

ANA MIȘINA<sup>1</sup>, D. CASIAN<sup>2,4</sup>, CORINA ȘCERBATIUC-CONDUR<sup>3,4</sup>, I. MIȘIN<sup>3,4</sup>

## LEIOMIOMATOZA INTRAVENOASĂ

1Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului, 2Catedra de chirurgie generală-semiologie nr.3, 3Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 4IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

### REZUMAT

#### LEIOMIOMATOZA INTRAVENOASĂ

**Cuvinte-cheie:** leiomiomatoză intravenoasă, intervenție etapizată

Leiomiomatoza intravenoasă este o patologie rar întâlnită, cu un mecanism etiopatogenetic incert, care afectează, de regulă, femeile multipare aflate în perioada premenopausală. Tabloul clinic depinde de gradul de extindere a tumorii, volumul și complicațiile survenite. Diagnosticul este stabilit în perioada tardivă a bolii, odată cu apariția simptomaticei, care poate varia de la manifestări ușoare, până la moarte cardiacă subită. Prezintă utilitate în diagnosticul preoperator tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică. Tratamentul *gold-standart* este cel chirurgical, fiind posibile abordări operatorii diferite: intervenție chirurgicală unimomentană sau etapizată. Abordarea selectată depinde de stadiu, starea pacientului, dar și posibilitățile unității chirurgicale, fiind o intervenție complexă care presupune riscuri majore. Pronosticul este unul favorabil în condițiile unei rezecții complete.

### SUMMARY

#### INTRAVENOUS LEIOMYOMATOSIS

**Keywords:** intravenous leiomyomatosis, staged intervention

Intravenous leiomyomatosis is a rare pathology with an uncertain etiopathogenetic mechanism, which usually affects multiparous women in the premenopausal period. The clinical signs depend on the extent of the tumor, the volume and its complications. The diagnosis is established in the late period of the disease, with the onset of symptoms, which can range from mild manifestations to sudden cardiac death. Computer tomography and magnetic resonance imaging are useful in the preoperative diagnosis. The gold-standard treatment is the surgical one, being possible different operative approaches: unique or staged surgery. The selected approach depends on the evolution and stage, the patient's condition, but also the possibilities of the surgical unit, being a complex intervention that involves major risks. The prognosis is favorable in the conditions of a complete resection.

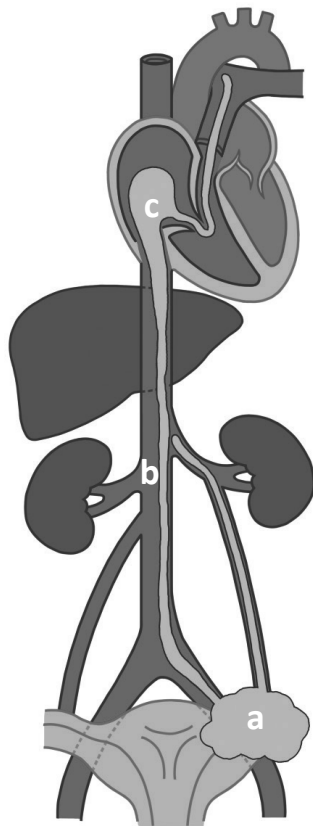
**Introducere.** Leiomiomatoza intravenoasă (LI) este o patologie rar întâlnită și aparent de natură benignă, dar care are o clinică de evoluție malignă [1, 2]. Este definită drept invazia venoasă de către țesutul uterin fibros [1]. LI este intens agresivă, și în majoritatea cazurilor, conform datelor publicate în literatura de specialitate, invadează vena cavă inferioară (93.1%), atriul drept (87.4%) și ventriculul drept (47.1%) [1, 3]. Pentru prima dată LI a fost descrisă în 1896, de către Birsh-Hirschfield, dar definiția acestei patologii a fost evocată abia în 1975 de către Norris și Parmley, în baza unui studiu care a cuprins o serie de 14 cazuri [4]. Extinderea leiomiomatozei intravenoase prin intermediul venelor ovariene, iliace și vena cavă inferioară, spre inima dreaptă și arterele pulmonare este denumită leiomiomatoză intracardiacă (LIC), care cauzează dereglări circulatorii cu potențial letal

[1, 5]. Pentru prima dată, LI cu extindere în vena cavă inferioară și inimă a fost raportată de către Durck H. în 1907 [6], dar și de către Horman K. în același an [7]. Diagnosticarea preoperatorie a LI, dar și LIC este dificilă din considerentul lipsei semnelor clinice semnificative și patognomonice și vastitatea patologiilor pe care o poate mima, cât și frecvenței foarte reduse a acestei patologii. Practic, cel mai des, LI devine simptomatică în momentul implicării în proces a inimii drepte și vaselor magistrale [8-11].

Conform datelor prezentate în literatură, actualmente sunt descrise 200 cazuri de LIC [1, 8, 9], alți autori evocă cifre diferite, raportând 300 cazuri de LI și puțin peste 100 de LIC [12, 13]. De regulă, LI afectează femeile de vârstă medie, cu histerectomie în anamneză la circa 50% dintre cazurile raportate în literatură [5, 13]. Sunt descrise cazuri de LI cu afectare cardiacă la

paciente gravide [6]. Se dezvoltă la doar 0.1% dintre femei diagnosticate cu leiomiom uterin, iar propagarea intracardiacă este semnalizată în 10-40% dintre cazurile de LI [12, 14]. Incidența reală rămâne a fi subestimată din cauza numărului mare de cazuri asimptomatice [15]. Cea mai afectată grupă este cea a femeilor aflate în perioada premenopauzală, dar și femeile multipare [16].

**Etiopatogenie.** Sunt acceptate două teorii de apariție a LI. Prima teorie explică dezvoltarea acestei patologii din musculatura netedă a peretelui venos care proliferază și protuzionează în lumen. Cealaltă teorie invocată în literatura de profil este cea de proliferare a celulelor miomatoase de la nivel uterin și invadarea de către aceste celule tumorale benigne a venelor uterine cu diseminarea progresivă în vena cavă inferioară (VCI) [10, 15, 17-19]. Această teorie fiind înaintată de către Sitzenfrey A. (1911) [19]. La momentul actual patogeniza LI ramâne incertă având foarte multe semne de întrebare și fiind specifică prin natura sa benignă, dar în același timp cu potențial malign de diseminare și evoluție [21]. În publicația sa Fang H. și coaut. (2017), afirmă că în majoritatea coplesitoare dintre cazurile de LI raportate în literatură de profil aceasta își are originea în uterul leiomiomatos, dar la fel sunt prezentate și cazuri de evoluție primară la nivel de vene la bărbați [22-24], deși se afirmă despre prezența exclusivă a LI la femei, fiind o patologie hormonal dependentă [4, 16, 20, 25].



**Fig. 1. Extinderea intravenoasă și cardiacă a leiomiomatozei de la nivel uterin: (a) baza tumorii aderentă la peretele uterin; (b) lipsa aderenței la peretele venos; (c) extindere cardiacă**

Pentru veridicitatea teoriei de diseminare de la nivelul uterului miomatos sunt câteva argumente prezentate în literatură: (a) majoritatea pacienților cu LI au un istoric de miom uterin, sau au fost supuși intervențiilor de miomectomie sau histerectomie; (b) la investigațiile imagistice, baza tumorii foarte des este conectată la peretele uterin pe când pe traiect nu este adezivă la pereții venei (**Fig. 1**) (c) teste imunohistochimice pozitive pentru receptorii estrogenici și progesteronici [10, 25]. Fiind intens dezbătută, problema etiologiei rămâne a fi actuală, cu noi și noi argumente. Chen MJ. și coaut. (2005) au descoperit că hialorunul și receptorul său CD44 este semnificativ crescut în speciunile de LI, indicând un potențial angiogen și abilități sporite de invazie tumorală [26]. În același timp, Nam MS și coaut. (2003) raportează despre faptul că celulele tumorale în LI au prezentat un grad diferit de colorare a receptorilor estrogenici și progesteronici, pe când celulele musculare netede, în normă, sunt negative sau slab pozitive, fapt ce nu justifică teoria despre originea LI din peretele vascular [27]. Conform datelor publicate de către Dal Cin P și coaut. (2003) mutațiile genice pot fi cauza de evoluție a LI de la nivel uterin, prin translocarea dintre 12q15 și 14q24, care potrivit autorilor ar înzestra leiomiomul uterin cu abilitatea de invazie și creștere intravasculară [28].

**Tablou clinic.** În stadiile incipiente de LI, de regulă, pacienții nu prezintă careva simptome [22], tumoarea fiind asimptomatică până la momentul afectării cardiace și vaselor magistrale [25]. Manifestările clinice sunt dependente de dimensiunea tumorii, dar și mai important de localizarea și gradul de extindere. Unele dintre cele mai frecvente simptome raportate în cazul afectării cardiace sunt: tahicardie, dereglări de ritm la ECG, disfuncții sistolice, sincope frecvente, durere și senzație de restricție la nivel de torace (12%), dispnee cauzată de embolismul pulmonar (37%) edemul membrelor inferioare cauzat de obstrucția la nivel de VCI (20%), iar în unele cazuri moarte cardiacă subită din cauza ocluziei la nivel de valvă tricuspida sau blocarea fluxului de ieșire din ventriculul drept [1, 10, 11, 16, 25, 29-34]. În studiul publicat de către Lam PM și coaut. (2004) dintre cele 68 cazuri raportate de LIC, moarte subită a fost stabilită într-un singur caz [11]. Manifestările clinice potențial letale apar în afectare cardiacă avansată. În câteva cazuri raportate în literatura de profil, extinderea LI pînă la nivelul venelor hepatice, s-a manifestat cu hipertensiune portală, sugerând diagnosticul inițial de sindrom Budd-Chiari [1, 35, 36]. La acești pacienți se asociază semnele clinice caracteristice acestei patologii: hepatomegalie, ascită [36]. În cazul clinic prezentat de către Zhang H. (2012), pacienta cu anamneză de histerectomie a fost diagnosticată inițial cu ciroză hepatică, manifestată prin ascită, edeme periferice și hipertensiune portală [37]. Dintre manifestările pelviane, cel mai frecvent raportate, sunt dereglarea ciclului menstrual, durere pelviană, sângerări vaginale [16, 25, 38-40].

**Diagnostic.** La etapa inițială de evoluție, în momentul în care pacienții rămân a fi asimptomatici, diagnosticul preoperator este dificil de stabilit [21]. Extinderea parietală și protruzia ușoară la nivel de vene sunt o provocare diagnostică și la investigare imagistică riguroasă [21, 41]. Diagnosticul precoce este rar raportat, fie din cauza prevalenței scăzute, dar și a manifestărilor clinice non-specifice. Astfel, diagnosticul este realizat în momentul dezvoltării complicațiilor, odată cu apariția necesității utilizării metodelor imagistice. Nu este o raritate și stabilirea diagnosticului post-mortem [36, 41]. Pronosticul este în directă dependență de momentul diagnosticării: cu cât mai precoce este depistată LI, cu atât rata de succes al tratamentului este mai mare. Tomografia computerizată (TC) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) au cea mai mare informativitate pentru diagnosticul de LI [42].

LI are câteva trăsături tomografice distincte, mai ales în etapa de reconstrucție 3D, care pot releva gradul de extindere intravasculară, care este cheia pentru stabilirea planului de tratament chirurgical. Masa tumorală de la nivel pelvian are continuitate cu cea din vene, care este neomogenă și uneori în faza arterială pot fi depistate vase sangvine intratumorale [40]. Țesutul tumoral, ca regulă, imagistic este o structură heterogenă [9, 39, 42]. Conform studiului publicat de către Zeng H. și coaut. (2016), din cele 52 de cazuri raportate în literatura de specialitate, 86.7% au fost supuse TC cu contrastare intravenoasă sau angiografiei. Contrastare heterogenă a fost stabilită în 60.0% cazuri, contrastare moderată sau lipsa ei – 28.9%, iar în 11.1% dintre cazuri a fost observată omogenitatea structurii [43]. În unele cazuri sunt depistate circuite colaterale cu vascularizare intensă. Din acest motiv TC preoperatorie este absolut necesară la un pacient diagnosticat cu miom uterin dar care prezintă un tablou clinic nespecific. În acest caz diagnosticul preoperator de LI devine posibil prin stabilirea relației dintre un astfel de tablou imagistic sugestiv și anamnestical [40].

Intensitatea leziunilor la IRM depinde de numărul celulelor musculare netede și a vaselor care conțin țesut fibros hialinizat [43]. Actualmente sunt interpretări contradictorii asupra intensității LI în cadrul IRM. În unele studii publicate sunt date de izointensitate până la ușor hiperintens [9, 39, 43-45], pe când în altele aceste mase tumorale sunt raportate drept hipointense [47]. Este probabil faptul că modelul divers de contrastare și intensitate IRM depinde de vascularizarea tumorii, cu originea din vasele pelviane [43]. IRM cu sau fără utilizarea contrastării oferă posibilitatea de a diferenția LI de mase trombotice non-tumorale [39].

Ultrasonografia (USG) este utilă în cazul investigării uterului (la pacientele fără histerectomie), dar și pentru depistarea obstrucției intravasculare. Utilizarea regimului Doppler permite vizualizarea fluxului sangvin pe lângă trombul tumoral, care în cazul unui tromb non-tumoral este de regulă absent [39, 45, 46].

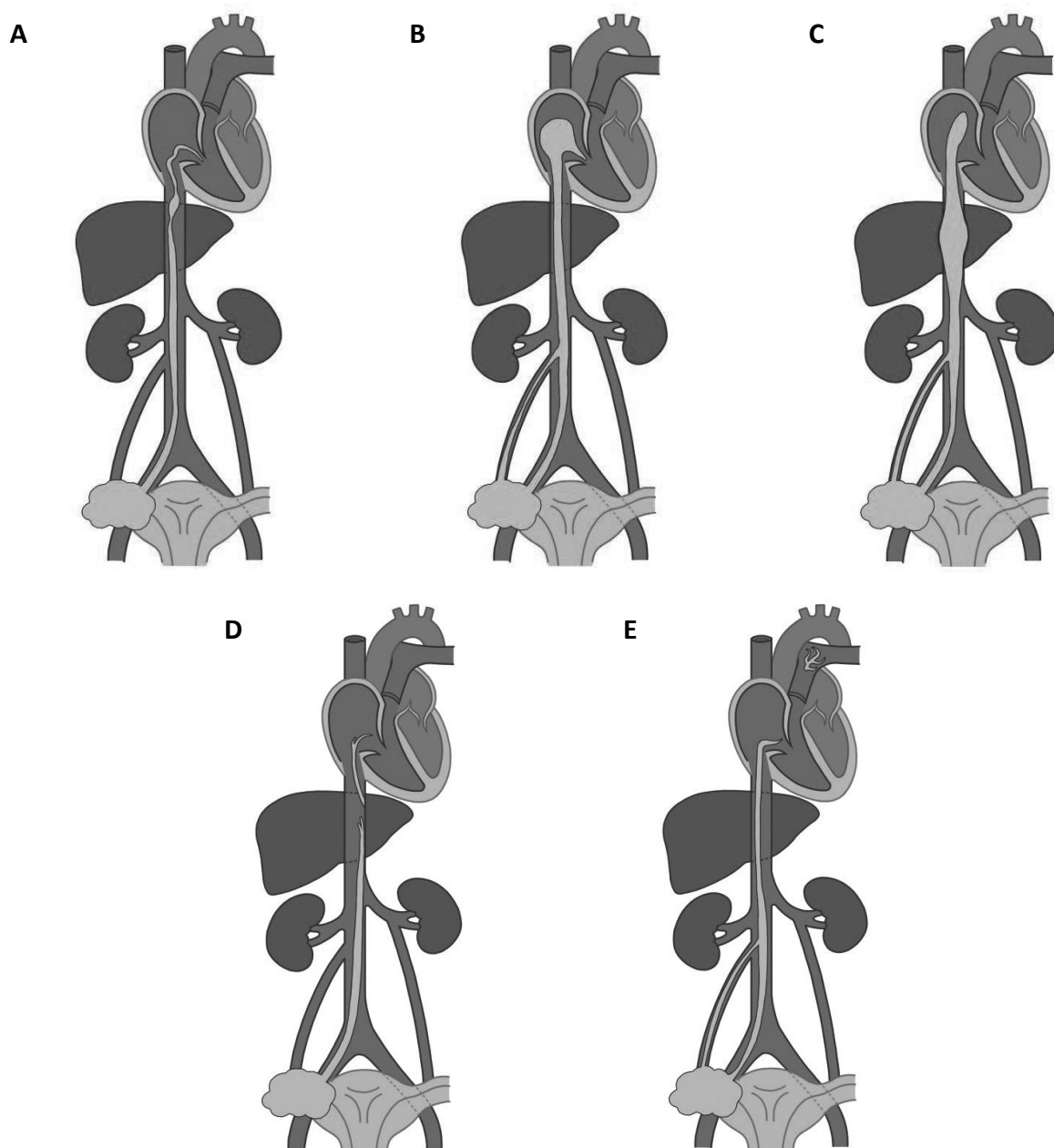
Pentru tumorile cu extindere și afectare cardiacă, echocardiografia este necesară pentru evaluarea funcției cardiace, dar și pentru diagnostic diferențial [47]. Cel mai frecvent tumoarea este depistată la nivel de atriu drept, dar se poate extinde și până la nivel de artere pulmonare. Dacă o astfel de formațiune este depistată în atriu drept, este necesar controlul minuțios pe traiect pentru a exclude diagnosticul de LI [48]. În dependență de formă, volum și traiect tumoarea poate fi mobilă în timpul activității cardiace și prolaba în cavitatea inimii și poate cauza lezarea aparatului valvular tricuspidal cu o eventuală regurgitare [9]. Datele imagistice obținute cu dimensiunile relative și gradul de extindere permit clasificarea LI în câteva tipuri (Fig.2).

În pofida posibilităților imagistice actuale, diagnosticul este întârziat în cazul LI. Cazul publicat de către Wilson M. și coaut. (2011) devine de interes clinic pentru stabilirea importanței, dar și posibilității de diagnostic precoce. În cazul raportat, descoperirea histologică incidentală a semnelor de LI, a influențat volumul tratamentului chirurgical aplicat, cu efectuarea histerectomiei precoce, în lipsa semnelor macroscopice, imagistice și clinice de LI, cu scăderea drastică a șanselor de progresare și recurență a patologiei [49].

Diagnosticul diferențial este necesar de a fi efectuat cu: tromboză non-tumorală, formațiuni tumorale de origine malignă (leiomiom), carcinom renal, hepatocarcinom sau carcinom adrenal, în dependență de simptomatică și porțiunea vasculară afectată. LI nu trebuie confundată cu alte tipuri de leiomiom, așa ca metastazele de leiomiom benign, unde acestea apar la distanță – mai frecvent în plămâni [50]. În cazul afectării cardiace este important de a face diagnosticul diferențial cu mixomul cardiac.

**Tratament.** Tratamentul chirurgical este de primă intenție, iar înlăturarea completă a tumorii este cheia succesului și are doua scopuri: rezecția tumorii, dar și foarte important, prevenirea recurenței [1, 51, 52]. Dificultatea tratamentului chirurgical nu depinde de lungimea tumorii, ci de gradul de adeziune la pereții vasului [53].

Prima înlăturare completă a LI cu implicare cardiacă a fost raportată de către Mandelbaum I. (1974) [54]. Sunt disponibile și aplicate două tipuri de tratament chirurgical: intervenție unimomentană și intervenție etapizată. În intervenția unimomentană, tumoarea este înlăturată prin toraco-laparatomie concomitent de la nivelul cordului și din porțiunea toraco-abdominală a VCI, în asociere cu înlăturarea uterului cu anexe. În cazul selectării metodei etapizate, în prima intenție este eliminată porțiunea trombului tumoral superior de venele renale, iar peste 4-5 săptămâni este excizată porțiune inferior de venele renale, cât și tumoarea primară [9, 54]. Pentru leziunile primare, la nivel pelvian, este recomandat de a efectua histerectomie totală cu ligaturarea vaselor ovariene pentru a preveni migrarea tumorală. Cu același scop în



**Fig. 2. Tip A:** diametrul maximal al secțiunilor intracavale și intracardiace < decât diametrul minimal al VCI; **Tip B:** diametrul maximal al porțiunii intracardiace > decât diametrul minimal al VCI; **Tip C:** diametrul maximal al porțiunii intracavale este > diametrul minimal al VCI; **Tip D:** LI în 2 segmente separate (I - cu originea de la vena ovariană sau iliacă, II - de la segmentul retrohepatic al VCI); **Tip E:** orice tip plus embolie pulmonară

cadru intervențiilor uneori se recurge la implantarea filtrului temporal în VCI pentru evitarea complicațiilor tromboembolice, care sunt raportate în literatură [9]. În cazurile în care tumoarea nu poate fi înlăturată complet, este necesar de a ligatura bonturile vasculare proximale, pentru a preveni extinderea trombozei tumorale spre VCI [54]. Extinderea cardiacă presupune intervenție mai complicată, cu riscuri mai înalte și implicarea echipelor multidisciplinare în actul operator. Frecvent pentru rezolvarea chirurgicală în cazul implicării cardiace este necesar *by-pass* cardiopulmonar [9].

În studiul publicat de către Ma G. și coaut. (2016) a fost relatat un moment important de management preoperator, și anume stadializarea evolutivă a LI în dependență de gradul de extindere [55]. În așa mod pacienții au fost categorizați în 4 stadii: stadiul 1 – tumoarea penetrantă în peretele venos de la nivel uterin, dar limitată la nivel pelvian; stadiul 2 – extindere în cavitatea abdominală până la venele renale; stadiul 3 – implicarea venelor renale, VCI suprarenale, atriului drept, dar fără implicare pulmonară; stadiul 4 – prezența trombului tumoral în artere pulmonare și/sau metastaze

pulmonare [55]. Indiferent de stadiul de evoluție LI se recomandă efectuarea histerectomiei și anexectomie bilaterală în scopul prevenirii recurenței. Pentru pacienții cu LI gradul III și IV se recomandă efectuarea ecocardiografiei intraoperatorii pentru monitorizare și evaluarea eliminării tumorale complete [16, 55]. Din experiența raportată în acest studiu, în cazul tumorilor masive, potențial irezecabile s-a practicat administrarea intramusculară de Dipheraline (GnRHa) preoperator, care duce la reducerea dimensiunii tumorale și favorizează intervenția. Pacientele supuse histerectomiei și anexectomiei au administrat Letrozol (inhibitor de aromatază) per os, zilnic, pentru cel puțin 6 luni postoperator [55].

Conform opiniei unor autori, actualmente intervenția într-o singură etapă trebuie abandonată din considerentul riscurilor prea mari, iar creșterea lentă a tumorii permite un interval de siguranță între cele două etape ale tratamentului chirurgical [5, 8, 56].

Abordarea este individuală în cazul metastazării la distanță a tumorii uterine, cu sau fără evidență de tumoarea extensivă la nivel de vena cavă [12, 57, 58]. Metastazarea poate fi stabilită și la pacienți cu histerectomie în anamneză [57, 59, 60].

În luarea deciziei de tratament chirurgical apar câteva întrebări, care sunt o provocare pentru chirurghi: intervenție de urgență sau una minuțios planificată? De regulă, în cazul în care apare simptomatologia cardiacă, nu este oportun de amânat și intervenția chirurgicală este necesar de a fi efectuată în timp restrâns. Care metodă este mai oportun de utilizat: intervenție unimomentană sau etapizată? [61]. Liu J. și coaut. (2018) recomandă intervenția unimomentană drept una cu risc mai diminuat de tromboembolie, menționând și plusuri ca aplicarea unei singure anestezii. Totodată, ei menționează utilitatea intervenției etapizate în cazul pacienților cu disfuncții circulatorii pronunțate și necesitatea etapizării tratamentului pentru a evita moartea subită a pacientului. În același articol este relatată importanța manevrei de mobilizare hepatică cu expunerea venei cave retrohepatice, fapt care micșorează riscul de lezare a VCI și respectiv apariția unei hemoragii venoase incontroabile [61].

Utilitatea terapiei hormonale este controversată și de regulă este utilizată la pacienții cu rezecție incompletă, pentru pacienți care refuză intervenția chirurgicală sau care nu acceptă toate etapele intervenției. Cele mai utilizate preparate sunt agonistii GnRH, tamoxifen și medroxyprogesteron [1, 5, 9, 14, 21, 61]. Pacienții trebuie să rămână sub monitorizare la distanță după întreruperea tratamentului hormonal, deoarece persistă riscul extinderii tumorale [62, 63]. Evitarea estrogenilor este necesară pentru a nu potența creșterea tumorală, fiind demonstrată natura estrogen dependentă a acesteia [16]. Pronosticul pe termen lung este unul favorabil, în cazul rezecției complete a tumorii. În intervenții incomplete, cu tumoare persistentă, rata de recurență raportată în literatură ajunge la 30% [12, 16]. În cazul studiului lui

Ma G., din cei 7 pacienții diagnosticați cu LI în stadiul I, dar care au refuzat histerectomie și anexectomia, 4 au prezentat recurență tumorală [55]. Este sugerată și discutată ideea ca rata recurenței nu depinde de histerectomie, creșterea tumorală, până la urmă fiind raportată ca independentă de prezența uterului [56, 63]. Cu toate că este o tumoare benignă, clinic trebuie considerată malignă, și în cazul recurenței reintervenția este absolut recomandată [62]. Rata recurenței variază în datele din literatura de profil de la 14% la 27.8%. Yu X. și coaut. (2016) relatează că extinderea venoasă masivă este în corelație cu riscul de recurență, pe când vârsta, histerectomia, ovariectomia bilaterală sau terapia hormonală nu au amprentă asupra recurenței [64]. Acest fapt este foarte important din perspectiva volumului de intervenție și la cât de necesară este histerectomia și anexectomia bilaterală, și dacă se justifică această procedură la femeile de vârstă reproductivă. Un follow-up de lungă durată cu reevaluarea imagistică postoperatorie este recomandat în toate cazurile de LI.

**Aspect histologic.** Caracteristicile macroscopice ale LI: formațiune fermă, pală și elastică, cu forma variată și culoare gri-albicioasă [12, 14, 16, 56]. În cazul extinderii masive a formațiunii și duratei prelungite a maladiei, aceasta poate prezenta calcificări [8, 32]. Dacă în cadrul intervenției chirurgicale este înlăturat și uterul - acesta se prezintă cu multiple noduli tumorali cu extindere în venele de la nivel pelvin. Histologic, toate speciamentele rezecate se prezintă drept proliferări benigne de celule musculare netede acoperite de endoteliu [1, 2, 5, 8, 13, 14, 16].

În momentul analizei microscopice a preparatului obținut în urmă unei intervenții pentru leiomiomatoza uterină, este necesar de studiat și țesutul uterin adiacent, aparent intact, dar și la distanță, pentru o potențială depistare a diseminării [41].

Diagnosticul diferențial histologic pentru LI include un număr mare de patologii benigne, cât și maligne. Celulele musculare netede în cazul LI sunt aparent uniforme, cu un model de creștere fascicular sau plexiform, fără a prezenta atipie citologică sau activitate mitotică înaltă [8, 12-14, 16].

La examenul imunohistochimic se obțin aceleași rezultate ca și în cazul tumorii la nivel uterin: pozitiv pentru desmină, vimentină, actina mușchilor netezi, receptori estrogenici și progesteronici [1, 8, 12, 13]. Pentru CD10 rezultatul imunohistochimic este negativ [12, 14]. Indexul de proliferare Ki-67 este de regulă minimal. Diagnosticul histologic poate fi o provocare din considerentul hialinizării sau vascularizării pronunțate a tumorii [14, 21, 41].

**Concluzii.** LI este o patologie puțin cunoscută cu o incidență subestimată, dar care prezintă o provocare pentru chirurghi și un risc înalt pentru pacient. În acest context, o pacientă cu un anamnezic de leiomiomatoză

uterină care se prezintă cu acuze caracteristice pentru afectare a inimii drepte, diagnosticul de LI trebuie luat în considerație. LI are o etiologie incertă cu o evoluție imprevizibilă și agresivă în unele cazuri. Extinderea trombului tumoral în cavitățile cordului poate duce la moarte cardiacă subită sau trombembolie masivă, iată de ce tratamentul trebuie să fie unul prompt și evaluat într-o echipă multidisciplinară. TC în regim angiografic este metoda imagistică care permite determinarea sediului, dimensiunii, gradului de extindere a tumorii și poate fi utilizată ca investigație de primă intenție. Tactica chirurgicală trebuie selectată individual în dependență de caracteristicile tumorii și particularitățile pacientului. Este discutabilă utilitatea histerectomiei și anexectomiei bilaterale, iar posibilitatea renunțării la această etapă trebuie considerată la pacientele până la 40 ani, pentru a păstra fertilitatea, cu condiția unui *follow-up* riguros. În literatura de specialitate este dezbătută necesitatea utilizării terapiei hormonale postoperatorii, pentru că nu sunt date care ar demonstra rolul important al acesteia în scăderea ratei recurenței. Pronosticul în majoritatea cazurilor este unul favorabil dacă a fost obținută o rezecție totală a tumorii.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Luo G, Pan H, Bi J, Luo Y, Zhu J, Feng Z, Fan H, Zhang Y, Dai X. Surgical treatment of intravenous leiomyomatosis involving the right heart: a case series. *J Int Med Res.* 2019;47(7):3465-3474.
2. Ordulu Z, Nucci MR, Dal Cin P, Hollowell ML, Otis CN, Hornick JL, Park PJ, Kim TM, Quade BJ, Morton CC. Intravenous leiomyomatosis: an unusual intermediate between benign and malignant uterine smooth muscle tumors. *Mod Pathol.* 2016;29(5):500-10.
3. Matsuo K, Fleischman F, Ghattas CS, Gabrielyan AS, Ballard CA, Roman LD, Morrow CP. Successful extraction of cardiac-extending intravenous leiomyomatosis through gonadal vein. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1341-5.e1.
4. Norris HJ, Parmley T. Mesenchymal tumors of the uterus. V. Intravenous leiomyomatosis. A clinical and pathologic study of 14 cases. *Cancer.* 1975;36(6):2164-78.
5. Doganci S, Kaya E, Kadan M, Karabacak K, Erol G, Demirkilic U. Huge Intravascular Tumor Extending to the Heart: Leiomyomatosis. *Case Rep Surg.* 2015;2015:658728.
6. Durck H. Ueberien Kontinverlich durch die entere Holhlyene in das Herz vorwachsendes: fibromyom des uterus. *Munchen Med Wehnschr.* 1907;54:1154.
7. Hormann K. Uber einen Fall von myomatosem Uterus tumor. *Zentralbl Gynakol* 1907;51:1604-5.
8. Li B, Chen X, Chu YD, Li RY, Li WD, Ni YM. Intracardiac leiomyomatosis: a comprehensive analysis of 194 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(1):132-8.
9. Clay TD, Dimitriou J, McNally OM, Russell PA, Newcomb AE, Wilson AM. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension - a review of diagnosis and management with an illustrative case. *Surg Oncol.* 2013;22(3):e44-52.
10. 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, 8;16:73.
11. Lam PM, Lo KW, Yu MY, Wong WS, Lau JY, Arifi AA, Cheung TH. Intravenous leiomyomatosis: two cases with different routes of tumor extension. *J Vasc Surg.* 2004;39(2):465-9.
12. Yano M, Katoh T, Nakajima Y, Iwanaga S, Kin R, Kozawa E, Yasuda M. Uterine intravenous leiomyomatosis with an isolated large metastasis to the right atrium: a case report. *Diagn Pathol.* 2020;15(1):4.
13. Zhang X, Wu L, Xu R, Zhu C, Ma G, Zhang C, Liu X, Zhao H, Miao Q. Identification of the molecular relationship between intravenous leiomyomatosis and uterine myoma using RNA sequencing. *Sci Rep.* 2019;9(1):1442.
14. Du J, Zhao X, Guo D, Li H, Sun B. Intravenous leiomyomatosis of the uterus: a clinicopathologic study of 18 cases, with emphasis on early diagnosis and appropriate treatment strategies. *Hum Pathol.* 2011;42(9):1240-6.
15. Castagneto Gisse L, Mariano G, Musleh L, Lepiane P, Colasanti M, Meniconi RL, Ranocchi F, Musumeci F, Antonini M, Ettorre GM. Massive pelvic recurrence of uterine leiomyomatosis with intracaval-intracardiac extension: video case report and literature review. *BMC Surg.* 2017;17(1):118.
16. Fornaris RJ, 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.
17. Steiner G, Judd AS, Warren JW. Intravenous leiomyomatosis - a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1963;87:166-8.
18. Thompson JW 3rd, Symmonds RE, Dockerty MB. Benign uterine leiomyoma with vascular involvement. Report of 3 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1962;84:182-6.
19. Sitzenfrey A. Ueber Venenmyome des Uterus mit intravaskulärem. *Ztschr f Geburtsh u Gynäk.* 1911;68:1.
20. Gunderson CC, Parsons B, Penarozza S, Peyton MD, Landrum LM. Intravenous leiomyomatosis disguised as a large deep vein thrombosis. *J Radiol Case Rep.* 2016;10(5):29-35.
21. Carr RJ, Hui P, Buza N. Intravenous leiomyomatosis revisited: an experience of 14 cases at a single medical center. *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34(2):169-76.

22. Fang H, You Y, Cai F, Yang Y, Yang C, Lv P. Intravenous leiomyomatosis of the subclavian vein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(2):254-256.
23. Grimer RJ, Armstrong GR. Intra-vascular leiomyoma of the popliteal vein. *Postgrad Med J.* 1988;64(749):247-8
24. Hansson B, Bogers J, Colpaert C, De Roeck J, De Backer A, Ceulemans P, De Maeseneer M, Hubens G. Leiomyoma of the right common iliac vein presenting as a duodenal tumour. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(7):717-9.
25. Marrone G, Crinò F, Morsolini M, Caruso S, Miraglia R. Multidisciplinary approach in the management of uterine intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension: case report and review of literature. *J Radiol Case Rep.* 2019;13(7):1-13.
26. Chen MJ, Peng Y, Yang YS, Huang SC, Chow SN, Torng PL. Increased hyaluronan and CD44 expressions in intravenous leiomyomatosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(4):322-8.
27. Nam MS, Jeon MJ, Kim YT, Kim JW, Park KH, Hong YS. Pelvic leiomyomatosis with intracaval and intracardiac extension: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2003;89(1):175-80.
28. Dal Cin P, Quade BJ, Neskey DM, Kleinman MS, Weremowicz S, Morton CC. Intravenous leiomyomatosis is characterized by a der(14)t(12;14)(q15;q24). *Genes Chromosomes Cancer.* 2003;36(2):205-6.
29. Kong LY, Chen LL, Xiang W, Liu F. Intravenous Leiomyomatosis With Paradoxical embolism: unusual presentation of uterine leiomyoma. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1):e009930.
30. Wu CK, Luo JL, Yang CY, Huang YT, Wu XM, Cheng CL, Chiang FT, Tseng CD. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension. *Intern Med.* 2009;48(12):997-1001.
31. Kocica MJ, Vranes MR, Kostic D, Kovacevic-Kostic N, Lackovic V, Bozic-Mihajlovic V, Velinovic MM, Mikic ADj, Dimitrijevic-Kalezic N. Intravenous leiomyomatosis with extension to the heart: rare or underestimated? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(6):1724- 6.
32. Roman DA, Mirchandani H. Intravenous leiomyoma with intracardiac extension causing sudden death. *Arch Pathol Lab Med.* 1987;111(12):1176-8.
33. Lo KW, Lau TK. Intracardiac leiomyomatosis. Case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2001;264(4):209-10.
34. Wang H, Nie P, Chen B, Hou F, Dong C, He F, Xu W. Contrast-enhanced CT findings of intravenous leiomyomatosis. *Clin Radiol.* 2018;73(5):503.e1-503.e6.
35. Kuenen BC, Slee PH, Seldenrijk CA, Wagenaar SS. Intravenous leiomyomatosis complicated by Budd-Chiari syndrome. *Postgrad Med J.* 1996;72(853):686-8.
36. Barksdale J, Abolhoda A, Saremi F. Intravenous leiomyomatosis presenting as acute Budd - Chiari syndrome. *J Vasc Surg.* 2011;54(3):860-3.
37. Zhang H, Miao Q, Liu J, Wang C, Zhang C, Zhai H. Giant intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(3):1013.
38. Lee HJ, Choi J, Kim KR. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma associated with intravenous leiomyomatosis of the uterus: clinical behavior and genomic changes supporting a transportation theory. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(3):340-5.
39. Kang LQ, Zhang B, Liu BG, Liu FH. Diagnosis of intravenous leiomyomatosis extending to heart with emphasis on magnetic resonance imaging. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(1):33-7.
40. Peng HJ, Zhao B, Yao QW, Qi HT, Xu ZD, Liu C. Intravenous leiomyomatosis: CT findings. *Abdom Imaging.* 2012;37(4):628-31.
41. Valdés Devesa V, Conley CR, Stone WM, Collins JM, Magrina JF. Update on intravenous leiomyomatosis: report of five patients and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(2):209-13.
42. Sun C, Wang XM, Liu C, Xv ZD, Wang DP, Sun XL, Deng K. Intravenous leiomyomatosis: diagnosis and follow-up with multislice computed tomography. *Am J Surg.* 2010 ;200(3):e41- 3.
43. Zeng H, Xu Z, Zhang L, Luo YI, Chen H, Zhu H, Peng L, Yu J. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension depicted on computed tomography and magnetic resonance imaging scans: A report of two cases and a review of the literature. *Oncol Lett.* 2016;11(6):4255-4263.
44. Kocaoglu M, Bulakbasi N, Ugurel MS, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Value of magnetic resonance imaging in the depiction of intravenous leiomyomatosis extending to the heart. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(4):630-3.
45. Fasih N, Prasad Shanbhogue AK, Macdonald DB, Fraser-Hill MA, Papadatos D, Kielar AZ, Doherty GP, Walsh C, McInnes M, Atri M. Leiomyomas beyond the uterus: unusual locations, rare manifestations. *Radiographics.* 2008;28(7):1931-48c.
46. Cohen DT, Oliva E, Hahn PF, Fuller AF Jr, Lee SI. Uterine smooth-muscle tumors with unusual growth patterns: imaging with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(1):246-55.
47. Peters PJ, Reinhardt S. The echocardiographic evaluation of intracardiac masses: a review. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(2):230-40.
48. Galajda Z, Copotioiu C, Suci H, Tint D, Glasz T, Deac R. The diagnosis, morphological particularities, and surgical technique in a case of intravascular leiomyoma extended to the right heart chambers. *J Vasc Surg.* 2010;51(4):1000-2.
49. Wilson M, Evans F, Mylona E, Murray C, Govind A. Microscopic intravenous leiomyomatosis: an incidental finding at myomectomy. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(1):96-7.

50. Thian YL, Tan KH, Kwek JW, Wang J, Chern B, Yam KL. Leiomyomatosis peritonealis disseminata and subcutaneous myoma--a rare complication of laparoscopic myomectomy. *Abdom Imaging*. 2009;34(2):235-8.
51. Virzì G, Ragazzi S, Bussichella F, D'Agati P, Caputo S, Scaravilli F, Piazza D. Intravenous leiomyomatosis extending from the inferior caval vein to the pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(3):831-2.
52. Ge Z, Wang Y, Qi Z, Zhang Q, Jin J, Li J. Ultrasound appearance of intravenous leiomyomatosis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16913.
53. Schäfer HM, Isaak A, Gürke L. Case report of an intracaval leiomyomatosis 10 months after complete hysterectomy. *Int J Surg Case Rep*. 2017;35:1-3.
54. Mandelbaum I, Pauletto FJ, Nasser WK. Resection of a leiomyoma of the inferior vena cava that produced tricuspid valvular obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1974;67(4):561-7.
55. Ma G, Miao Q, Liu X, Zhang C, Liu J, Zheng Y, Shao J, Cheng N, Du S, Hu Z, Ren Z, Sun L. Different surgical strategies of patients with intravenous leiomyomatosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(37):e4902
56. Castelli P, Caronno R, Piffaretti G, Tozzi M. Intravenous uterine leiomyomatosis with right heart extension: successful two-stage surgical removal. *Ann Vasc Surg*. 2006;20(3):405-7.
57. Consamus EN, Reardon MJ, Ayala AG, Schwartz MR, Ro JY. Metastasizing leiomyoma to heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2014;10(4):251-254.
58. Baboci A, Prifti E, Xhabija N, Alimehmeti M. Surgical removal of an intravenous leiomyoma with intracardiac extension and pulmonary benign metastases. *Heart Lung Circ*. 2014;23(2):174-176
59. Lin J, Song X, Liu C. Pelvic intravascular leiomyomatosis associated with benign pulmonary metastasizing leiomyoma: clinicopathologic, clonality, and copy number variance analysis. *Int J Gynecol Pathol*. 2014;33(2):140-5.
60. Zhang G, Yu X, Lang J. Intravenous leiomyomatosis with inferior vena cava or intracardiac extension and concurrent bilateral multiple pulmonary nodules: A report of 2 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4722.
61. Liu J, Liang M, Ma G, Liu X, Cheng N, Cao D, Yu C, Du S, Miao Q, Zhang C. Surgical treatment for intravenous-cardiac leiomyomatosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54(3):483-490.
62. Gehr NR, Lund O, Alstrup P, Nielsen JS, Villadsen AB, Bartholdy NJ. Recurrence of uterine intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension. Diagnostic considerations and surgical removal. *Scand Cardiovasc J*. 1999;33(5):312-4.
63. Mitsuhashi A, Nagai Y, Sugita M, Nakajima N, Sekiya S. GnRH agonist for intravenous leiomyomatosis with cardiac extension. A case report. *J Reprod Med*. 1999;44(10):883-6.
64. Yu X, Zhang G, Lang J, Liu B, Zhao D. Factors associated with recurrence after surgical resection in women with intravenous leiomyomatosis. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1018-1024.