

В.Д. Захарычев, д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика; А.В. Ганул, к.м.н., Национальный институт рака МЗ Украины, г. Киев

Опухоли тимуса представляют собой наиболее частые опухоли переднего средостения у взрослых и включают тимомы и карциномы тимуса. В представленном сообщении обобщены и проанализированы данные литературы и результаты собственного многолетнего опыта лечения опухолей тимуса – сложной и гетерогенной патологии, а также приведены современные сведения о гистогенезе и морфологической классификации этих новообразований.

Тимомы составляют примерно 20% медиастинальных опухолей с частотой 0,18 на 100 тыс. для мужчин и 0,10 на 100 тыс. для женщин. Карциномы тимуса являются редкими опухолями, составляющими менее одного процента от опухолей средостения. Эти опухоли более инвазивные, чем тимомы, и имеют худший прогноз.

Тенеобразования в переднем средостении могут быть обусловлены доброкачественными или злокачественными опухолями различного генеза, а также патологией неопухолевого происхождения. Поэтому особенно важна уточненная диагностика, поскольку лечебная тактика для каждого заболевания имеет свои особенности. Тимомы длительно протекают бессимптомно, но при увеличении размеров опухоли могут развиваться клинические проявления синдрома сдавления органов средостения. Тимомы могут сопровождаться иммунологическими расстройствами, наиболее часто (в 30–50% случаев) проявляющимися симптомами миастении. В то же время миастения редко наблюдается у больных с карциномой тимуса. Все пациенты с наличием симптомов миастении должны быть пролечены до операции. Для клиники карциномы тимуса характерным является быстрое нарастание симптомов компрессионного медиастинального синдрома. Наибольшую опасность для жизни больного представляет прогрессирование синдрома сдавления верхней полой вены.

Первичная диагностика при подозрении на опухоль тимуса должна начинаться с рентгенологического (включая КТ) обследования органов грудной полости. Во всех случаях выявленного опухолевого массива в переднем средостении необходимо исследование сыворотки крови на наличие опухолевых маркеров (AFP, HCG) для дифференциальной диагностики с герминогенными опухолями. Морфологическая верификация опухоли должна быть подтверждена результатами цитологического и гистологического исследования материала опухоли.

С целью получения материала опухоли следует использовать пункционную биопсию или парастернальную медиастиноскопию, при определенных ситуациях – видеоторакоскопию. Поскольку цитологическая и даже гистологическая дифференциальная диагностика опухолей вилочковой железы нередко представляется затруднительной, для уточненной диагностики необходимо выполнять иммуногистохимическое исследование.

Для гистологической классификации опухолей тимуса используется классификация ВОЗ, модифицированная в 2004 г. В ней выделяют следующие типы тимом:

- тип А – медуллярная; веретенноклеточная тимомы;
- тип АВ – смешанная тимомы;
- тип В1 – преобладающе кортикальная; органоидная; богатая лимфоцитами; лимфоцитарная;
- тип В2 – кортикальная; лимфоэпителиальная;
- тип В3 – эпителиальная; эпидермальная; плоскоклеточная; атипичная тимомы; высокодифференцированная карцинома тимуса;
- тип С – карцинома тимуса.

Опухоли тимуса: диагностика и лечение

Тимомы типа А составляют не более 5% всех тимом, расцениваются как доброкачественные и гормонально неактивные. Описаны лишь единичные наблюдения с инвазией таких опухолей в капсулу и корень легкого, ни в одном случае не выявлены метастазы. Такая патология встречается у лиц старше 40 лет.

Тимомы типа В (В1, В2, В3) составляют до 70–80% тимом и представляют наиболее однородную группу, особенно в плане прогноза и клинико-морфологических корреляций. Мультицентричный рост наблюдается в 20–30% случаев, а инвазивный – у 50% больных. Тимомы типа В обычно гормонально активные и являются злокачественными более чем в половине случаев независимо от наличия или отсутствия атипичности опухолевых клеток. Для них характерны сдавление и прорастание органов средостения, паранеопластические аутоиммунные заболевания, но не свойственно развитие иммунного дефицита. Частота опухолей у мужчин и женщин одинакова, средний возраст пациентов около 40 лет. Метастазы наблюдаются поздно. Прогноз определяется степенью инвазии опухоли: 5-летняя выживаемость при тимоме типа В с минимальной инвазией составляет около 90%, а с распространенной – менее 50%.

Тимомы типа В1 составляют около 20% тимом группы В, как правило, неинвазивные, отличаются преобладанием лимфоидного компонента над эпителиальным. На тимомы типа В2 приходится около 60% случаев опухолей группы В, чаще злокачественных и гормонально активных, с умеренным содержанием лимфоцитов.

Тимомы типа В3 составляют около 20% тимом группы В, являясь в своем большинстве злокачественными и гормонально активными.

Рак тимуса (тимомы типа С, или злокачественная тимомы II типа) – это группа злокачественных опухолей тимуса, происходящих из эпителиальных клеток. В одной опухоли возможно сочетание клеточных структур, характерных как для рака, так и для тимомы (комбинированная злокачественная тимомы). Рак тимуса – редкая опухоль (менее 5% новообразований тимуса), характеризуется быстрым инвазивным ростом и ранним метастазированием. По морфологическому строению эти опухоли гетерогенны и могут быть представлены различными формами рака: плоскоклеточным, лимфоэпителиальным, веретенноклеточным, светлоклеточным, папиллярным, недифференцированным.

Международная Thimic Malignancy Interest Group предлагает использовать систему клинического стадирования опухолей тимуса по Masaoka (2010):

I – макро- и микроскопически полностью инкапсулирована;

IIА – микроскопическая трансапсулярная инвазия;

IIВ – макроскопическая инвазия в окружающую жировую ткань или выраженная адгезия без прорастания медиастинальной плевры или перикарда;

III – макроскопическая инвазия в соседние органы (перикард, крупные сосуды, легкое); IIIА – без инвазии крупных сосудов, IIIВ – с инвазией крупных сосудов;

IVА – диссеминация по плевре или перикарду; IVВ – лимфогенные или гематогенные метастазы.

Эта система стадирования коррелирует с ВОЗ-классификацией и прогнозом.

Выбор метода лечения при опухолях тимуса обуславливается типом опухоли и стадией заболевания.

Для пациентов с ранней стадией опухоли тимуса (I–IIА) рекомендуется полная хирургическая резекция, что для этой группы больных является наиболее важным прогностическим

фактором. В доскональном обзоре литературы Detterbeck et al. (2013) приводится средняя частота 5- и 10-летней выживаемости 92 и 88% соответственно, у прослеженных пациентов с I стадией опухоли тимуса после полной резекции. Подобный результат для больных со II стадией опухоли тимуса был сообщен недавно Rena et al. (2007).

В этом ретроспективном обзоре авторы сравнивают полученные результаты после радикального удаления опухолей тимуса IIА или IIВ стадии у 58 пациентов: в подгруппе после самостоятельной операции (n=32) с теми, кому после операции проводилась адовантная лучевая терапия (ЛТ) (n=26). Частота 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости составляла 94 и 87% соответственно, различие статистически недостоверное (p=0,432). Полученные результаты показывают, что адовантная ЛТ не приводит к улучшению выживаемости больных после радикальной операции при ранних стадиях опухоли тимуса. Поэтому адовантная радиотерапия не рекомендуется для этих стадий заболевания. Имеются многочисленные сообщения и ретроспективные обзоры о связи между послеоперационной ЛТ и увеличением частоты локального контроля опухолевого роста у пациентов после радикального удаления опухоли II или III стадий.

Chang et al. (2011) провели ретроспективное изучение эффективности адовантного облучения у 76 больных II и III стадий тимом. Они сообщили об увеличении 5-летней безрецидивной выживаемости от 80 до 97,8% и 10-летней безрецидивной выживаемости от 70 до 92,7%, если сравнивать самостоятельную хирургическую терапию и лечение с адовантной радиотерапией 50 Гр, соответственно.

Вместе с тем в литературе имеются мнения об отсутствии значительного преимущества выживаемости от послеоперационной ЛТ для пациентов с резектабельными II или III стадиями опухолей тимуса.

Исследовательская группа Alberta Provincial Thoracic Tumor рекомендует послеоперационную радиотерапию для всех больных со II или III стадиями опухолей тимуса после неполной резекции или в случаях наличия позитивных хирургических границ. В большом ретроспективном мультицентровом исследовании, включившем 249 пациентов, Marulli et al. (2011) изучали эффективность мультимодального лечения больных с III стадией тимом.

Большинство пациентов (53,4%) имели В2 или В3 гистологическое строение опухолей. Все участники после радикальной операции получали адовантную химиотерапию (ХТ) в трех различных режимах с содержанием цисплатина. Авторы пришли к выводу, что мультимодальное лечение пациентов с III стадией тимом заканчивается хорошей выживаемостью: частота 10-летней общей выживаемости составила 74%, 10-летней безрецидивной выживаемости – 64%.

Для больных с изначально нерезектабельными опухолями тимуса рекомендуются самостоятельная индукционная ХТ или в комбинации с ЛТ, последующая переоценка и рассмотрение возможной операции. Если регрессия опухоли достаточная для выполнения операции, хирургическая резекция дополняется адовантной ХТ; ЛТ добавляется для тех пациентов, кто не получал послеоперационную радиотерапию. Lemma et al. (2008) изучали эффективность режима карбоплатин/паклитаксел для III–IV стадий нерезектабельной тимомы и карциномы тимуса у 45 больных. Исследовались дозы карбоплатина (AUC=6) и паклитаксела 225 мг/м² каждые 3 нед, 6 циклов максимум. Медиана безрецидивной выживаемости для пациентов



В.Д. Захарычев

с тимомой составила 16,2 мес и почти у половины участников отмечена стабилизация заболевания. Авторы сделали вывод, что режим может быть хорошим выбором для пациентов с нерезектабельными тимомы.

Лечебная тактика у больных с карциномой тимуса зависит от объема выполненной операции. Большинство авторов считают, что после удаления карциномы тимуса послеоперационное лечение должно включать ЛТ с (или без) ХТ, в зависимости от полноты резекции. По существующему мнению зарубежных авторов, карциномы тимуса слабо чувствительны к ХТ. По данным проведенных клинических исследований, наивысшая степень чувствительности карцином тимуса зарегистрирована при назначении карбоплатина с паклитакселом. Полученные результаты лечения свидетельствуют и об эффективности режима АDOC (цисплатин, доксорубин, винкристин и циклофосфамид), но он более токсичный, чем карбоплатин/паклитаксел.

Для лечения злокачественных опухолей средостения, в частности инвазивных опухолей вилочковой железы, все более широкое развитие получает неoadвантная ХТ, в том числе регионарная. Традиционный подход, который сложился при лечении этой патологии, первичным звеном в котором принято считать хирургическую операцию, в последнее десятилетие пересматривается. Операции по поводу злокачественных опухолей средостения, характеризующихся выраженным инвазивным ростом, нередко заканчиваются паллиативными или пробными вмешательствами, а послеоперационные ЛТ, ХТ или их комбинация не обеспечивают желаемых результатов. Неoadвантная терапия позволяет достичь регрессии опухоли, ограничить инвазию окружающих тканей, зачастую перевести неоперабельный процесс в операбельный, улучшить результаты лечения.

Вышесказанное можно проиллюстрировать нашими данными по лечению 849 больных с опухолями вилочковой железы. Так, радикальные вмешательства без предоперационной ЛТ или ХТ удалось выполнить у 48% пациентов, пробные торакотомии составили 13% случаев. При комбинированном лечении с предоперационной ЛТ резектабельность увеличилась до 82%, при использовании неoadвантной ХТ – до 92%. Все операции, выполненные после применения регионарной внутриартериальной ХТ, закончились радикальным удалением опухолей. Результаты лечения после комбинированной (комплексной) терапии были достоверно лучше. Так, 5-летняя выживаемость после самостоятельного хирургического лечения составила 41,2%. После применения предоперационной ЛТ этот показатель увеличился до 65,4%, а добавление в схему лечения адовантной ХТ повысило 5-летнюю выживаемость до 84,5%. У пациентов с использованием в комплексном лечении неoadвантной ХТ частота 5-летней выживаемости составила 91,6%.

Таким образом, хирургическое лечение как самостоятельный метод можно применять при I, реже – при II стадии заболевания, то есть при инкапсулированных и малоинвазивных опухолях вилочковой железы.

Список литературы находится в редакции.