

*И.В. Двораковская, А.А. Ильин, Д.В. Дзадзуа, Б.М. Ариэль,
С.Ю. Дворецкий, А.Л. Акопов*

Доброкачественная лейомиома матки с поражением легких

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Описаны клинические наблюдения лейомиомы матки с поражением легких, приведены результаты лучевого обследования и гистологического исследования биоптатов легких с применением иммуногистохимических методов, а также результаты исследования гетерозиготности и микросателлитной нестабильности новообразования матки. Собственные наблюдения и немногочисленные описания доброкачественной лейомиомы матки с поражением легких, имеющиеся в литературе, подтверждают ее псевдоопухолевую природу, которую следует рассматривать как нодозную дисгормональную гиперплазию. Выявление признаков генетической нестабильности не позволяет надежно дифференцировать доброкачественную или злокачественную природу заболевания. Ключевая роль в дифференциальной диагностике лейомиомы матки с поражением легких и лейомиосаркомы принадлежит оценке клинической динамики.

Ключевые слова: матка, легкие, лейомиома, лейомиосаркома, микросателлитная нестабильность

Введение

Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки (ДМЛМ), согласно классификации опухолей женских репродуктивных органов ВОЗ (2014), является одним из вариантов доброкачественных гладкомышечных опухолей [1]. Первые сообщения о ДМЛМ относятся к концу XIX в. и принадлежат G. Krusche [2] и P. Langerhans [3], а сам термин предложен P. Steiner [4], который описал доброкачественные гладкомышечные узлы в органах, удаленных от матки. Современными авторами отмечаются чрезвычайная редкость заболевания и отсутствие больших серий наблюдений, а также сложность диагностики. Описаны очаги ДМЛМ в легких, наружных половых органах, яичниках, мочевом пузыре, уретре, костях, коже, средостении, мышцах, лимфоузлах, сальнике, забрюшинном пространстве, нижней полой вене [5–11]. Все это может свидетельствовать о системности заболевания [12].

Предполагается, что патогенез ДМЛМ сходен с патогенезом эндометриоза [13].

Начало заболевания может быть спровоцировано лечением эстрогенами, которые регулируют транскрипцию многих генов и стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток [14, 15], а также с хирургическими операциями на матке [16]. Крайне редко лейомиомы в легких выявляются у мужчин [17]. Рентгенологически изменения в легких представлены в виде периферических солидных узлов на фоне неизменной паренхимы. Диагноз верифицируется путем биопсии или полного удаления новообразования с последующим гистологическим исследованием. Практически все авторы, описывающие ДМЛМ, указывают на длительность течения заболевания, отсутствие ядерного полиморфизма, низкую митотическую активность [6, 8, 12, 18, 19].

Цель исследования — обобщить опыт наблюдения пациентов с гистологически верифицированными гладкомышечными очаговыми новообразованиями легких с 2010 по 2020 годы.

Материалы и методы

За указанный период времени наблюдались четыре пациентки, у трех из которых подтверждена ДМЛМ, и у одной — лейомиосаркома. В каждом случае имелись существенные сложности диагностики, определившие длительные сроки формулировки диагноза. Представлено короткое описание четырех клинических наблюдений, обобщены сведения о течении заболевания.

Результаты

Клиническое наблюдение 1. В возрасте 53 лет (2016 г.) перенесла гистерэктомию по поводу миомы. При патоморфологическом исследовании гладкомышечные клетки с умеренно выраженным ядерным полиморфизмом, неравномерной митотической активностью (5–7 митозов на 10 полей зрения), признаки инфильтративного роста в окружающий миометрий, единичные очаги некроза; эндометрий с диффузной гиперплазией базального слоя. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки не экспрессируют p53, экспрессия рецепторов эстрогенов

слабая, индекс пролиферативной активности (по экспрессии Ki-67) 3–7%.

Через 3 мес при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены множественные очаги в обоих легких диаметром до 12 мм. При торакоскопии с краевой резекцией верхней доли левого легкого получен волокнистый узел диаметром 0,8 см плотной консистенции серо-желтого цвета с четкими контурами. Узел состоит из хаотично переплетающихся пучков веретенообразных клеток с выраженным клеточным полиморфизмом, с крупными, иногда уродливыми ядрами. Ткань опухоли содержит большое количество разнокалиберных сосудов; митозы и некроз не определяются. Узел заключен в тонкую капсулу; на серии срезов обнаружена зона периваскулярного инфильтрирующего роста. Иммуногистохимическое исследование: неравномерная экспрессия гладкомышечного актина, десмина, виментина, рецепторов эстрогенов, CD31 (в сосудах) (рис. 1, а, б). Экспрессия TTF-1 и панкератина не выявлена. Индекс Ki-67 менее 1%.

При молекулярно-генетическом исследовании с микросателлитным анализом локусов D3S1295,

D9S942, D10S1213, D10S1146, D10S24, D10S18 и определении геномной ДНК потери гетерозиготности и микросателлитной нестабильности, характерные для лейомиосаркомы, не выявлены.

В соответствии с вышеприведенной классификацией ВОЗ установлен диагноз ДМЛМ. Начато лечение оксипрогестерона капронатом; до настоящего времени (более 4 лет) без клинико-рентгенологических признаков прогрессирования легочных изменений.

Клиническое наблюдение 2. В возрасте 39 лет (в 2004 г.) пациентке проведена надвлагалищная ампутация матки по поводу миомы. С 2005 г. отмечает одышку, установлено наличие мягкотканых очагов от 8 до 22 мм в диаметре в обоих легких на неизменном легочном фоне. При гистологическом исследовании биоптата легкого (2009 г.), полученном путем торакоскопической краевой резекции, наблюдается картина лейомиомы с отчетливым ядерным полиморфизмом и высокой пролиферативной активностью, отмечено сходство с узлом матки. Иммуногистохимически экспрессия рецепторов прогестерона, эстрогенов, гладкомышечного актина,

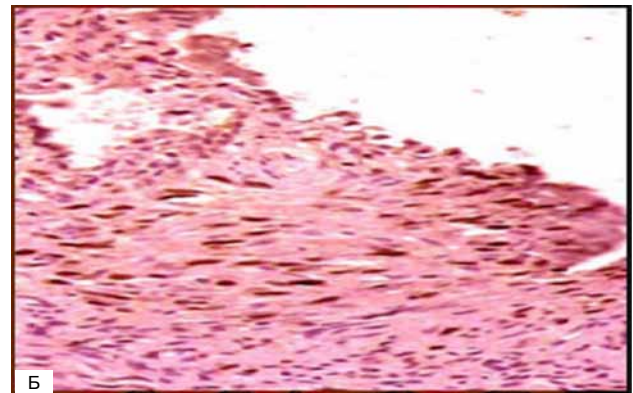
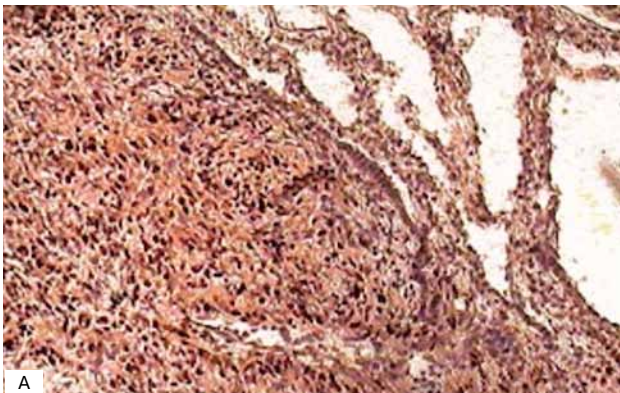


Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование. а — экспрессия рецепторов к эстрогенам; б — экспрессия рецепторов к прогестерону. Ув.: а — 150; б — 250

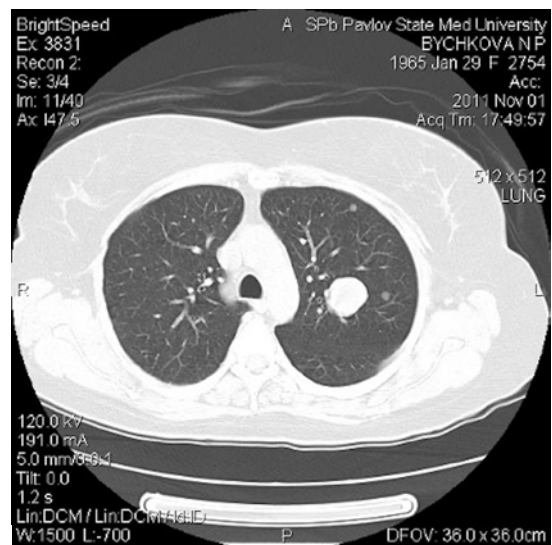
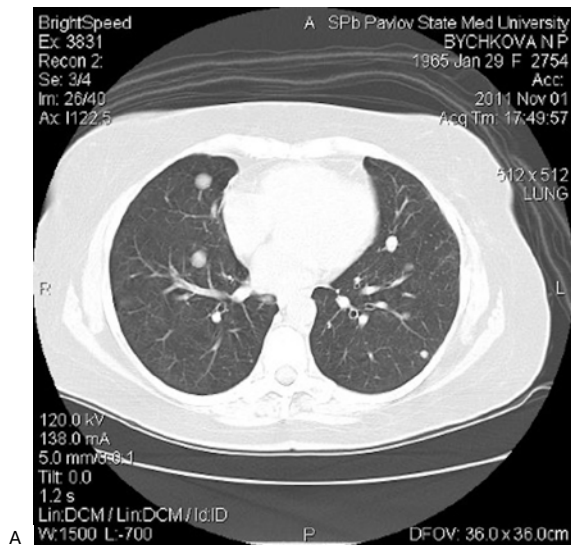


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки (а, б). Множественные новообразования обоих легких до 30 мм в диаметре

а экспрессия HNB-4st не выявлялась. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) 3–5%. Начато лечение оксипрогестерона капронатом. Однако при обследовании в ноябре 2011 г. размеры новообразований в легких увеличились, достигая 30 мм в диаметре (рис. 2, а, б). В проекции культи матки образование неправильной формы размерами 67×45 мм (рецидив миомы).

С 2011 г. получает препарат Сиролimus по 0,5 мг в сутки; клинко-рентгенологически — стабилизация.

Клиническое наблюдение 3. Пациентке в возрасте 45 лет (2010 г.) выполнена надвлагалищная ампутация матки в связи с ее перфорацией при диагностическом выскабливании по поводу миомы. В 2016 г. обнаружены очаговые изменения в обоих легких. При микроскопическом исследовании биоптата легкого (торакоскопическая краевая резекция) — типичный метастатический очаг доброкачественной лейомиомы матки с нерезко выраженным полиморфизмом, что подтверждено и при иммуногистохимическом исследовании. В веретеновидных клетках обнаружена экспрессия гладкомышечного актина, десмина, рецепторов эстрогенов (90% клеток) и прогестерона (80% клеток). Индекс пролиферации (Ki-67) 5%. Назначен оксипрогестерона капроната, признаков прогрессирования в течение последующего наблюдения не отмечено.

Клиническое наблюдение 4. У пациентки в возрасте 38 лет (2011 г.) удалена матка по поводу миомы (гистологический материал не представлен). В 2020 г. отмечено быстрое прогрессирование одышки (ЖЕЛ 40% от должного, ОФВ1 37% от должного) и рентгенологическое прогрессирование очаговой диссеминации в обоих легких, произведена хирургическая биопсия левого легкого. При гистологическом исследовании — очаговые разрастания опухолевой ткани звездчатой или округлой формы, расположенные периваскулярно и деформирующие прилежащие легочные структуры. Опухоль состоит из переплетающихся пучков однотипных веретеновидных клеток без ядерного полиморфизма и без митозов (рис. 3, а). Опухолевые клетки экспрессируют гладкомышечный актин и находятся в состоянии высокой пролиферативной активности, оценка которой (Ki-67) составила 40% (см. рис. 3, б–г). Бронхоскопия — на стенках крупных бронхов белесоватые очаги диаметром до 0,2–0,3 см; устье левого главного бронха обтурировано плотной белой тканью, при ее гистологическом исследовании микроскопическая картина, аналогичная биоптату легкого. Учитывая гинекологический анамнез, быстрое прогрессирование болезни, особенности КТ-картины (множественные образования легких, склонные к быстрому росту) (рис. 4, а, б),

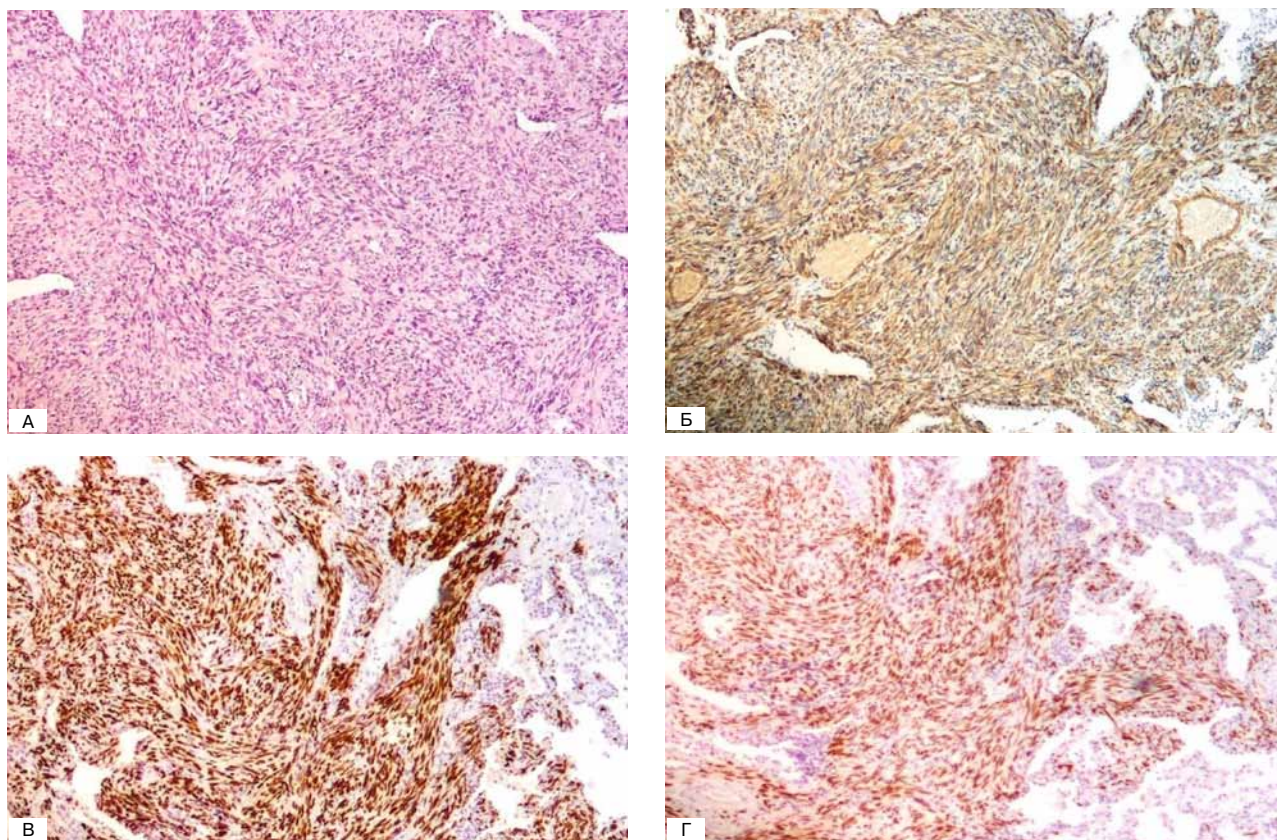


Рис. 3. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

а — окраска гематоксилином и эозином; б — экспрессия гладкомышечного актина; в — экспрессия рецепторов к эстрогенам; г — экспрессия рецепторов к прогестерону. Ув.: а, в, г — 100; б — 80

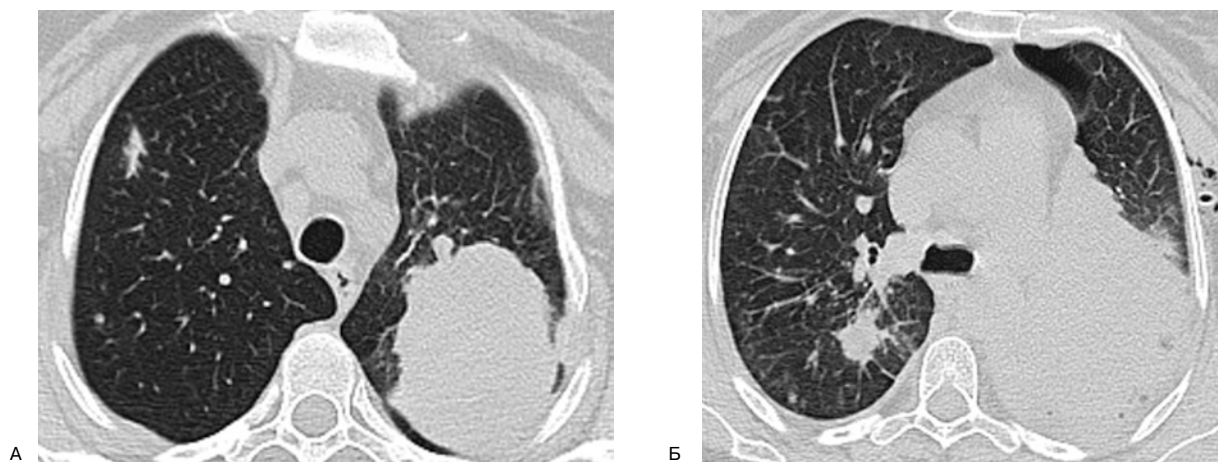


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки.

а — множественные округлые мягкотканые новообразования, наибольшее из них в верхней доле левого легкого (26.02.2020); б — отрицательная динамика (11.03.2020)

результаты бронхоскопии, гистологического исследования и высокую пролиферативную активность опухоли, установлен диагноз лейомиосаркомы. Проводимое гормональное (антиэстрогенное) и противоопухолевое лечение неэффективны.

Обсуждение

Наши наблюдения ДМЛМ дополняют общую клинико-морфологическую картину этой патологии и позволяют высказать ряд общих соображений, затрагивающих биологическую суть проблемы.

По-видимому, нет оснований по-прежнему рассматривать ДМЛМ как редко встречающееся новообразование. По данным А.О. Awonigo и соавт. [20], в литературе можно найти не менее 150 случаев ДМЛМ, а число публикаций, появляющихся в последнее время, растет. Гистологический и иммуногистохимический фенотипы ДМЛМ описаны в малейших деталях и с той точки зрения, что это одна из форм лейомиоматозов, включающих диффузный лейомиоматоз, агрессивный лейомиоматоз, интравенозный лейомиоматоз и перитонеальный лейомиоматоз [7].

ДМЛМ, встречающаяся обыкновенно у женщин детородного возраста, отличается гормональностью и классифицируется в настоящее время как доброкачественная опухоль *sui generis* (лат. — единственный в своем роде) в силу того, что метастазирует в матку, легкие, лимфоузлы, печень, кости *etc.*, в полной мере сохраняя там все характерные свойства первичного узла [1]. Очевидно, что название «метастазирующая доброкачественная опухоль» в клинико-анатомическом отношении есть само по себе онкологический парадокс (*contradictio in adjecto*, лат. — противоречие в определении), выходом из которого может быть новый взгляд на сущность патологического процесса.

Во всех наблюдениях стимулом к росту узлов в легких послужили оперативные вмешательства на матке. Узлы ДМЛМ в матке, лимфоузлах, легких, печени и в других органах — как совокупность, можно рассматривать как системную патологию гладкомышечной ткани [7]. Еще более расширяя это обобщение, следует признать, что речь идет о дифференцировке с формированием гладкомышечного органа *sui generis*, заслуживающего, по нашему мнению, специального названия *organum levimusculare* (лат. *levis* — гладкий). Составными частями этого органа являются вышеперечисленные гладкомышечные узловатые образования в различных органах, необоснованно названные метастазами. Процесс может рассматриваться как нодозная дисгормональная гиперплазия, подобно, например, кистозной мастопатии, миофиброматозу матки, эндометриозам, «аденомам» печени, почек, коры надпочечников и тому подобным псевдоопухолям. Иная точка зрения — всего лишь дань традиции, в рамках которой узловатые разрастания, в отличие от диффузных, рассматриваются в числе опухолей, поскольку имеют с ними клинико-анатомическое сходство.

Микроскопическая картина в матке и легких определялась разрастанием обычных лейомиоцитов и фибробластов с экспрессией типичных иммуногистохимических маркеров этих клеток. В первом клиническом наблюдении в клеточных разрастаниях имелись некоторые признаки атипии и высокая пролиферативная активность, в последнем же вызывало настороженность необычно стремительное развитие событий с быстрым прогрессированием легочной патологии. Эти наблюдения затрагивают сложнейшие вопросы дифференциальной диагностики ДМЛМ и лейомиосаркомы. Можно ли рассматривать большую митотическую активность и высокую экспрессию маркера пролиферации Ki-67 в миоматозных узлах как один из признаков злока-

чественного роста? Безусловно нет, если нет данных, в какой фазе менструального цикла получен материал. Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что активная пролиферация наблюдается в узлах ДМЛМ, как и в нормальном миометрии, в секреторной фазе цикла. Прогестерон, рецепторы к которому имеются в ДМЛМ, может, в свою очередь, оказывать подавляющее действие на пролиферацию, снижая уровень мРНК инсулиноподобного фактора роста [21].

В дифференциальной диагностике ДМЛМ и сарком нельзя не учитывать и экспрессии эпидермального фактора роста, являющейся более высокой в клетках с клинически значимым ростом по сравнению с клетками менее активно растущих миом [21]. В то же время, недостаточная специфичность морфологических критериев в оценке доброкачественной или злокачественной природы новообразования и ограниченные возможности иммуногистохимии вынудили нас в клиническом наблюдении 1 прибегнуть к использованию молекулярно-генетического метода выявления микросателлитных повторов. Отсутствие микросателлитных повторов дало основание отвергнуть диагноз лейомиосаркомы, несмотря на ряд признаков атипизма при морфологическом исследовании. Однако такое решение является далеко не безупречным, так как согласно опыту Ю.Ю. Андреевой и соавт. [7], в одних лейомиосаркомах такие повторы были налицо, в других же они отсутствовали. Очевидно, присутствие микросателлитных повторов — это необходимый, но не достаточный критерий в дифференциальной диагностике лейомиосаркомы и лейомиоматозов. В связи с этим нельзя не вспомнить мнение нобелевского лауреата Р. Медавар [22], что «heredity proposes and development disposes» («наследственность предполагает, а развитие располагает»). Иначе говоря, не морфологический анализ в собственном смысле слова, а непредвзятое клиническое наблюдение с использованием метода *ex juvantibus* играет ключевую роль в дифференциальной диагностике лейомиосаркомы и лейомиоматозов.

То же относится и к лечению ДМЛМ. Выбор его тактики зависит от всех клинических особенностей конкретного наблюдения. В наиболее тяжелых случаях применением иммуносупрессивных препаратов (сиролимус) достигается положительная динамика и улучшается весь комплекс клинических, рентгенологических и функциональных показателей.

Выводы

1. Доброкачественная лейомиома матки с поражением легких не принадлежит к числу ред-

ких нозологических форм. По биологической сущности ее следует рассматривать не как истинную опухоль, а как патологию из разряда нодозной дисгормональной гиперплазии.

2. Вопрос о дифференциальной диагностике лейомиомы матки с поражением легких и лейомиосаркомы не имеет однозначного ответа. Ключевая роль здесь принадлежит непредвзятому клиническому наблюдению, в том числе с использованием диагностики методом *ex juvantibus*, но не сводится к морфологическому анализу с применением иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kurman RJ, Carcangiu M.L, Herrington C.S, Young RH. (eds.). WHO Classification of tumors of the female reproductive organs. 4th ed. vol. 6 IARC Publ., 2014.
2. Krische G. Ein Fall von Fibromyom des Uterus mit multiplen Metastasen bei einem Geisteskranken. Göttingen: Dissertation; 1889 (цит. по Steiner P.E.).
3. Langerhans P. Demonstration eines Präparats von Myoma laevicellulare malignum // Wien klin Wchschr. 1893;30:338–340.
4. Steiner P.E. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus. Report of a case and review of the literature // Am J Pathol. 1939;15:89–109.
5. Печетов А.А., Леднев А.Н., Ратникова Н.К., Волчанский Д.А. Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки с поражением лёгких: проблемы диагностики и лечения // Хирургия. 2020;9:85–88 [Pechetov A.A., Lednev A.N., Ratnikova N.K., Volchansky D.A. Benign metastatic uterine leiomyoma with lung involvement: problems of diagnosis and treatment // Khirurgia. 2020;9:85–88. In Russ.].
6. Решетов А.В., Клименко В.Н., Елькин А.В. и др. Клинико-морфологическая характеристика случая внутрилегочных метастазов доброкачественной лейомиомы // Ученые записки СПб ГМУ им. академика И.П.Павлова. 2018;4:81–86 [Reshetov A.V., Klimentko V.N., Elkin A.V. et al. Clinical and morphological characteristics of the case of intrapulmonary metastases of benign leiomyoma // Scientific notes of St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. 2018;4:81–86. In Russ.].
7. Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Франк Г.А. и др. Гладкомышечные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом // Архив патологии. 2019;3:5–11 [Andreeva Yu.Yu., Moskvina L.V., Frank G.A. et al. Smooth muscle tumors with undetermined malignant potential // Archiv Pathologii. 2019;3:5–11. In Russ.].
8. Cirak Y, Sever ON, Urun Y. Benign metastasizing leiomyoma of bone and lung in postmenopausal woman:

- two rare case reports and review of the literature // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2017;38:118–121.
9. Субботин А.С., Важенин А.В., Афанасьева Н.Г. ПЭТ-картина диссеминации доброкачественной лейомиомы // Сибирск. журнал онкологии. 2017;1:104–108 [Subbotin A.S., Vazhenin A.V., Afanasyeva N.G. PET picture of dissemination of benign leiomyoma // Siberian journal of oncology. 2017;1:104–108. In Russ.].
 10. Soarers RR, Drumond LF, Soares da Mata D et al. Cardiac metastasizing leiomyoma // Int J Surg Case Rep. 2020;77:647–650.
 11. Barbera E, Eapenb A, Mehtab R et al. Benign metastasizing leiomyoma to the lung and spine: a case report and literature review // Case Rep Oncol. 2019;12:218–223.
 12. Андреева Ю.Ю., Данилова Н.В., Шикеева А.А. и др. Доброкачественная метастазирующая лейомиома тела матки // Архив патологии. 2012;6:39–46 [Andreeva Yu.Yu., Danilova N.V., Shikeeva A.A. et al. Benign metastatic leiomyoma of the uterine body // Archiv Pathologii. 2012;6:39–46. In Russ.].
 13. Dvorakovskaya I, Pechenikova W, Ariel B et al. Pulmonary endometriosis: clinico-pathological approach to diagnostics and treatment // Lungs and Breathing Journal. 2018;2:1–4.
 14. Kommos F, Ebel T, Drusenheimer J. et al. Intravenous leiomyomatosis // Pathologie. 2019;40:80–84.
 15. Dai HY, Guo SL, Shen J, Yang L. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma: a case report and review of the literature // World J Clin Cases. 2020;8:3082–3089.
 16. Stilidi I, Paianidi J, Bokhian V et al. Intracardiac intravenous leiomyomatosis: diagnosis and management // Int J Gynecol Cancer. 2020;30:1243–1247.
 17. Luo G, Pan H, Bi J. et al. Surgical treatment of intravenous leiomyomatosis involving the right heart: a case series // J Int Med Res. 2019;47:3465–3474.
 18. Fan R, Feng F, Yang H et al. Pulmonary benign metastasizing leiomyomas: a case series of 23 patients at a single facility // BMC Pulm Med. 2020;20:292.
 19. Stabler R, Azim A, Edwards D. Benign metastasizing leiomyoma presenting with respiratory distress // BMJ Case Rep. 2019;12(7):e228898.
 20. Awonuga AO, Shavell VI, Imudia AN et al. Pathogenesis of benign metastasizing leiomyoma // Obstetrical & Gynecological Survey. 2010;65:189–195.
 21. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М., «Шико». 2014 [Palcev M.A., Kvetnoy I.M. Guide to neuroimmunoenocrinology. M., «Shiko», 2014. In Russ.].
 22. Medavar P. B. Advice to a young scientist // NY. Harper & Row. 1979.

Поступила в редакцию 30.04.2021 г.

*I.V. Dvorakovskaya, A.A. Ilin, D.V. Dzadzua,
B.M. Ariel, S.Yu. Dvorecky, A. Akopov*

Benign uterine leiomyoma with lung lesions

Pavlov First State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Clinical cases of uterine leiomyoma with secondary lung involvement are described. The results of X-ray, computerized tomography, and histological examination of lung specimens, as well as those of heterozygosity and microsatellite instability are presented. Our own experience and the few descriptions available to date in the literature confirm the pseudo tumorous nature of benign uterine leiomyoma with lung involvement which should be considered as nodular dyshormonal hyperplasia. The signs of genetic instability's identification do not allow to differentiate clearly between the benign or malignant nature of the disease. The key role in the differential diagnosis of uterine leiomyoma with lung involvement and leiomyosarcoma belongs to unprejudiced clinical observation.

Key words: uterus, lungs, leiomyoma, leiomyosarcoma, microsatellite instability