

А.В. ПРОХОРОВ, М.Н.ШЕПЕТЬКО, И.Н.ЛАБУНЕЦ

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ТИМУСА

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Сокращенный вариант статьи: Лечение больных новообразованиями тимуса

Ключевые слова: опухоли средостения, тимус, тимомы.

А.В. ПРОХОРОВ, М.Н.ШЕПЕТЬКО, И.Н.ЛАБУНЕЦ

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ТИМУСА

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Цель: анализ ближайших и долгосрочных результатов лечения пациентов с тимомами.

Материал и методы. В исследование включены 113 больных новообразованиями средостения, из них 17 пациентов с опухолями тимуса с 1997 по 2007 год.

Результаты. 7 человек (41,2%) умерли от прогрессирования заболевания. 3 пациента, у которых инвазивность тимомы вызывала сомнения, умерли от локорегионарного рецидива или прогрессирования заболевания в виде отдаленных метастазов в различные сроки после завершения лечения.

Заключение. Доброкачественный процесс в тимусе, не подтвержденный при интраоперационной ревизии и срочном морфологическом исследовании, следует рассматривать как злокачественный вариант новообразования, который предусматривает радикальный объем хирургической операции с лимфодиссекцией средостения.

Ключевые слова: опухоли средостения, тимус, тимомы.

ALEXANDER V PROCHOROV, MIKHAIL N SHAPETSKA, IGOR N LABUNETS
BSMU

RESULTS OF TREATMENT THE PATIENTS WITH THYMYS TUMORS

Tumors of the thymus represent a relatively rare neoplasm of the anterior mediastinum. Clinical experience regarding management of patients with a diagnosis of thymoma is not always the morphological criteria of malignancy and hence prognosis. Management of patients with malignant tumors of the thymus presents considerable difficulties at the stage of diagnosis. A clear criterion of malignancy does not currently have, and therefore there is uncertainty in the choice of adequate treatment of such patients.

The aim of this study was to analyze short-and long-term survival of patients with thymoma.

Material and methods. 17 patients with thymic tumors were evaluated from 1997 to 2007 years.

Results. 7 people (41.2%) died from disease progression. Three patients died of relapse or progression when invasive thymoma was doubted.

Conclusion. Not confirmed a benign process in the thymus during the intraoperative revision or morphological examination should be regarded as malignant neoplasms, and operation must include amount of radical surgery with lymphadenectomy of mediastinum.

Key words: tumor of mediastinum, thymus, thymomas.

Опухоли вилочковой железы представляют собой достаточно редко встречающиеся новообразования, которые чаще всего поражают переднее средостение. Одной из основных особенностей опухолей данной локализации является отсутствие

патогномоничных клинических и цитоморфологических признаков, позволяющих дифференцировать доброкачественный или злокачественный характер новообразований тимуса. Опираясь только на результаты патоморфологического исследования не всегда можно в полной мере оценить агрессивность опухоли а, следовательно, определить прогноз в отношении течения заболевания [1]. Согласно данным литературы тимомы встречаются в 20% всех новообразований средостения или менее 1% всех злокачественных опухолей взрослых с небольшим преобладанием мужского населения¹. Степень их злокачественности, нередко, не коррелирует с гистологическим строением опухоли [2]. Использование различных классификаций тимом не позволяет окончательно определить тактику ведения больных, а общепринятой классификации до настоящего времени не существует [2, 3].

В основе классификации Masaoka et al. 1981г., которой наиболее часто пользуются хирурги, лежит принцип инвазии опухоли в капсулу и окружающие структуры. Клиническая классификация тимом включает следующие стадии: I – макроскопически полностью инкапсулированная опухоль, микроскопически нет инвазии капсулы; IIА – микроскопически инвазия капсулы, IIВ – макроскопическая инвазия в окружающую жировую ткань или массивное вовлечение медиастинальной плевры или перикарда, но не вращение в них; III – макроскопическая инвазия в окружающие органы (такие как перикард, крупные сосуды, легкие); IIIА – без инвазии в крупные сосуды; IIIВ – с инвазией в крупные сосуды; IVА – плевральная или перикардиальная диссеминация; IVВ – лимфогенные или гематогенные метастазы.

Классификация ВОЗ 1999г. основана на преобладании или отсутствии атипических лимфоцитов. Эмбриогенетический принцип положен в основу классификации Marino/Müller-Hermelink, где рассматриваются происхождение не лимфоцитов, а другого компонента опухоли – эпителиальных клеток из экто- и энтодермы [4]. Традиционная классификация делит опухоли тимуса на 3 типа – лимфоидный, лимфоэпителиальный и эпителиальный [5].

Тем не менее, результаты динамического наблюдения за больными с установленным диагнозом «тимомы» после лечения не соответствуют морфологической картине, течению и прогнозу заболевания. Согласно данным Харченко В.П. с соавт. опухоли без заметной атипии эпителиальных клеток обладают инвазивным ростом, а 5% всех тимом метастазируют в регионарные лимфатические узлы, легкие, плевру, головной мозг, надпочечники, головной мозг [2, 4].

Цель исследования состояла в анализе ближайших и долгосрочных результатов лечения пациентов с тимомы, патоморфологической оценке опухолей и определении зависимости гистологической структуры новообразований тимуса с общей выживаемостью больных тимомы.

Материал и методы. Из 113 больных новообразованиями средостения в возрасте от 14 до 86 лет (средний $49 \pm 1,3$ лет), лечившихся в Минском городском клиническом онкологическом диспансере с 1997 по 2007 год, органоспецифические опухоли тимуса встретились у 17 пациентов (15 % случаев). Средний возраст заболевших – $48,3 \pm 4,1$ лет. Мужчин – 10 человек, женщин – 7. В наших наблюдениях опухоли тимуса не сопровождались специфическими паранеопластическими синдромами, характерными для данной патологии типа эритроцитарной аплазии и гипогаммаглобулинемии; только у

¹ 0,15 случаев на 100 000 населения в год

одного пациента опухоль сочеталась с бульбарной формой миастении. 8 пациентов предъявляли жалобы на боли за грудиной различной степени выраженности, одышку, сухой кашель, свидетельствующие о местно-распространенном характере патологического процесса. В одном случае средостенная опухоль явилась случайной находкой при профилактическом флюорографическом исследовании.

Все 17 больных были оперированы. У 13 пациентов выполнены радикальные вмешательства с удалением опухоли единым блоком вместе с тимусом, жировой тканью средостения и лимфатической диссекцией. У 4-х пациентов хирургическое вмешательство носило диагностический характер и завершилось инцизионной биопсией в связи с массивным врастанием опухоли в крупные сосуды, диссеминацией по плевре и перикарду, метастазами в легких. После исследования макро- и микропрепаратов случаи были распределены согласно классификации Masaoka (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных тимомы по стадиям (Masaoka [et al.] 1981 г.).

Стадия по Masaoka	Инвазивные признаки	Количество больных
Стадия I	Инкапсулированная опухоль	8
Стадия II	Микроскопическая транкапсулярная инвазия капсулы	1 (IIA)
Стадия III	Инвазия в соседние органы и структуры, в т.ч. крупные сосуды	3 (IIIB)
Стадия IV	Диссеминаты по плевре/перикарду (A) или отдаленные лимфогенные и гематогенные метастазы (B)	2
	Опухоль тимуса без определенной степени инвазии	3 (IVB)

Табл. 1

Из истории болезни 3 пациентов показал, что интраоперационная визуализация опухоли, макроскопическая и гистологическая характеристика препаратов не позволили определенно оценить инвазивный потенциал новообразования. В одном случае опухоль была описана в виде пластов и тяжей крупных полиморфных светлых эпителиоподобных клеток, окруженных лимфоцитами, гистиоцитами и плазмócитами, принадлежащих лимфоэпителиальной тимоме с явлениями некроза. Второй случай трактовался как тимомы с выраженным фиброзом и медуллярной дифференцировкой. В третьем случае патоморфологическая картина соответствовала лимфоэпителиальной тимоме.

После операции четверо больных из анализируемой группы с явными признаками злокачественной тимомы получили адьювантную лучевую терапию на средостение в суммарной очаговой дозе от 40 до 60 Гр. Этим же пациентам было проведено от 4 до 6 курсов полихимиотерапии на основе препаратов платины в комбинации с другими цитостатиками (циклофосфан, вепезид, адриабластин, доксорубицин).

Результаты лечения. В течение 5 лет 7 человек (41,2%) умерли от прогрессирования заболевания. 3 пациента, у которых инвазивность тимомы вызывала

сомнения (табл. 2), умерли от локорегионарного рецидива или прогрессирования заболевания в виде отдаленных метастазов в различные сроки после завершения лечения. Поскольку абсолютным признаком злокачественности было появление отдаленных метастазов и местный рецидив опухоли с диссеминацией по плевре, перикарду, исследуемая группа пациентов не разделялась на подгруппы в связи с небольшим количеством наблюдений.

Таблица 2

Распределение тимом в зависимости от наличия инвазии

Инвазивный потенциал тимомы	Абсолютное количество больных	%
Неинвазивная	7	41,2%
Инвазивная	7	41,2%
Инвазия не определена	3	17,6%

Для оценки выживаемости больных использовался метод Каплан-Мейера. В целом медиана выживаемости для больных тимомами была более 24 месяцев (рис. 1). Если доброкачественность опухоли не вызвала сомнений, прогноз оставался абсолютно благоприятным и выживаемость пациентов с неинвазивной тимомой составила более 5 лет.

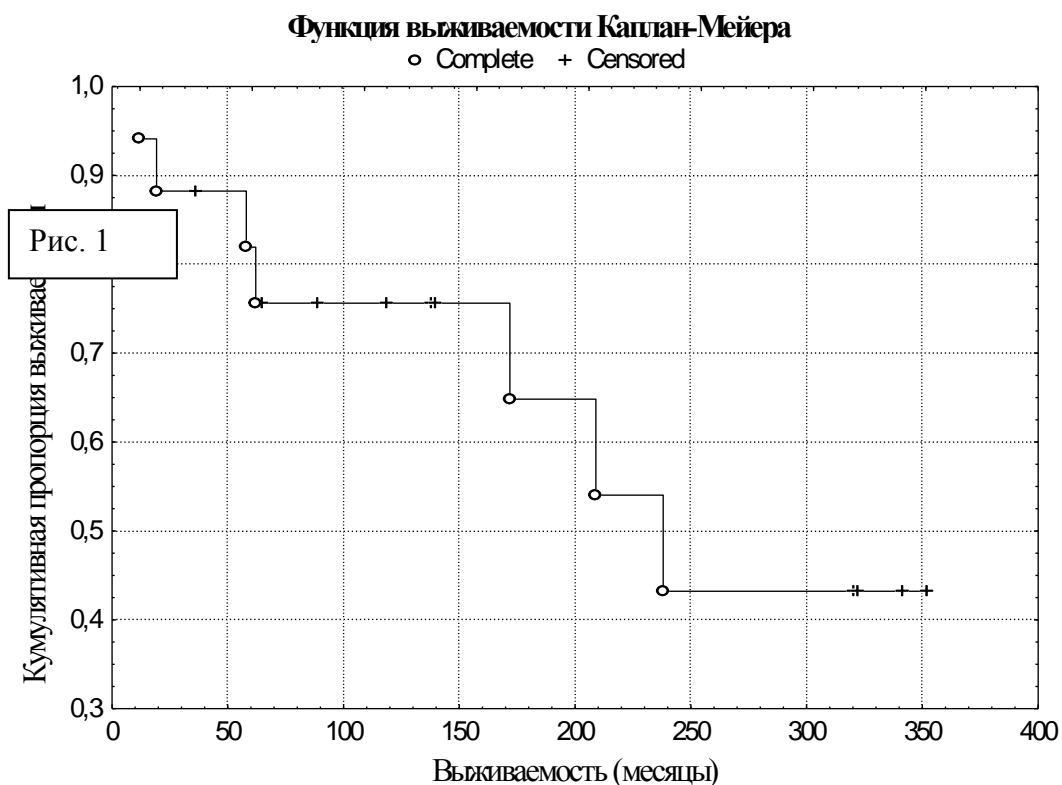


Рис. 1. График общей наблюдаемой выживаемости больных тимомами

Рецидив при III и IV стадии заболевания наступал в сроки от 2 до 4 лет после операции. У 6 больных локорегионарный рецидив возник вместе с отдаленными метастазами в легких, костях скелета, плевре, головном мозге. У одного пациента

прогрессирование заболевания зарегистрировано на фоне проводимого лекарственного лечения в виде отдаленных метастазов в обоих надпочечниках.

Дискуссия и заключение. До настоящего времени основным видом лечения тимом остается хирургическое лечение, которое является залогом долгосрочного выживания пациентов и предусматривающее полное удаление опухоли. По данным разных авторов 5 и 10-летняя выживаемость пациентов при I стадии составляет 100% и 95% соответственно, при II стадии 91% и 81%, при III стадии - 74% и 46%. Пятилетняя выживаемость при IV стадии заболевания составляет <25% [6]. Наши наблюдения показали, что хирургическое лечение у пациентов с неинвазивными доброкачественными тимомами приводило к полному их выздоровлению. Можно согласиться с мнением большинства исследователей, что доказанный характер инвазивных тимом, в том числе, при интраоперационной экспресс-биопсии, должен предусматривать полное удаление тимуса единым блоком с жировой тканью средостения от одного диафрагмального нерва до другого и от диафрагмы до брахиоцефальных вен. При III стадии многие авторы дополнительно рекомендуют выполнение единой резекции перикарда, брахиоцефальных вен, верхней полой вены, легких и одного из диафрагмальных нервов. В случае выявления метастатического поражения плевры или легких возможно выполнение резекции этих органов [7, 8, 9, 10, 11].

В то же время, остается дискуссионным вопрос о хирургической тактике в случае неопределенного потенциала опухоли. Недавние иммуногистохимические исследования по экспрессии цитокератинов позволили только достаточно точно провести дифференциальную диагностику между лимфомами и тимомами [3]. Анализ группы пациентов с опухолями тимуса показал, что более чем в 50% наблюдений злокачественный потенциал опухоли реализуется с течением времени. Как было отмечено выше, в 3-х наших наблюдениях отсутствовали объективные критерии злокачественности новообразований при цитоморфологическом исследовании. Это повлекло за собой затруднения в выборе объема хирургической операции и адъювантной лучевой и лекарственной терапии. Многие авторы при небольших размерах опухоли, для дифференциальной диагностики инвазивных и неинвазивных тимом и дифференциации с другими опухолями средостения в предоперационном периоде рекомендуют позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Сцинтиграфия с использованием онкотропных меченых атомов (таллий – Tl-201-хлорид, технеций-Tc99m и 18-флюородезоксиглюкоза FDG-PET), накопление которых в опухолях тимуса коррелирует со стадией опухоли, позволяет оценить степень инвазии. Для дифференциальной диагностики тимомы и лимфофоликулярной гиперплазии тимуса возможно выполнение сцинтиграфии с аналогами соматостатина, при которой не происходит накопления радиофармпрепарата в гиперплазированном тимусе [12, 13, 14].

Выводы. Таким образом, до настоящего времени, остается проблема четкой дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных тимом. В связи с этим затруднен выбор хирургической операции, объем лимфатической диссекции и дальнейшая тактика ведения этих пациентов в отношении адекватной лучевой и полихимиотерапии. Наши наблюдения позволяют заключить, что не подтвержденный диагноз доброкачественной природы опухоли тимуса при интраоперационной ревизии и срочном морфологическом исследовании, следует рассматривать как злокачественный вариант новообразования, предусматривающий радикальный объем хирургической операции с лимфодиссекцией средостения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Онкология / под ред. Д. Касчиато; пер. с англ. А.А. Моисеева [и др.]. – М., 2008. – С. 541.
2. Болезни вилочковой железы / В.П. Харченко [и др.]. – М., 1998. – С. 129.
3. Ганул, А.В. Оптимизация диагностики и лечения пациентов со злокачественными опухолями средостения / А.В. Ганул // Онкология. – 2009. – № 2. – С. 131–135.
4. Marino, M. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of the thymus / M. Marino, H.K. Müller-Hermelink // Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. – 1985. – Vol. 407, № 2. – P. 119–149.
5. Thymoms: review of current clinical practice / S. Tomaszek [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2009. – Vol. 87, № 6. – P. 1973–1980.
6. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival / D. Blumberg [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1995. – Vol. 60, № 4. – P. 908–913; discussion P. 914.
7. Kondo, K. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan / K. Kondo, Y. Monden // Ann Thorac Surg. – 2003. – Vol. 76, № 3. – P. 878–884; discussion P. 884–885.
8. Thymoma: results of 241 operated cases / G. Maggi [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1991. – Vol. 51, № 1. – P. 152–156.
9. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients / K. Nakahar [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1988. – Vol. 95, № 6. – P. 1041–1047.
10. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: a multicentric retrospective review of 90 cases. The FNCLCC trialists. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer / F. Mornex [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1995. – Vol. 32, № 3. – P. 651–659.
11. Ciernik, I.F. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy / I.F. Ciernik, U. Meier, U.M. Lütolf // J Clin Oncol. – 1994. – Vol. 12, № 7. – P. 1484–1490.
12. PET imaging of primary mediastinal tumours / K. Kubota [et al.]. // Br J Cancer. – 1996. – Vol. 73, № 7. – P. 882–886.
13. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of thymoma: a preliminary report / R.S. Liu [et al.] // Eur J Nucl Med. – 1995. – Vol. 22, № 12. – P. 1402–1407.
14. Differential diagnosis of thymic tumors using a combination of ¹¹C-methionine PET and FDG PET / M. Sasaki [et al.] // J Nucl Med. – 1999. – Vol. 40, № 10. – P. 1595–1601.