

*З. О. Мачаладзе, М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий, А. И. Карселадзе,
Н. А. Савелов, К. К. Лактионов, Б. Б. Ахмедов*

ОПУХОЛИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Опухоли вилочковой железы — наиболее частые новообразования переднего средостения, выявлены у 85 больных, из них у 77 (90,6%) диагностированы тимомы, рак. Сравнительный анализ эффективности ряда специальных методов диагностики опухолей тимуса позволил выявить, что наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике новообразований вилочковой железы обладают компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Адекватным объемом хирургического лечения является тимомэктомия, которая выполнена у 44 из 70 оперированных больных, в том числе у 15 — расширенная. На характер и объем операции при тимоме влияет не только гистологическая форма опухоли, но и степень инвазии. При тимоме типов А и В1 10 лет и более живут 90% пациентов. Для других типов тимомы 5-летняя выживаемость составляет 64—68%. Для тимомы типа С данный показатель достоверно ухудшается — к 6 годам он составляет 32%.

Ключевые слова: опухоли вилочковой железы, тимомы, карциноид, гиперплазия, киста вилочковой железы, тимомэктомия.

Впервые описание новообразования вилочковой железы (тимуса) опубликовано J. Lantensau и G. Kay в 1867 г. В последующем стали появляться отдельные публикации, которые представляли в основном секционные находки. В 1900 г. H. Grandhomme и R. Scminke впервые предложили называть все опухоли вилочковой железы тимомами. Некоторые авторы указывают, что термин «тимомы» является явно недостаточным, так как не отражает значительное разнообразие опухолей вилочковой железы и их гистогенез, а лишь указывает на органную принадлежность [3].

ГИСТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Все тимомы независимо от структурных особенностей отвечают следующим критериям:

- 1) гистогенез опухоли связан с эпителиальным компонентом тимуса;
- 2) опухолевые эпителиальные клетки без атипии или с минимальной атипией (при выявлении умеренной или выраженной атипии диагностируют рак тимуса);
- 3) в опухоли имеется второй, лимфоидный, компонент, не подвергшийся опухолевой трансформации, — тимические Т-лимфоциты на разных стадиях дифференцировки [15; 23; 31]. В зависимости от количества лимфоцитов в тимоме (более $\frac{2}{3}$, от $\frac{2}{3}$ до $\frac{1}{3}$ и менее $\frac{1}{3}$ всех клеток опухоли) выделяют лимфоидные, лимфоэпителиальные и эпителиальные тимомы [5; 6].

Однако такая классификация оказалась неконструктивной в связи с широкой вариабельностью строения тимом, причем нередко в пределах одной опухоли, и отсутствием взаимосвязи с клинической картиной и прогнозом [15; 18].

Гетерогенность тимом обусловлена не только различным содержанием в опухоли Т-лимфоцитов и их предшественников, но и выраженной вариабельностью морфологии самих эпителиальных клеток [4; 29]. Поэтому в основу современной гистогенетической классификации легло положение о существовании двух основных субпопуляций эпителиальных клеток тимуса — кортикальной и медуллярной, которые имеют различное происхождение в эмбриогенезе.

Все многообразие опухолей вилочковой железы делят на 2 большие группы: I группу составляют опухоли, гистогенез которых связан с эпителиальным компонентом вилочковой железы (тимомы, рак тимуса); II группу — опухоли, гистогенез которых не связан с эпителиальным компонентом (карциноиды, герминогенные опухоли, лимфомы, мягкотканые опухоли, гиперплазия и кисты вилочковой железы) [4; 15; 36]. В ряде случаев эти опухоли чрезвычайно сложно различить на светооптическом уровне и необходимо использовать иммуноморфологические и электронно-микроскопические методы исследования [6; 11; 15; 31].

Тимомы относят к наиболее частым новообразованиям средостения. Она одинаково часто встречается у мужчин и женщин, составляет 3—7% онкологических заболеваний и 10—20% первичных новообразований средостения [8; 9; 16]. Возраст заболевших составляет в основном 40—60 лет [2; 10; 21; 35]. В 65—70% случаев тимомы инкапсулированы, у 30—35% больных отмечают

ся инвазивный рост, причем наиболее характерно прорастание опухоли в прилежащую плевру или перикард. Отдаленные метастазы встречаются менее чем в 5% случаев [1; 10; 22; 30; 34].

Деление тимом на доброкачественные и злокачественные в определенной степени условно, а гистологическая характеристика для этого нередко является недостаточной [7; 12; 13]. Ряд авторов считают, что различия между доброкачественными и злокачественными тимомами не столько морфологические, сколько клинические, и предлагают тимомы называть не злокачественными, а инвазивными или метастазирующими [13].

Основным признаком злокачественной тимомы, кроме метастазирования, является наличие инвазии в органы и ткани грудной полости, т. е. выход за пределы капсулы опухоли. Инфильтративный рост выявляется при тщательном гистологическом исследовании удаленной опухоли. В отсутствие инфильтративного роста тимому следует считать доброкачественной, что, однако, не исключает возможности рецидивов опухоли [13; 14].

Опухоли с выраженной атипией эпителиальных клеток и инвазивным ростом расценивают как рак вилочковой железы [4; 25; 26; 29; 32; 35].

К настоящему времени принята классификация новообразований вилочковой железы, предложенная экспертами ВОЗ под общей редакцией J. Rosai в 1999 г. и модифицированная в 2004 г. (табл. 1) [28; 31].

Мы считаем, что по принятой ранее классификации P. Bernatz веретенноклеточная тимома соответствует гистологическому типу А по классификации ВОЗ, лимфоидная — типу В1, лимфоэпителиальная (смешанная) — типам АВ и В2 (тип АВ — лимфоэпителиальная тимома со смешанноклеточным составом; тип В2 — лимфоэпителиальная тимома с эпителиальным составом). К типу В2 относят особый вариант эпителиальной тимомы, отличающийся своеобразным морфологическим строением и клиническим течением. Тип В3 соответствует эпителиальной тимоме, тип С — раку тимуса.

Трудности прогнозирования злокачественности тимомы привели к предложению различать эти опухоли только в зависимости от наличия и степени инвазии [17; 19; 20; 24; 27; 36; 37]. Степень выраженности инвазивного роста определяется по критериям А. Masaoka и соавт. (1981) [27] в модификации Y. Shimosato, K. Mukai (1997) [33]. Определение стадии обосновано результатами патоморфологических исследований (табл. 2).

В хирургическом торакальном отделении ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1980 по 2005 г. проведено хирургическое и комбинированное лечение 85 больным с опухолями вилочковой железы (16,9% солидных новообразований средостения).

Для оценки распространенности опухолевого процесса пациентам проводили комплексное обследование: общеклиническое исследование, стандартную двухпроекционную рентгенографию грудной клетки, трахео-

Таблица 1

Классификация новообразований вилочковой железы (ВОЗ, 2004)

Тип А — веретенноклеточная и медуллярная тимомы
Тип АВ — смешанная тимома
Тип В1 — богатая лимфоцитами, лимфоцитарная, преимущественно кортикальная и органоидная тимомы
Тип В2 — кортикальная тимома
Тип В3 — эпителиальная, атипичная и сквамозидная тимомы, высокодифференцированный рак тимуса
Микроузловая тимома
Метапластическая тимома
Микроскопическая тимома
Склерозирующая тимома
Липофиброаденома
Рак тимуса
плоскоклеточный рак
базалоидный рак
мукоэпидермоидный рак
лимфоэпителиомоподобный рак
саркоматоидная карцинома (карциносаркома)
светлоклеточный рак
аденокарцинома
папиллярная аденокарцинома
рак с транслокацией (15; 19)
высокодифференцированный нейроэндокринный рак (карциноидные опухоли)
типический карциноид
атипический карциноид
низкодифференцированный нейроэндокринный рак
крупноклеточный нейроэндокринный рак
мелкоклеточный нейроэндокринный рак
недифференцированный рак

Таблица 2
Стадии тимом

Стадия	TNM	Описание
I	T1N0M0	Полностью инкапсулированная опухоль без инвазии в медиастинальную жировую клетчатку
II	T2N0M0	Инфильтрация в пределах жировой клетчатки
III	T3N0M0	Инфильтрация медиастинальной плевры или перикарда либо прилежащих органов
IIIa		Отсутствие инвазии крупных сосудов
IIIb		Инвазия крупных сосудов
IV		
IVa	T4N0M0	Опухоль с инвазией плевры и перикарда
IVb	T1—4N1—2M0	Опухоль с лимфогенными метастазами
IVc	T1—4N0—2M1	Опухоль с гематогенными метастазами

бронхоскопию, трансторакальную пункцию опухоли (по показаниям), цитологическое и гистологическое исследование опухоли.

Для определения распространенности опухолевого процесса применяли дополнительные методы исследования: компьютерную томографию органов грудной клетки с контрастированием по показаниям, ультразвуковое исследование средостения, надключичных областей, брюшной полости, радионуклидные методы (сканирование вилочковой железы, лимфатических узлов средостения, костей), магнитно-резонансную томографию (МРТ) грудной клетки. У ряда пациентов применяли следующие диагностические процедуры: пункцию надключичных лимфатических узлов или прескаленную биопсию, торакоскопическое исследование, парастернальную медиастинотомию, диагностическую торакотомию.

Данные о величине, локализации новообразования и его отношении к структурам средостения, форме роста, степени инвазии, частоте метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, характере прорастания в соседние органы и плевру были получены при макро- и микроскопическом изучении удаленного препарата.

Основным источником информации о дальнейшем развитии заболевания являлись амбулаторные карты, в которых содержатся сведения о результатах периодических осмотров, и сведения из компьютерного банка данных организационно-методического отдела ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Ранее в своих исследованиях мы пользовались гистологической классификацией тимом Р. Bernatz и соавт. (1976). Все препараты пересмотрены и приведены в соот-

ветствие с классификацией, предложенной экспертами ВОЗ в 1999 и 2004 гг. под общей редакцией J. Rosai.

Из 85 больных с новообразованиями вилочковой железы было 47 (55,3%) мужчин и 38 (44,7%) женщин в возрасте от 19 до 70 лет. Из них у 77 имелась тимомы (1-я группа): у 11 (12,9%) пациентов — веретенноклеточная (тип А), у 14 (16,5%) — лимфоидная (тип В1), у 22 (25,9%) — лимфоэпителиальная (типы АВ и В2), у 20 (23,5%) — эпителиальная (тип В3), у 4 (4,7%) — рак тимуса (тип С). У 6 (7,1%) больных гистологический тип тимомы определить не удалось. У больных 2-й группы диагностированы следующие новообразования: у 4 (4,7%) — карциноид, у 3 (3,5%) — киста и у одного (1,2%) — гиперплазия тимуса.

Доброкачественные опухоли выявлены у 38 (44,7%) пациентов, злокачественные — у 47 (55,3%). У мужчин почти в 2 раза чаще определялись злокачественные, а у женщин — доброкачественные новообразования вилочковой железы.

Как отмечалось, при тимоме не всегда наблюдается соответствие между гистологическим строением опухоли, характером роста и клиническим течением заболевания. Тем не менее выделение доброкачественных и злокачественных тимом необходимо с точки зрения оптимизации лечебной тактики, определения прогноза заболевания. Распределение больных с доброкачественными и со злокачественными тимомами в зависимости от гистологического типа представлено в табл. 3.

Опухоли вилочковой железы в основном располагаются асимметрично, справа или слева от средней линии, в верхнем или среднем отделе переднего средостения. Согласно результатам наших исследований, новообразования вилочковой железы чаще локализовались в верхнем отделе переднего средостения — у 61 (79,2%) боль-

Таблица 3

Характеристика основных форм тимомы^a

Гистологический тип	Доброкачественные	Злокачественные	Всего
Веретеночлесточный (А)	10 (90,9)	1 (9,1)	11 (100)
Лимфоидный (В1)	13 (92,8)	1 (16,7)	14 (100)
Смешанный (АВ, В2)	10 (45,4)	12 (54,5)	22 (100)
Эпителиальный (В3)	5 (25,0)	15 (75,0)	20 (100)
Тимома	—	6 (100)	6 (100)
Рак тимуса (С)	—	4 (100)	4 (100)
Всего	38 (49,4)	39 (50,6)	77 (100)

^a В скобках указаны проценты.

ного; у 15 (19,5%) процесс распространялся на два отдела (верхний и средний) переднего средостения, у одного занимал весь гемиторакс.

Отчетливой взаимосвязи гистологической формы опухоли с ее локализацией в средостении выявлено не было, в то же время определялось преимущественное поражение верхних отделов переднего средостения независимо от гистологической формы опухоли, что следует объяснить, прежде всего, анатомической локализацией вилочковой железы.

Результаты обследования больных и объем хирургического вмешательства с последующим гистологическим исследованием позволили корректно оценить распространенность опухолевого процесса в соответствии с

классификацией А. Masaoka в модификации Y. Shimosato и K. Mukai (1997) (табл. 4).

Из 40 оперированных больных с тимомами I—II стадии доброкачественное клиническое течение было у 34 (85%), злокачественное — у 6 (15%) с тимомами типов В1, В2, В3. Практически у всех больных с тимомами III стадии (кроме одного) отмечено злокачественное клиническое течение заболевания. У одного пациента с веретеночлесточной и одного — с лимфоидной тимомой диагностирована III стадия заболевания со злокачественным течением, обусловленным большими размерами опухоли. Стадия IVb выявлена у больных с эпителиальной (1), лимфоэпителиальной тимомой (1) и раком тимуса (1).

Таблица 4

Распределение больных с различными гистологическими типами тимомы по стадиям заболевания

Гистологический тип	Стадия						Всего
	I	II	IIIa	IIIb	IVa	IVb	
Веретеночлесточный (А)	8	2	1 ^a	—	—	—	11
Лимфоидный (В1)	11	2 (1 ^a + 1)	1 ^a	—	—	—	14
Смешанный (АВ, В2)	6 (1 ^a + 5)	5 (2 ^a + 3)	4 (3 ^a + 1)	—	1 ^a	1 ^a	17
Эпителиальный (В3)	2	3 (1 ^a + 2)	4 ^a	1 ^a	—	1 ^a	11
Рак тимуса (С)	—	—	1 ^a	1 ^a	—	1 ^a	3
Тимома	—	1 ^a	—	—	—	—	1
Всего	27	13	11	2	1	3	57

^a Злокачественное течение.

Таким образом, злокачественный потенциал тимомы связан с размером опухоли, инвазивным ростом и гистологической формой (ВОЗ).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления опухолей вилочковой железы разнообразны, неспецифичны и указывают лишь на наличие патологического объемного образования в средостении. Однако появление симптомов сдавления и скорость их усугубления позволяют судить о злокачественности и распространенности опухолевого процесса.

В наших наблюдениях длительность клинических проявлений заболевания колебалась от 2 мес до 3 лет. В 29,9% (23 из 77 больных) случаях заболевание протекало бессимптомно, и опухоль средостения была выявлена случайно при профилактическом рентгеновском исследовании — у 7 (9,1%) больных злокачественная и у 15 (19,5%) доброкачественная тимома.

Большинство больных с новообразованиями вилочковой железы предъявляли те или иные жалобы. Основными клиническими признаками являлись боли за грудиной (у 41 больного), чувство сдавления (у 24), кашель (у 43), одышка (у 43), слабость (у 40), синдром сдавления верхней полой вены (у 16). Симптомы миастении отмечены у 4 больных, в том числе у 3 со злокачественной тимомой и у одного с доброкачественной.

Ни один из этих симптомов (кроме миастении) не является патогномоничным для опухолей вилочковой железы. Однако при анализе последовательности их появления каждый такой признак может быть значимым в клинической диагностике.

Для диагностики новообразования вилочковой железы использовали рентгенографию у 77 больных, пневмомедиастинографию — у 26 (33,8%), компьютерную томографию — у 38 (49,4%), МРТ — у 28 (36,4%), ультразвуковое исследование — у 21 (27,3%), радиоизотопное сканирование — у 19 (24,7%), ангиографические технологии — у 10 (13%). Ретроспективно проводили сравнительную оценку чувствительности и специфичности различных методов, сопоставляя полученные результаты с данными морфологических исследований. Результаты оценки диагностической эффективности различных методов исследования в выявлении опухолей вилочковой железы представлены в табл. 5.

Наиболее полную информацию о наличии заболевания вилочковой железы, его характере, распространении поражения обеспечивает МРТ.

Для получения биопсийного материала новообразований вилочковой железы применяли медиастиноскопию (в 2 случаях), парастеральную медиастинотомию (в 9), диагностическую торакотомию (в 2) и видеоторакоскопию (в 1).

Исследованы 55 трансторакальных пунктатов тимом и 22 соскоба с удаленных опухолей. Тимомы имели различное гистологическое строение: лимфоэпители-

Таблица 5

Сравнительная оценка эффективности специальных методов диагностики тимом

Метод исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %
ПМГ	57,7	84,5
КТ	95,4	94,3
МРТ	96,8	97,7
УЗИ	83,3	98,7
Сканирование с ^{67}Ga	56,7	71,8
Ангиография	79,3	95,1

КТ — компьютерная томография; ПМГ — пневмомедиастинография; УЗИ — ультразвуковое исследование.

альные — 21, эпителиальные — 20, лимфоидные — 9, веретенноклеточные — 9. В 16 случаях установить гистологическую форму тимомы не удалось из-за выраженных дистрофических изменений, разрастания соединительной ткани после лучевой терапии и образования кист в изученных опухолях. Одновременно проводили ретроспективное изучение цитологических препаратов, полученных до начала лечения, и гистологического материала, полученного во время операции. При этом установлено, что опухоли можно отнести к следующим типам: лимфоэпителиальные — 16,9% (10 из 59), эпителиальные — 13,6% (8 из 59), лимфоидные — 6,7% (4 из 59), веретенноклеточная тимома — 10,2% (6 из 59). Гистологическую форму тимомы при изучении цитологических препаратов определяли в соответствии с классификацией ВОЗ (2004) [28].

В 15 случаях цитологически диагностирована тимома без указания конкретной гистологической формы, в 8 — злокачественное новообразование вилочковой железы. Неинформативный материал получен у 9 больных.

При цитогистологических сопоставлениях в ходе диагностики тимом выявлены совпадения в определении характера патологических новообразований вилочковой железы в 54,5% случаев (42 из 77). Расхождение отмечено в 11,7% случаев (9 из 77). В отсутствие четких цитоморфологических признаков, позволяющих диагностировать определенную нозологическую форму, в заключениях цитологических исследований указывали на необходимость дифференциальной диагностики тимом с лимфогранулематозом (2), тератомой (1), раком легкого (2), внутригрудным зобом (1). Причем в 37 наблюдениях цитологическое исследование трансторакальных пунктатов являлось единственной возможностью поставить морфологический диагноз. Диагностическая чувствительность цитологического метода составила 87,3%, специфичность — 94,5%.

До настоящего времени хирургический метод является «золотым стандартом» в лечении больных с новообразованиями вилочковой железы. Это положение справедливо как для хирургического, так и для комбинированного метода лечения. Радикальность операции — важнейший фактор прогноза хирургического лечения больных с доброкачественными и со злокачественными тимоматами.

Из 85 больных с новообразованиями вилочковой железы у 77 (1-я группа) имелись различные гистологические формы тимомы, т. е. органоспецифические опухоли. Из этой группы оперированы 62 (80,5%) больных. Остальным 15 больным из-за большой распространенности опухолевого процесса проведено консервативное лечение.

Из 8 больных с органонеспецифическими опухолями тимуса (2-я группа) 7 выполнена операция в объеме удаления опухоли, одному — диагностическая торакотомия с последующей химиолучевой терапией.

В целом из 70 оперированных больных 49 (70%) выполнены различные варианты удаления опухоли, 15 (21,4%) — комбинированные операции. Радикально оперированы 59 (84,3%) больных; в 6 (8,5%) случаях хирургическое вмешательство было эксплоративным. Резектабельность составила 91,5%. Остальным 15 больным, как и 6 больным после пробной торакотомии, проведено консервативное лечение.

Адекватным объемом хирургического вмешательства при новообразованиях вилочковой железы является тимомтимэктомия (ТТЭ) — удаление опухоли и всей ткани вилочковой железы с жировой клетчаткой и лимфатическими узлами переднего средостения. В таком объеме операции выполнены 44 больным. Среди 15 пациентов с инвазией опухоли в окружающие структуры средостения выполнены расширенно-комбинированные ТТЭ с резекцией медиастинальной плевры у 5, перикарда — у 7, плечеголовной вены — у одного, краевой резекции легкого — у 3, диафрагмы — у 2. Паллиативная ТТЭ произведена 5 пациентам, пробная торакотомия — 6.

Из всех оперированных больных у 56 операция выполнена через боковую торакотомию (справа — 41, слева — 15), у одного — через двустороннюю торакотомию, у 4 — через полную продольную стернотомию и у 3 — комбинированным доступом.

ЛЕЧЕНИЕ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хирургическое и комбинированное лечение

Из 62 оперированных больных с тимомой радикальные операции выполнены 52 (83,8%), паллиативные — 5 (8,1%) и пробные — 5 (8,1%).

Типичный вариант операции ТТЭ при тимоме типов А, В1, АВ и В2 выполнен в 51,6% случаев (32 операции), что значительно больше, чем при тимоме типа В3, раке тимуса — 11,3% (7 операций). Частота расширенно-комбинированных операций значительно выше при более инвазивных формах роста опухоли, особенно при тимоме типов В2, В3 и раке тимуса — 16,2% (9 операций).

При тимоме типов А и В1 хирургическое лечение было радикальным у 24 из 25 больных (96%), из них расширенно-комбинированные операции выполнены у 3 пациентов. При тимоме типов АВ, В2, В3, С и без определения гистологической формы (37 больных) радикально оперированы 28 (75,7%), паллиативно — 4 (10,8%), 5 (13,5%) больным выполнены пробные операции. Значительную часть — 10 (27%) составили расширенно-комбинированные операции.

Анализ факторов, влияющих на характер хирургического вмешательства, позволил выявить, что с увеличением индекса символа «Т» шанс на выполнение радикальной операции уменьшается (табл. 6) и увеличивается число паллиативных и пробных операций.

Из полученных результатов следует, что на характер и объем операции влияет не только гистологическая форма тимомы, но и степень инвазии (индекс «Т»).

Большинство оперированных больных — 70,2% (40 из 57) — получили радикальное хирургическое лечение при I и II стадиях заболевания, из них 85% (34 из 40) — с тимо-

Таблица 6
Характер хирургических вмешательств в зависимости от символа «Т»^а

Т	Характер хирургических вмешательств			Всего
	радикальные	паллиативные	пробные	
Т1	27 (100)	—	—	27
Т2	13 (100)	—	—	13
Т3	12 (66,6)	2 (11,1)	4 (22,2)	18
Т4	—	3 (75)	1	4
Всего	52 (83,9)	5 (8,1)	5 (8,1)	62

^а В скобках указаны проценты.

мами типов А, В1 и АВ, 15% (6 из 40) — с тимоматами типов В3, С. При III и IV стадиях оперированы всего 29,8% (17 из 57 больных), в основном с тимоматами типов В2 (6), В3 (6) и С (3); только 2 больных с тимоматами типов А и В1 оперированы при III стадии заболевания.

Неблагоприятные отдаленные результаты, получаемые при использовании только хирургического или химиолучевого лечения больных со злокачественной тимомой, заставляют решать вопрос о целесообразности комбинации указанных методов.

Большинство оперированных больных получили радикальное хирургическое лечение. Наибольшее число радикальных хирургических вмешательств проведено при I и II стадиях (36 больных; 90%), а комбинированное лечение (операция + лучевая терапия) получили только 4 (10%) пациента. При III и IV стадиях эти показатели ниже: хирургическое лечение выполнено у 10 (58,8%) больных, а комбинированное (операция + лучевая терапия + химиотерапия) — у 7 (41,2%). Число паллиативных операций составило 29,4%.

Из 57 оперированных больных дополнительная химио- и лучевая терапия проведена 11 (19,25%). В основном комбинированное лечение проведено больным со II (3), III (4) и IVa,b (3) стадиями тимомы типов В2, В3 и С. Только одному больному с I стадией тимомы типа В2 (опухоль размером 8 × 10 см; выраженная микроинвазия в капсуле) после операции проведена дополнительная лучевая терапия.

После операции лучевая терапия проведена 8 больным с тимомой типов В2, В3, С при I (1), II (2) и III—IV (5) стадиях заболевания.

В настоящее время показатель общей выживаемости является наиболее точным в оценке результатов хирургического и комбинированного лечения больных с различными гистологическими формами тимомы. Отдаленные результаты хирургического лечения оценены у 46 больных с тимомой (5 больных умерли в раннем послеоперационном периоде).

Более 3 лет после радикального хирургического лечения прожили 84,8% (39 из 46), более 5 лет — 82,6% (38 из 46) и более 10 лет — 73,9% (34 из 46). Таким образом,

первые 5 лет после операции являются критическим сроком, поскольку 89,5% пациентов, переживших этот срок, живут более 10 лет. Показатели общей выживаемости радикально оперированных больных тимомой без регионарных метастазов в зависимости от индекса «Т» иллюстрирует табл. 7.

Анализ наших наблюдений позволил подтвердить влияние степени инвазии опухоли на общую выживаемость. Так, если в группах наблюдения с T1N0M0 различий по выживаемости в течение 5, 10 лет и более нет, то по сравнению с 5-летней выживаемостью при II (T2N0M0) и III (T3N0M0) стадиях разница оказалась достоверной (100, 90 и 60,0% соответственно).

В группе с поражением медиастинальных лимфатических узлов (N1) в наших наблюдениях было 3 больных со степенью инвазии T3 и гистологической формой типов В2, В3 и С. У этих больных отдаленные результаты после операции оказались намного хуже. У всех больных в течение года появились метастазы по плевре, в легких. Больные умерли в сроки от 4 до 36 мес. При III стадии заболевания оперированы 9 больных, при IV стадии — один.

Объем хирургического вмешательства и степень инвазии (стадия заболевания) влияют на результаты лечения. Из 36 больных тимомой I и II стадии после удаления опухоли 34 (94,4%) живы от 3 до 14 лет без признаков рецидива, независимо от гистологического типа тимомы, включая опухоли с клеточным атипизмом. Только у 2 больных со II стадией и с гистологическими типами В1, В2 после радикальной операции через 72 и 48 мес выявлены метастазы в легких. После дополнительной лучевой терапии больные прожили 91 и 102 мес соответственно.

Очевидно, что большой размер опухоли, ее прорыв за пределы капсулы и врастание в соседние структуры ухудшают прогноз заболевания. Характерной особенностью этих опухолей (независимо от гистологического типа) является инвазия плевры. Обращают на себя внимание более благоприятные отдаленные результаты у больных с инвазивной тимомой, не прораставшей плевры. Это позволяет считать инвазию плевры неблагоприятным прогностическим признаком рецидива и уменьшения продолжительности жизни, что согласуется с данными литературы.

Из 17 больных с опухолью размерами более 10 см у 10 выявлена инвазия медиастинальной плевры. Оценка отдаленных результатов лечения больных в зависимости от наличия или отсутствия инвазии плевры позволила выявить достоверное прогностическое значение данного фактора (рис. 1). Так, при инвазии плевры общая выживаемость прогрессивно уменьшалась и уже к 3 годам составила 51%, а к 5 — снизилась до 20% и была достоверно ниже, чем в группе больных без инвазии. Следует отметить, что в группе без инвазии плевры общая выживаемость снижалась лишь в первый год до 85,7%, позднее этот показатель оставался стабильным вплоть до 10-летнего срока наблюдения.

Таблица 7

Общая выживаемость в зависимости от стадии (TNM)

Срок наблюдения, годы	Выживаемость, %		
	T1N0M0 (n = 26)	T2N0M0 (n = 10)	T3—4N0M0 (n = 10)
1	100	100	70,0
3	100	90,0	65,0
5	100	90,0	60,0
10	100	63,0	40,0

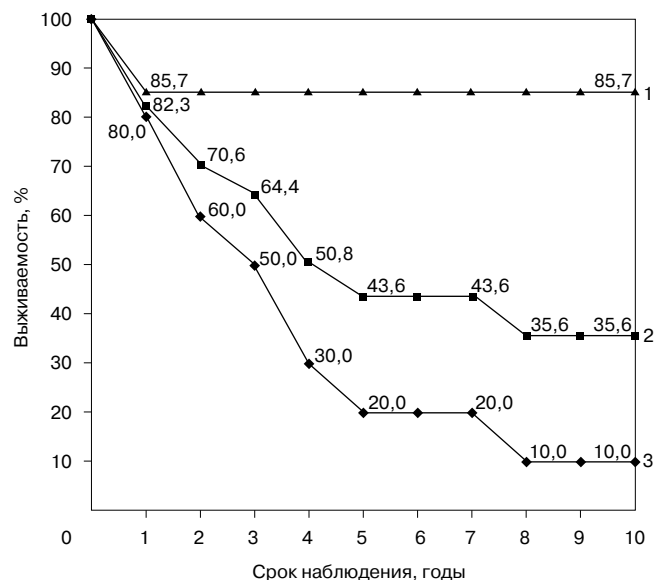


Рисунок 1. Выживаемость больных в зависимости от наличия инвазии. 1 — опухоли без инвазии; 2 — все опухоли; 3 — опухоли с инвазией.

Значительный интерес представляет оценка влияния **гистологического типа тимомы** на результаты лечения (рис. 2). Оценивая безрецидивную выживаемость, можно констатировать, что достоверно более благоприятные результаты лечения достигнуты при тимоме типов А и В1. Даже в отдаленные сроки наблюдения выживаемость в этих группах составила около 90%. При тимоме типов В2 и В3 кривые безрецидивной выживаемости практически одинаковые (3-летняя выживаемость составляет 72% и 5-летняя — 54%). Из 4 больных раком тимуса (тимомы типа С) 3 умерли от прогрессирования процесса через 6,

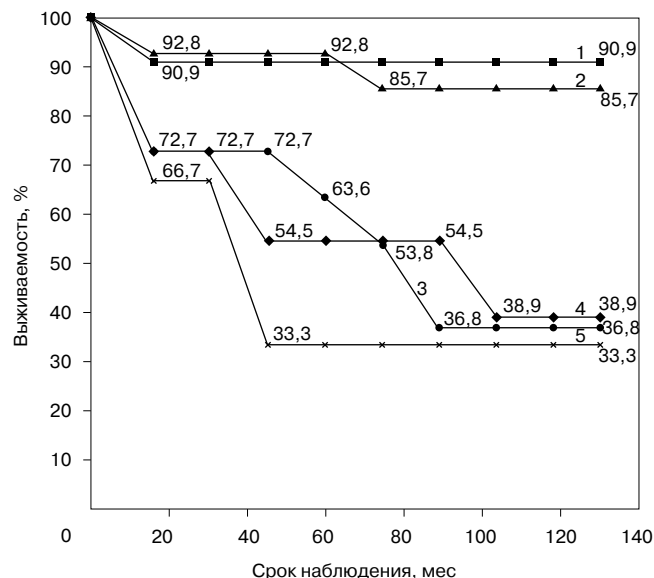


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от типа опухоли. 1 — тип А; 2 — тип В1; 3 — типы АВ и В2; 4 — тип В3; 5 — тип С.

19 и 60 мес после лечения, а один (после комбинированного лечения) живет более 10 лет.

Общая выживаемость больных тимомой строго коррелирует с типом опухоли (рис. 3). Так, при тимоме типов А и В1 отдаленные результаты лечения можно считать удовлетворительными: 10 лет и более живут около 90% пациентов. При других типах тимомы 5-летняя выживаемость варьирует на уровне 64—68%. Данный показатель достоверно ухудшается для тимомы типа С — к 6 годам он составляет 32%.

Установлено, что при I—II стадиях выживаемость больных с различными гистологическими формами тимомы существенно не различается. Однако на более поздних стадиях (III, IVa, IVb) при гистологических типах тимомы АВ, В2 и В3 отмечена более низкая общая выживаемость, чем при тимоме типов А, В1. Следовательно, инвазия тимомы не влияет на отдаленные результаты радикального хирургического лечения при начальных стадиях заболевания и значительно ухудшает прогноз при III, IV стадиях (табл. 8).

Прогрессирование тимомы после хирургического лечения отмечено в 17,1% случаев (7 больных из 41). В основном оно было выявлено при II и III степенях инвазии эпителиальной (50% случаев) и лимфоэпителиальной (18,2%) тимомы, а при веретенноклеточной и лимфоидной тимоме — только в 11,1 и 7,7% случаев соответственно. Ни в одном случае опухоли с I степенью инвазии не зарегистрировано прогрессирование заболевания. Всем больным при прогрессировании проведена дополнительная химио- и лучевая терапия.

Отдаленные результаты хирургического лечения в целом оказались лучше результатов комбинированной терапии. Однако, чтобы получить истинную оценку эф-

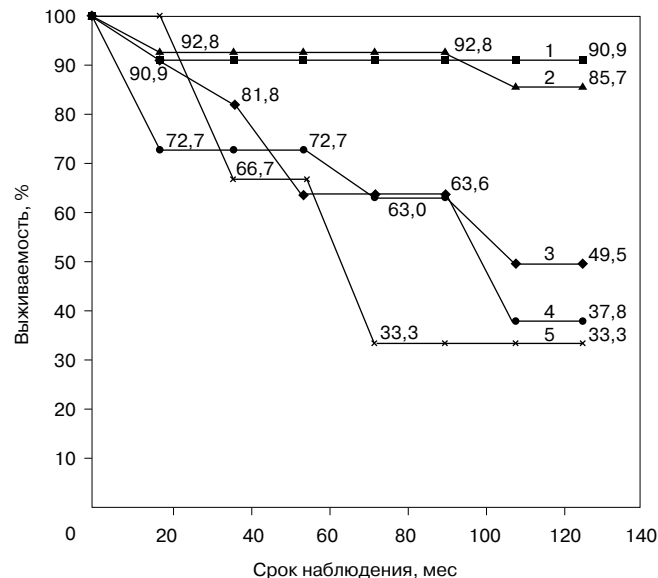


Рисунок 3. Общая выживаемость больных в зависимости от типа опухоли. 1 — тип А; 2 — тип В1; 3 — типы АВ и В2; 4 — тип В3; 5 — тип С.

Таблица 8

Выживаемость больных после хирургического лечения в зависимости от стадии и гистологического типа тимомы

Стадия	Выживаемость, %					
	тип А, В1 (n = 25)		тип АВ, В2 (n = 13)		тип В3 (n = 8)	
	5-летняя	10-летняя	5-летняя	10-летняя	5-летняя	10-летняя
I—II (n = 36)	100	95,3 ± 4,5	90,0	54,0 ± 28,4	100	100,0
III—IV (n = 10)	—	—	66,7 ± 27,2	66,7	40	0

фективности разных методов лечения, следует внести некоторые уточнения по поводу сравниваемых групп. Типичные радикальные операции производили в тех случаях, когда не было макроскопически определяемой инвазии опухоли в соседние органы средостения, т. е. при I и II стадиях заболевания, в основном при тимоме типов А и В1. Расширенные операции выполняли в тех случаях, когда визуально доказано врастание опухоли в анатомические структуры средостения. Комбинированное лечение получали больные с распространенным опухолевым процессом, особенно при инвазивной тимоме (типы В2, В3 и С) в основном III и IV стадиях. Общая и безрецидивная выживаемость при комбинированном лечении представлена на рис. 4.

Результаты анализа свидетельствуют, что частота осложнений после хирургического вмешательства при тимоме достаточно высока и составляет 27,1%, что объясняется травматичностью торакальных операций. Осложнения закономерно чаще встречаются при опухолях III—IV стадий. Общее число осложнений, зачастую

сочетанных, составило 19. Из них хирургических — 10,0% и нехирургических — 17,1%.

Осложнения и летальные исходы непосредственно обусловлены объемом хирургического вмешательства. Наибольшее число послеоперационных осложнений отмечено после комбинированной ТТЭ — 33,3%, меньшее их число наблюдается при менее травматичных операциях (типичных ТТЭ) — 22,7%.

К наиболее частым хирургическим осложнениям относятся кровотечение и нагноение послеоперационной раны. Внутривисцеральное кровотечение возникло у 5,7% (4 из 70) больных: после комбинированной ТТЭ — у 6,7% (1 из 15) и при ТТЭ — у 6,8% (3 из 44). Нагноение послеоперационной раны развилось у 3 (4,2%) больных.

Нехирургические осложнения представлены в основном пневмонией (2 больных) и различными сердечно-сосудистыми нарушениями (8 больных).

Послеоперационная летальность составила 7,1%. Среди причин ранней послеоперационной летальности основное место занимали тромбоэмболия легочной артерии (3), сердечно-легочная недостаточность (1) и миастенический криз (1).

Консервативное лечение

Консервативное лечение проведено 21 пациенту: 15 было отказано в хирургическом лечении из-за распространенности опухолевого процесса, 6 — выполнена пробная торакотомия. Гистологические диагнозы подтверждены при трансторакальной пункции (у 7 больных), диагностической торакотомии (у 6), парастернальной медиастинотомии (у 2), только в 6 случаях диагноз верифицирован цитологически. В целом лучевую терапию проводили по мелко-протяженной (с облучением мелкими фракциями по 2—2,5 Гр) и суммарной очаговой дозе 40—60 Гр. При проведении химиотерапии, особенно как компонента консервативного лечения, применяли сочетания следующих препаратов: цисплатин, доксорубин, винкристин и циклофосфамид.

У всех больных были III и IV стадии заболевания, в основном тимомы В2 (5), В3 (9) типов и злокачественная тимомы неясного генеза (5). Выживаемость больных после консервативного лечения представлена на рис. 5.

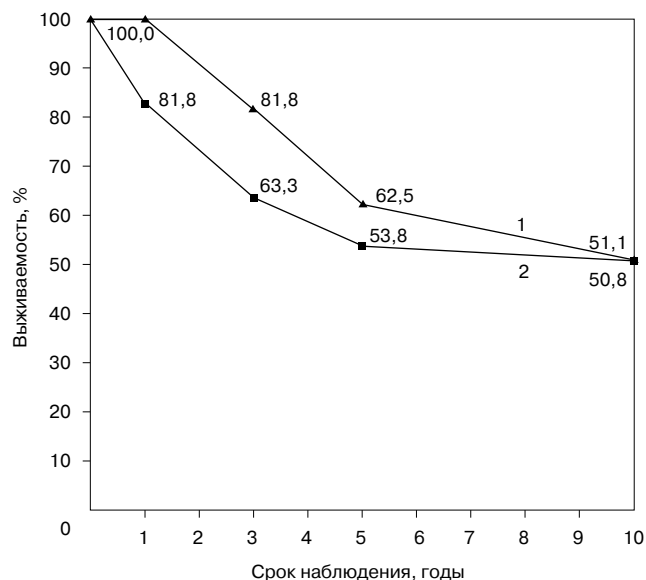


Рисунок 4. Выживаемость больных с местнораспространенной тимомой при комбинированном лечении. 1 — общая выживаемость; 2 — безрецидивная выживаемость.

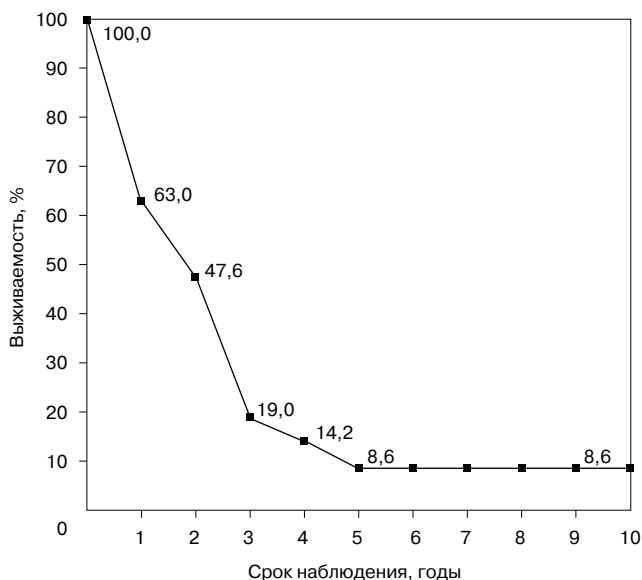


Рисунок 5. Выживаемость больных после консервативного лечения.

Больше $\frac{1}{3}$ больных умирают в первые 12 мес (общая выживаемость 63%), и только 8,6% пациентов переживают 5-летний срок наблюдения.

Таким образом, вопрос улучшения результатов лечения больных с неоперабельной тимомой по-прежнему остается актуальным. Несмотря на совершенствование лучевой терапии, появление новых противоопухолевых препаратов и схем их применения, добиться выздоровления при использовании только консервативных вариантов противоопухолевого лечения удастся лишь в единичных наблюдениях.

Окончательный вывод о влиянии химио- и лучевой терапии как компонентов комбинированного лечения на выживаемость больных тимомой может быть сделан после получения достаточного клинического материала.

Таким образом, основным прогностическим фактором при лечении больных тимомой является степень инвазии, т. е. стадия заболевания и гистологическая форма опухоли. Важным является и фактор метастазирования в регионарные лимфатические узлы. По мере поражения лимфатических узлов переднего средостения ухудшаются результаты лечения. Символ «Т» остается основным фактором прогноза. Наличие у первичной опухоли характеристик, определяющих ее как Т3 и гистологические типы В3, С, служит неблагоприятным фактором прогноза. Гистологический тип опухоли не влияет на отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения при I—II стадии заболевания и значительно ухудшает прогноз при III стадии тимомы типов В2, В3 и С. Нет сомнений в целесообразности использования хирургического метода в комбинированном лечении при инвазивных формах тимом (типы В2, В3, С) с III степенью инвазии.

Однако вопрос об улучшении отдаленных результатов комбинированного лечения остается открытым и, ве-

роятно, лежит вне компетенции хирургического метода лечения.

При инвазии II и III степеней любой гистологической формы тимомы операция возможна и в обязательном порядке должна быть дополнена химио- и лучевой терапией, так как без них результаты лечения неудовлетворительны.

На основании результатов анализа данных литературы и собственного материала мы считаем оправданным лишь послеоперационное облучение. Показанием к его назначению является врастание опухоли в соседние органы, особенно в сочетании с метастатическим поражением медиастинальных лимфатических узлов.

Согласно представленным данным основным методом лечения больных с тимомой при I и II стадиях заболевания остается хирургический, что обеспечивает 100% 5-летнюю выживаемость при условии радикальности выполнения операции. Он предусматривает выполнение ТТЭ и комбинированных операций. Выполнение расширенно-комбинированных операций при условии радикального их характера позволяет добиться значительно лучших результатов, чем при стандартных операциях. Стандартным доступом является продольная (полная или неполная) стернотомия. Этот доступ обеспечивает визуальный контроль за состоянием крупных сосудов и органов переднего средостения.

Комбинированные операции позволяют добиться относительно удовлетворительного результата при всех гистологических формах тимомы, независимо от степени инвазии опухоли, только в отсутствие опухолевых имплантатов по плевре, перикарду и метастазов в органах переднего средостения. Они предусматривают удаление или резекцию вовлеченных в опухолевый процесс соседних органов: перикарда, плевры, легкого, диафрагмы, грудной стенки, стенки магистральных сосудов. Радикальность вмешательства при местнораспространенной тимоме весьма условна из-за высокого риска субклинических метастазов; это оправдывает проведение комбинированного лечения, предусматривающего сочетание операции с лучевым или лекарственным воздействием. У больных с тимомой II или III стадии прогрессии в послеоперационном периоде обязательна лучевая терапия.

ВЫВОДЫ

Основным фактором, определяющим клинические проявления, течение и прогноз тимомы, служит наличие и степень инвазивного роста.

Тимомы типов В2, В3 по сравнению с тимомой типов А, В1 характеризуется более высокой частотой инфильтративного роста за пределы капсулы и более высокой злокачественностью.

В отсутствие инвазивного роста гистологическая форма тимомы не влияет на отдаленные результаты хирургического лечения.

Тимомы с инвазией в пределах капсулы являются злокачественной по клиническому течению и обуславливают необходимость послеоперационного лучевого лечения.

Комбинированное лечение имеет преимущество перед хирургическим и является обязательным в лечении больных со злокачественной тимомой.

Отсутствие инвазивного роста не является абсолютным критерием доброкачественности опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В. Н., Кондрашов И. А., Побегалов Е. С. Имплантаты тимомы в плевру как вариант интраторакального рецидива // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1993. — № 6. — С. 60—64.
2. Ветшев П. С., Шкроб О. С., Ипполитов И. Х. и др. Опухоли тимуса у больных миастенией // Неврол. журн. — 1998. — № 4. — С. 32—34.
3. Вишневецкий А. А., Агамян А. А. Хирургия средостения. М.: Медицина, 1977. — С. 195—240.
4. Галил-Оглы Г. А., Ингберман Я. Х., Берцанская А. М. Сравнительная ультраструктурная характеристика эпителиальных клеток вилочковой железы и тимом // Арх. пат. — 1988. — № 9. — С. 51—60.
5. Галил-Оглы Г. А., Порошин К. К., Алипченко Л. А., Крылов Л. М. Опухоли вилочковой железы // Арх. пат. — 1980. — № 11. — С. 5—16.
6. Галил-Оглы Г. А., Саркисов Д. С. Опухоли вилочковой железы / Под ред. Краевского Н. А., Смольяникова А. В., Саркисова Д. С. Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека. — М., 1993. — Т. 2. — С. 372—405.
7. Греджев А. Ф., Ступаченко О. Н., Кравец В. С. и др. Хирургическое лечение новообразований вилочковой железы // Грудная хирургия. — 1986. — № 4. — С. 59—63.
8. Гриневич Ю. А., Куреева Е. С. Нарушения структурной и функциональной организации тимуса у больных тимомой и совершенствование методов их лечения // Экспер. онкол. — 1994. — № 1. — С. 11—15.
9. Дедков И. П., Захарычев В. Д. Первичные новообразования средостения. — Киев: Здоров'я, 1982. — 176 с.
10. Зайратьянц О. В., Галил-Оглы Г. А., Ветшев П. С. и др. Опухоли вилочковой железы // Арх. пат. — 2002. — № 5. — С. 51—59.
11. Петров С. В. Опухоли вилочковой железы / Под ред. Петрова С. В., Райхлина Н. Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. — 3-е изд. — Казань: Титул, 2004. — С. 155—158.
12. Петровский Б. В. Хирургия средостения. — М.: Медгиз, 1960. — С. 177—185.
13. Пирогов А. И., Полоцкий Б. Е., Лактионов К. П. и др. Характеристика тимом и их прогноз // Сов. мед. — 1983. — № 12. — С. 99—102.
14. Полоцкий Б. Е. Злокачественные опухоли средостения: Дис... канд. мед. наук. — М., 1979. — С. 71—84.
15. Харченко В. П., Саркисов Д. С., Ветшев П. С. и др. Болезни вилочковой железы. — М.: Трида-Х, 1998. — 230 с.
16. Шкроб О. С., Ветшев П. С., Ипполитов И. Х. и др. Тимомы с миастеническим синдромом // Хирургия. — 1998. — № 6. — С. 95—99.
17. Asamura H., Nakagawa K., Matsuno Y. et al. Thymoma needs a new staging system // Interac. Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2004. — Vol. 3. — P. 163—167.
18. Blumberg D., Port J., Weckler B. et al. Thymoma: A Multivariate Analysis of Factors Predicting Survival // Ann. Thorac. Surg. — 1995. — Vol. 60. — P. 908—912.
19. Chen G., Marx A., Wen-Hu C. et al. New WHO Histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors. A clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. — New York: American Cancer Society, 2002. — P. 420—429.
20. Cohen I., Benet J. Tumor of thymus // Med. Pediatr. Oncol. — 1988. — Vol. 16. — P. 135—141.
21. De Perrot M., Liu J., Bril V. et al. Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis // Ann. Thorac. Surg. — 2002. — Vol. 74, N 5. — P. 1658—1662.
22. Doyglas G., Viler Robert C. Metastatic thymoma: A case report of an isolated, intra-abdominal metastasis causing asymptomatic spinal cord compression // Radiol. Oncol. — 2006. — Vol. 39, N 2. — P. 141—146.
23. Kirchner T., Muller-Hermelink H. New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors // Prog. Surg. Pathol. — 1989. — Vol. 10. — P. 167—189.
24. Kornstein M., Curran W., Turrisi A., Brooks J. Cortical versus medullary thymomas: a useful morphologic distinction? // Hum. Pathol. — 1988. — Vol. 19. — P. 1335—1339.
25. Lewis J. E., Wick M. R., Scheitaner B. W. et al. Thymoma. A clinicopathologic review // Cancer. — 1987. — Vol. 60. — P. 2727—2743.
26. Marino M., Muller-Hermelink H. Thymoma end thymic carcinoma: relation of thymoma epithelial cells in the cortical and medullary differentiation of thymus // Virchow's Pathol. Anat. Histopathol. — 1985. — Vol. 407. — P. 119—149.
27. Masaoka A., Monden Y., Nakahara K., Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages // Cancer. — 1981. — Vol. 48. — P. 2485—2492.
28. Muller-Hermelink H., Engel P., Kuo T. et al. Tumors of thymus / Travis William D., Brambilla Elisabeth, Muller-Hermelink H., Konradk Harris Curtis C. (eds). Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. — Lyon: IARC-Press, 2004. — P. 148—247.
29. Muller-Hermelink H., Marino M., Palestro G. Pathology of thymic epithelial tumors // Curr. Top. Pathol. — 1986. — Vol. 75. — P. 207—268.
30. Muller-Hermelink H. K., Mane A. Thymoma // Curr. Opin. Oncol. — 2000. — Vol. 12. — P. 426—433.
31. Rosai J. Histological Typing of Tumours of the Thymus. 2nd ed. World health /structures/ organization, international histological classification of tumors. — Berlin: Springer, 1999.
32. Rosai J., Levine G. D. Tumors of the thymus / Harlan I., Ferminger M. D. Atlas of tumor pathology. — Fascicle 13, series 2. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1976. — P. 34—161.
33. Shimosato Y., Mukai K. Tumors of the mediastinum. — Washington, DC: The Armed Forces Institute of Pathology, 1997.
34. Toshio N., Shinkichiro Y., Tsuyoshi K. et al. Metastasis in lung with a malignant thymoma // J. Jap. Assoc. Thorac. Surg. — 1997. — Vol. 45, N 12. — P. 88—92.
35. Whooley Brian P., Urschel John D., Annntkowiak Joseph G., Takita Hiroshi. Primary tumors of the mediastinum // J. Surg. Oncol. — 1999. — Vol. 70, N 2. — P. 95—99.
36. Wick M. R., Weiland L. H., Scheithauer B. Z., Bernatz P. E. Primary thymic carcinomas // Am. J. Surg. Pathol. — 1982. — Vol. 6. — P. 613—630.
37. Wilkins K., Sheikh E., Patel M. et al. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma // Ann. Surg. — 1999. — Vol. 230. — P. 562—574.

Поступила 07.07.2007

*Z. O. Machaladze, M. I. Davydov, B. E. Polotsky, A. I. Karseladze, N. A. Savelov,
K. K. Laktionov, B. B. Akhmedov*

THYMIC TUMORS

Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

Thymic tumors, most common neoplasms of anterior mediastinum, were diagnosed in 85 patients including 77 (90.6%) with thymomas and carcinomas. Comparison of several thymic tumor diagnostic techniques demonstrated computed tomography scan and magnetic resonance imaging to be the most sensitive and specific tools for the diagnosis of thymic tumors. Thymomectomy was found an adequate surgical treatment and was performed in 44 of 70 patients undergoing surgery including 15 cases receiving extended procedures. Type and extent of surgery depended upon both tumor histology and degree of invasion. 90% of patients with type A or B1 thymoma survive 10 years or more. The 5-year survival in other thymoma types is 64 to 68%. Survival of patients with type C thymoma is much poorer, 32% surviving 6 years.

Key words: thymic tumors, thymoma, carcinoid, hyperplasia, thymic cyst, thymomectomy.
