



В. О. Шапринський,
Ю. В. Бабій

Вінницький національний
медичний університет
ім. М. І. Пирогова

© Шапринський В. О.,
Бабій Ю. В.

ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ ЛЕЙОМІОМАХ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО- КИШКОВОГО ТРАКТУ

Реферат. Лейоміоми є найпоширенішим видом мезенхімальних пухлин у стравоході (70-80 %) і другим за поширеністю видом мезенхімальних пухлин (близько 45 %) у шлунку. Але за останні 20 років можна знайти лише невелику кількість публікацій, присвячених їм. А самі лейоміоми стали переважно предметом диференціально-діагностичного порівняння при оцінці інших субепітеліальних новоутворень.

Мета роботи. На основі власного досвіду лікування хворих із лейоміомами верхніх відділів ШКТ, а також керуючись актуальними клінічними рекомендаціями, що стосуються діагностики і лікування СЕП, розробити діагностично-лікувальний алгоритм, за допомогою якого можливо оптимізувати тактику ведення хворих із лейоміомами верхніх відділів ШКТ.

Матеріали і методи. Після проведеного аналізу результатів лікування 36 пацієнтів із підтвердженими лейоміомами стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки, було запропоновано діагностично-лікувальний алгоритм, який є синтезом власного досвіду та актуальних світових рекомендацій таких організацій, як ESGE, ESMO, NCCN, JGCA, CSCO.

Результати дослідження. Тактика лікування лейоміом буде залежати від розміру новоутворення на момент первинної діагностики. Враховуючи особливості клінічної ситуації у кожному конкретному випадку може бути використана активна або пасивна стратегія лікування. Найбільш ефективними методами діагностики і методами періодичного спостереження є ЕГДС та ЕУСГ. При виборі методу оперативного втручання перевага віддається ендоскопічній або лапароскопічній резекції. Післяопераційне визначення етіології СЕН новоутворення проводиться шляхом виконання патоморфологічної та імуногістохімічної діагностики. В межах свого гістологічного виду лейоміоми можуть характеризувались певним патогістологічним плеоморфізмом, і поділяються на лейоміоми простого та проліферуючого клініко-морфологічного варіантів. Лейоміоми проліферуючого клініко-морфологічного варіанту мають помітно вищі показники таких імуногістохімічних маркерів, як Ki-67 та CD31 у порівнянні із лейоміомами простого клініко-морфологічного варіанту. Тому лейоміоми проліферуючого клініко-морфологічного варіанту можуть досягати значно більших розмірів. Розмір лейоміоми, в свою чергу, прямо пропорційно впливає на ймовірність виникнення ускладнень.

Висновки. Лейоміоми — це досить поширений і неоднорідний вид субепітеліальних пухлин, який потребує глибокого й детального вивчення.

Ключові слова: субепітеліальні новоутворення, лейоміома, езофагогастродуоденоскопія, ендоскопічна ультрасонографія, тонкокожкова біопсія, ендоскопічна резекція, лапароскопічна резекція, імуногістохімічна діагностика.

Вступ

Субепітеліальні новоутворення (СЕН) стравоходу, шлунку і дванадцятипалої кишки — це група пухлин, які зазвичай вперше діагностуються при ендоскопічному обстеженні верхніх

відділів ШКТ, мають вигляд опуклих уражень, які виступають у просвіт ШКТ і вкриті неушкодженою слизовою оболонкою [1]. Поняття СЕН верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ВВ ШКТ) включає різноманітний спектр до-



броякісних, потенційно злоякісних і злоякісних уражень. Вони поділяються на епітеліальні та неепітеліальні (мезенхімальні) пухлини, а також на непухлинні ураження.

За даними ВООЗ мезенхімальні пухлини поділяються на чотири основні категорії: міогенні пухлини (лейоміоми або лейоміосаркоми); нейрогенні пухлини (шванноми, зернисто-клітинні пухлини та нейрофіброми); фібробластичні пухлини (десмоїдні, запальні міофібробластичні пухлини); ГІСТ — гастро-інтестинальні стромальні пухлини [2].

Істинні гладком'язові новоутворення, або міогенні пухлини, колись вважались найчастішим видом мезенхімальних новоутворень ШКТ. Але усе змінилось у 1983 році, коли М. Т. Mazur і Н. В. Clark описали ультраструктурні відмінності ГІСТ від пухлин нейрогенної та істинної гладком'язової (лейоміоми та лейоміосаркоми) природи [3]. У 1987 році був відкритий білок КІТ (c-kit, CD117) — рецептор тирозин кінази, який кодується однойменним геном та локалізований переважно у клітинній мембрані. У 1998 році дослідження виявили гіперсекрецію клітинами ГІСТ тирозинкіназного рецептора c-kit і його безлігандну активацію, що була пов'язаною із мутацією в гені c-kit [4]. Це дозволило покращити розуміння патогенезу ГІСТ і остаточно виділити їх в окрему групу.

З того часу, коли йшла мова про мезенхімальні пухлини, у нових дослідженнях та публікаціях максимальна увага приділялась саме ГІСТ, а істинні гладком'язові новоутворення ШКТ, такі як лейоміоми, стали переважно предметом диференціально-діагностичного порівняння при оцінці ГІСТ. За останні 20 років можна знайти лише невелику кількість публікацій, які присвячені лейоміомам ШКТ [5-9].

Причиною такої малої кількості наукових публікацій могло стати зміщення фокусу уваги виключно на ГІСТ, як на основний вид мезенхімальних новоутворень, упередженість про рідкісність лейоміом, впевненість у їх доброякісній природі та низькій вірогідності ускладнень, що взагалі ставить під сумнів потребу у їх дослідженні.

Також у сучасних рекомендаціях з приводу діагностики і лікування СЕН не приділяється достатньо уваги лейоміомам ШКТ. Вони згадуються переважно як один із варіантів диференційної діагностики, що не потребує лікування до того часу, поки не стане симптоматичним [10].

Навіть про таке ускладнення лейоміоми, як ШКК частіше говорять не як про ускладнення, а як про симптом. Крім того, невідомо, наскільки ці рекомендації відповідають актуальній ситуації, що пов'язана із діагностикою та лікуванням лейоміом ШКТ в Україні, і чи можемо ми в повній мірі дотримуватися їх.

І це при тому, що лейоміоми є найпоширенішим видом мезенхімальних пухлин у стравоході (70-80 %) і другим за поширеністю видом мезенхімальних пухлин (близько 45 %) у шлунку (після ГІСТ) [11]. А у сучасних наукових періодичних виданнях постійно з'являються публікації про лейоміоми верхніх відділів ШКТ, які ускладнились кровотечею [12, 13].

Мета досліджень

На основі власного досвіду лікування хворих із лейоміомами верхніх відділів ШКТ, а також керуючись актуальними клінічними рекомендаціями, що стосуються діагностики і лікування СЕН, розробити діагностично-лікувальний алгоритм, за допомогою якого можливо оптимізувати тактику ведення хворих із лейоміомами верхніх відділів ШКТ.

Матеріали та методи досліджень

Для досягнення поставленої мети ми проаналізували результати діагностики та лікування 36 пацієнтів, які були госпіталізовані у ВОКЛ ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця) й у ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» (м. Харків) у період з 2013 по 2022 рік, та яким були виконані оперативні втручання з приводу СЕН (ймовірно лейоміоми) стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки методами ендоскопічної резекції та лапароскопічної резекції. Середній вік пацієнтів становив 50 років, віковий діапазон коливався в межах від 24 до 68 років. Серед них було 14 (39 %) чоловіків і 22 (61 %) жінки. У всіх пацієнтів використовувалась активна стратегія лікування. Передопераційна діагностика виконувалась за допомогою таких методів, як ЕГДС, ендоскопічна ультрасонографія (ЕУСГ), тонкоіголова біопсія (ТБ) та контрастна комп'ютерна томографія (ККТ). Оперативні втручання проводились методами ендоскопічної та лапароскопічної резекції. Діагноз лейоміоми ШКТ був підтверджений у всіх 36 пацієнтів на основі результатів патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення

Для усіх 36 пацієнтів ЕГДС була методом первинної діагностики. Причому у 18 (50 %) пацієнтів лейоміоми ВВ ШКТ були діагностовані випадково, внаслідок виконання рутинного ендоскопічного дослідження, а у 18 (50 %) пацієнтів дане обстеження було виконано за направленням лікаря через симптоми, про які повідомляв пацієнт. Найчастішими із них були: періодична або стійка дисфагія, періодичний чи постійний біль в епігастрії або за грудиною, печія, погіршення апетиту. Варто зазначити, що більшість пацієнтів із лейоміомами ШКТ

не мають специфічних симптомів, ймовірно, через неушкоджену слизову оболонку, що вкриває їх, особливо коли лейоміома не досягла великого розміру.

Також за результатами виконаної ЕГДС у 29 пацієнтів були діагностовані різні супутні гастроентерологічні патології, такі як хронічний ерозивний (атрофічний) еритематозний гастрит, гастроезофагіт, недостатність кардії, гастроезофагальна рефлюксна хвороба, грижа стравохідного отвору діафрагми, дуоденогастральний рефлюкс, еритематозна гастропатія, поліпи шлунку.

Це наводить нас на думку, що не у всіх випадках скарги пацієнтів були пов'язані саме з лейоміомою ШКТ. Можна зробити висновок, що пацієнти, які мають СЕН, в тому числі і лейоміому ШКТ, часто навіть не здогадуються про це. Отримані дані також підтверджують діагностичну цінність скринінгової ЕГДС.

За даними ESMO, розмір СЕН більше 2 см тісно пов'язаний із високим ризиком злоякісної трансформації та/або з високою ймовірністю ускладнень. І навпаки, безсимптомні СЕН, розмір яких менше 2 см, зазвичай асоціюються із низьким ризиком малігнізації та ускладнень [14].

Відповідно, тактика лікування потенційно доброякісних і потенційно злоякісних новоутворень буде відрізнятися. Також від розміру новоутворення залежить і те, які методи ми зможемо використати для подальшого спостереження за вперше виявленим новоутворенням та/або для подальшої передопераційної та диференційної діагностики. Вибір методу і об'єму оперативного втручання теж тісно пов'язаний із розміром новоутворення. Тому розмір вперше виявленого СЕН завжди буде тим критичним фактором, який визначатиме подальшу тактику його лікування.

Враховуючи розмір новоутворення, 36 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, були поділені на дві групи. До першої групи увійшло 26 (72 %) пацієнтів, розмір СЕН яких був < 2 см, до другої групи увійшло 10 (28 %) пацієнтів, у яких було діагностовано СЕН розміром ≥ 2 см. Лейоміоми меншого розміру знаходяться переважно у стравоході, а лейоміоми більшого розміру — у шлунку. Так, серед 26 пацієнтів першої групи (розмір < 2 см), лейоміоми стравоходу були діагностовані у 20 пацієнтів (77 %), лейоміоми шлунку у 5 (19 %) пацієнтів, і у 1 пацієнта — лейоміома дванадцятипалої кишки. Серед 10 пацієнтів другої групи (розмір ≥ 2 см), лейоміоми шлунку були діагностовані у 7 пацієнтів (70 %), лейоміоми стравоходу — у 3 пацієнтів (30 %).

Для будь-якого СЕН, незалежно від його розмірів, може застосовуватись пасивна або активна стратегія лікування. Пасивна стратегія

передбачає періодичне та регулярне спостереження за новоутворенням без виконання оперативного втручання. Активна стратегія передбачає виконання оперативного втручання після детальної передопераційної діагностики.

Пасивна стратегія вважається пріоритетною для СЕН < 2 см, якщо новоутворення безсимптомне, слизова, що його вкриває, не змінена, і відсутні ендоскопічні, ендосонографічні або томографічні критерії ризику малігнізації [15]. При застосуванні пасивної стратегії, оцінка новоутворення в динаміці може проводитися із використанням таких методів діагностики, як ЕГДС та/або ЕУСГ [16]. Частота повторних обстежень буде залежати від розміру новоутворення.

Для СЕН < 1 см повторна ЕГДС та/або ЕУСГ має виконуватись через 3-6 місяців, а далі з інтервалом у 2-3 роки. Для СЕН від 1 до 2 см повторна ЕГДС та/або ЕУСГ має виконуватись через 3-6 місяців, а далі з інтервалом у 1-2 роки [10].

Раніше пасивна стратегія лікування була єдиною, рекомендованою для безсимптомних СЕН < 2 см з низьким ризиком злоякісного переродження. Але згідно нових гайдлайнів ESGE, активна стратегія, тобто виконання оперативного втручання, також може бути варіантом вибору для таких новоутворень. У такому випадку оперативним втручанням вибору має стати ендоскопічна резекція (ЕР), яка розглядається як альтернатива довготривалому періодичному спостереженню [10].

При неможливості проведення ЕР, можна виконувати лапароскопічну або хірургічну резекцію. Можливість виконання оперативного втручання в цьому випадку дозволяє «обійти» зазвичай низький комплаєнс пацієнтів до тактики довготривалого спостереження, а також зменшити вартість лікування СЕН в цілому. Якщо СЕН < 2 см стає симптоматичним або діагностуються будь-які критерії ризику малігнізації новоутворення — перевага віддається активній стратегії лікування [16].

Для СЕН ≥ 2 см пріоритетною вважається активна стратегія лікування, оскільки, як було зазначено вище, такі новоутворення асоціюються з високим ризиком малігнізації [15, 17]. Пасивна стратегія в цьому випадку теж може застосовуватись, однак оцінка новоутворення в динаміці може проводитися лише із використанням ЕГДС у комбінації із ендоскопічною ультрасонографією (ЕУСГ). ЕГДС, як самостійний метод діагностики та спостереження для новоутворень таких розмірів не використовується. Як додаткові методи діагностики, для новоутворень ≥ 2 см можуть виконуватись контрастна комп'ютерна томографія (ККТ), позитронно-емісійна комп'ютерна томографія



(ПЕТ-КТ), магнітно-резонансна комп'ютерна томографія (МРТ).

Крім того, скорочуються проміжки між повторними обстеженнями в динаміці: після первинної діагностики СЕН, наступна ЕГДС у комплексі із ЕУСГ має проводитись через 3–6 місяців, а далі кожні 6–12 місяців [10]. І, звичайно, СЕН при цьому має бути безсимптомним, з незмінною слизовою над ним, і за даними ЕУСГ не має бути ознак ризику малігнізації. Також, при обранні пасивної стратегії лікування рекомендується верифікація етіології новоутворення шляхом проведення біопсії.

З ряду причин, ми віддаємо перевагу активній тактиці лікування для пацієнтів із субепітеліальними пухлинами (СЕР) ВВ ШКТ.

По-перше: хірургічне лікування варто розглядати навіть якщо пухлина безсимптомна і невеликого розміру, оскільки воно є єдиним і кінцевим методом лікування, а по мірі росту новоутворення оперативне втручання стає складнішим і збільшується частота післяопераційних ускладнень.

По-друге: на етапі діагностики диференційний діагноз для СЕН може бути встановлений невірно і ми таким чином можемо пропустити потенційно злоякісні СЕН, наприклад, такі як GIST.

По-третє: відомо, що коли застосовується стратегія довгострокового спостереження, пацієнти із СЕН мають тенденцію «зникати» після кількох раундів спостережень через низький комплаєнс. Крім того, є певна група пацієнтів, які з самого початку віддають перевагу одномоментному оперативному втручання перед довготривалим повторним спостереженням.

По-четверте, виконання одномоментної операції є економічно більш вигідним для медичного закладу, ніж повторні довготривалі спостереження з використанням езофагогастродуоденоскопії, ендоскопічної ультрасонографії та діагностичної біопсії.

Ендоскопічна ультрасонографія (ЕУСГ) є найбільш чутливим методом візуалізації для СЕН і дозволяє віддиференціювати інтралюмінальні новоутворення від екстралюмінальної компресії, а також максимально точно провести диференційну діагностику різних типів інтрамуральних уражень. У 2018 році Європейське товариство медичної онкології (ESMO) запропонувало використовувати ЕУСГ як стандартний метод діагностики та спостереження для СЕР [15]. ESMO вважає ЕУСГ найкращим інструментом для характеристики таких ознак новоутворення, як розмір, локалізація, шар походження, ехогенність, форма [10].

Для діагностики СЕР ≥ 2 см можна використовувати інші додаткові методи візуалізації, наприклад, комп'ютерну томографію (КТ) та

магнітно-резонансну томографію (МРТ). Перевагу контрастній КТ варто віддавати тоді, коли за результатами попередніх досліджень підозрюється потенційно злоякісне СЕН. В такому випадку КТ допомагає встановити стадію захворювання, оцінити стан регіональних лімфатичних вузлів та наявність чи відсутність метастатичного ураження. Цей метод характеризується меншою інвазивністю, ніж ЕУСГ, і ширшою доступністю в Україні для лікаря і пацієнта [18].

Передопераційна біопсія може не виконуватись, якщо планується оперативне втручання, новоутворення піддається резекції, а пацієнт операбельний. Передопераційну діагностичну біопсію слід обов'язково виконувати у випадку, коли від її результатів буде залежати подальша лікувальна тактика (проведення неоад'ювантної хіміотерапії, визначення об'єму операції, якщо є підозра на СЕН метастатичного характеру).

Якщо говорити про методи ендоскопічної біопсії, то ESGE рекомендує для підслизових новоутворень < 2 см використовувати MIAВ (Mucosal Incision Assisted Biopsy) як першу лінію вибору (first choice) або EUS-TA (Endoscopic Ultrasonography Tissue Acquisition) як другу лінію вибору (second choice). Для підслизових новоутворень ≥ 2 см ESGE рекомендує EUS-TA чи MIAВ як рівноцінні методи біопсії [10].

Оскільки підслизові новоутворення вкриті нормальною слизовою оболонкою, ендоскопічна щипцева біопсія не дозволяє отримати адекватний зразок тканини і є неінформативною для них. Хоча стратегія лікування СЕН має ґрунтуватися на патогістологічному діагнозі, більшість СЕН в клінічній практиці видаляються без передопераційної гістологічної діагностики, що пов'язано із труднощами передопераційного забору тканин.

Після виконання діагностичної біопсії, ми можемо проводити гістологічну та імуногістохімічну оцінку отриманих зразків. Діагностична цінність патогістологічного дослідження після тонкоголкової біопсії за даними різних досліджень оцінюється в межах 83–100 %. Тоді як діагностична цінність імуногістохімії оцінюється в межах 95–100 % [19].

Серед 26 пацієнтів першої групи (СЕН був < 2 см), у 15 (58 %) пацієнтів, у яких середній розмір новоутворення складав 12Ч10 мм, ЕГДС стала єдиним методом передопераційної діагностики, після виконання якої відразу проводилася ендоскопічна резекція (ЕР) лейоміоми. Для решти, 11(42 %) пацієнтів, середній розмір СЕН яких складав 15Ч13 мм, передопераційна діагностика проводилася методами ЕГДС та ЕУСГ в комплексі, і після цього виконувалася ЕР новоутворення.

Серед 10 пацієнтів другої групи (СЕН був ≥ 2 см), у 3 (30 %) пацієнтів комплексна передопераційна діагностика проводилася методами ЕГДС та ККТ, у 6 (60 %) пацієнтів — методами ЕГДС, ЕУСГ та ТБ, ще 1(10 %) пацієнту було виконано ЕГДС та ЕУСГ без виконання ТБ.

Стандартним підходом до хірургічного лікування СЕН вважається його повна макроскопічна резекція. Американське товариство шлунково-кишкової ендоскопії (ASGE) повідомляє, що метод резекції СЕН обирається залежно від типу ураження, його розміру, розташування, а також від наявності спеціаліста зі знаннями техніки ендоскопічної резекції або кваліфікованого хірурга.

Ендоскопічна резекція (ЕР) є методом вибору для СЕН ≤ 35 мм із ендофітним характером росту, або для інтрамуральних СЕП, коли пухлина розміщується у анатомічно складних для лапароскопічної та торакокопічної резекції ділянках. Лапароскопічна або торакокопічна резекція вважаються менш інвазивними у порівнянні із хірургічною резекцією, але мають такі ж самі онкологічні наслідки.

Показаннями до лапароскопічної резекції є СЕН менше 5 см в діаметрі із екзофітним або інтрамуральним характером росту, розташоване у анатомічно сприятливих місцях, таких, як велика кривизна шлунку, передня стінка шлунку, дно шлунку. Показаннями до торакокопічної резекції є новоутворення стравоходу менше 5 см із екзофітним або інтрамуральним характером росту. Хірургічну резекцію рекомендується використовувати для новоутворень більше 5 см в діаметрі, особливо, якщо є підозра, що новоутворення злоякісне.

У порівнянні із відкритими хірургічними та лапароскопічними втручаннями, ендоскопічна резекція (ЕР) має значні переваги не тільки з точки зору часу операції, післяопераційного відновлення та вартості хірургічного лікування. Вона також допомагає зберегти більшість анатомічних структур стравоходу та шлунку, що в свою чергу забезпечує підтримання нормальної фізіології травлення й кращу якість життя пацієнта [20].

Широко відомі такі методи ендоскопічної резекції, як ендоскопічна слизова резекція — EMR (Endoscopic Mucosal Resection), ендоскопічна підслизова десекція — ESD (Endoscopic Submucosal Resection) та ендоскопічна підслизова екскавація — ESE (Endoscopic submucosal excavation).

У 26 пацієнтів першої підгрупи були виконані такі методи ендоскопічної резекції: ендоскопічна слизова резекція (EMR) — у 9 пацієнтів, ендоскопічна підслизова десекція (ESD) — у 9 пацієнтів, ендоскопічна підслизова екскавація (ESE) — у 8 пацієнтів. Оперативне втру-

чання для 10 пацієнтів другої групи проводилося методами ендоскопічної резекції (ESE) — у 5 пацієнтів та лапароскопічної резекції (LWR) — ще у 5 пацієнтів. Хірургічна резекція не виконувалась жодному із пацієнтів.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, для пухлин ШКТ верифікація діагнозу проводиться шляхом комплексного оцінювання патоморфологічних ознак та даних імуногістохімічного дослідження. МКХ-О-3 в рубриці «Міоматозні утворення» (889-892) виділяє наступні морфологічні підтипи лейоміоми: проста лейоміома, епітелоїдна лейоміома, клітинна лейоміома, чудернацька лейоміома, ангиолейоміома, метастазуюча лейоміома. Тобто, лейоміоми ШКТ — це плеоморфна група СЕП.

Їх можна розділили на два основних клініко-морфологічних варіанти: проста лейоміома (повільно зростаюча, мало симптомна пухлина), що за МКХ-О-3 відповідає морфологічному підтипу звичайної лейоміоми, та проліферуюча лейоміома (швидко зростаюча, симптомна пухлина), що за МКХ-О-3 відповідає морфологічним підтипам клітинної, епітелоїдної, чудернацької, метастазуючої та ангиолейоміоми. Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням панелі первинних антитіл для таких імуногістохімічних маркерів, як гладком'язовий актин (SMA, клон 1A4, TS, розведення 1: 100), десмін (Desmin, клон D33, розведення 1:100), CD 117 (клон Ab-1, розведення 1:200), CD34 Ab-1 (клон QVEnd-10, розведення 1:500), що дозволило підтвердити морфологічний діагноз лейоміоми та провести диференційну діагностику з іншими потенційно злоякісним мезенхімальними підслизовими новоутвореннями.

Для 6 пацієнтів другої групи ці два дослідження вже виконувались на доопераційному етапі. Тоді забір біологічного матеріалу проводили за допомогою тонкоголкової біопсії (ТБ) під контролем ЕУСГ. У всіх 6 пацієнтів доопераційний і постопераційний морфологічний та імуногістохімічний діагнози співпали.

За результатами патогістологічного дослідження, серед 36 було діагностовано 23 (64 %) лейоміоми стравоходу, 12 (33 %) лейоміом шлунку, 1 (3 %) лейоміома дванадцятипалої кишки. У 22 (61 %) пацієнтів були діагностовані звичайні лейоміоми, що належать до простого клініко-морфологічного варіанту цього новоутворення, а у решти 14 (39 %) пацієнтів були діагностовані лейоміоми проліферуючого клініко-морфологічного варіанту: у 10 (28 %) пацієнтів — клітинні, а у 4 (11 %) пацієнтів — епітелоїдні лейоміоми.

Із 23 (100 %) діагностованих лейоміом стравоходу, 18 (78 %) лейоміом належали до простого клініко-морфологічного варіанту (звичайна



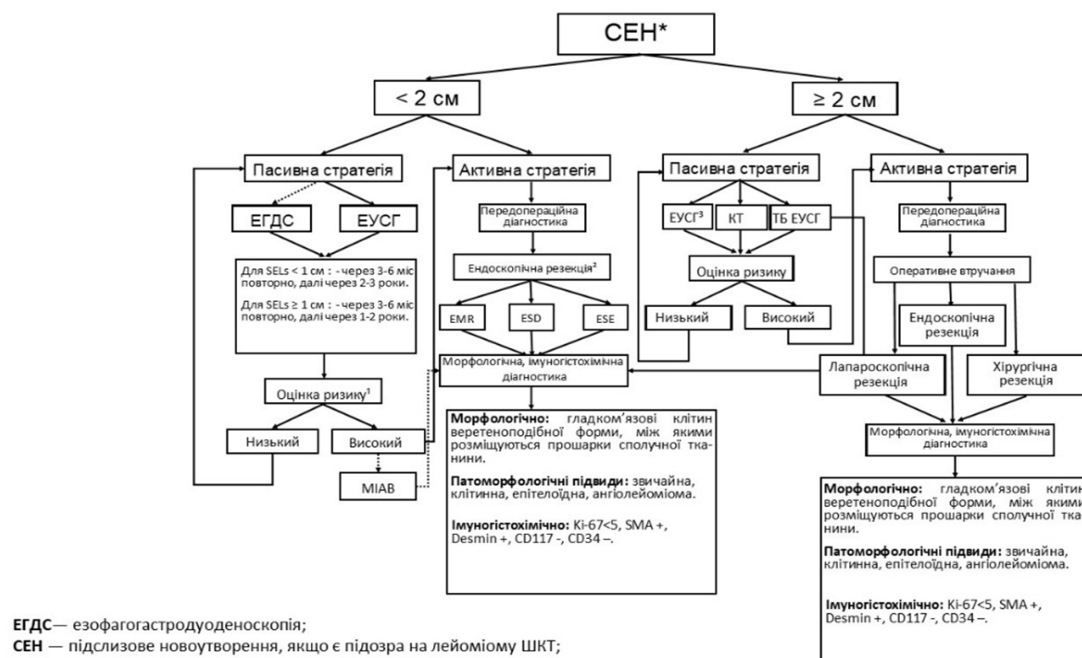
лейоміома), і лише 5 (22 %) лейоміом належали до проліферуючого клініко-морфологічного варіанту (клітинна — 4 пацієнти, епітеліодна — 1 пацієнт). В той час із 12 (100 %) діагностованих лейоміом шлунку, до простого клініко-морфологічного варіанту належали лише 3 (25 %) лейоміоми (звичайні лейоміоми), а до проліферуючого клініко-морфологічного варіанту належало 9 (75 %) лейоміом (клітинна — 6 пацієнтів, епітеліодна — 3 пацієнти). Це свідчить про те, що лейоміоми простого клініко-морфологічного варіанту розташовувались переважно у стравоході, а лейоміоми проліферуючого клініко-морфологічного варіанту — у шлунку.

Також під час виконання патогістологічного дослідження було виявлено, що серед 14 (100 %) пацієнтів, у яких були діагностовані лейоміоми проліферуючого клініко-морфологічного варіанту, у 9 пацієнтів (64 %) вони походили із власного м'язового шару порожнистого органу, а у 5 пацієнтів (36 %) — із м'язової пластинки слизової оболонки. В той час у 22 (100 %) пацієнтів з лейоміомами простого клініко-морфологічного варіанту, у 17 пацієнтів (77,2 %) новоутворення походили із м'язової пластинки слизової оболонки, і лише у 5 пацієнтів (22,8 %) — із власного м'язового шару порожнистого органу. Це свідчить про те, що лейоміоми можуть виникати як із м'язової пластинки слизової

оболонки, так і з м'язового шару порожнистого органу, але лейоміоми проліферуючого клініко-морфологічного варіанту частіше походять із власного м'язового шару порожнистого органу.

Середній розмір лейоміоми простого клініко-морфологічного варіанту було порівняно меншим (1,6×1,1 см), ніж середній розмір проліферуючої лейоміоми цієї локалізації (2,0×1,6 см). Але різниця в розмірі була не великою, що свідчить про те, що розмір новоутворення на момент діагностики не відображає потенційної здатності новоутворення до швидкого росту й досягнення великого розміру. На швидкість росту новоутворення впливають рівень проліферативної активності та ангиогенезу в ньому. В той же час закономірно вважати, що новоутворення, яке досягло великих розмірів на момент діагностики, потенційно може характеризуватись високими рівнями проліферації та ангиогенезу, які точно можна визначити лише під час виконання імуногістохімічного дослідження.

Тому наступним завданням було визначення рівня проліферації та ступеня ангиогенезу для усіх патоморфологічних підтипів лейоміом. Для цього використовували панель первинних антитіл з такими імуногістохімічними маркерами, як Ki-67 (клон SP6, розведення 1:150) та CD31 (клон JC70A, розведення 1:100). Було виявлено, що у лейоміом проліферуючого клініко-



ЕГДС — езофагогастродуоденоскопія;

СЕН — підслизове новоутворення, якщо є підозра на лейоміому ШКТ;

ЕУСГ — ендоскопічна ультрасонографія;

ТБ ЕУСГ — тонкокожкова біопсія під контролем ендосонаграфії;

МІАВ — mucosal incision assisted biopsy — ендоскопічна біопсія, що виконується після розсічення слизової оболонки;

¹ - оцінка ризику малігізації СЕН проводиться на основі реєстрації ендоскопічних, ендосонаграфічних, томографічних факторів ризику. Якщо присутній хоча б один із цих факторів ризику, не враховуючи розмір новоутворення, рекомендовано переходити до активної лікувальної стратегії.

² - при виборі методу оперативного втручання для новоутворень < 2 см пріоритетним методом є ендоскопічна резекція, але при наявності труднощів для її виконання, як альтернативні методи можна використовувати лапароскопічну резекцію або хірургічну резекцію.

³ - для SELs ≥ 2 см EUS виконується через 3-6 міс повторно після первинної діагностики, а далі кожні 6-12 міс.

Рис. 1 Діагностично-лікувальний алгоритм оптимізація тактики ведення хворих із лейоміомами

морфологічного варіанту були помітно вищими показники Ki-67 та CD31 у порівнянні із лейоміомами простого клініко-морфологічного варіанту. Для звичайної лейоміоми показники Ki-67 коливались в межах від 0 до $\leq 1\%$, а CD31 — від 0 до 60 (згідно обрахунку за системою H-score). В той час для лейоміом проліферуючого клініко-морфологічного варіанту Ki-67 складав від 1,1% до 3,7%, а CD31 коливався в межах 90-110 (згідно обрахунку за системою H-score).

Після проведеного аналізу результатів лікування, було запропоновано діагностично-лікувальний алгоритм, який є синтезом власного досвіду та актуальних світових рекомендацій таких організацій, як ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) — Європейська асоціація шлунково-кишкової ендоскопії, ESMO (European Society for Medical Oncology) — Європейське товариство медичної онкології, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) — Національна загальна онкологічна мережа США, JGCA (Japanese Gastric Cancer Association), CSCO (Chinese Society of Clinical Oncology), і метою якого є відображення особливостей діагностики та лікування лейоміом, як виду субепітеліальних пухлин (СЕП), а також оптимізація тактики ведення хворих із даною патологією.

Основні етапи діагностики та лікування лейоміом, як виду СЕН ШКТ, відображені у діагностично-лікувальному алгоритмі на рис. 1.

У схематичному зображенні алгоритму суцільні лінії відображають стандартні підходи (main methods) до діагностики та лікування СЕН, тоді як пунктирні лінії вказують на ймовірні або додаткові підходи (optional methods). Після подальших досліджень такі додаткові підходи можуть бути замінені на більш ґрунтовні рекомендації по мірі того, як будуть накопичуватися результати нових досліджень, що можуть підтверджувати їхню користь або спростувати.

Висновки

Лейоміоми є найпоширенішим видом мезенхімальних пухлин у стравоході (70-80%) і другим за поширеністю видом мезенхімальних пухлин (близько 45%) у шлунку. Тактика лікування цього виду СЕП буде залежати від розміру новоутворення на момент первинної діагностики. Враховуючи особливості клінічної ситуації у кожному конкретному випадку може бути використано активну або пасивну стратегію лікування.

Найбільш ефективними методами діагностики і методами періодичного спостереження є ЕГДС та ЕУСГ. В окремих випадках на доопераційному етапі ми можемо виконувати ККТ та діагностичну біопсію. При виборі методу оперативного втручання перевага віддається ендоскопічній або лапароскопічній резекції.

Післяопераційне визначення етіології СЕН новоутворення проводиться шляхом виконання патоморфологічної та імуногістохімічної діагностики. В межах свого гістологічного виду лейоміоми можуть характеризуватись певним патогістологічним плеоморфізмом, і поділяються на лейоміоми простого та проліферуючого клініко-морфологічного варіанту.

При імуногістохімічному аналізі лейоміоми є позитивними до таких імуногістохімічних маркерів, як гладком'язовий актин та десмін, і негативними до таких маркерів, як CD117 і CD34. Лейоміоми проліферуючого клініко-морфологічного варіанту мають помітно вищі показники таких імуногістохімічних маркерів, як Ki-67 та CD31 у порівнянні із лейоміомами простого клініко-морфологічного варіанту. Тому лейоміоми проліферуючого клініко-морфологічного варіанту можуть досягати значно більших розмірів. Розмір лейоміоми, в свою чергу, прямо пропорційно впливає на ймовірність виникнення ускладнень.

REFERENCES

1. Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, Nishida Y. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2013;25(5):479-89. <https://doi.org/10.1111/den.12149>.
2. Wiech T, Walch A, Werner M. Histopathological classification of nonneoplastic and neoplastic gastrointestinal submucosal lesions. *Endoscopy*. 2005; 37(7):630-4. <https://doi.org/10.1055/s-2005-870127>.
3. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *The American journal of surgical pathology*. 1983;7(6):507-19. <https://doi.org/10.1097/00000478-198309000-00001>.
4. Majumder S, Brown K, Qiu FH, Besmer P. c-kit protein, a transmembrane kinase: identification in tissues and characterization. *Molecular and cellular biology*. 1988; 8(11):4896-903. <https://doi.org/10.1128/mcb.8.11.4896-4903.1988>.
5. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(9):1121-33. <https://doi.org/10.1097/00000478-200109000-00002>.
6. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH. Mesenchymal tumors of muscularis mucosae of colon and rectum are benign leiomyomas that should be separated from gastrointestinal stromal tumors a clinicopathologic and immunohistochemical study of eighty-eight cases. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2001;14(10): 950-6. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880417>.



7. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2003; 27(5): 625-41. <https://doi.org/10.1097/00000478-200305000-00006>.
8. Paal E, Miettinen M. Retroperitoneal leiomyomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 56 cases with a comparison to retroperitoneal leiomyosarcomas. *The American journal of surgical pathology*. 2001; 25(11), 1355-63. <https://doi.org/10.1097/00000478-200111000-00002>.
9. Agaimy A, W̄nsch PH. True smooth muscle neoplasms of the gastrointestinal tract: morphological spectrum and classification in a series of 85 cases from a single institute. *Langenbeck's archives of surgery*. 2007;392(1):75-81. <https://doi.org/10.1007/s00423-006-0092-y>.
10. Deprez PH, Moons LMG, O Toole D, Gincul R, Seicean A, Pimentel-Nunes P, et al. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022;54(4):412-29. <https://doi.org/10.1055/a-1751-5742>.
11. Jiang W, Rice TW, Goldblum JR. Esophageal leiomyoma: experience from a single institution. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2013; 26(2):167-74. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2012.01345.x>.
12. Cervantes-P̄rez E, Cervantes-Guevara G, Cervantes-P̄rez LA, Cervantes-Cardona GA, Gonz̄lez-Ojeda A, Fuentes-Orozco C. Gastric leiomyoma causing gastrointestinal bleeding. *Leiomioma ḡstrico como causa de sangrado de tubo digestivo*. *Cirugia y cirujanos*. 2020; 88(1): 116-9. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20001766>.
13. Ramai D, Tan QT, Nigar S, Ofori E, Etienne D, Reddy M. Ulcerated gastric leiomyoma causing massive upper gastrointestinal bleeding: A case report. *Molecular and clinical oncology*. 2018;8(5):671-4. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1597>.
14. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January. *Endoscopy*. 2017;49(7): 695-714. <https://doi.org/10.1055/s-0043-109021>.
15. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018; 29(4):68-78. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy095>.
16. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, et al. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *International journal of clinical oncology*. 2008;13(5):416-30. <https://doi.org/10.1007/s10147-008-0798-7>.
17. [https://www.nccn.org/search-result?indexCatalogue=nccn-search-index&searchQuery=Gastrointestinal % 20Stromal %20Tumors %20\(GIST\)&wordsMode=AllWords](https://www.nccn.org/search-result?indexCatalogue=nccn-search-index&searchQuery=Gastrointestinal%20Stromal%20Tumors%20(GIST)&wordsMode=AllWords).
18. Kim SY, Shim KN, Lee JH, Lim JY, Kim TO, Choe AR, et al. Comparison of the Diagnostic Ability of Endoscopic Ultrasonography and Abdominopelvic Computed Tomography in the Diagnosis of Gastric Subepithelial Tumors. *Clinical endoscopy*. 2019; 52(6): 565-73. <https://doi.org/10.5946/ce.2019.019>.
19. Gilani SM, Muniraj T, Aslanian HR, Cai G. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology diagnosis of upper gastrointestinal tract mesenchymal tumors: Impact of rapid onsite evaluation and correlation with histopathologic follow-up. *Diagnostic cytopathology*. 2021;49(2): 203-10. <https://doi.org/10.1002/dc.24631>.
20. Anthony Rios, Eric B. Durbin, Isaac Hands, and Ramakanth Kavuluru. 2021. Assigning ICD-O-3 codes to pathology reports using neural multi-task training with hierarchical regularization. In *Proceedings of the 12th ACM Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics (BCB '21)*. Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, Article 32, 1-10. <https://doi.org/10.1145/3459930.3469541>.

DIAGNOSTIC
AND THERAPEUTIC
MANAGEMENT
FOR LEIOMYOMA
OF THE UPPER
GASTROINTESTINAL
TRACT

V. O. Shaprynskyi, Yu. V. Babii

Summary. Leiomyoma is the most common type of mesenchymal tumor in the esophagus (70-80 %) and the second most common type of mesenchymal tumor (about 45 %) in the stomach. But in the last 20 years, we can find only a small number of publications devoted to them. And in it the leiomyoma mainly became the subject of differential-diagnostic comparison when evaluating other subepithelial neoplasms.

Aim. Based on our own experience of treating patients with leiomyoma of the upper gastrointestinal tract, as well as being guided by current clinical recommendations related to the diagnosis and treatment of SEP, we will develop a diagnostic and therapeutic algorithm that will help to optimize the management tactics of patients with leiomyoma of the upper gastrointestinal tract.

Materials and methods. After the analysis of the results of the treatment of 36 patients with confirmed leiomyoma of the esophagus, stomach and duodenum, a diagnostic and treatment algorithm was proposed, and it is a synthesis of our own experience and current global recommendations of such organizations as ESGE, ESMO, NCCN, JGCA, CSCO.

Results. The management of leiomyoma will depend of the size of the neoplasm at the time of initial diagnosis. Taking into account the specifics of the clinical situation, an active or passive treatment strategy can be used in each individual case. The most effective methods of diagnosis and methods of surveillance are EGDS and EUSG. When choosing the surgical intervention, preference is given to endoscopic resection or laparoscopic resection. Postoperative determination of the etiology of the SEL is carried out by performing pathomorphological and immunohistochemical diagnostics. Within their histological type, leiomyoma may be characterized by a certain pathohistological pleomorphism, and are divided into leiomyoma of simple and proliferating clinical - morphological variants. Leiomyoma of the proliferating clinical-morphological variant have significantly higher indicators of such immunohistochemical markers as Ki-67 and CD31 in comparison with leiomyoma of a simple clinical-morphological variant. Therefore, leiomyoma of the proliferating clinical and morphological variant can reach much larger sizes. The size of the leiomyoma, in turn, has a direct proportional effect on the likelihood of complications.

Conclusions. Leiomyoma are the common and heterogeneous type of subepithelial lesions that require a deep and detailed study.

Key words: *subepithelial lesions, gastrointestinal leiomyoma, esophagogastroduodenoscopy, endoscopic ultrasonography, fine needle biopsy, endoscopic resection, laparoscopic resection, immunohistochemical testing.*