

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ЛЕЙОМИОМАТОЗ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю. Г. Паяниди, К. И. Жордания

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

Диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз является редким заболеванием, которое характеризуется распространением по брюшине множественных доброкачественных опухолей гладкомышечной природы, морфологически соответствующих лейомиоме матки, но отличающихся необычной локализацией — вне полового тракта. Причина заболевания неясна, а возможные этиологические факторы могут быть связаны с нарушением гормонального статуса женщины. Несмотря на то, что заболевание доброкачественное и для него характерно длительное течение, многие эксперты его относят к группе мезенхимальных опухолей неясного злокачественного потенциала, поскольку для диссеминированного перитонеального лейомиоматоза свойственна высокая частота рецидивирования и способность к злокачественной трансформации в лейомиосаркому. Однако на сегодняшний день нет клинических рекомендаций по ведению этой категории больных, поэтому лечение диссеминированного перитонеального лейомиоматоза можно планировать, только анализируя представленные в мировой литературе отдельные клинические наблюдения и опираясь на собственный опыт. В статье на конкретном клиническом примере молодой пациентки с диссеминированным перитонеальным лейомиоматозом, желающей сохранить репродуктивную функцию, мы представили свой опыт лечения этой патологии.

Ключевые слова: диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз, опухоли неясного злокачественного потенциала.

DISSEMINATED PERITONEAL LEIOMYOMATOSIS. A CLINICAL OBSERVATION

Yu. G. Payanidi, K. I. Zhordania

Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"

Disseminated peritoneal leiomyomatosis is a rare disease, which is characterized by peritoneal spread of multiple benign smooth muscle tumors morphologically corresponding to uterine leiomyoma but with unusual localization — outside the genital tract. The cause of the disease is not clear and the possible etiological factors may be related to a hormonal imbalance in females. Although the disease is benign and is characterized by a long duration, many experts classify it as a mesenchymal tumor of unclear malignant potential as a high recurrence rate and an ability to malignant transformation into leiomyosarcoma are common in disseminated peritoneal leiomyomatosis. However, to date there are no clinical guidelines on the management of such category of patients, therefore the treatment of disseminated peritoneal leiomyomatosis can be planned based on the analysis of certain separate clinical observations presented in the world academic literature and drawing on available own experience. The article describes our own experience with treating this pathology, based on a particular clinical case of a patient with disseminated peritoneal leiomyomatosis who wished to preserve reproductive function.

Keywords: disseminated peritoneal leiomyomatosis, tumors of unclear malignant potential.

Введение

Лейомиома матки является наиболее часто встречающейся доброкачественной опухолью у женщин. Ее частота достигает 30 % у пациенток старше 35 лет [1–3]. В большинстве своем она протекает бессимптомно и выявляется

при рутинных гинекологических осмотрах. Однако в литературе описывают внematочные формы этой опухоли, называемые лейомиоматозами. Гистологически они соответствуют типичной лейомиоме матки с необычными локализациями (за пределами полового тракта) [2, 4].

На сегодняшний день, согласно классификации ВОЗ, выделяют как минимум четыре группы подобных новообразований: внутривенный лейомиоматоз, доброкачественная метастазирующая лейомиома [5], наследственный лейомиоматоз [2, 3, 6, 7] и диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз [6]. Эти патологии обычно встречаются у женщин репродуктивного возраста с синхронным диагнозом миомы матки, либо с гистерэктомией или миомэктомией в анамнезе [2, 7]. Несмотря на то, что эти формы лейомиоматоза являются доброкачественными заболеваниями, они могут проявлять агрессивное течение с высоким риском рецидивирования, поэтому некоторые авторы предлагают их объединить в группу мезенхимальных опухолей неясного злокачественного потенциала [8]. Более того, описаны случаи злокачественной трансформации этих опухолей, особенно диссеминированного перитонеального лейомиоматоза, который может перерасти в лейомиосаркому [2, 4].

В своих статьях мы уже не раз касались вопросов диагностики и лечения внутривенного лейомиоматоза. Сейчас же хотелось поговорить о диссеминированном перитонеальном лейомиоматозе.

Диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз (ДПЛ) был впервые описан J. R. Willson и A. R. Peale в 1952 году [9]. На сегодняшний день в литературе зарегистрировано чуть менее 200 случаев ДПЛ [10]. Это заболевание характеризуется наличием множественных лейомиом, которые в виде сероватых или белесоватых узелков могут тотально поражать брюшную полость и малый таз: париетальную и висцеральную брюшину, большой сальник, Дугласово пространство, брыжейку и т.п. [10]. В некоторых случаях опухоль может обладать инвазивным ростом и поражать внутренние органы (мочевой пузырь, мочеточник, печень и др.) [10]. Дифференциальную диагностику следует проводить с карциноматозом брюшины и метастатической лейомиосаркомой [2, 7]. Однако, как уже сообщалось выше, описаны случаи трансформации этой опухоли в лейомиосаркому, что создает необходимость в тщательном длительном мониторинге таких больных [10].

Этиопатогенез ДПЛ на сегодняшний день не изучен. Считается, что это заболевание чаще всего встречается у женщин репродуктивного возраста, средний возраст которых составляет 36 лет [6, 10]. Хотя есть зарегистрированные случаи ДПЛ у пациенток в менопаузе и даже у мужчин [2, 6]. У большинства таких женщин чаще всего синхронно выявляется миома матки, либо в анамнезе имеет место гистерэктомия или миомэктомия [10]. Таким образом, мы можем предположить, что гистерэктомия или миомэктомия особенно с использованием морцелляции являются факторами риска развития ДПЛ, поскольку они создают риск возникновения имплантационных метастазов [11]. Кроме того, были описаны случаи возникновения ДПЛ после эмболизации маточных сосудов по поводу миомы [12], у женщин во время беременности или сразу после родов [10], а также в сочетании с наружным эндометриозом [13]. Установлено, что ДПЛ может быть связан с гиперэстрогенией (экзогенной или эндогенной), обусловленной длительным приемом оральных контрацептивов или препаратов менопаузальной гормональной терапии, либо даже беременностью [2, 10, 13]. Однако наличие ДПЛ у мужчин или женщин без лейомиомы матки в анамнезе может указывать на его внематочное происхождение [2].

И тем не менее, несмотря на то что в современной литературе на сегодняшний день нет четких представлений о патогенезе этого заболевания, некоторые авторы, анализируя отдельные зарегистрированные клинические наблюдения, предлагают выделить два пути развития ДПЛ [2, 10]. Согласно одному из них, ДПЛ возникает у женщин репродуктивного возраста, с гиперэстрогенией, с миомой матки в анамнезе. У них теория перитонеальной имплантации была бы наиболее вероятной. В других случаях ДПЛ может возникать у мужчин либо у женщин без гиперэстрогении и миомэктомии в анамнезе, здесь наиболее вероятна теория перитонеальной метастазии. Однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

У большинства пациенток заболевание протекает бессимптомно и может быть случайной

находкой во время операции на органах брюшной полости [6, 10]. Иногда проявляются клинические симптомы, но они, как правило, неспецифичны: дискомфорт и боли в животе, увеличение его объема, ректоррагии, метроррагии и т.п. [13]. В редких случаях при запущенных процессах может иметь место компрессия опухолевыми массами различных органов или их инвазия, что приводит к острым состояниям, таким как окклюзионный синдром или внешняя обструкция мочеточника (колика, пиелонефрит, острая почечная недостаточность и т.п.) [10].

Несмотря на то, что ДПЛ — заболевание доброкачественное и для него характерно медленное течение, оно требует от клинициста проявлять к таким больным особую настороженность, поскольку обладает неясным злокачественным потенциалом. Более того, диагностика этой патологии может быть сложной, и на сегодняшний день нет стандартизированного лечения этого заболевания. Поэтому нам показалось целесообразным на конкретном клиническом примере рассмотреть основные этапы диагностики и возможности лечения ДПЛ.

Клиническое наблюдение

Больная Ш., 1988 года рождения, менструальная функция без особенностей, в анамнезе одна беременность, завершившаяся в 2011 г. срочными родами.

По поводу новообразования правых придатков матки в 2016 году была оперирована в гинекологической клинике лапароскопически в объеме правосторонней аднексэктомии. В протоколе операции отмечены множественные узелковые разрастания на правом яичнике, правой маточной трубе, а также единичные по брюшине малого таза. После гистологического исследования был поставлен диагноз: лейомиома правого яичника, диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз маточной трубы. Дополнительного лечения не получала.

В 2019 г. пациентка была приглашена для контрольного обследования. По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза и брюш-

ной полости, патологии выявлено не было. Однако с учетом наличия остаточной опухоли на брюшине малого таза после предыдущей операции в марте 2019 г. была выполнена диагностическая лапароскопия, при которой были выявлены множественные узлы лейомиомы, поражающие практически всю брюшную полость, явная картина прогрессирования. При гистологическом исследовании биоптатов брюшины обнаружена такая же морфологическая картина, что и ранее — опухоль соответствует лейомиоме и имеет положительный гормональный статус: RE+ и RP+. Больная была направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России для решения вопроса о тактике ее ведения. После дообследования больной была выполнена R0 операция: субтотальная перитонэктомия, включая органы малого таза, мезогастральную и эпигастральные области, перитонэктомия брыжейки тонкой кишки, удаление пораженного большого сальника (рис. 1а, 1б).

С целью количественной оценки степени тяжести поражения брюшины, результата предыдущей хирургической операции, полноты циторедукции наиболее часто используемыми параметрами являются: PCI, PSS, CC, где PCI (peritoneal cancer index) — индекс перитонеального карциноматоза, PSS — результат предшествующего хирургического вмешательства, CC (Completeness of Cytoreduction) — индекс полноты циторедукции, предложенные P. H. Sugarbaker в 1998 г. [14, 15]. По системе CC (Completeness of Cytoreduction) больной была выполнена CC-0 — оптимальная циторедукция, т.е. признаки заболевания отсутствовали (рис. 2).

При этом, учитывая желание пациентки и ее молодой возраст, удалось сохранить репродуктивную функцию, поэтому в послеоперационном периоде больной была показана лекарственная кастрация. Был назначен агонист гонадотропин-рилизинг-гормона — Золадекс по 3,6 мг каждые четыре недели в течение двух лет. При контрольном обследовании в 2021 г. явных признаков прогрессирования заболевания выявлено не было.

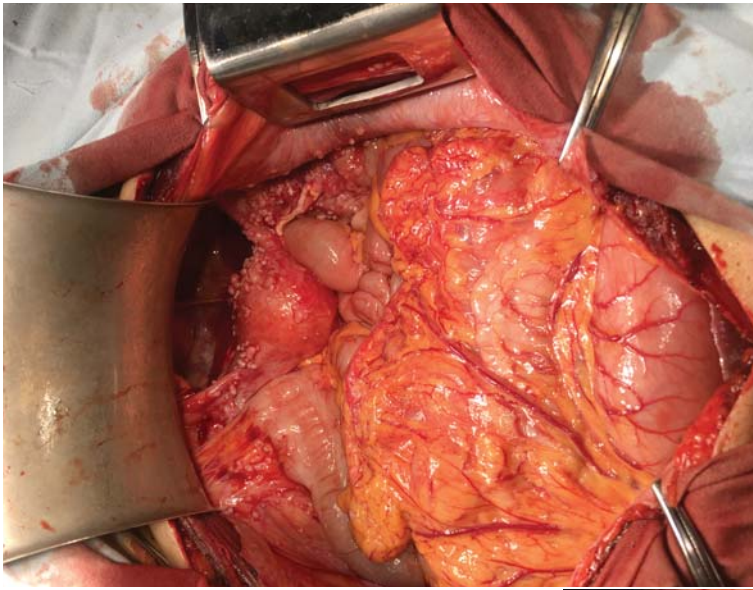


Рис. 1. Интраоперационная картина при лапаротомии:
а) брюшная полость;
б) малый таз.

Обсуждение

Таким образом, ДПЛ — чрезвычайно редкое доброкачественное заболевание пока неизвестной этиологии. Считается, что возможным источником гладкомышечных клеток при ДПЛ являются субмезотелиальные мультипотентные клетки, однако неясно, являются ли стимулы для индуцирования дифференцировки гладких мышц гормональными, генетическими или ятрогенными [16]. Субмезотелиальные мультипотентные клетки также называют вторичной системой Мюллера, в которой отсутствуют зачатки фаллопиевых труб, матки и верхней части влагалища, хотя, по-видимому, она сохраняет свою способность дифференцироваться

в специализированный эпителий или стро-му системы Мюллера во взрослой жизни [8]. F. A. Tavassoli, H. J. Norris сообщили о самой большой серии случаев ДПЛ ($n = 20$) [17]. Они предположили, что ДПЛ возникает из-за необычной предрасположенности или селективной чувствительности суббрюшинных мезенхимальных стволовых клеток, подвергающихся метаплазии в гладкомышечные клетки [17]. Эта гипотеза убедительна, поскольку ДПЛ встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста [16], и некоторые случаи этого заболевания обнаруживаются после длительного применения оральных контрацептивов [18], менопаузальной гормональной



Рис. 2. Интраоперационная картина малого таза после перитонэктомии

терапии [19] или тамоксифена [20], кроме того, во время беременности [19], а также при наличии опухоли, секретирующей эстрогены [5]. Более того, результаты положительной иммунореактивности к рецепторам эстрогена и прогестерона в гладкомышечных клетках ДПЛ и случаи спонтанной регрессии ДПЛ после прекращения приема гормональных препаратов или после беременности еще больше подтверждают эту гипотезу [17]. То есть, повышенная чувствительность к эстрогенам у восприимчивых пациенток предрасполагает к развитию ДПЛ [17].

Несмотря на то, что нет стандартизации ведения больных ДПЛ, опираясь на мировой и собственный опыт, попытаемся рассмотреть основные варианты его лечения.

Лечение должно планироваться с учетом множества аспектов: возраста пациентки, наличия сопутствующей патологии, тяжести ее симптомов и желания сохранить репродуктивную функцию [21]. Оно проводится в основном в трех направлениях: мониторинг, хирургия и гормональная терапия [22].

При нераспространенных формах ДПЛ, если заболевание протекает бессимптомно и не осложнено, некоторые эксперты предлагают ограничиться динамическим наблюдением,

объясняя это тем, что было описано множество случаев спонтанной регрессии ДПЛ, особенно в послеродовом периоде, после прекращения приема контрацептивов и даже в период менопаузы [6, 10].

При распространенных формах ДПЛ или при ДПЛ с выраженной симптоматикой рекомендуют проводить хирургическое лечение, которое должно включать гистерэктомию, двустороннюю аднексэктомию, оментэктомию, а также удаление всех видимых опухолевых узлов [13, 23]. При этом необходимо отметить, что двусторонняя аднексэктомия является важным этапом лечения ДПЛ, поскольку в большинстве своем это гормонозависимое заболевание [6, 23]. В послеоперационном периоде таким больным, особенно при наличии остаточной опухоли, назначают гормональную терапию ингибиторами ароматазы, длительность которой определяется в каждом конкретном случае индивидуально, поскольку нет единых рекомендаций.

Если пациентка хочет сохранить фертильность, то в этом случае хирургический этап ограничивают удалением всех видимых опухолевых узлов с последующей гормональной кастрацией в течение не менее 6 месяцев [13, 23]. Для этого, как правило, применяют агонисты

гонадотропин-рилизинг-гормона [13, 23] с тиболоном или без него [24]. Такой вариант лечения был успешно применен и продемонстрирован в нашем клиническом наблюдении.

В случае неоперабельной опухоли для повышения ее резектабельности в предоперационном периоде рекомендуют проводить гормонотерапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонами [23].

Больным ДПЛ рекомендуется долгосрочный мониторинг с целью ранней диагностики рецидива, поскольку, несмотря на длительное бессимптомное течение, прогрессирование заболевания способно привести к серьезным, угрожаемым жизни состояниям [10].

В случае возникновения рецидива рекомендуют проводить хирургическое лечение с последующей длительной гормонотерапией ингибиторами ароматазы [24, 25].

Также необходимо помнить о возможной злокачественной трансформации ДПЛ в лейомиосаркому. Такие случаи чаще были зарегистрированы в течение первого года наблюдения [2, 10, 13, 20]. Поэтому тщательный клинический и рентгенологический мониторинг в пер-

вый год после лечения следует проводить каждые 3 месяца [10]. Злокачественная трансформация ДПЛ в основном наблюдается у пациенток без гиперэстрогенемии, у которых в анамнезе не было миомы и у которых опухоль не имеет гормональных рецепторов и, следовательно, для которых гормональная терапия может быть менее эффективной [20]. То есть, случаи ДПЛ, вызванные вероятной метаплазией брюшины, будут подвергаться большему риску злокачественной трансформации и рецидивирования, а следовательно, потребуют более радикального хирургического лечения и более тщательного наблюдения, чем трансплантационные ДПЛ.

Заключение

Как уже упоминалось ранее, ДПЛ — редкое заболевание, в мировой литературе информации о нем недостаточно, в настоящее время зарегистрировано не более 200 подобных наблюдений, отсутствуют клинические рекомендации по ведению таких больных, поэтому описание и анализ каждого конкретного клинического случая несет в себе большую практическую значимость.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Yoon J., Spies J. B., Caridi T. M. Benign metastasizing leiomyomas following myomectomy and uterine artery embolization *Cardiovasc Intervent Radiol*, 40 (2017), pp. 1796–1799, 10.1007/s00270-017-1696-z
2. Fasih N., Prasad A. K. Shanbhogue, D. B. Macdonald, M. A. Fraser-Hill, D. Papadatos, A. Z. Kielar, et al. Leiomyomas beyond the uterus: unusual locations, rare manifestations *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*, 28 (2008), pp. 1931–1948, 10.1148/rg.287085095
3. Meddeb M., Chow R. D., Whipps R., Haque R. The heart as a site of metastasis of benign metastasizing leiomyoma: case report and review of the literature *Case Rep Cardiol*, 2018 (2018), p. 7231326, 10.1155/2018/7231326
4. Low H.-Y., Zhao Y., Huang K.-S., Shen H.-P., Wu P.-J., Tseng C.-J. Intravenous leiomyomatosis of the uterus: a clinicopathological analysis of nine cases and literature review *Taiwan J Obstet Gynecol*, 56 (2017), pp. 362–365, 10.1016/j.tjog.2017.04.017
5. 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 *Ann Thorac Surg*, 101 (2016), pp. 253–258, 10.1016/j.athoracsur.2015.05.107
6. Vaquero M. E., Magrina J. F., Leslie K. O. Uterine smooth-muscle tumors with unusual growth patterns *J Minim Invasive Gynecol*, 16 (2009), pp. 263–268, 10.1016/j.jmig.2009.01.013
7. Mahmoud M. S., Desai K., Nezhad 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*, 291 (2015), pp. 223–230, 10.1007/s00404-014-3356-8
8. Kurman R. J., Hedrick E. L., Ronnett B. M., eds. Blaustein's pathology of the female genital tract. 7th ed. Springer; 2019. 1508 p.
9. Willson J. R., Peale A. R. Multiple peritoneal leiomyomas associated with a granulosa-cell tumor of the ovary *Am J Obstet Gynecol*, 64 (1952), pp. 204–208.
10. 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*, 47 (2018), pp. 89–94, 10.1016/j.jogoh.2017.11.011

11. *Nguyen D., Maheshwary R., Tran C., Rudkin S., Treaster L.* Diffuse peritoneal leiomyomatosis status post laparoscopic hysterectomy with power morcellation: a case report with review of literature *Gynecol Oncol Rep*, 19 (2017), pp. 59–61, 10.1016/j.gore.2017.01.001
12. *Batton K. A., Toskich B. B., LeGout J. D., Bolan C. W., Grove M. T., Lewis J. T., et al.* Disseminated peritoneal leiomyomatosis after uterine artery embolization *Cardiovasc Intervent Radiol* (2018), 10.1007/s00270-018-2044-7
13. *Ferrario L., Zerbi P., Angiolini M. R., Agarossi A., Riggio E., Bondurri A., et al.* Leiomyomatosis peritonealis disseminata: a case report of recurrent presentation and literature review *Int J Surg Case Rep*, 49 (2018), pp. 25–29, 10.1016/j.ijscr.2018.06.004
14. *Sugarbaker P. H.* Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis // *J. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 95. P.93–96.
15. Практическое руководство по злокачественным новообразованиям брюшины / под ред. Т. Сесила, Дж. Банни, А. Мехты; пер. с англ. под ред. И. С. Стилиди, А. Г. Абдуллаева. — Москва, 2021. — 240.
16. *Al-Talib A., Tulandi T.* Pathophysiology and possible iatrogenic cause of leiomyomatosis peritonealis disseminata. *Gynecol Obstet Invest.* 1952;64:204–208
17. *Tavassoli F. A., Norris H. J.* Peritoneal leiomyomatosis (leiomyomatosis peritonealis disseminata): a clinicopathologic study of 20 cases with ultrastructural observations. *Int J Gynecol Pathol.* 1982;1:59–74
18. *Carvalho F. M., Carvalho J. P., Pereira R. M., Ceccato B. P. Jr, Lacordia R., Baracat E. C.* Leiomyomatosis peritonealis disseminata associated with endometriosis and multiple uterus-like mass: report of two cases. *Clin Med Insights Case Rep.* 2012;5:63–68.
19. *Mueller F., Kuehn K., Neudeck H., Siedentopf N., Ulrich U.* Disseminated peritoneal leiomyomatosis with endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19:380–382.
20. *Bristow R. E., Montz F. J.* Leiomyomatosis peritonealis disseminata and ovarian Brenner tumor associated with tamoxifen use. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11:312–315.
21. *Zotalis G., Nayar R., Hicks D. G.* Leiomyomatosis peritonealis disseminata, endometriosis, and multicystic mesothelioma: an unusual association. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:178–182.
22. *Psathas G., Zarokosta M., Zoulamoglou M., Chrysikos D., Thivaivos I., Kaklamanos I., et al.* Leiomyomatosis peritonealis disseminata: a case report and meticulous review of the literature *Int J Surg Case Rep*, 40 (2017), pp. 105–108, 10.1016/j.ijscr.2017.09.016
23. *Heining J., Neff A., Cirkel U., Klockenbusch W.* Recurrent leiomyomatosis peritonealis disseminata after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy during combined hormone replacement therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111:216–218.
24. *Ando H., Kusunoki S., Ota T., Sugimori Y., Matsuoka S., Ogishima D.* Long-term efficacy and safety of aromatase inhibitor use for leiomyomatosis peritonealis disseminate *J Obstet Gynaecol Res*, 43 (2017), pp. 1489–1492, 10.1111/jog.13376
25. *Verguts J., Orye G., Marquette S.* Symptom relief of leiomyomatosis peritonealis disseminata with ulipristal acetate *Gynecol Surg*, 11 (2014), pp. 57–58, 10.1007/s10397-013-0816-2

АВТОРЫ

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, 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, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, kiazoz2@yandex.ru

Zhordania Kirill I., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., 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, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru