

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ТИМУСА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

Республика Беларусь

Цель. Анализ ближайших и долгосрочных результатов лечения пациентов с тимомами, проведение патоморфологической оценки опухолей и определение зависимости гистологической структуры новообразований тимуса с общей выживаемостью пациентов.

Материал и методы. В исследование включены 113 пациентов с новообразованиями средостения, из них 17 с опухолями тимуса.

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

Objectives. Analysis of the nearest and distant treatment results of patients with thymomas; carrying out of pathomorphological estimation of the tumors and determination of dependence between the histological structure of the thymus tumors and general survival rate of patients.

Methods. 113 patients with the mediastinum tumors including 17 patients with the thymus tumors were included in the research.

Results. 7 patients (41,2%) died of the disease progressing. 3 patients in whom thymoma invasiveness was doubtful died of locoregional recurrence or the disease progressing in the form of separate metastases in different terms after treatment had been completed.

Conclusions. Benign process in the thymus which hasn't been proved at the intraoperative revision and an urgent morphological investigation should be regarded as malignant tumors when the radical volume of the surgical operation with the mediastinum lymphodissection should be performed.

Keywords: mediastinum tumors, thymus, thymomas

Введение

Опухоли вилочковой железы представляют собой достаточно редко встречающиеся новообразования, которые чаще всего поражают переднее средостение. Одной из основных особенностей опухолей данной локализации является отсутствие патогномичных 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 не коррелирует с гистологическим строением опухоли [2]. Использование различных классификаций тимом не позволяет окончательно определить тактику ведения пациентов, а общепринятой классификации до настоящего времени не существует [2, 3].

В основе классификации А. Masaoka et al. (1981 г.) [3], 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 врастание 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 атипичических лимфоцитов. Эмбриогенетический принцип положен в основу классификации Marino/Müller-Hermelink, где рассматриваются происхождение не лимфоцитов, а другого компонента опухоли – эпителиальных клеток из экто- и

¹ 0,15 случаев на 100 000 населения в год

энтодермы [4]. Традиционная классификация делит опухоли тимуса на 3 типа – лимфоидный, лимфоэпителиальный и эпителиальный [5].

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

Цель исследования: анализ ближайших и долгосрочных результатов лечения пациентов с тимомы, проведение патоморфологической оценки опухолей и определение зависимости гистологической структуры новообразований тимуса с общей выживаемостью для данной категории больных.

Материал и методы

Из 113 с 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 годы, 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 сопровождалась специфическими паранеопластическими синдромами, характерными для данной патологии типа эритроцитарной аплазии и гипогаммаглобулинемии; только у 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 флюо-

рографическом исследовании.

Все 17 пациентов были оперированы. У 13 больных 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).

Анализ историй 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 пациентов 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 больным было проведено от 4 до 6 курсов полихимиотерапии на основе препаратов платины в комбинации с другими цитостатиками (циклофосфан, вепезид, адриабластин, доксорубин).

Результаты

В течение 5 лет 7 человек (41,2%) умерли от прогрессирования заболевания. 3 пациента,

Таблица 1

Распределение пациентов с тимомы по стадиям (А. Masaoka [et al.] 1981 г.)

Стадия по Masaoka	Инвазивные признаки	Количество пациентов
Стадия I	Инкапсулированная опухоль	8
Стадия II	Микроскопическая транскапсулярная 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)

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.

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

Рецидив при III и IV стадии заболевания наступал в сроки от 2 до 4 лет после операции. У 6 пациентов 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.

Обсуждение

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 „jkmys[с неинвазивными доброкачественными тимомы приводит к полному их выздоровлению. Можно согласиться с мнением большинства исследо-

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%

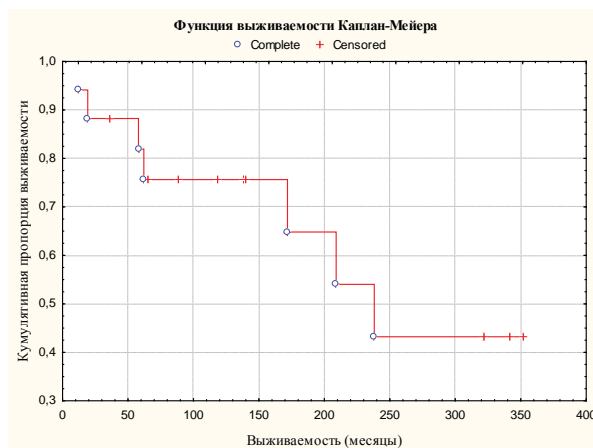


Рис. График общей наблюдаемой выживаемости пациентов с тимомы

вателей, 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 тимомы [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-Тс99т и 18-флюородезоксиглюкоза (FDG-ПЕТ), 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].

Заключение

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, N 2. — P. 119-149.
5. Thymoms: review of current clinical practice / S. Tomaszek [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2009. — Vol. 87, N 6. — P. 1973-1980.
6. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival / D. Blumberg [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 1995. — Vol. 60, N 4. — P. 908-913; disc. 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, N 3. — P. 878-884; disc. P. 884-885.
8. Thymoma: results of 241 operated cases / G. Maggi [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 1991. — Vol. 51, N 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, N 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, N 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, N 7. — P. 1484-1490.
12. PET imaging of primary mediastinal tumours / K. Kubota [et al.] // Br. J. Cancer. — 1996. — Vol. 73, N 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, N 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, N 10. — P. 1595-1601.

Адрес для корреспонденции

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83,
Белорусский государственный
медицинский университет,
кафедра онкологии,
тел. моб.: +375 29 657-09-61,
e-mail: shepetjko@gmail.com,
Шепетько Михаил Николаевич

Сведения об авторах

Прохоров А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».
Шепетько М.Н., к.м.н., доцент кафедры онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».
Лабунец И.Н., к.м.н., ассистент кафедры онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Поступила 25.11.2011 г.