

М. С. Опанасенко, М. І. Калениченко, О.В. Терешкович, І. В. Ліскіна, Л. М. Загаба
ВИПАДОК ОДНОМОМЕНТНОГО ВИДАЛЕННЯ ТИМОМИ ТА АДЕНОКАРЦИНОМИ ПРАВОЇ
ЛЕГЕНІ У ХВОРОЇ НА МІАСТЕНІЮ

ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Рак легені на сьогоднішній день є одним з найбільш частих злоякісних пухлинних захворювань серед усіх новоутворень у людини і найбільш частою причиною смерті від пухлин у світі [1, 2]. Частота випадків рака легені драматично зростає, більше того, у цей час патологія виступає найбільш частою причиною смертності й захворюваності не тільки у високорозвинених країнах,

але й у країнах, що розвиваються, як, наприклад, в Індії [2]. Паління, як уже точно доведено, є найважливішим етіологічним фактором цього захворювання, але рак легені зустрічається й у непалящих пацієнтів також. Всупереч значним досягненням у розвитку радіологічних і молекулярних діагностичних технологій, «абсолютний» скринінговий маркер для раннього виявлення раку

легені дотепер не створений. Своєчасне й точне встановлення гістологічного типу й стадії пухлинного процесу є одним із найважливіших моментів для вибору режиму комплексного лікування в пацієнтів з діагнозом «рак легені» [1, 3].

Згідно з біологічною сутністю, лікуванням і прогнозу (результату), рак легені в широкому розумінні розділяють на два підкласи — недрібноклітинний рак легень (НДРЛ) і дрібноклітинний рак легень (ДРЛ). Плоскоклітинний рак, аденокарцинома й крупноклітинний рак відносяться до НДРЛ і становлять порядку 75–80 % від усіх випадків раку легень. На ранніх стадіях НДРЛ хірургічне лікування практично завжди приводить до одужання. Однак більшість пацієнтів на момент звертання до онколога має розповсюджену неоперабельну стадію захворювання (3–4 клінічні групи) [2].

Аденокарцинома, за матеріалами різних авторів, становить 9,2–45,9 % всіх раків легень. За даними літератури, пухлина майже однаковою мірою вражає чоловіків і жінок, проте, за даними ряду авторів, серед захворілих значно переважають чоловіки [4]. За даними інших авторів, аденокарцинома у чоловіків зустрічалася майже в 3 рази частіше, ніж у жінок. У 69 % випадків пухлина розташовувалася в периферичних відділах легені і тільки в 31 % — в центральних. Периферичну аденокарциному необхідно диференціювати від солитарного метастазу пухлини іншого органу, що зробити на підставі гістологічного дослідження не завжди просто [5]. Хірургічне лікування хворих з високодиференційованою (G1) аденокарциномою легень має найбільш сприятливий прогноз [6].

Клітинна різноманітність структури тимуса (Тм) пояснює морфологічну відмінність пухлин, що розвиваються із клітин даного органу. В 1900 р. Grandomme і Schminke уперше запропонували називати всі пухлини Тм терміном “тимом” для визначення будь-якої пухлини, розташованої усередині Тм, незалежно від гістогенезу й ступеня злоякісності [7]. У зв'язку з відсутністю загальноприйнятої класифікації пухлин Тм, літературні дані про їхню частоту варіюють від 5 до 33 % новоутворень середостіння [7, 8, 9].

Виходячи з гістогенезу епітеліальних клітин пухлини, виділяють кортикальноклітинні, медулярноклітинні й змішано-клітинні тимомми [7, 8, 9, 10]. Медулярноклітинні тимомми в більшості є доброякісними й можуть бути причиною імунодефіцитів з гіпогамаглобулінемією, гіпопластичною анемією. Кортикальноклітинні тимомми відрізняються агресивним перебігом, супроводжуються розвитком аутоімунних захворювань, насамперед міастенії. Змішано-клітинні тимомми мають перераховані вище прояви [7]. На підставі гістологічної класифікації тимом, запропонованої МОЗ в 1999 р., тимомми ділять на тип А і В на підставі їх гістологічної й імунофенотипічної подібності до клітин кортикального або медулярного шарів тимуса. У класифікації МОЗ розроблені гістологічні типи позначені буквеними індексами: тип А — медулярноклітинна тимомма; тип АВ — змішано-клітинна тимомма, тип В1 — тимомма переважно кортикального типу, В2 — кортикальноклітинна тимомма, В3 — високодиференційована карцинома, тип 3 відповідає недиференційованим

карциномам. Перевага цієї класифікації полягає в тому, що виділені варіанти будови тимом сильно корелюють із прогнозом захворювання, що допомагає вибрати правильну тактику лікування. Так, наприклад, В2 і В3 пухлини відрізняються агресивним перебігом, інвазивністю й високою ймовірністю рецидивів у порівнянні з пухлинами типів А, АВ і В1. Останні відрізняються доброякісним плином, можуть протікати безсимптомно й супроводжуються імунодефіцитом. Крім цього тимомам типів А, АВ і В1 властива повна резектабельність, на відміну від типів В2 і В3 [11]. Основним методом лікування хворих з тимомами є хірургічний [7].

Міастенія (МГ) — аутоімунний нервово-м'язовий розлад, що клінічно характеризується патологічною слабкістю і стомлюваністю скелетних м'язів, пов'язаний з ушкодженням ацетилхолінових рецепторів постсинаптичної мембрани поперечно-смугастих м'язів специфічними комплементфіксуючими антитілами. Клінічні прояви міастенії різноманітні та включають окуломоторні, бульбарні порушення, слабкість жувальних і мимічних м'язів, м'язів шиї та кінцівок. Поширеність патологічного процесу на різні групи м'язів може бути досить варіабельною: від одностороннього птозу до залучення практично всіх довільних м'язів [12]. Показаннями до хірургічного лікування є наявність тимомми, ураження процесом краніобульбарних м'язів, а також прогресуючий перебіг МГ. Ефективність тимектомії на сьогодні становить 50–80 %. Протипоказаннями до операції є тяжкі соматичні захворювання, гостра фаза МГ з бульбарними та дихальними розладами або міастенічний криз [13].

У доступній літературі нами не знайдено повідомлень про хірургічне лікування хворих з вищезазначеною поєднаною патологією. Тому приводимо власне спостереження.

Клінічний випадок

Хвора К., 49 років, історія хвороби № 2420, була госпіталізована в клініку торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» в травні 2015 року з діагнозом «новоутворення середостіння».

З анамнезу відомо, що у листопаді 2014 року, після ГРВІ, з'явився парез обличчя. Невропатологом було виставлено діагноз запалення лицьового нерва. Лікувалась з покращенням 10 днів, відновилась працездатність. Але через деякий час стан погіршився: з'явилися слабкість у м'язах, головний біль, порушилась мова, ковтання. Хворій було виставлено діагноз міастенія, генералізована форма і призначене лікування. Стан майже не змінився. При дообстеженні на КТ ОГП (рис. 1) виявлено новоутворення середостіння та правої легені. Для уточнення діагнозу та хірургічного лікування хвора була направлена до Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

На момент госпіталізації хвора отримувала: калімін 1 таблетка 4 рази на добу, медрол 20 мг на добу. Стан незадовільний, значне порушення ковтання, шепітна вимова, майже незрозуміла, слабкість у м'язах.

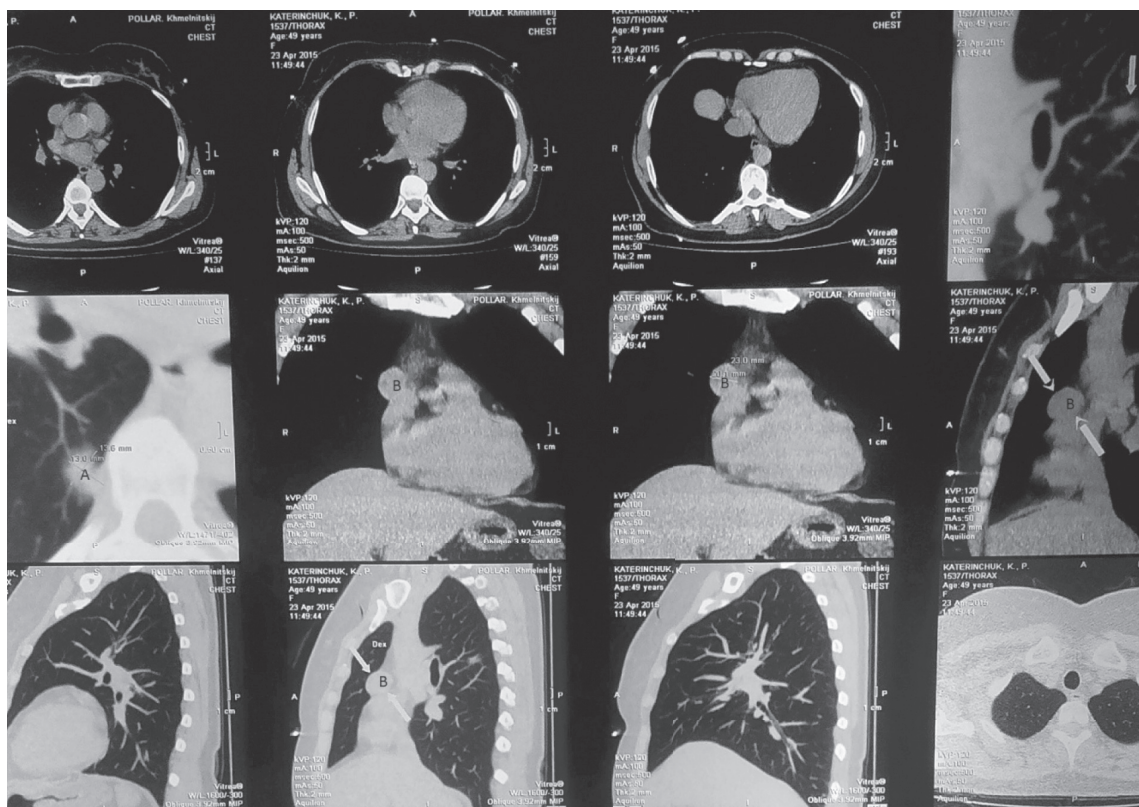


Рис. 1. Комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням до операції. А — карцинома легені, В — тимома.

При КТ скринінгу з в/в контрастуванням органів черевної, грудної порожнини, малого таза та голови виявлено: в S_6 правої легені відмічається ділянка зміненої перенхіми за типом матового скла з нечіткими нерівними променистими контурами розміром $15 \times 8 \times 6$ мм. У середостінні в превазкуляльному просторі праворуч відмічається об'ємне утворення овальної форми з чіткими рівними контурами розміром $26 \times 19 \times 16$ мм, яке активно накопичує контрастну речовину. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. Інші органи незмінні. Заключення: КТ-ознаки об'ємного утворення превазкуляльного простору середостіння праворуч, найбільш вірогідно тимома. Зміни в S_6 правої легені найбільш вірогідно зумовлені карциномою *insitu*.

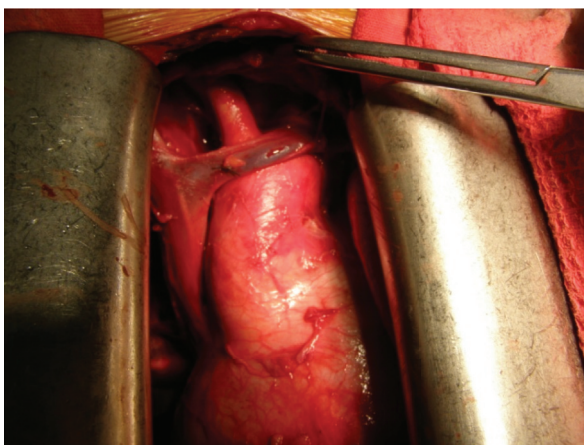


Рис. 2. Органи середостіння після видалення тимоми та жирової клітковини з лімфатичними вузлами.

При виконанні фібробронхоскопії було встановлено, що трахея і доступні огляду бронхи без змін, слизова незмінена.

Враховуючи дані загально-клінічних методів обстеження, рентгенологічних досліджень, клініки хворій було запропоноване хірургічне лікування: видалення новоутворення середостіння та новоутворення S_6 .

Протокол операції

Під інтубаційним наркозом, після обробки операційного поля проведено серединну стернотомію. Візуально та пальпаторно в передньому середостінні, заходячи в правий геміторахс визначається утворення розміром $3 \times 2 \times 2$ см, в капсулі. Поетапно проведено видалення утворення та всієї жирової клітковини з лімфовузлами переднього середостіння (рис. 2). При цьому була вскрита медіастинальна плевра справа. Цитологічно: *suspicio* тимома, лімфовузли незмінні.

Через транстернальний доступ проведено ревізію правої плевральної порожнини, яка вільна. Субплеврально в S_6 визначається утворення середньої щільності $1 \times 0,5 \times 0,5$ см. За допомогою УС-30 проведено краєву резекцію S_6 з утворенням (рис. 3). Цитологічно: злоякісна пухлина. Враховуючи важкий стан пацієнтки та можливість Mts в S_6 з утворення середостіння, об'єм операції вирішено не розширювати. Операцію закінчено типово, задреновано середостіння та праву плевральну порожнину. Стернотомну рану фіксовано металевим шовним матеріалом.

Післяопераційний період без ускладнень. Проводилась системна і місцева антибактеріальна терапія. Дозу каліміну поступово вдалося зменшити до 1 таблетки на добу, медрол було відмінено повністю.



Рис. 3. Видалена пухлина S₆ правої легені через трансстернальний доступ.

Симптоматика міастенії (порушене ковтання, слабкість) значно зменшились. Через 3 тижні після операції хвора у задовільному стані була виписана зі стаціонару. У післяопераційному періоді проконсультована онкологами, хіміотерапія не призначалась. При КТ-контролі через 6 місяців та 1 рік рецидиву аденокарциноми та тимому не виявлено (рис. 4).

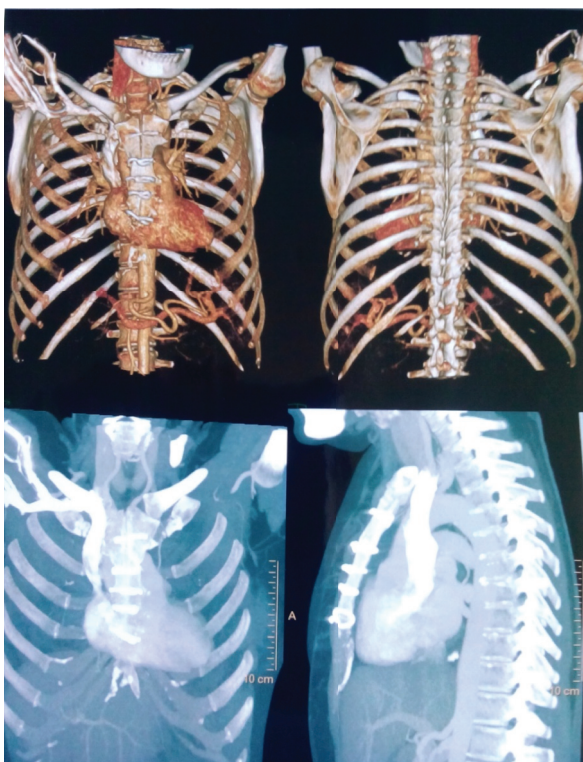


Рис. 4. Комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням та 3D-реконструкцією через 6 місяців після операції.

Висновок

Тимектомія з видаленням жирової клітковини середостіння є ефективним методом лікування міастенії.

Патогістологічне та імуногістохімічне дослідження

В досліджених фрагментах тканини легені морфологічна будова пухлини й імунофенотип її клітин відповідають високодиференційованій (G 1) аденокарциномі легень (код ICD-O — 8140/3) (рис. 5). Також у матеріалі визначається тканина пухлини, морфологічна будова якої та отриманий імунофенотип її клітин відповідають неінвазивній тимомі типу А (код ICD-O — 8581/3) (рис. 6).

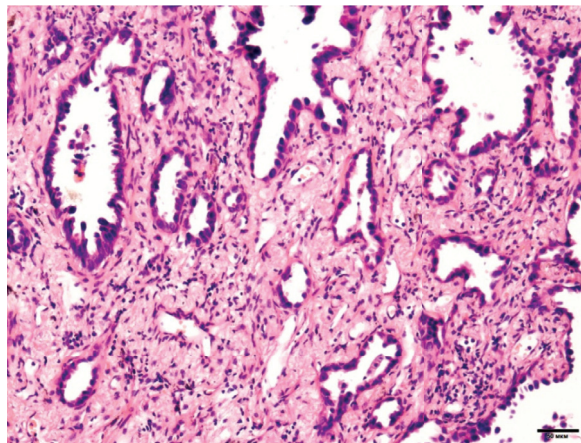


Рис. 5. Визначається типова будова ацинарної інвазивної аденокарциноми без чітких ознак її слизоутворення. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб.: $\times 100$. (Високодиференційована (G1) аденокарцинома легень, імуногістохімічно верифікована).

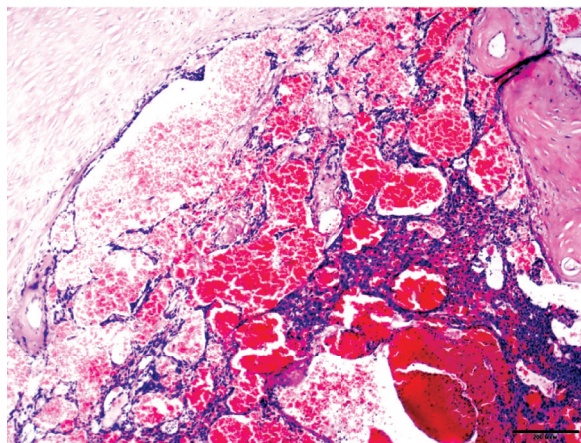


Рис. 6. На малому збільшенні представлено інкапсульоване утворення середостіння (тимома). Фібозна капсула. Внутрішній вміст утворення — відносно невеликі розростання лімфоїдних та епітеліоїдних кілтин на тлі виразного осередки фіброзу та гіалінозу. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб.: $\times 40$. (Неінвазивна тимомі типу А, імуногістохімічно верифікована).

Підхід до вирішення питання про об'єм оперативного втручання має бути суто індивідуальним і базуватися на стані пацієнта та клінічній ситуації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Non small cell lung cancer (NSCLC): current status and future prospects [Text] / A.K. Pathak [et al.] // Indian J Chest Dis Allied Sci — 2004. — Vol. 46. — P. 191–203.
2. Рекомендации по диагностике и лечению немелкоклеточного рака легкого (версия 2.2006), выполненные и воспроизведенные с разрешения Национальной онкологической сети (The NCCN 2.2006 Non_Small Cell Lung Cancer Guideline, 2006 National Comprehensive Cancer Network, Inc., NCCN). Пер. с англ. в рубрике СММ ОНКОЛОГИЯ [Электронный ресурс]. www.nccn.org.
3. Chang, Y-L. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: experience of 92 patients [Text] / Y-L Chang, C-T Wu, Y-CLee // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2007. — Vol. 134. — P. 360–637.
4. Chilosi, M. Mixed adenocarcinomas of the lung. Place in new proposals in classification, mandatory for target therapy [Text] / M. Chilosi, B. Murer // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2010. — Vol.134. — P. 55–65.
5. Yoshizawa, A. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases [Text] / A Yoshizawa [et al.] // Mod. Pathol. — 2011. — Vol. 24. — P. 653–664.
6. Barletta, J. A. Prognostic significance of grading in lung adenocarcinoma [Text] / J. A. Barletta, B. Y. Yeap, L. R. Chirieac // Cancer. — 2010. Vol.116. — P. 659–669.
7. Хмельницкий, О. К. Карциноиды тимуса [Текст] / О. К. Хмельницкий [и др.] // Вопросы онкологии. — 1984. — Т. 30. — № 9. — С. 13.
8. Вишневский, А. А. Диагностика опухолей вилочковой железы с помощью компьютерной томографии [Текст] / А. А. Вишневский [и др.] // Современные вопросы частной хирургии. — Москва. — 1986. — С. 21–24.
9. Blomlie, V. Computed tomography in primary non-seminomatous germ cell tumors of the mediastinum [Text] / V. Blomlie [et al.] // Acta Radiol. — 1988. — Vol. 29, № 3. — P. 289–292.
10. Ипполитов, И. Х. Сравнительная оценка методов диагностики поражений вилочковой железы [Текст] / И. Х. Ипполитов [и др.] // Хирургия. — 1993. — № 5. — С. 3–9.
11. Chew, F.S., Weissleder R. Mediastinal thymolipoma [Text] / F. S. Chew, R. Weissleder // Amer. J. Roentgenol. — 1991. — Vol. 157, № 3. — P. 468.
12. Оржешковський, В. В. Ліко-індуковані порушення нервово-м'язової передачі [Текст] / В. В. Оржешковський // Ліки України. — 2010. — № 4. — С. 30–32.
13. Grehl, H. Checkliste Neurologie [Text] / H. Grehl., F. Reinhardt // Stuttgart: Georg Thieme Verlag. — 2005. — P. 670–678.