание различных путей генеза лейомиом. Идентифицированные генетические факторы показали, что ЛМ возникает из-за онкогенной активации, вызываемой мутацией *MED12* (70 %); или из-за тяжелого метаболического стресса (дефицит *FH*) (1 %); или специфических хромосомных изменений, которые влияют на хромосому 7q; или из-за перестроек, направленных на *HMG A2*, *HMG A1* (10–15 %), локус *HMG A2* и *RAD51B*, и *COL4A5–COL4A6* (2 %) [40]. Тем не менее функция этих изменений в развитии ЛМ до конца не определена. Интересно, что 10 % ЛМ не содержат мутаций ни в одном из этих генов, и это, возможно, свидетельствует о наличии других, новых редких подтипах этого заболевания [41]. В недавних исследованиях зарегистрирован спектр мутаций, связанный с ЛМ, включающий *ODFC3*, *BET1L*, *RIC8A*, *SIRT3*, *SLK*, *OBFC1*, *TNRC6B* и специфические точечные мутации в генах *CAPRINI*, *DCN* и *AHR*, участвующих в клеточном цикле и опухолевой супрессии, а также специфические митохондриальные гены. Однако остаются неясными конкретные механизмы, лежащие в основе этих ассоциаций [41, 42]. Тем не менее транскрипционные различия в ключевых драйверных генах и сигнальных путях, включающие канонический Wnt/ β -catenin, пролактин, IGF1 и NRF2, могут объяснить часто наблюдаемые различия в клинико-патологическом течении и исходе ЛМ [31].

Для предотвращения рецидива заболевания лечение ЛМ в большинстве случаев требует хирургического подхода. На сегодняшний день стало доступно несколько нехирургических методов, включая эмболизацию маточных артерий и гормональную терапию, которые могут быть рассмотрены для стабилизации процесса или уменьшения роста опухоли, но ни один из этих методов не является безопасным и эффективным и не приводит к полному излечению [43].

Перитонеальный диссеминированный лейомиоматоз (ПДЛ)

Впервые перитонеальный диссеминированный лейомиоматоз был описан в 1965 г. Taubert Hd. с соавт., которые охарактеризовали его как состояние, патогенетически связанное с миомой матки [44]. К настоящему времени в мировой литературе опубликовано немного более 200 случаев ПДЛ [45]. Обычно это заболевание возникает у женщин репродуктивного возраста, ассоциируется с лейомиомой матки. Характеризуется ПДЛ наличием множественных гладкомышечных опухолей разного размера, которые появляются на поверхности париетальной и/или висцеральной брюшины [46].

На изучении этиологии ПДЛ сосредоточено значительное количество исследований. Parmley T. H. et al. показали, что это доброкачественный репаративный процесс, при котором фибробласты замещают забрюшинную децидуальную оболочку, но имеет склонность к рецидивированию и малигнизации [47]. На основании наблюдения ассоциации ПДЛ с эндометриозом матки было предположено их общее происхождение и возможное возникновение из субперитонеальных мезенхимальных стволовых клеток. По данным Al-Talib et al., у восприимчивых женщин миома в брюшной полости может способствовать развитию ПДЛ как результат метаплазии мезенхимальных клеток брюшины [48]. Обсуждается и роль гормонов, так как в опухолевых клетках ПДЛ в большинстве случаев были идентифицированы рецепторы эстрогена (ER) и рецепторы прогестерона (PR). Высокие уровни экзогенных или эндогенных стероидов женских половых желез предположительно могут стимулировать дифференцировку гладких клеток. Это подтверждается тем фактом, что ПДЛ чаще встречается у репродуктивного возраста женщин, после приема оральных контрацептивов или во время беременности [48]. Следует отметить, что роль гормонального статуса не имела убедительных доказательств. Происходят ли лейомиоматозные узлы из очагов эндометриоза, связанного с переходом между стромальными эндометриоидными клетками и мышечными узлами, или оба состояния соответствуют различным

клинико-патологическим проявлениям общего метапластического феномена, остается неясным [48, 49].

В настоящее время наиболее общепринятой является гипотеза ятрогенного происхождения ПДЛ, которая основана на широком применении лапароскопической морцелляции миомы матки. Исходя из этой гипотезы, причиной вторичной диссеминации эмболов миомы матки могут быть оставшиеся фрагменты миомы в полости малого таза после лапароскопической хирургии [48, 50]. Однако описаны случаи ПДЛ у мужчин и, как оказалось, у женщин, не имевших ранее лейомиомы матки и/или находящихся в менопаузе. Эти данные могут указывать на внематочное происхождение развития заболевания в этой группе пациенток через маточную метаплазию и не подтверждают идею о вторичности по отношению к лейомиоме матки [51, 52].

Для выяснения патогенеза заболевания проведено исследование молекулярной связи между лейомиомой матки и ПДЛ. Иммуногистохимия показала, что опухоли матки и вне матки всегда были положительными для *HMG2* и *MED12*. У таких пациенток мутация *MED12* (с.130 G > A, p.G44S) была обнаружена в исходных опухолях матки ($n = 3$) и брюшины ($n = 11$) [53]. Обнаруженные молекулярные изменения в этих образованиях подтвердили потенциальную патогенетическую связь между ПДЛ и лейомиомой матки, и есть вероятность, что они являются одними из основных ключевых молекулярных событий в их патогенезе. Однако точная этиология ПДЛ остается неопределенной, а имеющиеся данные противоречивы и до сих пор не существует стандартизированного руководства по диагностике и лечению ПДЛ.

ПДЛ — это доброкачественное заболевание, которое может ассоциироваться с инвазией и приводящим к смерти механическим осложнением. У большинства пациенток заболевание протекает бессимптомно. Симптомы включают абдоминальный дискомфорт, ректальное кровотечение, метроррагии, вздутие живота. Дифференциальная диагностика проводится в основном с карциноматозом брюшины и метастатической лейомиосаркомой. Есть

сообщения о спонтанной регрессии всех узлов при этом заболевании [54]. Для пациенток с ПДЛ хирургическое лечение и постоянное наблюдение является главным. Возможны случаи перерождения в лейомиосаркому, что объясняет необходимость тщательного наблюдения в течение первого года после установления диагноза [55]. Консервативное лечение основано на тесной связи ПДЛ с эстрогеном, при котором инъекции гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибитора ароматазы или селективного модулятора рецептора прогестерона предложено использовать для первичного лечения и предотвращения послеоперационного рецидива, а также сохранения репродуктивной функции у молодых женщин [56]. Однако из-за отсутствия клинических доказательств эффективности и безопасности таких препаратов у пациентов с ПДЛ необходимы дальнейшие исследования [57].

Доброкачественная метастазирующая лейомиома (ДМЛ)

Доброкачественная метастазирующая лейомиома была впервые описана Steiner в 1939 г. [58]. ДМЛ относится к группе доброкачественных метастазирующих опухолей, которые, несмотря на отсутствие анаплазии, имеют способность метастазировать. Эта необычная модель роста доброкачественной лейомиомы матки ассоциирована с внематочными доброкачественными опухолями гладких мышц, состоящих из клеток, подобных тем, что обнаруживаются в миоме матки [59]. Морфология и иммуногистохимические особенности являются характерными для доброкачественных новообразований, несмотря на метастатический потенциал. ДМЛ достаточно редкое заболевание, встречается у 0,25–0,40 % женщин с лейомиоматозом матки в анамнезе [60, 61]. ДМЛ состоит из множественных метастатических узлов, размерами от 2 мм до 4 см. ДМЛ может развиваться в разных тканях и органах: в сердце, спинном мозге, костях, но наиболее часто — в легких [61, 62].

На протяжении многих лет изучения этиологии и патогенеза ДМЛ предложено несколько гипотез. Лейомиома матки предполагается как наиболее вероятный источник метастазов.

Данные о клональном происхождении от лейомиомы матки получены при сравнительном изучении цитогенетического профилирования, иммуногистологических и гистопатологических изменений в опухолях легких и матки [59]. Возникновение ДМЛ у женщин с лейомиомой матки в анамнезе, положительная реакция на гормональные рецепторы и восприимчивость к антигормональной терапии свидетельствуют в пользу этого происхождения [63]. Интересными являются данные о воздействии эстрогена в раннем возрасте, которое может перепрограммировать нормальную реакцию тканей-мишеней или в сочетании с генетическим дефектом стимулировать развитие опухоли у генетически предрасположенных лиц [59]. Однако основная роль гормонов не подтверждается сообщениями о прогрессирующим ДМЛ в постменопаузе. Усложняют понимание этиологии заболевания данные литературы, где показано, что ДМЛ после гинекологической процедуры обнаруживается в период от нескольких месяцев до 30 лет, при этом среднее время постановки диагноза составляет 23 года [63].

Возможность возникновения доброкачественных лейомиоматозных образований в отдаленных органах рассматривается также как результат моноклонального гематогенного распространения опухолевых клеток лейомиомы матки во время операции [59, 63, 64]. Гипотезу сосудистой диссеминации поддерживают исследования, показавшие, что ДМЛ развивается у 80 % пациенток после гинекологической операции в анамнезе [63, 64]. Однако независимость возникновения заболевания от типа первичного хирургического лечения и продолжительностью времени между первичной операцией и ДМЛ делает эту гипотезу менее вероятной [64]. Тем не менее аналогичные морфологические и иммуногистохимические профили в опухолях отдаленных органов и в матке позволяют предположить, что ДМЛ не что иное, как метастазирование лейомиомы матки [65].

В настоящее время в этиологии ДМЛ, так же как и ПДЛ, наиболее общепринята ятрогенная гипотеза. Однако существует также мнение, что ятрогенная гипотеза при миомэкто-

мии или гистерэктомии более вероятно для объяснения обсеменения брюшины в области малого таза, что не подтверждает транспортную теорию возникновения ДМЛ [66, 67]. Интересным является и то, что ДМЛ встречается у женщин без предшествующего хирургического лечения лейомиомы и даже без лейомиомы матки в анамнезе [68, 69].

Исходя из обсуждаемых в литературе спорных факторов патогенеза, ДМЛ может возникать как метастаз существующей лейомиомы или как результат изменений мезенхимальных клеток во время их дифференцировки в различных органах [70, 71]. Генетические исследования внесли некоторую ясность в этиологию ДМЛ. Выявлены хромосомные aberrации (делеции 1p, 19q и 22q) и перестройки с участием *HMGA2* (12q15) и *HMGA1* (6p21), мутации в гене *MED12* (Xq12.1) в лейомиомах матки и вариантах внематочного лейомиоматоза (ДМЛ), которые предоставили дополнительную информацию о гистопатогенезе мезенхимальных опухолей и о существовании некоторой генетической связи между ними [63]. Сходные выводы получены в других работах, где в плевропульмональных и маточных узлах обнаружили мутацию в одних и тех же вариантных аллелях гена *MED12*, что согласуется с происхождением опухолей от одного и того же аномального клона и подтверждает генетическую связь с лейомиомой матки [64, 72].

Имеющиеся данные о механизме возникновения ДМЛ хотя и несколько противоречивы, но свидетельствуют о сложном, многофакторном характере развития заболевания. И вопрос: откуда происходят опухолевые клетки, связанные с агрессивным поведением и дающие начало метастазам, остается открытым.

Клинически ДМЛ протекает медленно и в большинстве своем выявляется с помощью лучевых методов диагностики. Прежде чем поставить диагноз ДМЛ, необходимо исключить лейомиосаркому. Дифференциальной диагностике помогает иммуногистохимическое окрашивание, так как клетки ДМЛ экспрессируют рецепторы эстрогена и прогестерона, но обычно дают отрицательный результат на Ki-67. Это означает, что метастатические

узлы имеют низкий индекс пролиферации Ki-67 [73]. Связанные с ДМЛ терминальные делеции в хромосомах 19 и 22 (19q и 22q) могут быть маркерами ДМЛ в отсутствие возможности оценить первичную опухоль матки и помогут оптимизировать диагностику и мониторинг этого заболевания [74]. В настоящее время нет рекомендаций по стандартному лечению и прогнозированию течения этого заболевания. Есть несколько сообщений о вялотекущих случаях ДМЛ со спонтанной регрессией, поэтому в некоторых случаях стратегия наблюдения и ожидания может быть вариантом ведения ДМЛ [75].

Внутривенный лейомиоматоз (ВВЛ)

Внутривенный лейомиоматоз был впервые описан Birch-Hirschfeld в 1896 г., и в настоящее время в мировой литературе имеется не более 400 подобных сообщений [76]. Это редкое заболевание характеризуется прежде всего наличием мезенхимальной опухоли в матке, которая по своим морфологическим признакам не противоречит лейомиоме, но обладает способностью прорасти в просветы вен. Распространяясь по внутренним подвздошным или яичниковым венам, она в 10–40 % случаев может достигать нижней полой вены и правых камер сердца, приводя к серьезным функциональным нарушениям и сердечной недостаточности [77, 78, 79, 80]. Пациентки исключительно женщины, преимущественно в пременопаузе (в возрасте от 40 до 50 лет), с лейомиомой или гистерэктомией в анамнезе.

Вопрос происхождения ВВЛ остается спорным. Одна из гипотез предполагает прямое пристеночное происхождение опухоли из гладкой мускулатуры венозных стенок маточных вен. Однако изучение рецепторов эстрогена и прогестерона показало, что они положительны в опухолевых клетках, но отрицательны в соседней сосудистой стенке, что предполагает мюллеровское происхождение ВВЛ, а не развитие из сосудистой стенки [81]. Вторая гипотеза утверждает, что ВВЛ возникает в результате прямой инвазии сосудов первичной опухолью из лейомиомы матки [82, 83]. В литературе отдается предпочтение гипотезе гематогенной диссеминации

ВВЛ из лейомиомы матки. Во-первых, потому что имеется хронология возникновения ВВЛ у пациенток с лейомиомой матки в анамнезе и/или перенесших миомэктомию, гистерэктомию. Во-вторых, при патоморфологическом и визуальном исследовании основание опухоли часто связано со стенкой матки [84]. Считается, что рост опухоли тесно связан с уровнем циркулирующего эстрогена, а поскольку RE и RP присутствуют на поверхности клеток ВВЛ, удаление яичников может дополнительно затормозить рост опухоли [85].

Обычный анализ кариотипа ВВЛ обнаружил структурные хромосомные перестройки, такие как делецию хромосомы 22 в регионах *22q11.23–q13.31* и *22q12.3–q13.1* и делецию *19q*, что свидетельствует об их важности в развитии заболевания [86]. Идеи, позволяющие пролить свет на механизм развития ВВЛ, получены в результате применения новых геномных технологий. Сравнительное изучение молекулярных изменений в лейомиоматозных образованиях гладкой мускулатуры матки и ВВЛ показало, что частота экспрессии белка HMGA2 при ВВЛ (58 %) выше, чем при лейомиоме матки (32 %), а экспрессия MDM2 и CDK4 не была обнаружена ни в одном случае. По мнению авторов, экспрессия белка HMGA2 может способствовать основным механизмам развития ВВЛ [87]. Интересно, что новые варианты мутаций в гене *MED12* — это синонимичная мутация *c.141C > T* (p.Asn47=) и мутация сдвиг рамки считывания *c.133_147del15* (p.Phe45_Pro49del), были обнаружены при ВВЛ, но не были обнаружены в лейомиоме матки [88]. Эти новые варианты мутации *MED12* являются признаком, отличающим ВВЛ от лейомиомы матки и, как считают авторы, определяют его отдельную сущность. Другие варианты мутации *MED12* *c.197C > T* (p.Pro66Leu) и *c.130G > A* (p.Gly44Ser) также обнаружены во внematочных случаях ВВЛ [89]. Сравнительное изучение молекулярных изменений в лейомиомах матки (ЛМ), венах матки и внematочных опухолях при ВВЛ показало, что потеря гетерозиготности (ЛОН) чаще наблюдалась в венах матки и внematочных опухолях при ВВЛ (30 против 14,3 % в ЛМ). Мутация *MED12*, микросателлитная не-

стабильность (MSI+) и ЛОН были дискордантны между опухолями матки и эктопическими опухолями при ВВЛ у всех 20 изучаемых пациенток. Эти данные позволили сделать вывод, что патогенез опухолей матки и эктопических опухолей при ВВЛ может быть различным, а не представлять собой моноклональную диссеминацию из одного очага [89].

Обнаруженные молекулярные изменения в ВВЛ, по-видимому, являются основными событиями в патогенезе заболевания, но механизм, с помощью которого опухолевые стволовые клетки проникают в кровеносные сосуды, остается невыясненным. Из-за неспецифической клинической картины ВВЛ его ранняя диагностика остается сложной задачей, многим пациенткам ставится неправильный диагноз. Основным методом лечения — хирургический, возможна адъювантная гормональная терапия [90]. После радикальной операции прогноз благоприятный, хотя сообщалось и о рецидивах, эффективность гормональной терапии для ВВЛ является спорной [91]. В настоящее время нет единого мнения об оптимальных сроках и методах наблюдения за больными ВВЛ, но показано, что при обнаружении рецидива точная и радикальная хирургическая резекция значительно улучшает прогноз.

Наследственный вариант лейомиоматоза

В 1973 году Reed et al. впервые описали множественную лейомиому кожи и матки и установили аутосомно-доминантный тип наследования. Наследование в семьях множественных лейомиом кожи и матки получило название синдрома Рида, или синдрома множественных кожных и маточных лейомиом (МКМЛ) [92, 93]. Затем, в 2001 г., Launonen et al. первыми сообщили о предрасположенности к возникновению рака почки у больных с лейомиомами кожи и матки [94]. Эта взаимосвязь была охарактеризована как комплексный опухолевый синдром наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, HLRCC). HLRCC (OMIM:*605839) характеризуется наследственной предрасположенностью к лейомиомам кожи и матки, но примерно у 15 %

больных развиваются опухоли почки, представленные преимущественно папиллярными карциномами второго типа или опухолями смешанного строения. У пациенток с HLRCC лейомиомы матки возникают достаточно редко в сравнении с лейомиомами кожи. Наследственные лейомиомы матки, в отличие от спорадических, часто многоузловые, больших размеров и протекают с тяжелой симптоматикой. Обычно возникают в возрасте 20–35 лет, в среднем в 40 лет [7, 95]. Клинические особенности этого сложного опухолевого синдрома включают также кожные лейомиомы, которые, как правило, проявляются первыми. Они легко распознаются, представляют собой красноватого цвета кожные папулы или узелки, твердые при пальпации, болезненные при прикосновении или в ответ на холод, размерами от 0,2 до 2 см и более в диаметре, локализуются на лице, шее, конечностях, туловище, постепенно увеличиваются в количестве и размерах. Число их вариабельно, могут покрывать большие участки тела или проявляться в незначительном количестве. Фрагментарная, или сегментарная, манифестация этих опухолей, по-видимому, отражает мозаицизм. По данным мировой литературы, у большинства пациентов кожные лейомиомы появляются в возрасте от девяти до 47 лет [96]. Распознавание этих доброкачественных новообразований может привести к диагностике синдрома HLRCC. У пациенток с синдромом HLRCC лейомиомы матки диагностируются в среднем в возрасте 30 лет (от 18 до 53 лет) [7, 97]. Приблизительно у 15 % пациентов из этих семей развивается почечно-клеточный рак (ПКР) в возрасте от 10 до 90 лет. По сравнению со спорадическими опухолями ПКР обычно унилатеральный, и чаще всего проявляется до 30 лет (в среднем в 44 года) [98, 99]. Очень редко у пациенток с HLRCC могут возникать агрессивные лейомиосаркомы матки, опухоли из клеток Лейдига, цистаденомы яичников, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта и опухоли надпочечников [100]. В семейных случаях пенетроантность этого синдрома для кожных и маточных лейомиом может составлять 70 и 90 % соответственно.

Пенетрантность для почечно-клеточного рака — от 20 до 30 %, при этом гендерных различий не отмечено, но предполагается, что женщины страдают чаще [7, 100].

Как уже отмечали выше, этот синдром наследуются по аутосомно-доминантному типу. В 2002 г. установили, что причиной его является гетерозиготная герминальная мутация в гене *FH* (fumarate hydratase), (1q42.3–43.2). Ген *FH* в нормальном состоянии функционирует как опухолевый супрессор [98]. Как описано выше, *FH* мутация вовлечена также в патогенез спорадического ЛМ.

Ген *FH* включает 10 экзонов, кодирует два фумаразных изофермента, митохондриальный и цитозольный (сукцинат дегидрогеназу). Активная форма *FH* является гомотетрамером, три из четырех цепей которого объединяются и образуют активный центр фермента — фумараза (также известный как фумарат гидратаза), катализирующего гидратацию молекулы фумарата, преобразуя ее в малат в цикле Кребса [101]. Наиболее изученной гипотезой молекулярного механизма онкогенеза этого синдрома является активация пути гипоксии и активация нижестоящих онкогенных путей [102]. При недостатке или отсутствии фумаразы в клетке хронически накапливается фумарат и в меньшей степени сукцинат, что является причиной избыточной экспрессии HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α). В результате изменяется клеточный метаболизм, который приводит к псевдогипоксии, и при этом изменяется активность нескольких белков и факторов транскрипции, таких как GLUT1, NRF2 и AMPK, имеющих отношение к усилению клеточной пролиферации, васкуляризации, устойчивости к апоптозу [103].

Недавно в экспериментальном исследовании Sciacovelli M. et al. показали, что фумарат действует как эпигенетический модификатор, ингибируя miR-200, известную своей способностью подавлять отдаленное метастазирование и, таким образом, вызывает эпителиально-мезенхимальный переход в клетки почечной карциномы у мышей [104]. Однако механизмы, лежащие в основе связи между нарушением регуляции метаболизма и раком, остаются изученными лишь частично.

Пациенты наследуют *FH* мутацию в гетерозиготном состоянии, и для развития заболевания необходима инактивирующая мутация в неизменном аллеле гена. Герминальная *FH* мутация выявляется в 76–93 % семей с клиническими признаками синдрома HLRCC [99, 101]. Предполагаемый риск рака почки в течение жизни для носителей *FH* мутации, вероятно, составляет около 15 % [105]. Изучение спектра *FH* мутаций обнаруженного у пациентов с HLRCC не показало связи с агрессивностью течения заболевания. В настоящее время носителей мутации *FH* с более низким или более высоким риском почечно-клеточного рака идентифицировать невозможно. Как указывалось выше, не было обнаружено четких генотип-фенотип корреляций и нет доказательств более низкого риска ПКР у родственников с отрицательным семейным анамнезом по ПКР [100]. Следует отметить, что если мутация в гене *FH* не обнаружена ни у одного из родителей, возникновение заболевания может быть спорадическим или представлять собой случай мозаичной мутации, которая передается потомству.

Своевременная диагностика синдрома необходима для предоставления носителям и их семьям необходимых профилактических, скрининговых обследований на наличие рака почек и других опухолей [100]. Дерматологическое и гинекологическое обследование женщин с потенциальным риском необходимо для пресимптоматической диагностики лейомиомы и из-за тяжести проявления заболевания, ранней гистероэктомии во многих случаях до 30-летнего возраста [7, 100]. Солитарные

кожные лейомиомы удаляются хирургически или лазерной абляцией, криотерапией, включая также фармпрепараты, такие как нифедипин, гидробромид, нитроглицерин. Поскольку фундаментальная биология HLRCC остается не совсем ясной, стратегии лечения синдрома продолжает развиваться.

Заключение

Хотя предрасполагающие к лейомиоматозу генетические и экзогенные факторы в настоящее время до конца не установлены, но гетерогенность локализации и характера роста лейомиом указывают на сложный биологический механизм их развития. Прогресс в понимании причин многообразия проявления лейомиоматоза связан с молекулярными исследованиями. Основываясь на текущем понимании биологии этого заболевания, необходимо отметить, что онкогенез возникает в результате взаимосвязанных сложных хромосомных aberrаций, затрагивающих разные хромосомы, включая хромосому 7q, локус COL4A5-COL4A6, HMGA2 и RAD51B, или в результате онкогенной мутации *MED12*, или метаболической aberrации, вызванной дефицитом *FH*. Необходимы дальнейшие исследования для изучения основных молекулярных событий в механизме возникновения разнообразных форм лейомиоматоза. Понимание этих событий будет иметь ключевое значение для выяснения, на какие из сигнальных путей, запускаемых мутациями и/или влиянием нестабильности хромосом, должно быть нацелено предотвращение образования и/или прогрессирования опухоли.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Паяниди Ю. Г., Жордания К. И., Захарова Т. И. Тактические ошибки при лечении больных внутривенным лейомиоматозом (клинические наблюдения) // Онкогинекология. 2013. № 2. С. 29–36.
2. Mahmoud M. S., Desai K., Nezhat F. R. Leiomyomas beyond the uterus; benign metastasizing leiomyomatosis with paraaortic metastasizing endometriosis and intravenous leiomyomatosis: a case series and review of the literature. Arch Gynecol Obstet. 2015;291. 223–230, doi: 10.1007/s00404-014-3356-8.
3. Fasih N., Prasad Shanbhogue A. K., Macdonald D. B., Fraser-Hill M. A., Papadatos D., Kielar A. Z., et al. Leiomyomas beyond the uterus unusual locations, rare manifestations. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. 2008;28, 1931–1948, doi:10.1148/rg.287085095.
4. Vaquero M. E., Magrina J. F., Leslie K. O. Uterine smooth-muscle tumors with unusual growth patterns. J Minim Invasive Gynecol. 2009;16, pp.263–268, doi: 10.1016/j.jmig.2009.01.013.
5. Stout, M. J., Odibo, A. O., Graseck, A. S., Macones, G. A. et al. Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. Obstet Gynecol. 2010;116, 1056–1063.

6. Паяниди Ю. Г., Жордания К. И., Герасимов С. С., Кулик И. О., Давыдов М. М. Редкая форма миомы матки с интракардиальным поражением (клинический случай). Проблемы репродукции. 2017;23 (6): 28-33, doi: 10.17116/repro201723628-33
7. Alam N., Barclay E., Rowan A. J., et al. Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: an underdiagnosed tumor syndrome. Arch Dermatol. 2005;141:199-206.
8. Flake G. P., Andersen J., Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. Environ Health Perspect 2003;111:1037-1054.
9. Ligon A. H., Morton C. C.. Genetics of uterine leiomyomata. Genes Chromosomes Cancer. 2000. 28 (2000), pp. 235-245.
10. Vanharanta S., Wortham N. C., Laiho P., Sjöberg J., et al. 7q deletion mapping and expression profiling in uterine fibroids. Oncogene. 2005; 24(43): 6545-54. doi: 10.1038/sj.onc.1208784
11. Schoenmakers, J. Bunt, L. Hermers, M. Schepens, et al. Identification of CUX1 as the recurrent chromosomal band 7q22 target gene in human uterine leiomyoma. Genes Chromosomes Cancer. 2013,52, pp.11-23.
12. Hodge J. C., Pearce K. E., Clayton A. C. et al. Uterine cellular leiomyomata with chromosome 1p deletions represent a distinct entity. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014, 210, 572.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog. 2014.01.011. E
13. Christacos N. C., Quade B. J., Dal Cin P., Morton C. C. Uterine leiomyomata with deletions of 1p represent a distinct cytogenetic subgroup associated with unusual histologic features. Genes Chromosomes Cancer. 2006;45(3):304-12. doi: 10.1002/gcc.20291.
14. Gross K. L., Morton C. C.. Genetics and the development of fibroids. Clin Obstet and Gynecol, 2001, 44(2):335-49. doi: 10.1097/00003081-200106000-00020.
15. Pedeutour F., Ligon A. H., Morton C. C. Genetics of uterine leiomyomata.. Bull Cancer. 1999, 86(11): 920-8.
16. Ingraham S. E., Lynch R. A., Kathiresan S., Buckler A. J., Menon A. G. hREC2, a RAD51-like gene, is disrupted by t(12;14) (q15;q24.1) in a uterine leiomyoma. Cancer Genet Cytogenet. 1999; 115(1):56-61. doi: 10.1016/s0165-4608(99)00070-9.
17. Thacker J. The RAD51 gene family, genetic instability and cancer. Cancer Lett. 2005;219(2):125-35. doi: 10.1016/j.canlet.2004.08.018.
18. Mehine M., Kaasinen E., Heinonen H. R., et al. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113(5):1315-20. doi: 10.1073/pnas.1518752113
19. Kazmierczak B., Dal Cin P., Wanschura S., et al. HMGIY is the target of 6p21.3 rearrangements in various benign mesenchymal tumors. Genes Chromosomes Cancer. 1998;23:279-285.
20. Cleynen I., Van de Ven W. J. The HMGA proteins: A myriad of functions (Review). Int J Oncol.2008; 32(2):289-305.
21. Bourbon H. M. Comparative genomics supports a deep evolutionary origin for the large, four-module transcriptional mediator complex. Nucleic Acids Res. 2008;36(12):3993-4008.
22. Makinen N., Mehine M., Tolvanen J., Kaasinen E., Li Y., Lehtonen H. J., Gentile M., et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. Science. 2011;334(6053):252-5. doi: 10.1126/science.1208930
23. Mehine M., Kaasinen E., Mäkinen N., Katainen R., Kämpjärvi K., et al. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. N Engl J Med. 2013;369(1):43-53. doi: 10.1056/NEJMoa.1302736.
24. Klatt, F., Leitner, A., Kim, I. V., Ho-Xuan, H., Schneider, E. V. et al. A precisely positioned MED12 activation helix stimulates CDK8 kinase activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020; 117 (6):2894-2905. doi: 10.1073/pnas.1917635117.
25. Wang H., Shen Q., Ye L. H., Ye J. MED12 mutations in human diseases. Protein Cell 2013;4: 643-6. doi:10.1007/s13238-013-3048-3.
26. Al-Hendy A., Laknaur A., Diamond M. P., Ismail N., Boyer T. G., Halder S. K. Silencing Med12 gene reduces proliferation of human leiomyoma cells mediated via Wnt/ β -catenin signaling pathway. Endocrinology. 2017;158(3):592-603. doi: 10.1210/en.2016-1097.
27. Liu S., Yin P., Kujawa S. A., Coon J. S. 5th, Okeigwe I, Bulun SE Progesterone receptor integrates the effects of mutated MED12 and altered DNA methylation to stimulate RANKL expression and stem cell proliferation in uterine leiomyoma. Oncogene. 2019;38(15):2722-2735. doi: 10.1038/s41388-018-0612-6.
28. Mäkinen N., Vahteristo P., Bützow R., Sjöberg J., Aaltonen L. A. Exomic landscape of MED12 mutation-negative and -positive uterine leiomyomas. Int J Cancer. 2014;134(4), pp.1008-1012. doi: 10.1002/ijc. 28410.
29. El Andaloussi A., Al-Hendy A., Ismail N., Boyer T. G., Halder S. K. Introduction of Somatic Mutation in MED12 Induces Wnt4/ β -Catenin and Disrupts Autophagy in Human Uterine Myometrial Cell. Reprod. Sci. 2020, 27, 823-832. doi: 10.1007/s43032-019-00084.
30. Mittal, Y. H., Shin, S. A., Yatsenko, C. A., Castro, U., Surti, A. Rajkovic. Med12 gain-of-function mutation causes leiomyomas and genomic instability. J Clin Invest. 2015;125, pp.3280-3284. doi: 10.1172/JCI81534.

31. *Abdeljabar El, Andaloussi, Ayman Al-Hendy*, et al. Introduction of Somatic Mutation in MED12 Induces Wnt4/ β -Catenin and Disrupts Autophagy in Human Uterine Myometrial Cell. 2020; 27(3): 823–832 doi:10.1007/s43032-019-00084-7.
32. *Heinonen H. R., Sarvilinna N. S., Sjoberg J., Kampjarvi K., Pitkanen E., Vahteristo P.*, et al. MED12 mutation frequency in unselected sporadic uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2014;102:1137–42. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.040
33. *Rein M. S., Powell W. L., Walters F. C.*, et al. Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. *Mol Hum Reprod.* 1998;(1):83–6. doi: 10.1093/molehr/4.1.83.
34. *Lehtonen R., Kiuru M., Vanharanta S.*, et al. Biallelic inactivation of fumarate hydratase (FH) occurs in nonsyndromic uterine leiomyomas but is rare in other tumors. *Am J Pathol.* 2004;164(1):17–22. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63091-X.
35. *Sporn M. B., Liby K. T.* NRF2 and cancer: The good, the bad and the importance of context. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(8):564–71. doi: 10.1038/nrc3278
36. *Kämpjärvi K., Mäkinen N., Mehine M., Välipakka S.*, et al. MED12 mutations and FH inactivation are mutually exclusive in uterine leiomyomas. *Br J Cancer.* 2016;114(12):1405–11. doi: 10.1038/bjc.
37. *Cuevas E. P., Escribano O., Chiloeches A.*, et al. Role of insulin receptor substrate-4 in IGF-I-stimulated HEPG2 proliferation. *J Hepatol.* 2007;46(6):1089–98. doi: 10.1016/j.jhep.
38. *Mäkinen N., Aavikko M., Heikkinen T., Taipale M., Taipale J.*, et al. Exome sequencing of uterine leiomyosarcomas identifies frequent mutations in TP53, ATRX, and MED12 PLoS Genet, 2016; 12(2):e1005850. doi: 10.1371/journal.pgen.1005850.
39. *Cuppens, M. Moisse, J. Depreeuw, D. Annibali*, et al. Integrated genome analysis of uterine leiomyosarcoma to identify novel driver genes and targetable pathways. *Int J Cancer,* 2018;142(6):1230–1243. doi: 10.1002/ijc.31129.
40. *Mehine, M., Mäkinen, N., Heinonen, H.-R., Aaltonen, L. A. & Vahteristo, P.* Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing. *Fertil. Steril.* 2014;102(3):621–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.05
41. *Berta D. G., Kuisma H., Välimäki N., Räisänen M., Jäntti M.* et al. Deficient H2A. Z deposition is associated with genesis of uterine leiomyoma. *Nature.* 2021;596(7872):398–404. doi: 10.1038/s41586-021-03747-1.
42. *Yatsenko, S. A., Mittal, P., Wood-Trageser, M. A.*, et al. Highly heterogeneous genomic landscape of uterine leiomyomas by whole exome sequencing and genome-wide arrays. *Fertil. Steril.* 2017;107(2):457–466.e9. doi: 10.1016/j.fertnstert.
43. *Sohn G. S., Cho S., Kim Y. M., Cho C. H., Kim M. R., Lee S. R.*, Working Group of Society of Uterine Leiomyoma. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstetrics & gynecology science.* 2018; 61(2):192–201. doi: 10.5468/ogs.2018.61.2.192
44. *Taubert Hd, Wissner Se, Haskins Al.* Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata; An Unusual Complication Of Genital Leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 1965; 25:561–74. PMID: 14268048
45. *Gaichies L., Fabre-Monplaisir L., Fauvet R., Alves A., Mulliri A.* Leiomyomatosis peritonealis disseminata: two unusual cases with literature review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(2):8994. doi:10.1016/j.jogoh.2017.11.011 39.
46. *Yang R., Xu T., Fu Y., Cui S., Yang S., Cui M.* Leiomyomatosis peritonealis disseminata associated with endometriosis: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2015; 9(2): 717–720. doi:10.3892/ol.2014.2741
47. *Parmley T. H., Woodruff J. D., Winn K., Johnson J. W., Douglas P. H.* Histogenesis of leiomyomatosis peritonealis disseminata (disseminated fibrosing decidualosis). *Obstet Gynecol.* 1975;46:511–6. PMID:120798
48. *Al-Talib A., Tulandi T.* Pathophysiology and possible iatrogenic cause of leiomyomatosis peritonealis disseminata. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69:239–44. doi: 10.1159/000274487.
49. *Haberal A., Kayikioglu F., Caglar G. S., Cavusoglu D.* Leiomyomatosis peritonealis disseminata presenting with intravascular extension and coexisting with endometriosis: a case report. *J Reprod Med.* 2007; 52(5):422–4. PMID: 17583244
50. *Larraín D., Rabischong B., Khoo C. K.*, et al. “Iatrogenic” parasitic myomas: unusual late complication of laparoscopic morcellation procedures” *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17:719–724. doi:10.1016/j.jmig
51. *Yu R. S., Wang Z. K., Sun J. Z., Chen L. R.* Computed tomography of pancreatic implantation with malignant transformation of leiomyomatosis peritonealis disseminata in a man. *Dig Dis Sci.* 2007;52(8): 1954–1957. doi:10.1007/s10620-006-9458-9 41.
52. *Yamaguchi T., Imamura Y., Yamamoto T., Fukuda M.* Leiomyomatosis peritonealis disseminata with malignant change in a man. *Pathol Int.* 2003;53(3):179–185. doi:10.1046/j.1440-1827.
53. *Yu Ma, Su Wang, Qin Liu, Bingjian Lu.* A clinicopathological and molecular analysis in uterine leiomyomas and concurrent/metachronous peritoneal nodules: New insights into disseminated peritoneal leiomyomatosis. *Pathol Res Pract.* 2020;216(5):152938 doi: 10.1016/j.prp
54. *Gaichies L., Fabre-Monplaisir L., Fauvet R., Alves A., Mulliri A.* Leiomyomatosis peritonealis disseminata: two unusual cases with literature review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(2):8994. doi:10.1016/j.jogoh

55. Sawai Y., Shimizu T., Yamanaka Y., Niki M., Nomura S. Benign metastasizing leiomyoma and 18-FDG-PET/CT: a case report and literature review. *Oncol Lett.* 2017; 14(3):3641–3646. doi:10.3892/ol.2017.6609
56. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И. Диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз. Клиническое наблюдение // Онкогинекология. 2022. № 3 (43). С. 25–31.
57. Ando H., Kusunoki S., Ota T., Sugimori Y., Matsuoka S., Ogishima D. J. Long-term efficacy and safety of aromatase inhibitor use for leiomyomatosis peritonealis disseminata. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43:1489–92. doi: 10.1111/jog.13376.
58. Steiner P. E. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus: Report of a case and review of the literature. *Am J Pathol.* 1939;15:89–110. 7
59. Awonuga A. O., Shavell V. I., Imudia A. N., Rotas M., Diamond M. P., Puscheck E. E. Pathogenesis of benign metastasizing leiomyoma: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(3):189–95. doi: 10.1097/OGX.0b013e3181d60f93.
60. Rivera J. A., Christopoulos S., Small D., Trifiro M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3183–3188. doi:10.1210/jc.2003–032021.
61. Wei W. T., Chen P. C. Benign metastasizing leiomyoma of the lung: A case report and literature review. *Oncol Lett.* 2015;10(1):307–312. pmid:26171020
62. Jautzke G., Müller-Ruchholtz E., Thalmann U. Immunohistological detection of estrogen and progesterone receptors in multiple and well differentiated leiomyomatous lung tumors in women with uterine leiomyomas (so-called benign metastasizing leiomyomas). A report on 5 cases. *Pathol Res Pract.* 1996;192(3):215–223. doi:10.1016/S0344–0338.
63. Miller J., Shoni M., Siegert C., Lebenthal A., Godleski J., McNamee C. Benign metastasizing leiomyomas to the lungs: An institutional case series and a review of the recent literature. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2016;101(1):253–258. doi:10.1016/j.athoracsur.
64. Barnaś E., Książek M., Raś R., Skręt A., Skręt-Magierło J., Dmoch-Gajzlerska E. Benign metastasizing leiomyoma: A review of current literature in respect to the time and type of previous gynecological surgery. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175875. doi: 10.1371/journal.
65. Park B. Y., Leslie K. O., Chen L., Vaszar L. T., Cornella J. L. A case of simultaneous benign metastasizing leiomyomas and disseminated peritoneal leiomyomatosis following endoscopic power morcellation for uterine disease. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017;23(1):e1–e3009.
66. Anand N., Handler M., Khan A., Wagreich A., Calhoun S. Disseminated peritoneal leiomyomatosis status post laparoscopic hysterectomy with morcellation. *J Radiol Case Rep.* 2016;10(12):12–18. doi: 10.3941/jrcr.v10i12.2904.
67. Noel N. L., Isaacson K. B. Morcellation complications: from direct trauma to inoculation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;35:37–43. doi:10.1016/j.bpobgyn.
68. Zhang H. M., Christianson L. A., Templeman C. L., Lentz S. E. Non-malignant Sequelae after unconfined power morcellation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019; 26(3):434–440. doi: 10.1016/j.jmig.2018.05.010.
69. Matos F., Santiago C., Silva D. Multisystemic benign metastasizing leiomyoma: an unusual condition with an atypical clinical presentation. *Case Rep Radiol.* 2019; 26(3):434–440. doi: 10.1016/j.jmig.
70. Joo H. J., Han S. S., Kwon J. T., Park E. S., Jung Y. Y., Kim H. K. Epidural in-tracranial metastasis from benign leiomyoma: a case report with literature review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(7):1180–1183. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.10.028
71. Gaur K., Majumdar K., Kisku N., Gondal R., Sakhujia P., Satsangi D. K. Primary intracardiac leiomyoma arising from cardiomyocyte progenitors at the right ventriculoseptal interface: case report with literature review. *Cardiovasc Pathol.* 2017;28:46–50. doi: 10.1016/j.carpath.
72. Raposo M. I., Meireles C., Cardoso M., et al. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: rare manifestation of a frequent pathology. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018; 5067276. doi: 10.1155/2018/ 5067276.
73. Nuovo G. J., Schmittgen T. D. Benign metastasizing leiomyoma of the lung: clinicopathologic, immunohistochemical, and micro-RNA analyses. *Diagn Mol Pathol.* 2008;17(3):145–50. doi: 10.1097/PDM.0b013e31815aca19
74. Ottlakan A., Borda B., Lazar G., Tizlavicz L., Furak J. Treatment decision based on the biological behavior of pulmonary benign metastasizing leiomyoma. *Journal of Thoracic Disease.* 2016;8(8):E672–E676. doi: 10.21037/jtd.2016.06.61.
75. Asumu H., Estrin Y., Mohammed T. L., Verma N. Benign metastasizing leiomyoma. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2017;46(3):257–259. doi:10.1067/j.cpradiol.2016.07.002.
76. Birch-Hirschfeld, F. V. Lehrbuch der Pathologischen Anatomie / F. V. BirchHirs — chfeld. 5th ed. Germany: FCW Vogel, 1896.
77. Кулик И. О., Левченко Н. Е., Герасимов С. С., Захарова Т. И., Бяхова В. А., Смирнова Г. Ф., Паяниди Ю. Г., Давыдов М. М. Внутривенный лейомиоматоз с интракардиальным распространением (клиническое наблюдение) // Онкогинекология. 2017. № 3. С. 43–50.
78. Стилиди И. С., Чарчан Э. Р., Жордания К. И., Давыдов М. М., Кулик И. О., Бохан В. Ю., Ярмошук С. В., Погребницкий К. А., Паяниди Ю. Г. Хирургическая тактика и результаты лечения пациенток с внутривенным лейомиоматозом и интракардиальным поражением // Онкогинекология. 2018. № 3. С. 32–44.

79. Li R., Shen Y., Sun Y., et al. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension: echocardiographic study and literature review. *Tex Heart Inst J.* 2014;41(5):502–506. doi:10.14503 /THIJ13–3533.
80. Fornaris R. J., Rivera M., Jiménez L., Maldonado J. Multimodality Evaluation of Intravenous Leiomyomatosis: A Rare, Benign but Potentially Life-Threatening Tumor. *Am J Case Rep.* 2015;16:794–800. doi: 10.12659/ajcr.894939.
81. Tang L., Lu B. Intravenous leiomyomatosis of the uterus: a clinico- pathologic analysis of 13 cases with an emphasis on histogenesis. *Pathol Res Pract.* 2018;214:871e5.
82. Nakai G., Maeda K., Yamamoto K., Yamada T., Hirose Y., Terai Y., Ohmichi M., Katsumata T., Narumi Y. Uterine Intravenous Leiomyomatosis with Cardiac Extension: Radiologic Assessment with Surgical and Pathologic Correlation. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015:576743. doi: 10.1155/2015/576743
83. Ordulu Z., Nucci M. R., Dal Cin P., et al Intravenous leiomyomatosis: an unusual intermediate between benign and malignant uterine smooth muscle tumors. *Mod Pathol.* 2016;29(5):500–10. doi: 10.1038/ modpathol
84. Gui T., Qian Q., Cao D., Yang J., Peng P., Shen K. Computerized tomography angiography in preoperative assessment of intravenous leiomyomatosis extending to inferior vena cava and heart. *BMC Cancer.* 2016;16:73. doi: 10.1186/s12885–016–2112–9.
85. Kir G., Kir M., Gurbuz A., et al Estrogen and progesterone expression of vessel walls with intravascular leiomyomatosis; discussion of histogenesis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004; 25:362–366. 18.
86. Buza N., Xu F., Wu W., Carr R. J., Li P., Hui P. Recurrent chromosomal aberrations in intravenous leiomyomatosis of the uterus: high-resolution array comparative genomic hybridization study. *Hum Pathol.* 2014; 45(9):1885–92. doi: 10.1016/j. humpath.2014.05.010.
87. Klotzbucher M., Wasserfall A., Fuhrmann U. Misexpression of wild-type and truncated isoforms of the high-mobility group I proteins HMGI-C and HMGI(Y) in uterine leiomyomas. *Am J Pathol.* 1999; 155: 1535–9.
88. Wang L., Hu S., Xin F., Zhao H., Li G., Ran W., et al. MED12 exon 2 mutation is uncommon in intravenous leiomyomatosis: clinicopathologic features and molecular study. *Hum Pathol.* 2020;99:36–42. doi: 10.1016/j.humpath.2020.03.011
89. Lu B., Liu Q., Tang L., Ma Y., Shi H. Intravenous leiomyomatosis: molecular analysis of 17 cases *Pathology.* 2020;52(2):213–217. doi: 10.1016/j.pathol.2019.10.009.
90. Doyle M. P., Li A., Villanueva C. I., et al Treatment of intravenous leiomyomatosis with cardiac extension following incomplete resection. *Int J Vasc Med* 2015; 2015:756141
91. Carr R. J., Hui P., Buza N. Intravenous leiomyomatosis revisited: an experience of 14 cases at a single medical center. *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34(2):169–176.
92. Reed W. B., Walker R. Horowitz Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Derm Venereol.* 1973, 53, pp. 409–416.
93. Almeida F. T., Santos R. P., Carvalho SD, Brito MC. Reed’s Syndrome. *Indian J Dermatol.* 2018;63(3):261–263. doi: 10.4103/ijd.IJD_69_18.
94. Launonen V., Vierimaa O., Kiuru M., Isola J., Roth S., Pukkala E., et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001.98 (6): 3387–92, doi: 10.1073/pnas. 05 1633798.
95. Liu, J., Dillon, A. L., Beavis, Y., Liu, K., Lombardo, A. N. Fader, et al. Prevalence of somatic and germline mutations of Fumarate hydratase in uterine leiomyomas from young patients *Histopathology.* 2020;76, 354–365. doi: 10.1111/his.14007.
96. Stewart L., Glenn G., Toro J. R. Cutaneous leiomyomas: a clinical marker of risk for hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *Dermatol Nurs.* 2006;18: 335–341;quiz 342.
97. Tolvanen J., Uimari O., Ryyänen M., Aaltonen L. A., Vahteristo P. Strong family history of uterine leiomyomatosis warrants fumarate hydratase mutation screening. *Human Reproduction,* 2012;27,1865–1869, <https://doi.org/10.1093/humrep/des105>
98. Toro J. R., Nickerson M. L., Wei M. H., Warren M. B., et al. Mutations in fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet.* 2003;73:95–106
99. Lehtonen H. J. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: update on clinical and molecular characteristics, *Fam Cancer.*2011;10(2):397–411. doi: 10.1007/s10689–011–9428-z
100. Menko F. H., Maher E. R., Schmidt L. S., Middleton L. A., et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer.* 2014;13(4):637–44. doi: 10.1007/s10689–014–9735–2
101. Alam N. A., Rowan A. J., Wortham N. C., Pollard P. J., Mitchell M., Tyrer J. P., et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet.*2003;12(11):1241–52. doi: 10.1093/hmg/ddg148.
102. Linehan W. M., Rouault T. A. Molecular pathways: fumarate hydratase-deficient kidney cancer — targeting the Warburg effect in cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19(13):3345–52. doi: 10.1158/1078–0432.CCR-13–0304.

103. Koivunen P., Hirsila M., Remes A. M., Hassinen I. E., Kivirikko K. I., Myllyharju J. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF. *J Biol Chem* 2007; 282: 4524–4532. doi: 10.1074/jbc.M610415.200.
104. Sciacovelli M., Goncalves E., Johnson T. I. et al. Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition. *Nature*. 2016; 537: 544–547. doi: 10.1038/nature19353.
105. Linehan W. M. Genetic basis of kidney cancer: Role of genomics for the development of disease-based therapeutics. *Genome Res.* 2012; 22: 2089–2100. doi: 10.1101/gr.131110.111.

АВТОРЫ

Казубская Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, научный консультант лаборатории клинической цитологии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, ORCID 0000–0001–5856–0017, eLibrary SPIN-код 5224–5820, oncogen5@ronc.ru

Kazubskaya Tatiana P., Ph.D. in Medical Sciences, Associate of the Laboratory of Clinical Cytology of the Department of Morphologic and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors of Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, tel: 8(499)3249214; ORCID 0000–0001–5856–0017, eLibrary SPIN-code 5224–5820, e-mail: oncogen5@ronc.ru

Мехеда Лариса Владимировна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клинической цитологии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, ORCID 0000–0002–6445–9983, lmebeda@gmail.com

Mekheda Larisa V., Ph.D. in Biological Sciences, Chief of the Laboratory of Clinical Cytology of the Department of Morphologic and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors of Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, ORCID 0000–0002–64459983, e-mail: lmebeda@gmail

Сорокина София Сергеевна, ординатор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, sonya_srk@mail.ru

Sorokina Sofiya S., Resident of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia. 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: sonya_srk@mail.ru

Трофимов Евгений Иванович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела ЛОР-онкологии ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА РФ», 139031 Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 2, ORCID 0000–0001–8602–019, trofimov_48@inbox.ru

Trofimov Evgeny I., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Chief Researcher, Department of Oncology, Federal State Budgetary Institution Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; Moscow, Volokolamskoe sh. 30–2, ORCID 0000–0001–8602–019, e-mail: trofimov_48@inbox.ru

Собеля Ольга Сергеевна, научный сотрудник Биобанка отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей Клинико-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522 Москва, Каширское ш., д. 24, ORCID: 0000–0003–3585–4332, biobank.onco@gmail.com

Sobelya Olga S., researcher Biobank of the Department of morphological and molecular genetic diagnostics of tumors of Clinical diagnostic center of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115522, Moscow, Kashirskoye sh., 24. ORCID: 0000–0003–3585–4332, e-mail: biobank.onco@gmail.com

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522, Москва, Каширское ш., д. 24, ORCID: 0000–0001–5704–1004, paian-u@yandex.ru

Payanidi Ulia G., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115522 Moscow, Kashirskoye sh., 24, ORCID: 0000–0001–5704–1004, e-mail: paian-u@yandex.ru