

**ЮСУПБЕКОВ А.А., МАДИЁРОВ Б.Т.**

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ  
ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА**

**МОНОГРАФИЯ**

Ташкент – 2026

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И  
РАДИОЛОГИИ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**ЮСУПБЕКОВ АБРОРБЕК АХМЕДЖАНОВИЧ, МАДИЁРОВ  
БАХТИЁР ТАШПУЛОТОВИЧ**

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ  
ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА**

**МОНОГРАФИЯ**

Ташкент – 2026

УДК:

КБК:

Мадиев Б.Т.

Комплексный подход в диагностике и лечении опухолей тимуса.

Монография. 2026.-128с.

В монографии приведены особенности диагностики и лечения опухолей тимуса. Отсутствие патогномичных клинических признаков, сложности в дифференцировке доброкачественного или злокачественного характера, являются характерным для образований тимуса. Возраст, стадия процесса, морфологическая структура, радикализм вмешательства, считаются прогностическими факторами.

Ведущим методом лечения является, комбинирование хирургического пособия с противоопухолевой химиотерапией и лучевой терапией.

Несмотря на применение современных диагностических способов, сохраняется высокий процент запущенных стадий, не имеют существенной тенденции к снижению специфические осложнения данной патологии.

Монография предназначена для врачей онкологов, торакальных хирургов, онкохирургов, клинических ординаторов и резидентов магистратуры медицинских ВУЗов.

Рецензенты:

Монография рассмотрена и утверждена на заседании проблемной комиссии хирургической дисциплины \_\_\_\_\_ 2026 года протокол №

Монография рассмотрена и утверждена на заседании ученого совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии от \_\_\_\_\_ 2026 года, протокол №

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Страницы
Список условных сокращений.....	4
Введение.....	5
<b>ГЛАВА I. НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>9</b>
<b>ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>40</b>
<b>ГЛАВА III. ЗНАЧЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА.....</b>	<b>50</b>
<b>ГЛАВА IV. ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА.....</b>	
Заключение.....	106
Список литературы.....	107

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФП	- Альфа-фетопротеин
БРВ	- Безрецидивная выживаемость
ВБВН	- Варикозная болезнь вен нижних конечностей
ИБС	- Ишемическая болезнь сердца
ГК	- Группа контроля
МСКТ	- Мультиспиральная компьютерная томография
МРТ	- магнитно-резонансная томография
ОТ	- Опухоли тимуса
ОВ	- Общая выживаемость
ОГ	- Основная группа
ТТЭ	- Торакоскопическая тимэктомия
ЛТ	- Лучевая терапия
СТЭ	- Стандартная тимэктомия
ТБФС	- Трахеобронхофиброскопия
ТИАБ	- Тонкоигольная аспирационная биопсия
ТТБ	- Трансторакальная пункционная биопсия
ТЭ	- Тимэктомия
УЗДГ	- Ультразвуковое исследование с доплерографией
ФВД	- Функция внешнего дыхания
ХОБЛ	- Хроническая обструктивная болезнь легких
ХГЧ	- Хорионический гонадотропин человека
EGFR	- Эпидермальный фактор роста
ITMIG	- International Thymic Malignancy Interest Group
PVS	- Периваскулярное пространство

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной Организации Здравоохранения «ежегодно выявляется более 14 миллионов новых случаев рака и регистрируется 8 миллионов смертей от этого заболевания»<sup>1</sup>. Опухоли тимуса (ОТ) – является одной из важнейших проблем в современной онкологии. «Одним из наиболее существенных факторов, влияющих на прогноз течения ОТ, является полная и своевременная диагностика, особенно на ранних стадиях опухолевого процесса»<sup>2</sup>. Важно отметить, что «отсутствие патогномичных клинических признаков, составляет одну из особенностей опухолей тимуса». Бессимптомное течение проявляется в 30%, чаще диагностируется при профилактическом обследовании или при диагностике других заболеваний органов грудной клетки. 40% случаев характеризуют местнораспространенный процесс. Поэтому более 70% больных поступают в специализированные учреждения при III-IV стадии заболевания.

В настоящий момент проводится множество мер, для развития отечественного здравоохранения, прежде всего направленное на улучшение результатов и существенному расширению диапазона оказываемой населению медицинской помощи. В частности, достигнуты положительные результаты, в качестве диагностики и лечения больных с ОТ. Для совершенствования системы оказания медицинской помощи требуется продолжение исследований в данном направлении. Согласно приложению № 1, в стратегии «Узбекистан — 2030», разработанную на основе приобретенного в процессе реализации Стратегии развития Нового Узбекистана, основной идеей является: создание системы образования, медицины и социальной защиты, полностью соответствующей потребностям народа и международным стандартам<sup>3</sup>. Реализация поставленных задач, в том числе, улучшение

---

<sup>1</sup>World Health Organization. Cancer: fact sheet no. 24. World Health Organization website. 2016. [www.who.int/iris/handle/10442/133876](http://www.who.int/iris/handle/10442/133876)

<sup>2</sup>Борисова Т.Н., Бредер В.В., Горбунова В.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных опухолями средостения и вилочковой железы. 2014. Проект. стр. 15.

<sup>3</sup> Указ Президента Республики Узбекистан, от 11.09.2023 г. № УП-158 «О стратегии Узбекистан-2023». Сборник законодательных актов (<https://lex.uz/uz/docs/6600404>).

результатов диагностики и лечения ОТ, путем внедрения современных малоинвазивных технологий, составляет одну из актуальных направлений.

**Степень изученности проблемы.** ОТ - составляет 47% опухолей переднего средостения, 10-20% - новообразований средостения и 3-7% от всех онкологических заболеваний. По данным Detterbeck F.C.<sup>4</sup> «в Соединенных Штатах, частота встречаемости составила 0,15 случаев на 100 000 населения в год. Пик заболеваемости приходится между 35 и 70 годами. Признаком злокачественности, кроме наличия отдаленного метастазирования, является инвазия в окружающие органы и ткани. Инфильтративный рост можно диагностировать только при тщательном морфологическом исследовании удаленной опухоли. Отсутствие инфильтративного роста, следует отмечать доброкачественной, что, однако, не исключает рецидива опухоли. Пациенты, у которых заболевание проявляется миастеническим синдромом, значительно моложе основной группы, и средний возраст в пределах 30 лет». Ранняя диагностика и внедрение миниинвазивных технологий являются методами своевременного лечения ОТ. Александров О.А. считает, что «современная диагностика ОТ базируется на КТ с внутривенным контрастированием. Если по данным КТ не удастся установить диагноз, применяется трансторакальная пункционная биопсия, при неэффективности видеоторакоскопическая биопсия»<sup>5</sup>. Однако, только в специализированных клиниках, возможна адекватная ранняя диагностика, имеющая весь арсенал высокотехнологичного оборудования.

По данным Ruffini E.<sup>6</sup>: и соавт. «Бесперспективность консервативной терапии и плохой прогноз заболевания при ОТ обуславливают применение оперативных вмешательств как ведущего подхода в лечении. Хирургический метод является «золотым стандартом» в лечении этой категории больных.

---

<sup>4</sup> Detterbeck F.C., Ahmad Zeeshan. Thymoma: current diagnosis and treatment. Chin Med J 2013. 126 (11). pp.2186-2191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130177.

<sup>5</sup> Александров О.А., Рябов А.Б., Пикин О.В. Тимомы (Обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 76–83. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-76-83.

<sup>6</sup> Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al.; European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Thymic Working Group. Tumours of the thymus: A cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. Eur J Cardiothorac Surg 2014.46. pp.361–368.

Радикальность операции – важнейший фактор прогноза». В настоящее десятилетие миниинвазивные методы прочно заняли своё место в хирургическом лечении опухолей различной локализаций. Взгляды онкохирургов разнятся при выборе доступа, одни предпочитают миниинвазивные методы, минимизирующие объем травматизации и болевой синдром, другие благосклонны к открытым методам с целью расширенного удаления опухоли. Toker A<sup>7</sup> указывает, что «при первой и второй стадии рекомендуется миниинвазивная методика, при условии соблюдения онкологических принципов абластики и антибластики, если же запланирована резекция соседних структур, таких как легкое, верхняя полая вена, аорта и её ветвей, рекомендуется открытый доступ». Результаты ретроспективных исследований показывают, что идентичные отдаленные результаты миниинвазивных и открытых тимэктоми, при большем проценте осложнений в раннем послеоперационном периоде после открытых вмешательств (Huang J<sup>8</sup>).

Данные анализа литературы свидетельствует о том, что лечебно-диагностическая тактика при ОТ относится к одной из актуальных и до конца нерешенных проблем современной онкологии. Высокий процент неудовлетворительных исходов, отсутствие выбора оптимального способа лечения с учётом возраста больного, при сочетании с миастенией и стадии заболевания побуждают на дальнейшие изыскания в этой области [1].

---

<sup>7</sup> Toker A., Sonett J., Zielinski M., Rea F., Tomulescu V., Detterbeck F. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. J Thorac Oncol 2011.6 (7 Suppl 3). pp.S1739-S1742.

<sup>8</sup> Huang J, Ahmad U, Antonicelli A, et al; The International Thymic Malignancy Group International Database Committee and Contributors. Development of the international thymic malignancy Interest Group International Database: An Unprecedented Resource for the Study of a Rare Group of Tumors. J Thorac Oncol 2014.9. pp.1573–1578.

# ГЛАВА I. НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ

## ТИМУСА (обзор литературы)

### § 1.1. Значение, анатомические и физиологические особенности

Опухоли тимуса (ОТ) - относительно редко встречающееся образование, составляет 47% опухолей переднего средостения, 10-20% - новообразований средостения и 3-7% от всех онкологических заболеваний, [1, 5; 29; 80; 83; 86; 111; 133; 157;]. В 2019 г. (Detterbeck F.C. et al) в США частота выявляемости тимом составила 0,15 случаев на 100 000 населения в год [87]. Тимомы встречаются во всех возрастных группах, но существует широкий разброс встречаемости в диапазоне от 25 до 70 лет. Примерно равное распределение ОТ по полу, по мнению одних авторов она чаще встречается у женщин, у других авторов отмечается небольшое преобладание пациентов мужского пола. Миастения встречается чаще у пациентов молодого возраста, с возрастным пиком от 30 до 60 лет [5; 29; 80]. Распространенность компьютерной томографии за последние 20 лет, послужило к увеличению диагностики ранних, бессимптомных форм тимом. Проведенные данные статического обзора в США, свидетельствуют о постепенном росте встречаемости заболевания на всех стадиях [83; 87; 88; 90].

В 1867 году Lantensau и Kay впервые опубликовали случай с ОТ. Называть все опухоли тимуса термином "тимома", впервые предложили Grandomme и Schminke в 1900 году. Независимо от гистогенеза и степени злокачественности, термин был предложен для определения любой опухоли, расположенной внутри вилочковой железы [10; 29; 48].

По мнению многих авторов, термин "тимома" является явно недостаточным, так как не отражает разнообразие опухолей тимуса и их гистогенез, а только указывает на происхождение новообразования из ткани вилочковой железы [10,48].

Такие функции тимуса как лимфопоэтическая, иммунорегуляторная и эндокринная изучены достаточно, но до конца не ясны особенности его

влияния на физиологические и патологические процессы в организме [55; 67; 170]. Созревание и функциональную активность лимфоцитов контролирует тимус, в организме лимфоциты выполняют клеточно-опосредованные иммунные реакции. Тимус также является железой внутренней секреции [49; 51], необходимо рассматривают его как «общее звено» [57] или «перепутье» [48] взаимодействий эндокринной и иммунной систем.

Не адекватная информативность гистологических критериев диагностики ОТ, привела к изысканию других методов дифференцировки, основанных на распознавания параметров, действующих как супрессоры клеточной пролиферации [120]. Группой авторов под руководством Fujii Y. [100] иммуногистохимическим способом была исследована экспрессия белков bcl-2 и p53 эпителиальными клетками тимуса. При карциномах тимуса и тимомах с миастенией, наблюдалась высокая экспрессия белка bcl-2. Изучая экспрессию Fas антигена и bcl-2 протеина в гиперплазированном и опухолевом тимусе Onodera J. et al. [161], обнаружили, что Fas антиген локализуется, в медуллярной части эпителиальных клеткок тимуса, при гиперплазии зафиксирована высокая экспрессия bcl-2 протеина, низкая экспрессия – при тимомах.

Морфологическая вариация опухолей объясняется клеточным разнообразием структуры тимуса. Следующие критерии характерны для тимом: а) гистогенез опухоли связан с эпителиальным компонентом тимуса; б) эпителиальные опухолевые клетки с минимальной атипией или без атипии (рак тимуса диагностируется при выявлении умеренной или выраженной атипии); в) в опухоли имеется второй, лимфоидный, компонент, не подвергшийся опухолевой трансформации, обычные для тимуса Т-лимфоциты на разных стадиях дифференцировки [48; 167].

В зависимости от количества лимфоцитов (более 2/3, от 2/3 до 1/3 и менее 1/3 всех клеток опухоли) выделяют лимфоидные, лимфоэпителиальные и эпителиальные тимомы [29; 37; 49; 188; 190]. Вышеуказанная градация оказалась неконструктивным, по причине широкой вариабельности строения,

причем нередко в пределах одной опухоли, а также отсутствия корреляции с клиникой и прогнозом. [48; 80; 85; 87; 90].

## **§ 1.2. Классификация опухолей тимуса**

В определенной степени считается условным, деление тимом на доброкачественные и злокачественные, а гистологическая характеристика для этого нередко является недостаточной [1-5; 6; 20; 21; 26; 29; 31; 37; 43; 49; 56; 80; 87]. Некоторые исследователи считают, что различия не столько морфологические между доброкачественными и злокачественными опухолями тимуса, сколько клинические, и предлагают злокачественные тимомы интерпретировать инвазивными или метастазирующими [29; 37; 47].

Основной признак злокачественной тимомы, кроме метастазирования, является инвазия в окружающие органы и ткани средостения и грудной полости, т. е. распространение опухоли за пределы капсулы. Тщательное гистологическое исследование удаленной опухоли выявляет инфильтративный рост. Доброкачественной следует считать тимомы, при отсутствии инфильтративного роста, что, однако, не исключает возможности рецидива опухоли [29; 37; 87; 90].

Рак тимуса расценивают опухоли с инвазивным ростом и выраженной атипией эпителиальных клеток [10; 144; 145; 196].

Около 20 классификаций предложено разными авторами (Lattes R. 1957, Bernatz et al. 1961, Levine G., J Rosai 1981, Wick M., Rosai J. 1990, Suster and Moran 1999, Галил-Оглы Г.А. 1993 и другие), но ни одна из них не отвечает 3 основным требованиям: учитывая гистологический генез образования, характерные клинические проявления (бессимптомное течение, аутоиммунные болезни, иммунные дефициты), не имеют прогностическое значение в плане злокачественности. При этом не учитывался морфогенез тимом, но некоторые корреляции с клинической картиной и прогнозом заболевания были выявлены [49].

После повсеместного внедрения иммуногистохимических методов в клиническую практику, [4], в 1999 году (модифицированная в 2004 г.), экспертами ВОЗ под редакцией J. Rosai, предложена современная классификация тимом [146; 169]. На основании данной классификации: выделяют А и В тип, по причине их гистологической и иммунофенотипической близости к клеткам кортикального или медуллярного слоев тимуса. Разработанные в классификации ВОЗ гистологические типы выражены буквенными индексами:

тип А — веретенноклеточная и медуллярная тимома;

тип АВ — смешанно-клеточная тимома,

тип В1 — богатая лимфоцитами, лимфоцитарная, преимущественно кортикальная и органоидная тимома,

В2 — кортикально-клеточная тимома,

В3 — эпителиальная, атипичная и сквамOIDная тимомы, высокодифференцированный рак тимуса,

тип С соответствует недифференцированным карциномам или раку тимуса [29; 90; 140; 169].

Тип А тимомы (темноклеточные или веретенноклеточные медуллярноклеточные,) не более 5% всех тимом, рассматриваются как доброкачественные и, в меньшей степени, гормонально-неактивные. В обзорах, есть единичные наблюдения с инвазией таких опухолей в капсулу и корень легкого, отдаленное метастазирование ни в одном случае не выявлены. В последнее время в публикациях, отмечают об атипичных вариантах тимом типа А, чаще всего при поздних метастатических стадиях, что указывает на то, что все без исключения тимомы являются злокачественными, вероятно и в разной степени [117; 143]. В последних публикациях [156; 197] рассмотрена проблема атипичной тимомы типа А, и не исключается вероятность, что некроз может вызвать агрессивность опухоли. Типа А тимомы, встречаются чаще у лиц старше 40 лет, протекают бессимптомно, но позже возможны синдромы сдавления органов средостения и тимической недостаточности.

Образование может иметь схожесть либо с мягкотканной опухолью, либо с карциноидом или метастатическим поражением вилочковой железы [140; 143].

Типа АВ тимомы (медуллярно или темноклеточные с умеренным количеством лимфоцитов, смешанные) встречается примерно в 10%, чаще доброкачественные и гормонально-неактивные. По клинической картине они неразличимы от тимом типа А. Тимомы А и АВ входят в группу опухолей с низким злокачественным потенциалом [134; 197;].

Тип В тимомы (В1, В2, В3) наиболее неоднородная группа, особенно в плане прогноза и клинико-морфологических корреляций составляют до 70–80% тимом. В 20–30% случаях наблюдается мультицентричный рост, у 50 % больных инвазивный [135; 188]. Типа В тимомы гормонально-активные и более чем в половине наблюдений являются злокачественными независимо от отсутствия или наличия атипии опухолевых клеток. Частота встречаемости одинакова среди мужчин и женщин, средний возраст около 40 лет. Имплационные, лимфо- или гематогенные метастазы наблюдаются поздно. Прогноз зависит от степени инвазии: пятилетняя выживаемость при типа В тимоме с минимальной инвазией составляет около 90%, а с распространенной – менее 50% [37; 49; 76; 91; 116; 123; 140; 151; 156; 158].

Типа В1 тимомы (преимущественно кортикально-клеточные, лимфоцитарные, лимфоидные, органоидные) составляют около 20% тимом группы В. Гормонально активны, неинвазивны, отличаются преобладанием лимфоидного компонента над эпителиальным и нередко органоидной дифференцировкой [116]. Тимомы В1 – «медуллярные островки», содержащие эпителиальные клетки с или без телец Гассалла; большинство зрелых TdT (thymocytes throughout the tumor) + Т-клеток; и рассеянные CD20 + зрелые В-клетки. Присутствует AIRE + медуллярные эпителиальные клетки и десмин + миоидные клетки. В тимоме В2 также встречаются «медуллярные островки». При тимоме В1-В2, встречаются PVS (perivascular space) и обильные TdT + Т-клетки, но при В1 тимоме PVS часто не заметны [156].

В2 типа Тимомы (лимфоэпителиальные, кортикально- или светлоклеточные) около 60% опухолей группы В, чаще злокачественные и гормонально активные, с умеренным содержанием лимфоцитов, без атипии или с минимальной атипией кортикальных (светлых) эпителиальных клеток. Отличительными чертами В2-тимомы являются увеличение числа эпителиальных клеток по сравнению с обычным тимусом, часто видимым при малом увеличении, и кластерами эпителиальных клеток (определяемыми как по меньшей мере тремя смежными эпителиальными клетками) [187].

В3 типа тимомы (атипические, высокодифференцированный рак тимуса, эпидермоидные, кортикальноклеточные, эпителиальные) встречаемость около 20% тимом группы В, являются в большинстве случаев злокачественными и гормонально активными. Чем отличаются В3 тимомы и рака тимуса, тем что, В3 тимомы имеется лобулярный рост, заметно PVS (периваскулярное пространство), ядерная атипия незначительная/умеренная, межклеточные мостики отсутствуют, также отсутствие CD5, CD117, GLUT1 и MUC1 экспрессии и наличие TdT + незрелых Т-клеток и [123].

Термин «высокодифференцированный рак тимуса», по сути, применим для любых вариантов злокачественных тимом [150; 151]. Клетки эпителиальной природы и лимфоциты являются субстратом злокачественных тимом.

Тимома типа С («Рак тимуса» или «злокачественная тимома II типа») – это морфологически гетерогенная группа злокачественных опухолей тимуса, гистогенез которых связан с его эпителиальным компонентом, [91]. Характерной чертой является быстрый инвазивный рост, раннее проявление имплантационных (по плевре и перикарду), лимфо- и гематогенных (в легких, печени, костях, реже в надпочечниках, головном мозгу) метастазов [82; 83; 158; 180]. В морфологической структуре преобладают лимфоэпителиальный, эпидермоидный (ороговевающий и неороговевающий плоскоклеточный), саркоматоидный (веретенноклеточный) рак, также имеется недифференцированный рак, карциносаркома, светлоклеточный,

базальноклеточный, мукоэпидермоидный, папиллярный [76; 85; 101; 155; 168; 189].

В ретроспективном анализе (Tetsuya Mizuno и соавт. 2015), лечения рецидивных форм эпителиальной тимомы в клиниках Японии за 19-20 лет, из 405 больных: тип А тимомы составили 7 (1,7%), АВ тип - 14 (3,5%), В1-37 (9,1%), В2-106 (26,2%), В3-79 (19,5%), рак тимуса 156 (38,5%), другие виды опухолей 6 (1,5%) больных. Хирургическое лечение проведено: при типе А-4 (2,5%) случае, при АВ-7 (4,3%), В1-22 (13,6%), В2-52 (32,1%), В3-36 (22,2%) и у 38 (23,5%) с раком тимуса. Из 162 оперированных больных, А-В3 тип составил 121. 5 летняя выживаемость составила 92%, 10-летняя 73,7%, при раке тимуса 5летняя составила 53,4%, 10-летняя - 44,5%. [142].

Общая выживаемость в зависимости от типа опухоли, данным Machaladze З.О. и соавт. (2008), опухоли составила: при А типе -90,9%; В1-85,7%; АВ и В2-49,5%; В3-37,8%; рак тимуса С-33,3%. Безрецидивная выживаемость составило: при типе А-90,9%; тип В1-85,7%; тип АВ и В2-38,9%; тип В3-36,8%; тип С-33,3% [29].

### **§ 1.3. Стадирование по Masaoka-Koga**

Сложности в прогнозировании привели к предложению различать эти образования в зависимости от наличия и степени инвазии. Несмотря на множество предложенных классификаций, настоящее время повсеместно используется классификация Masaoka-Koga. В 1981 году была предложена система стадирования Masaoka, после в 1994 году эту классификацию дополнил Koga [141]. International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG), Европейская ассоциация онкологов, а также другие международные онкологические группы рекомендуют данную классификацию для использования. Данная классификация представлена в таблице 1.1 [5; 87;].

Группой авторов, под руководством Anja C. Roden (2015), [56] проанализированы случаи с тимомой в клинике Mayo (США) с 1942 по 2008гг. Проведена оценка прогностического значения рекомендуемых

классификаций. Исследователи пришли к заключению, что лучшим предиктором прогнозирования результатов лечения тимом является – модифицированная классификация Masaoka.

Таблица 1.1

Соотношение стадирования по Masaoka-Koga с TNM классификацией.

Стадия	TNM	Описание
I	T1N0M0	Макроскопически и микроскопически полностью инкапсулированная опухоль, без инвазии в окружающие ткани
IIa	T2N0M0	Минимально инвазивное распространение– капсула инфильтрирована на всю толщину – что выявляется лишь при последующем микроскопическом исследовании
IIb	T2N0M0	Макроскопическая инвазия тимуса в окружающую жировую ткань, или медиастинальную плевру или перикард
III	T3-4N0M0	IIIa Макроскопическое прорастание в соседние органы (т.е. перикард, легкое, диафрагмальный или блуждающий нерв)
		IIIb Инвазия в крупный сосуд
IVa	T1-4N1-2M0	Метастазы в плевру или перикард Микроскопически подтвержденные узелки, отдельно от первичной опухоли, связанные с висцеральной или париетальной плеврой, на перикарде или эпикардальной поверхности
IVb	T1-4N0-2M1	Лимфогенное или гематогенное метастазирование Любое поражение лимфоузлов (например переднего средостения, грудной клетки, шейных узлов, любые другие экстраторакальные узлы) Отдаленные метастазы (т.е. экстраторакальная и за ее пределами узлы) или узлы в легочной паренхиме (не плевральные имплантаты)

Прогностическую ценность имеют клинические и патологические параметры, такие как размер, длительность заболевания, потеря веса и уровень резекции. Исследования Bae et al., Safieddine et al., Wright C. et al., [61; 174; 200] указывает, что независимым предиктором рецидива является размер опухоли. По мнению Wright et al. и Bae et al., более высокую частоту рецидива имеют удаленные опухоли более 8 см, чем опухоли меньшего диаметра.

Схожее мнения у Harnath T. et al. [106], независимый благоприятный прогноз имеют эпителиальные опухоли менее 8,5 см.

По мнению Nakagawa K. и соавт. (2003) [151] прогностическим параметром общей выживаемости является размер опухоли. Более длительную безрецидивную и 5-летнюю общую выживаемость имеют опухоли меньше или равный 6 см (Demirci S. и соавт. (2011)) [85].

Уровень резекции является одним из важных прогностических параметров. Данные Demirci S. и соавт. (2011) показывают, что независимым предиктором 5-летней общей выживаемости после R0 резекции является уровень резекции, по сравнению с резекцией R1, R2 и биопсией, последние с худшим прогнозом выживаемости. Ruffini E. Et al. (2014), проанализированы данные European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) R0-резецированных случаев, с значительно лучшей общей выживаемостью, чем другие опухоли тимуса, прогностическим фактором был уровень резекции. [173].

#### **§ 1.4. Методы обследования и специфика клинического течения**

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастным усилением органов грудной полости является одним из основных методов диагностики [5; 8; 9; 12; 17; 27; 29; 35; 36; 38; 43; 44; 46; 80; 87]. Обычно, опухоли тимуса, на ранних стадиях проявляются круглой или овальной формы с четкими контурами. Наличие инфильтративных полей, множественных кальцинатов и зон низкой плотности характерны для инвазии в окружающие ткани [87]. Как правило, опухоль располагается впереди крупных сосудов, может окутывать структуры средостения. У 10-20% пациентов наблюдаются криволинейные обызвествления, что означает, об агрессивном росте опухоли [87]. При сохранении жировых прослоек между опухолью и соседними структурами указывает на неинвазивный рост, а отсутствие прослоек - признак прорастания [87].

МСКТ с внутривенным контрастированием, важное звено для предоперационного планирования, определения сосудистой аномалии, его

взаимоотношение с опухолью, оценки резектабельности процесса, планирования объема резекции, для диагностирования рецидивирования или метастатического очага [27; 80; 87].

Для взятия материала с целью морфологического исследования могут быть использованы: fine needle aspiration biopsies (FNA) – тонкоигольная аспирационная биопсия, transthoracic needle biopsy (TTNB) – трансторакальная пункционная биопсия или открытая биопсия (передняя парастернальная медиастиноскопия, торакоскопия). Высокую чувствительность (до 90%) медиастиноскопии, торакоскопии с биопсией, по отношению с FNA (62%) [1; 6; 16; 17; 21; 27; 28; 33; 38; 43; 52; 61; 80; 87; 133;]. Transthoracic needle biopsy рекомендовано выполнять в крупных центрах занимающихся непосредственным хирургическим лечением [87; 202;].

Проба с антихолинэстеразными препаратами, определение уровня антигенных белков тимуса, применяются для диагностики опухоли сочетающейся с миастеническим синдромом, а электромиографическое исследование, проводится в наиболее ослабленных мышцах. Установлено, что экспрессия эпитопа цитоплазматической части nAHR  $\alpha$  373-380, наблюдается при эпителиально-клеточных ОТ, ассоциированных миастеническим синдромом. Большинство авторов предполагают, что сенсбилизация к эпитопу  $\alpha$  373-380, является триггером для аутоиммунной реакции против nAHR, у больных с тимомзависимой миастенией. [24; 147; 153; 165; 166; 209].

Частота встречаемости по стадиям: при I стадии приблизительно 40%, во 2 и 3 стадии по 25%, IVa - 10% и 1%-2% при IVb стадии [5; 29; 30; 80; 83; 87; 94; 111; 164]. В 50% случаев (стадии II, III) отмечается прорастание в медиастинальную плевру, последнее наиболее распространенный орган куда отмечается прорастание, в последующем отсюда отмечается инфильтрация в легочную ткань и перикард [5; 29; 30; 190]. В 30% отмечается распространение в v. brahioscapularis или v. cava superior, в 20% отмечается распространение на диафрагмальный нерв. В 11% наблюдается местное

распространение в аорту и легочную артерию, 8% в грудную стенку [29; 50; 80; 83; 86; 190].

Симптомы клинических проявлений разделяют на общие и паратимические. Отсутствие патогномичных клинических признаков является одной из основных особенностей данных опухолей [29; 43; 87; 142; 170]. В 30% отмечается бессимптомное течение, образование обычно выявляется при профилактическом обследовании или при обследовании по поводу других заболеваний органов грудной полости. Местная симптоматика проявляется примерно в 40% случаев. Это боль в груди, кашель и/или одышку, или проявления миастенического синдрома. Синдром *v. cava superior* и похудание, чаще отмечается при агрессивных формах опухолей [29; 48; 80; 86; 87; 187].

В 40% случаев отмечается проявление системных синдромов: миастения, аденома паращитовидных желез, красноклеточная аплазия (эритробластопения), гипогаммаглобулинемия. Частота тимом с миастенией встречается у 15% пациентов, эритробластопения у 50%, у 10% гипогаммаглобулинемия [87]. Характерным проявлением миастении является миоз, птоз, диплопия, выраженная слабость в течение суток с нарастанием к концу дня, бульбарным синдромом. При проявлении лихорадки и ночной потливости, обязывает что в свою очередь дифференцировать с злокачественной лимфомой [5; 46; 50; 111].

Особенно важно, дифференцировать ОТ от других опухолей переднего средостения: лимфом, опухолей мезенхимального происхождения, внегонадных герминогенных образований, вторичных метастатических очагов, медиастинальной формы рака легкого, так как тактика лечения в каждом случае бывает дифференцированным [12; 21; 26; 28; 87; 133;].

### **§ 1.5. Место миниинвазивных технологий в хирургическом лечении**

«Золотым стандартом» лечения является хирургический способ. Важнейший фактор прогноза – радикальность операции [5; 14; 22; 29; 30; 36;

40; 46; 80; 81; 86; 87; 111]. При небольших, инкапсулированных образованиях вмешательства не представляют трудностей. Адекватное иссечение опухоли с окружающей клетчаткой и лимфатическими узлами, обязательное условие удаления опухоли, обязательным является нахождение «ножки» железы, последнее зачастую находится в глубокой шейной фасции. Обязательным компонентом операции является, максимально высокое выделение, перевязка и пересечение «ножки» тимуса, т.к. в оставшейся части могут находиться небольших размеров образования, являющиеся в последующем источником рецидива [5; 37; 39; 40; 50; 80; 87; 157]. Целесообразны комбинированные вмешательства вплоть до резекции нескольких соседних структур (диафрагмального нерва, перикарда, легкого, магистральных сосудов с их пластикой). При одномоментном выполнении пневмонэктомии необходимо протезирование перикарда для профилактики вывиха сердца. При любой стадии, прогностическое значение имеет радикальной вмешательства [5; 7; 14; 15; 16; 29; 36; 42; 47; 51; 87; 187].

Стандартным доступом является срединная стернотомия. При сравнительно небольших образованиях, в среднем этаже средостения и интактных плечеголовных венах и ветвях аорты, возможен переднебоковая или боковая торакотомия. Железа с опухолью удаляется полностью, в том числе все доли и рога, включая жировую прослойку перикарда. Обязательно максимальное иссечение окружающих тканей при наличии инфильтрации, с обязательным гистологическим исследованием краев резекции [14; 15; 16; 29; 53; 87; 103; 136; 142].

В среде торакальных хирургов, большой интерес вызывает операции на тимусе путем мининвазивных доступом. Для удаления тимуса, более чем за 15-20 лет, предложен ряд эндохирургических методик [2; 3; 14; 15; 22; 30; 31; 32; 35; 36; 40; 45; 54; 87; 88; 89; 185; 190].

Самым распространенным является видеоторакоскопическое удаление посредством бокового одностороннего доступа, но не единственным методом проведения мининвазивных вмешательств [22; 88; 89; 122; 164; 190]. В

последнее время предложены двусторонние торакоскопические доступы, робот-ассистированные, подходы через цервикальную субкифоидальную области, а также видеоассистированные вмешательства [22; 152; 185].

Видеоторакоскопическая тимэктомия признана самым распространенным способом. В начале 90-х годов XX века, опубликованы первые сообщения о торакоскопических вмешательствах на органах переднего средостения [129]. А. Yim и соавт. [203] в 1995 году опубликовали материал 8 видеоторакоскопических тимэктомий у пациентов с миастенией. Использован правосторонний доступ, продолжительность операции в среднем составило  $107,8 \pm 22,2$  мин. Пролонгированная вентиляция легких в послеоперационном периоде потребовалась для одного пациента, других осложнений не фиксировано. В 4,5 раза меньше была потребность в наркотических анальгетиках, чем при удалении опухоли из стернотомного доступа. Средняя продолжительность пребывания в клинике составила  $4,3 \pm 0,9$  дней.

Предметом дискуссии в среде специалистов, по настоящее время, является сторона доступа для вмешательства. Некоторые придерживаются мнения, что выбор пути доступа зависит от данных предоперационной диагностики, необходимо осуществлять подход со стороны большего распространения опухоли и/или ткани тимуса [78; 108; 172].

Сохраняются сторонники исключительно как левостороннего [30; 40; 178], так и правостороннего подхода [46; 132; 190]. В обоих случаях авторы объясняют свою точку зрения особенностями топографо-анатомического расположения опухоли и наилучшими условиями для распознавания сосудов средостения и нервов, в частности *v. cava superior*. Большой объем оперативного пространства, облегченное манипулирование, лучший обзор характерны для правостороннего доступа. Для решения проблем визуализации, при использовании левостороннего доступа Neshet N. и соавт. (2012) [155], на определенных этапах операции предлагают введение второго торакоскопа с контралатеральной стороны.

Одним из особенностей оперативной техники, вне зависимости от стороны доступа, предпочтение отдается оптике углового видения. В последние годы распространенным расположением пациента на столе является полукосое на спине, отличием от положения на боку, обеспечивается улучшение условий раздельной вентиляции со снижаем вероятности развития компрессионных повреждений и улучшением венозного оттока [46; 172; 190].

У пациентов с миастенией наиболее широко применяется видеоторакоскопический метод, также имеются данные об успешном использовании при новообразованиях тимуса. При опухолях тимуса Cheng Y. И соавт. (2001) [78], проведено 4 торакоскопических вмешательств, в 3 случаях с злокачественной тимомой (по Masaoka 2 степень).

О выполнении 39 торакоскопических тимэктомий при ОТ, сообщает Никишов В.Н. и соавт. (2010) [30; 31]. Согласно А. Masaoka, I стадия - 25 случаев, II – в 11, III – в 3. Размер удаленного опухоли достигал 10см. Динамическое наблюдение 3 прооперированных больных при инвазивной форме ОТ, Т.Р. Chen и соавт. (2004) [77], отметили отсутствие признаков рецидива. Однако у Vannucci J. И соавт. (2010) [194], после торакоскопической тимэктомии, при размере опухоли 64x38мм, без признаков злокачественного роста, отмечено развитие множественных плевроперикардальных метастазов. На основании результатов наблюдения, авторы призывают рассматривать все ОТ как потенциально злокачественные, и призывают о необходимости соблюдения всех онкологических принципов при выполнении оперативных вмешательств на ОТ.

За последнее время значительно увеличилось сообщения о выполненных тимэктомий робот-ассистированным способом. В нескольких публикациях показана возможность выполнения робот-ассистированной тимэктомии [69; 149; 167]. Fleck T. (2009) [98] опубликовал данные о 18 тимэктомий из левостороннего доступа у пациентов с миастенией. Средняя продолжительность операции  $175 \pm 6$  (от 105 до 210) мин. Конверсия в одном случае, причиной служило кровотечение. Хилоторакс зафиксирован в одном

случае, разрешен консервативно. Длительность пребывания в стационаре составила в среднем  $4 \pm 1,8$  дней. Полная ремиссия была достигнута у 4 пациентов, медикаментозная ремиссия у 6 больных, минимальные клинические проявления сохранялись у 5. Отследить клинический эффект операции не удалось у 2 пациентов. Робот-ассистированных тимэктомии при миастении Marulli G. и соавт. (2013) [138] выполнили у 100 больных. Среднее время операции составило 120 (от 60 до 300) мин. У 6 (6%) пациентов отмечены осложнения: выраженное кровотечение потребовавшее переливание компонентов крови в 3 случаях, хилоторакс у 1 больного, повышение температуры тела в 11 наблюдений, миастенический криз в 1 случае. У 86% пациентов отмечено снижение выраженности симптомов миастении, полная ремиссия в том числе у 29%.

На основании накопленного клинического опыта определены следующие противопоказания для выполнения миниинвазивной тимэктомии (МИТЭ): наличие анатомических аномалий тимуса, особенно связанных с его расположением в области верхней полой вены и дуги аорты; опухолевая инвазия в соседние органы, обнаруженная во время оперативного вмешательства; а также размер опухоли, превышающий 10 см в максимальном измерении [45; 46].

Следует подчеркнуть, что боковой односторонний доступ при МИТЭ является наиболее часто используемым, но не единственным методом для проведения миниинвазивных вмешательств. Основным стимулом для разработки двусторонних доступов заключался в необходимости улучшения визуализации и маневренности при выполнении расширенной тимэктомии.

Видеоподдержка для оптимизации визуализации анатомических структур в таких клинических ситуациях была продемонстрирована, например, в исследовании Zielinski M. и соавторов (2004) [208]. В своей работе они предложили использовать троакары для оптической системы, вводимый через плевральную полость, в качестве дополнения к открытой стернотомии при повторных расширенных операциях на переднем средостении.

Позднее были разработаны видеоассистированные билатеральные подходы, при которых основным доступом служила субкисфоидальная область с установкой троакаров через обе плевральные полости. Экспериментальные исследования этих методик проводились на животных и трупах [63; 113], что подтвердило их клиническую применимость. Hsu С. и соавторы (2002, 2010) [109; 110] успешно провели 15 операций у пациентов с миастенией. Манипуляции осуществлялись через разрез длиной до 6 см в области мечевидного отростка грудины, при этом в шестом межреберье с обеих сторон вводилось по одному 10-мм троакару. Средняя продолжительность вмешательства составила 151,3 минуты (от 120 до 200 минут). Только в одном случае была необходимость в продленной вентиляции легких, и других осложнений не зафиксировано.

Интерес представляет и методика, предложенная Nakamura Н. и соавторами (2009) [149], при которой расширенная тимэктомия выполняется с помощью билатерального торакоскопического доступа с установкой четырех троакаров, введенных трансперитонеально. В свою очередь, Shigemura Н. [181] и Shiono Н. [182] усовершенствовали этот подход, предлагая дополнить двусторонний торакоскопический доступ трансцервикальным разрезом для выполнения манипуляций на верхних отделах тимуса под визуальным контролем.

Изолированный инфрастернальный видеоассистированный доступ также может использоваться для операций на вилочковой железе. При этом методе все инструменты и эндоскоп вводятся через единый разрез под мечевидным отростком грудины, а рабочее пространство поддерживается с помощью специального ретрактора, который обеспечивает тягу за грудину. Uchiyama А. и соавторы (2004) [192] провели 20 подобных операций у пациентов с опухолями и кистами тимуса. Средняя длительность процедур составила  $270 \pm 95$  минут. Sakamaki Y. и его коллеги (2008) [175] выполнили 19 тимэктомий, используя инфрастернальный видеоассистированный доступ, со средней продолжительностью операций 225 минут (от 90 до 392 минут).

Конверсия в стернотомию потребовалась в трёх случаях. Не было зафиксировано ни осложнений, ни рецидивов опухоли. Средний период наблюдения за пациентами составил 64 месяца (от 35 до 94 месяцев). Iwata T. и его команда (2011) [115] разработали методику расширенной инфрастеральной видеоассистированной тимэктомии, при которой дополнительно выполнялась частичная стернотомия. Операции проводились у 10 пациентов с тимомами, размер которых варьировался от 2 до 17 см. Осложнений в этой серии вмешательств не отмечено, а время проведения операций было на 20–30 минут больше по сравнению со стандартной стернотомией.

Другим вариантом видеоассистированного доступа к вилочковой железе является трансцервикальный подход. Открытый трансцервикальный доступ широко применялся в хирургии вилочковой железы, но его использование ограничивалось из-за неудовлетворительной визуализации анатомических структур [46]. С развитием видеотехнологий эти ограничения удалось преодолеть, и ряд авторов вновь обратился к шейному доступу для выполнения тимэктомий. Bramis J. и соавторы (2004) [73] осуществили 10 видеоассистированных трансцервикальных тимэктомий у пациентов с миастенией. Средняя длительность вмешательства составила  $115 \pm 19,8$  минут (от 90 до 153 минут), осложнений не зафиксировано. Среднее время пребывания пациентов в стационаре составило  $69,6 \pm 21,0$  часа (от 48 до 120 часов). Ampollini L. и его коллеги (2011) [57] провели пять операций по поводу миастении с использованием видеоассистированного шейного подхода.

Разрабатываются также экспериментальные методы трансорального эндоскопического доступа для тимэктомии (ТЭ). Однако эти исследования пока не вышли за рамки экспериментов, и перспективы их использования в клинической практике выглядят сомнительными [199].

Рекомендации по применению миниинвазивных хирургических методов при резекции тимом были опубликованы ITMIG [190]. Основным принципом данных рекомендаций является проведение полной резекции без

необходимости стернотомии и торакотомии. Однако, если планируется удаление прилегающих структур, таких как верхняя полая вена, аорта с её ветвями или лёгкое, рекомендуется открытый доступ.

Во многих крупных исследованиях имеются данные о рецидивах тимом даже на стадии I после их полного удаления. Поскольку все тимомы считаются злокачественными, их следует удалять с соблюдением онкологических принципов абластики и антибластики [142; 177]. Инфильтрация за пределы капсулы может быть микроскопической и не определяться хирургом во время операции. По этой причине опухоль необходимо удалять вместе с окружающей жировой тканью вилочковой железы [201].

На данный момент общий показатель выживаемости остаётся наиболее точным критерием оценки эффективности хирургического и комбинированного лечения пациентов с различными гистологическими типами тимом [190].

### **§ 1.6. Комплексные методы лечения**

Одним из ключевых компонентов успешного лечения злокачественных новообразований тимуса является полное хирургическое удаление. Однако даже после выполнения резекции R0 в 10-30% случаев могут возникать рецидивы.

Для лечения опухолей III и IV стадии с обнадеживающими результатами применяется предоперационная химиотерапия. Ряд исследований и научных обзоров указывают на повышение частоты R0 резекций после проведения предоперационной химиотерапии (72%) по сравнению с только хирургическим лечением (50% для III стадии и 25% для IV стадии) [83; 87]. Предоперационная химиотерапия рекомендована для опухолей стадии III/IVA, поскольку повышает вероятность успешной R0 резекции [87; 102]. В одном из исследований отмечено, что после курса химиотерапии в 16% случаев удаётся понизить стадию заболевания с III до II, что позволяет затем провести хирургическое вмешательство [83; 87].

Большинство схем химиотерапии основаны на препаратах платины. Оперативное вмешательство рекомендуется проводить в течение 8 недель после завершения предоперационной химиотерапии. В тех случаях, когда хирургическое лечение невозможно, после курсов химиотерапии целесообразно применять лучевую терапию с лечебной целью [87].

Химиотерапия и лучевая терапия занимают значительное место в лечении рецидивирующих форм заболеваний тимуса [59]. На данный момент исследования биологических агентов для лечения тимомы и карцином тимуса не принесли обнадеживающих результатов [107; 163; 191; 204]. Хотя иммуногистохимия позволяет выявить повышенную экспрессию рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и c-KIT, отсутствие эффективных препаратов, способных прицельно воздействовать на мутации в этих генах, объясняет слабую результативность целенаправленной терапии у пациентов с злокачественными новообразованиями тимуса [59].

В ходе проспективного исследования эффективности иматиниба при лечении опухолей вилочковой железы были получены отрицательные результаты. Salter J.T. и коллеги (2008) [176; с.8116] сообщили, что использование иматиниба для лечения карциномы тимуса, при наличии положительных ИГХМ-результатов на C-KIT или рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), не дало положительных результатов.

На основании анализа данных по применению таргетной терапии Arun Rajan и соавт. (2010) пришли к выводу, что использование таких методов после неудачной химиотерапии не влияет на медиану выживаемости. Отдельные положительные результаты при использовании биологических агентов связывают с редкими мутациями в определенных генах. В настоящее время целенаправленная терапия не рекомендуется для рутинного применения у пациентов с тимомой и карциномой тимуса. Тем не менее, систематический анализ генетических aberrаций в опухолях тимуса продолжается, и это может привести к выявлению новых мишеней для целевой терапии в будущем [59].

По мнению некоторых исследователей, полное хирургическое удаление тимомы на стадиях I и II исключает необходимость адъювантной лучевой терапии, так как ее проведение после полной резекции не оказывает значительного влияния на показатели безрецидивной и безметастатической выживаемости [81; 87; 124; 127; 128; 193].

Часто, авторы рекомендуют проведение адъювантной лучевой терапии (АЛТ) для пациентов при II–IV стадии заболевания [29; 87]. Тем не менее, остается открытым вопрос о необходимости АЛТ при инвазии опухоли, ограниченной капсулой, поскольку клиническое течение таких тимом не отличается от течения тимом без признаков инфильтрации [87]. Ряд экспертов полагают, что АЛТ положительно влияет на выживаемость пациентов с резектабельными формами тимом, независимо от наличия опухолевых элементов по краям резекции [29; 87].

В исследовании Yu Jin Lim и соавт. (2015) [206] оценивалось прогностическое значение адъювантной лучевой терапии после хирургического лечения инвазивных типов опухолей вилочковой железы. В исследование не включены случаи с неинвазивными формами заболевания. В выборке анализированы результаты 529 пациентов со средним возрастом 57 лет (от 18 до 86 лет), 345 из них (65%) проведена АЛТ. Результаты показали, что общая выживаемость ( $p = 0,018$  и  $0,008$  соответственно) и безрецидивная выживаемость ( $p = 0,007$  и  $0,008$  соответственно) были выше в группе пациентов, получавших лучевую терапию. Многофакторный анализ сопоставимости групп показал, что применение лучевой терапии не ухудшало общую выживаемость (отношение рисков [HR], 1,98, 95% доверительный интервал [CI], 1,27-3,09) и безрецидивную выживаемость (HR - 2,64; 95% CI, 1,32-5,29).

Большинство специалистов рекомендуют комплексный подход к лечению инвазивных тимом, который включает неoadъювантную химиотерапию, хирургическое удаление оставшейся опухоли и завершающую послеоперационную лучевую терапию [5; 29; 83; 87; 121; 190].

## § 1.7. Варианты лечения рецидивных форм

Рецидив не всегда приводит к летальному исходу, что подкрепляет необходимость агрессивного подхода в хирургическом лечении тимомы [87; 125; 188]. Рецидивы встречаются при I, II и III стадиях заболевания, при этом их частота соответственно составляет 3%, 16% и 26%. Средний промежуток появления рецидивов на первой стадии составляет около 10 лет, а для II-IV стадии этот показатель снижается до 3 лет [29; 87; 125; 142; 188]. Отдаленные метастазы чаще всего поражают легкие, печень и костные структуры, причем чаще встречаются легочные метастазы [131]. Lucchi M. и соавторы (2009) [131] отмечают, что удаление плевральных метастазов может улучшить выживаемость и снизить проявления паранеопластического синдрома. Частота рецидивов эпителиальных опухолей вилочковой железы после их резекции варьируется от 7% до 22,3% случаев [62; 72; 125; 188].

Согласно исследованию Tetsuya Mizuno и соавт. (2015) [142], среди 405 пациентов рецидивы были обнаружены у 14,8%. Установлено, что вероятность рецидивов возрастает на более поздних стадиях: от 5% до 10% на I и II стадиях и около 30% на более тяжелых стадиях заболевания. 5- и 10-летняя выживаемость пациентов первой группы составила 82,7% и 68,2% соответственно, тогда как во второй группе эти показатели были 43,5% и 25,4% ( $p < 0,001$ ). Однофакторный анализ показал, что женский пол, патологическая стадия Масаока I-II, нетимический тип карциномы, отсутствие предоперационного лечения и длительный безрецидивный период являются благоприятными факторами выживаемости. Независимыми прогностическими факторами, при анализе многофакторных данных, являются гистология нетимической карциномы и длительный безрецидивный период.

По данным Okumura M. (2007) [159], частота рецидивов тесно связана с гистологическим типом опухоли, что указывает на онкологическую природу тимом. Так, среди пациентов с гистологическим типом В3 рецидивы фиксировались в 28,6% случаев. Известно, что карцинома тимуса протекает

более агрессивно и считается отдельным подтипом, с рецидивом у более чем половины пациентов.

Факторами, снижающими частоту рецидивов, являются I и II стадии по Masaoka, тип опухоли (типы A и AB), полное удаление опухоли и ее небольшой размер [83; 86; 87; 90].

В ряде исследований подтверждена связь между хирургическим вмешательством и повышенной выживаемостью по сравнению с консервативными методами. Margaritora S. и соавт. (2010) [136;] продемонстрировали значительную разницу в 5-летней выживаемости: 77% у пациентов, прошедших повторную резекцию, против 35% у получивших консервативное лечение по поводу рецидивов тимомы. Bott M. и соавт. (2011) [72] также указали, что 5-летняя выживаемость составила 82% у пациентов после хирургического лечения и 58% у тех, кто лечился нехирургическим способом. Основным показанием для лечения рецидивов остается повторная резекция, однако авторы также отмечают важность отбора пациентов для этого подхода.

## **Резюме**

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что проблема ранней диагностики опухолевого процесса остается нерешенной, особенно в условиях роста заболеваемости. Примерно у 30–40% пациентов опухоли вилочковой железы (ОВЖ) протекают бессимптомно и выявляются случайно — либо при профилактических осмотрах, либо при обследовании по поводу других патологий органов грудной клетки. При этом для дифференциальной диагностики ОВЖ важно учитывать наличие системных синдромов, таких как миастения, красноклеточная аплазия, аденома паращитовидных желез и гипогаммаглобулинемия. Проявление локальных симптомов, как правило, свидетельствует о местном распространении процесса и наблюдается в 40% случаев. Поэтому 3/4 больных поступают в специализированные учреждения уже на III–IV стадиях заболевания, что указывает на запоздалую диагностику.

Важное значение для окончательной морфологической верификации диагноза имеют пункционные методы и диагностическая торакоскопия.

Низкая эффективность консервативной терапии и неблагоприятный прогноз заболевания при ОВЖ диктуют необходимость оперативного лечения как ведущего метода. Хирургический подход признан «золотым стандартом» при лечении ОВЖ. Это касается как изолированного хирургического, так и комбинированного (комплексного) лечения. Радикальность операции является ключевым фактором прогноза.

В последние десятилетия активно внедряются миниинвазивные технологии в хирургическое лечение опухолей различных локализаций, включая опухоли тимуса. Основным принципом использования миниинвазивных вмешательств (МИТЭ) при ОВЖ является сохранение радикальности вмешательства с учетом онкологических стандартов.

Таким образом, несмотря на прогресс в онкологии и внедрение новых технологий, частота запущенных стадий, осложнений и летальных исходов при данной патологии остается высокой. Единого подхода к тактике лечения в зависимости от стадии процесса пока не выработано. Хотя миниинвазивные методы все шире применяются в онкологической хирургии ОВЖ, их результаты продолжают исследоваться. Поиск оптимальной тактики, выбор диагностических и терапевтических методов, удовлетворяющих требованиям специалистов торакальной онкохирургии и онкологии, все еще остается актуальной задачей.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### § 2.1. Обзор клинических исследований

Выполнен анализ 170 стационарно пролеченных больных с диагнозом ОТ в клинических отделениях Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, которым за период с 2001 по 2020 гг. проведено хирургическое, комбинированное и комплексное лечение [1-8].

Возраст больных составил от 9 до 75 лет (рис. 2.1): до 19 лет – 13 (7,64%); 19-44 лет – 112 (65,88%), 45-59 лет – 32 (18,82%), 60-75 лет – 13 (7,64%). Средний возраст  $37,14 \pm 12,08$  лет.

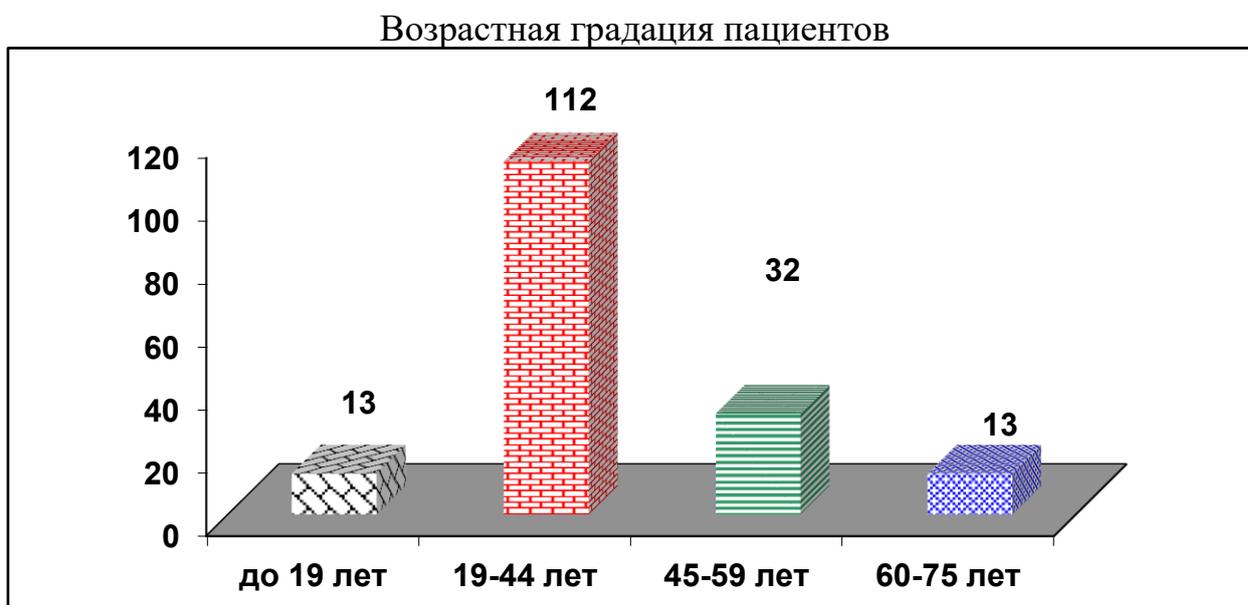


Рис. 2.1

Антропометрические показатели, данных роста и веса в анализируемых группах не отмечено, у пациентов контрольной группы показатель поросту составил  $161,95 \pm 5,05$  см, в основной  $163,31 \pm 6,91$  см. Городских жителей было – 42 (24,70%), сельских – 128 (75,29%).

В таблице 2.1 изучены несколько параметров такие как, распределение по полу, по характеру проведенных хирургических вмешательств, распределение по стадии и др. (таб. 2.1).

Таблица 2.1

## Параметры сравнения в зависимости от стадии

Параметры		Стадия				Всего
		I	II	III	IV	
Пол	Мужчины	11(11,3%)	5(5,2%)	41(42,3%)	40(41,2%)	97(57,1%)
	Женщины	10(13,7%)	9(12,3%)	30(41,1%)	24(32,8%)	73(42,9%)
	<b>Всего</b>	<b>21(12,4%)</b>	<b>14(8,3%)</b>	<b>71(41,7%)</b>	<b>64(37,6%)</b>	<b>170(100%)</b>
Характеристика вмешательств*	Миниинваз ТЭ	9(60%)	6(40%)	–	–	15(13,9%)
	Торакотомия	2(11,1%)	4(22,2%)	10(55,5%)	2(11,1%)	18(16,8%)
	Стернотомия	7(53,8%)	2(15,4%)	3(23,1%)	1(7,7%)	13(12,1%)
	Диагностическая торакоскопия	11(18,9%)	10(17,2%)	23(39,6%)	14(24,1%)	58(53,7%)
	Диагностическая стернотомия	–	–	–	2(100%)	2(1,8%)
	Трахеостомия	1(100%)	–	–	–	1(0,9%)
	<b>Всего</b>	<b>30(28,1%)</b>	<b>22(20,6%)</b>	<b>36(33,6%)</b>	<b>19(17,7%)</b>	<b>107(62,9%)</b>
Консервативная	Лучевая терапия	–	–	3(75%)	1(25%)	<b>4(2,4%)</b>
	Химиотерапия	–	1(1,2%)	42(47,2%)	46(51,7%)	<b>89(52,4%)</b>
Отказ от лечения	Операция	1(50%)	1(50%)	–	–	2(1,2%)
	Консервативная терапия	–	–	–	1(100%)	1(0,58%)
	Высокий риск ПХТ	–	–	3(75%)	1(25%)	4(2,4%)
	Рецидив	–	–	1(100%)	–	<b>1(0,58%)</b>
	Летальность	–	–	–	1(100%)	<b>1(0,58%)</b>

\*общее количество пациентов и число оперативных вмешательств может не совпадать.

Мужчины составили – 97 (57,1%), женщины – 73 (42,9%). Хирургические вмешательства проведены у 107 (62,94%) больных, консервативная (химио- лучевая) терапия у 63 (37,05%).

На основании поставленной цели научной работы, пациенты распределены на группы в зависимости от выполненного хирургического вмешательства, с дальнейшим изучением непосредственных и отдаленных результатов, данных

выживаемости после торакоскопических и стандартных тимэктомий при I и II стадии, с изучением результатов комплексного и консервативного подходов в лечении.

Параметрами распределения групп служило, I и II стадии заболевания, размер образования до 6 см. Основную группы включены 15 больных, которым выполнена миниинвазивная торакоскопическая тимэктомия, контрольную группы составили 15 пациентов после тимэктомии «открытым» доступом (стернотомия и торакотомия) (таб. 2.2).

Таблица 2.2

Распределение в исследуемых группах согласно полу, возрасту

Группы	Пол		Возраст (лет)*			
	Жен	Муж	до 19	19-44	45-59	60-75
Основная	11(73,3%)	4(26,6%)	1(3,3%)	10(33,3%)	3(10%)	1(3,3%)
Контрольная	5(16,6%)	10(66,6%)	4(13,3%)	8(26,6%)	3(10%)	-
Всего*	16(53,3%)	14(46,6%)	5(16,6%)	18(60%)	6(20%)	1(3,3%)
Итого	30 (100%)		30 (100%)			

\*  $p > 0.05$  – достоверной разницы не выявлено

Женщины в основной группе было – 11 (73,3%), в контрольной группе преобладали мужчины – 10 (66,6%).

Для анализа отдаленных результатов после комплексной (основная) и консервативной (контрольная) терапии, пациенты разделены на 2 группы: в первую включены – 30 (17,64%), во вторую – 57 (33,52%) больных. Наличие отдаленных метастазов, в сравниваемые группы не включены (таб. 2.3).

В группу с комбинированным и комплексным лечением не включены прооперированные больные с I стадией, также 2 пациентов с миастенией генерализованной формы.

Обращение больных в стационар, в зависимости от проявления первых симптомов, составило: до 3х месяцев – 40 (23,52%), до 6 месяцев – 33 (19,41%), более 6 месяцев у 97 (56,05%), в большинстве (70%) случаев заболевание диагностировано в запущенных формах.

Таблица 2.3

## Распределение больных по полу и возрасту в исследуемых группах

Группы	Пол		Возраст (лет)			
	Жен	Муж	до 19	19-44	45-59	60-75
Основная	15 (50%)	15(50%)	2(6,6%)	18(60%)	7(23,3%)	3(10%)
Контрольная	48(40,3%)	71(59,6%)	8(6,7%)	80(67,8%)	22(18,5%)	9(7,7%)
<b>Всего</b>	<b>63(42,3%)</b>	<b>86(57,7%)</b>	<b>10(6,7%)</b>	<b>98(65,7%)</b>	<b>29(19,5%)</b>	<b>12(8,1%)</b>
<i>Итого</i>	<i>149 (100%)</i>		<i>149 (100%)</i>			

Клинические проявления разделены на компрессию органов средостения и системные симптомы. В запущенных случаях отмечалось наличие компрессионных симптомов. Одним из проявлений запущенности процесса является диагностирование перикардита и плеврита - 43 (25,29%) пациентов. Кроме миастении, ни один из перечисленных симптомов, не является патогномоничным (таб.2.4).

Таблица 2.4

## Характеристика клинических проявлений

Симптомы		Количество	
		абс	%
Компрессионные	Боли за грудиной	106	51,70
	Кашель	62	30,24
	Чувство нехватки воздуха	45	21,95
	Синдром сдавления ВПВ	20	9,75
	Кровь в мокроте	3	1,46
Системные	Общая слабость	144	70,24
	Утомляемость	114	55,60
	Потеря веса	25	12,19
	Миастения	20	9,75
	Гипертермия	9	4,39
	Тахикардия	44	21,46
	Поражение суставов	6	2,92
Кожный зуд	1	0,48	

При поступлении у 22 (12,95%) пациентов, общее соматическое состояние оценена как относительно удовлетворительное, средней тяжести у 143 (84,11%), тяжелое общее состояние у 5 (2,95%) пациентов. Анемия

различной степени тяжести фиксирована у 139 больных. Оценка общего соматического состояния, проводилось по международной шкале Карновского и ECOG-ВОЗ (таб. 2.5).

Таблица 2.5

Оценка соматического состояния (шкала Карновского и ECOG-ВОЗ)

Шкалы	Описание	Всего (n=170)
Шкала Карновского (%)	Относительно удовлетворительное (80-90%)	22 (12,95%)
	Средней тяжести (60-70%)	143 (84,11%)
	Тяжёлое (40-50%)	5 (2,95%)
	Крайне тяжелое (20-30%)	-
ECOG-ВОЗ (баллы)	0-1 балл	22 (12,95%)
	2 балла	143 (84,11%)
	3 балла	5 (2,95%)

Классификация Masaoka-Koga в сочетании с международной классификацией TNM UICC, AJCC 7 пересмотра, использована для определения стадии, прогноза и тактики хирургического лечения ОТ.

Вид запланируемого лечения, прогноз, общая и безрецидивная выживаемость пациентов, определяется по значению символа «Т». Распределение по стадиям согласно классификации продемонстрирована в таблице 2.6.

Таблица 2.6

Распределение пациентов по Masaoka-Koga с TNM классификацией

Стадия	TNM	Всего (n=170)
I	T1N0M0	21 (12,35%)
II	T2N0M0	14 (8,23%)
III	IIIa	42 (24,70%)
	IIIb	
IVa	T1-4N1-2M0	29 (17,05%)
IVb	T1-4N0-2M1	64 (37,64%)

У 35 (20,58%) больных диагностирован первая и вторая стадия. Наличие узла в паренхиме тимуса, или опухоль исходящая из железы, служило

основанием на постановки диагноза, при отсутствии признаков прорастания в органы и структуры средостения. Больных с III стадией было – 42 (24,7%), IVa – 29 (17,05%), IVb – 64 (37,64%) пациента. Данные указывают, на то, что количество пациентов с III-IV стадией было 80%. Полученные результаты сочетается с данными литературы и показывают на высокую частоту запущенных форм опухолей тимуса.

Располагаются опухоли преимущественно асимметрично, от стеральной линии слева или справа, в передне-верхнем или передне-среднем средостении. По нашим данным, опухоли чаще локализовались в передне-верхнем средостении у 141 (82,9%) больного; у 29 (17,05%) процесс распространялся в два отдела переднего средостения, атипичного расположения опухолей не фиксировано.

Таблица 2.7

Сопутствующая патология\*

Заболевания	Всего	%
	n=170	100
ИБС	7	4,11
Узловой зоб	2	1,17
Сахарный диабет	6	2,92
ВРВН	2	1,17
ГБ	4	2,35
Ревматизм	2	1,17
ЯБДПК	4	2,35
ХОБЛ	6	3,52
Ожирение	3	1,76
Анемия	8	4,7
МКБ	1	0,58
Миома матки	2	1,17
Аллергический ринит	1	0,58
ДТЗ	1	0,58
Хронический гепатит	2	1,17
Мастопатия	1	0,58
Приобретенный порок сердца	1	0,58
Хроническая почечная недостаточность	1	0,58

\*общее количество может не совпадать, по причине встречаемости одного и более сопутствующего заболевания

Размер опухолевого процесса варьировал: в 6 (3,52%) случаях от 1 до 3см, 27 (15,88%) – от 3 до 6см; 24 (14,11%) – от 6 до 8см; 113 (66,47%) – от 8 и более 10см, среднее значение составило  $7,2 \pm 2,4$ см.

## **§ 2.2. Обследования и интерпретация заключений**

С целью диагностики ОТ использован комплекс лабораторно-инструментальных методов исследований: рентгенологические методы исследований органов грудной клетки, мультиспиральная компьютерная томография, магнитнорезонансная томография, фиброгастродуоденоскопия, бронхоскопия, спирография, электронейромиография, ультразвуковая диагностика органов средостения, плевры, брюшной полости и органов малого таза, периферических лимфатических узлов, щитовидной железы, определение уровня ХГЧ и АФП (по показаниям).

По стандартной методике исследованы общеклинические анализы крови и мочи. Биохимические показатели крови, коагулограммы, уровень электролитов крови, группы и резус фактора крови, маркеры к гепатиту В и С, ВИЧ - инфекции, сифилису.

Для предоперационной подготовки учитывались результаты функциональных методов обследований: эхокардиография и спирометрия. С целью исключения интраперикардального компонента опухоли, инфильтрации в структуры сердца, пороков развития, тромбов в полости сердца, перикардального выпота, выполнялось ЭХОКС.

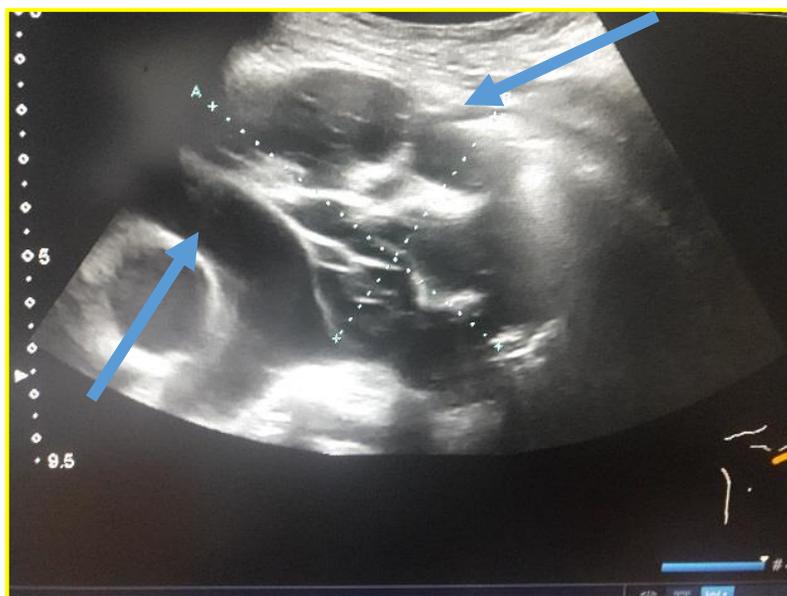
С целью уточняющей диагностики, мониторинга, и контроля эффективности лечения, проведено эндоскопического исследование, на аппарате фирмы Pentax (Япония). Результаты бронхоскопии и ФГДС исследования, учитывают объективную картину наличия, выраженности, характера, расположения, протяженности, особенностей и местных осложнений связанного с основным процессом. У 18 (10,58%) больных фиксировано сдавление левого главного бронха, сдавление правого главного бронха у 14 (8,23%), различной степени интенсивности у 33 (19,41%).

Согласно заключению ФГДС: признаки прорастания процесса в слизистую стенку верхнегрудного отдела пищевода у 2 (1,17%), сдавление извне стенки верхне-среднегрудного отдела пищевода у 4 (2,35%), картина рефлюкс-эзофагита, гастрита у 12 (7,05%). В случае диагностирования признаков прорастания в трахеобронхиальное дерево или слизистую оболочку пищевода исследование заканчивалось взятием прицельной биопсии.

Широко использованы рентгенологические методы диагностики, полипозиционная рентгеноскопия, рентгенография органов грудной клетки, с контрастированием пищевода. Особое внимание уделялось локализации опухоли в средостении, протяженности, стороне поражения, наличие плеврита или перикардита, релаксация купола диафрагмы на стороне поражения.

В послеоперационном периоде на 2 сутки всем больных выполнено, рентгенологическое исследование для определения оценки состояния органов грудной клетки, исключения возможных осложнений.

Опухоль сдавливающая дугу аорты



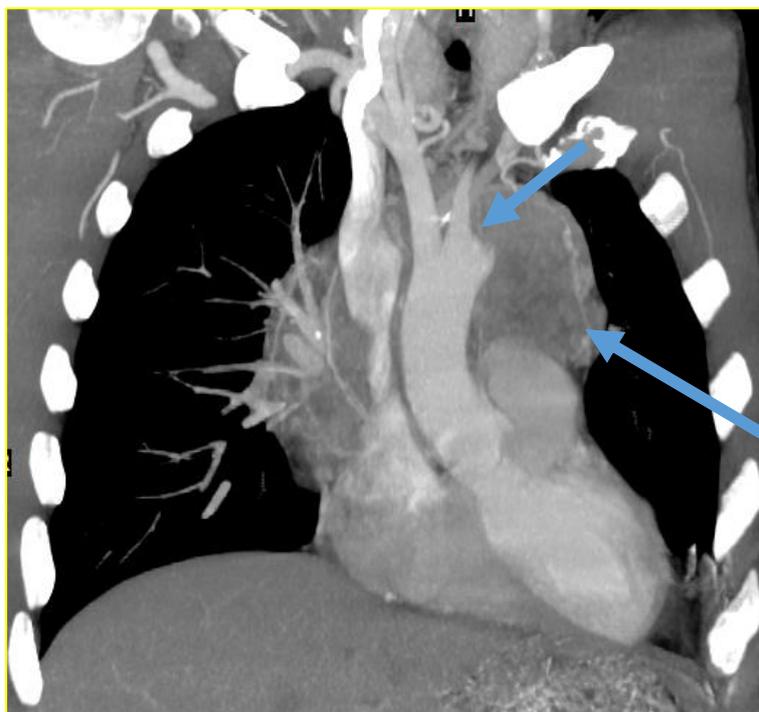
ОТ локализована в левом передне-верхнем средостении, над дугой аорты (верхняя стрелка указывает образование, нижняя – дуга аорты), пациент А.

Рис. 2.2.

УЗИ исследование входит в перечень обязательных методов обследования. Цель являлось исключение возможного метастатического поражения органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов.

Обязательным компонентом явилась исследование органов средостения, с целью оценки опухолевого процесса в переднем средостении и плевры. На рисунке 2.2 представлен УЗДГ снимок ОТ, с наличием сдавления передней стенки магистрального сосуда.

С целью оценки местной и регионарной распространенности опухолевого процесса, для выявления отделенных метастазов, всем больным проведено МСКТ исследование. В 55 (32,35%) случаях диагностирована инфильтрация медиастинальной плевры, в 33 (19,41%) прослойки границы опухоли с перикардом не выявлено, в 86 (50,58%) признаки инфильтрации к стенке аорте, у 36 (21,17%) пациентов диагностированы признаки прорастания в верхнюю полую, левую брахиоцефальную вены. Увеличенные медиастинальные лимфатические узлы в 68 (40%), метастазы в отдаленных органов выявлено в 74 (43,52%) случаях. На представленных рисунках 2.3 и 2.4, снимки МСКТ во фронтальном и саггитальном срезах.



Образование без четких границ, локализована в передне-верхнем средостении, с прямыми признаками прорастания в ветви дуги аорты (венозная фаза), расположение опухоли и место прорастания в стенку артерии указано стрелками.

Рис. 2.3.



Образование локализована в передне-верхнем средостении, четкая граница между образованием и стенкой аорты (верхней стрелкой указано образование, нижней аорта).

Рис. 2.4

У 23 (13,52%) пациентов диагностировано сочетание ОТ с миастеническим синдромом (таб. 2.8). От одного до 36 месяцев составила длительность течения миастенического синдрома, до оперативного вмешательства. Мужчин было – 11, женщин – 12, в возрастном диапазоне от 19 до 58 лет (средний возраст  $38,4 \pm 11$  лет). Всем пациентам обследования проводилась по стандарту диагностики, с применением стимуляционной электронейромиографии. Оценка тяжести миастенического синдрома оценивалась по классификации предложенного в 1965 г. Б.М. Гехтом. [32; 42].

При обследовании с проявлениями миастенического синдрома у 18 (10,58%) диагностирована ОТ I-II стадии. По данным литературы, в 10-15% случаев миастения ассоциирована с тимоматами, а 40% случаев при тимоматах диагностируется аутоиммунная миастения [51].

Генерализованная форма с бульбарными симптоматикой диагностировано в 1 (4,34%) случае, проявившаяся нарушением дыхания и глотания.

Предоперационная подготовка, проводилась совместно со смежными специалистами, с обязательным приемом антихолинэстеразных и гормональных препаратов. От эффективности лекарственной терапии, а также от степени тяжести заболевания, подготовку сочетали с курсами плазмафереза.

Таблица 2.8

Характеристика пациентов с аутоиммунной миастенией, ассоциированной с ОТ

Показатели		Всего n=23	
		Абс	%
Пол	Женщины	11	47,82
	Мужчины	12	52,17
Возраст	18 лет	1	4,34
	от 19 до 44 лет	18	78,26
	от 45 до 59 лет	4	17,39
Стадия	I	13	56,52
	II	6	26,08
	III	2	8,69
	IV	2	8,69
Форма миастении	Генерализованная	1	4,34
	Локальная	22	95,65
Типы операций	Диагностическое	1	4,34
	Радикальное	17	73,91
	Симптоматическая	1	4,34
	Химиотерапия	1	4,34
	Отказ от операции	2	8,69

### §2.3. Методы уточняющей диагностики, с определением гистологической структуры опухоли

С целью уточнения морфогенеза опухоли, принятие решения дальнейшей тактики лечения, использованы инвазивные методы (пункционная биопсия, диагностическая торакоскопия, открытая биопсия периферических лимфатических узлов). В таблице 2.9 перечислены методы, использованные для постановки окончательного клинического диагноза, путем радикального удаления, диагностической биопсии из опухоли и/или биопсии из увеличенных лимфатических узлов периферической локализации.

Таблица 2.9

## Способы подтверждения гистологического заключения\*

Методы	Всего (n= 170)	%
Трансторакальная пункционная биопсия	65	38,23%
Тонкоигольная аспирационная биопсия	17	10%
Открытая биопсия из опухоли	2	1,17%
Открытая биопсия лимфатических узлов	10	5,88%
Диагностическая торакоскопия	58	34,11%
Тимэктомия	46	27,05%
Эксплоративная стернотомия	2	1,17%
Пересмотр гистологии	4	2,35%

*\*общее количество использованных процедур может не совпадать, по причине выполнения у одного и того же пациента, нескольких манипуляций*

Трансторакальная пункционная и тонкоигольная аспирационная биопсия выполнена у 82 (48,23%) пациентов, с предварительным диагнозом опухоль средостения, после морфологической верификации был выставлен диагноз ОТ.

Пункционная биопсия под контролем КТ выполнена у 6 (7,31%), под контролем УЗИ у 76 (92,69%) пациентов.

Каждый пациент предварительно был проинформирован об особенностях планируемой манипуляции и возможных осложнениях. Исследование выполнялась в горизонтальном положении, после местной анестезией, у детей под общим обезболиванием. Пункционная биопсия выполнено под контролем КТ фирмы «Somatom-Siemens» (Германия), а под контролем УЗИ – применялся аппарат фирмы «Toshiba» (Япония). Место прокола грудной стенки выбиралось индивидуально, в зависимости от локализации очага, направления движения иглы, удобства выполнения пункции и для минимизации риска возможных осложнений. На разных этапах

процедуры, контроль за положением иглы осуществлялся с помощью КТ или УЗДГ.

Для выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) применяли стандартный одноразовый шприц объёмом 20мл и одноразовые иглы диаметром 20G. В случае трепан-биопсии (ТТБ) использовали автоматические иглы от компаний BARD и/или MEDAX диаметром G18 или G20 и длиной 180мм. Эти иглы имеют двухпозиционную конструкцию с пружинным механизмом, что позволяет последовательно продвигать внутреннюю иглу по отношению к внешней, режущей. Основное преимущество автоматических игл состоит в возможности получения целых образцов ткани для гистологического анализа.

Процедура чаще выполнялась в положении лежа с валиком под грудной клеткой, для расширения межреберных промежутков. Под контролем УЗДГ выбиралась наиболее подходящая точка, в безсосудистой зоне, измерялись расстояния от кожи до переднего края и до условной середины опухоли. Манипуляцию проводили под местной анестезией, обычно используя смесь 0,5% новокаина (20 мл) с 2% раствором лидокаина (2 мл).

После прохождения иглы через межреберный промежуток, до переднего края опухоли, под контролем УЗДГ, игла вводилась до условной середины и выполнялась биопсия.

Критерием успешности ТТБ являлось появление «столбика» патологической ткани. Полученный «столбик» ткани помещался во флакон с 10% раствором нейтрального формалина и отправлялся для морфологического исследования.

При образованиях большого диаметра выполняли забор ткани с периферического участка, так и из центрального отдела для получения более достоверного материала.

Если при предварительном обследовании, по КТ и УЗДГ выявлялось образование с участками распада и/или опухоли кистозного характера, наличии в опухоли сосудов, выполнялось ТИАБ. Критерием успешности

аспирации являлось появление в шприце пунктата (чаще геморрагического). Содержимое шприца направляли в морфологическое отделение, где после центрифугирования, аспирированный материал наносился на обезжиренное предметное стекло и после соответствующей обработки исследовался.

При наличии увеличенных периферических лимфатических узлов, чаще надключичных, под местной анестезией выполняли открытую эксцизионную и/или инцизионную биопсию. При морфологическом подтверждении ОТ, служило показанием к консервативной терапии (ПХТ). Неподтверждение гистологического результата, служило показанием для ТТБ и/или планировали диагностическую торакоскопию.

В нашем наблюдении, у 5 (2,94%) больных опухолевый процесс морфологически не верифицирован: в 4 случаях выставлен клинический диагноз на основании опухолевого очага в ткани железы, при сочетании с картиной миастенического синдрома; у одного пациента в связи тяжестью заболевания лечение начато на основе цитологического заключения.

В 4-х (2,35%) случаях, морфологический диагноз подтверждён после пересмотра гистологических препаратов, из них, в 3-х после радикальной тимэктомии проведенной в других медицинских учреждениях, а в одном случае после пункционной биопсии, также выполненной в ином медицинском учреждении.

## **ГЛАВА III. МЕСТО СОВРЕМЕННЫХ ДИАГНОТИЧЕСКИХ ПОЗИЦИЙ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА**

Морфологическая верификация опухолей, возникающих из структур средостения, часто представляет сложности из-за их происхождения из разнородных тканей, объединённых только анатомическими границами.

Высокий риск злокачественного процесса при объёмных образованиях переднего средостения, а также вероятность развития тяжёлых осложнений, диктуют необходимость применения современных методов диагностики и своевременного назначения адекватной терапии. Независимо от локализации, окончательное заключение о природе подозреваемых на опухолевый процесс образований может быть получено только с помощью инвазивных методов, позволяющих провести морфологическое исследование.

### **§ 3.1. Результаты пункционных способов биопсии**

С предварительным диагнозом опухоли передне-верхнего средостения выполнена трансторакальная пункционная и тонкоигольная аспирационная биопсия у 82 (48,23%) пациентов.

Биопсия под контролем УЗИ была проведена у 76 (92,69%), тогда как КТ-контролируемая биопсия выполнена у 6 (7,31%) пациентов.

При проведении пункционной биопсии предпочтение отдавалось автоматическим иглам, поскольку они обладают рядом преимуществ: удобство использования, возможность регулировки глубины проникновения и получение неповрежденных образцов ткани для последующего исследования.

Такие иглы, как правило, представляют собой двухпозиционные устройства с пружинным механизмом, который обеспечивает последовательное продвижение внутренней иглы относительно внешней режущей части. На рисунках 3.1 и 3.2 представлено автоматическое устройство фирмы Medax (Италия) с одноразовой иглой G16-180 (Universal) и процесс выполнения манипуляции.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) выполнялась с использованием обычного одноразового шприца объемом 10,0 или 20,0 мл с иглами диаметром 24G.

Одноразовая игла с устройством для ТТБ



Рис. 3.1



Момент УЗДГ контроля, выполнения манипуляции трансторакальной пункционной биопсии опухоли передне-верхнего средостения (стрелкой указано расположение иглы).

Рис. 3.2

До выполнения инвазивных манипуляций, согласно стандартам исследования, пациентам проводили полипозиционное рентгенологическое и УЗДГ исследование, проводился анализ данных МСКТ снимков,

проанализированы следующие параметры: локализация опухоли, расширение тени средостения в какую-либо сторону, размер образования, вовлечение в процесс легочной паренхимы, осложнение в виде плеврита, перикардита, проявление синдромов сдавления органов средостения (таб. 3.1).

Таблица 3.1

Анализ параметров проведенных обследований

Параметры	ТТБ (n=65)	ТИАБ (n=17)
Передне-верхнее средостение	59 (90,76%)	15 (88,23%)
Передне-среднее средостение	7 (10,76%)	2 (11,77%)
Тень средостения расширено вправо	27 (41,53%)	4 (23,52%)
Тень средостения расширено влево	21 (32,30%)	11 (64,70%)
Расширение в обе стороны	17 (26,16%)	2 (11,76%)
Единичные очаги в паренхиме легкого	5 (7,69%)	4 (23,52%)
Множественные очаги	14 (21,53%)	8 (47,05%)
Плеврит	22 (33,84%)	5 (29,41%)
Перикардит	5 (7,69%)	–
Компрессионный синдром	21 (32,30%)	7 (41,17%)

\*  $t_{набл} < t_{крит}$ , изменения признака статистически не значимы ( $p=0.53631$ )

Ретроспективный анализ достоверности, информативности и общей точности, исследовался путем сравнения данных, полученных в ходе пункционных манипуляций, с окончательных морфологических заключений, после оперативных вмешательств, а также в процессе динамического наблюдения за пациентами. В таблице 3.2 представлен анализ результатов пункционных биопсий с диагнозом опухоль переднего средостения. Из них, 48 (58,53%) мужчин и 34 (41,46%) женщин. Возраст обследуемых варьировал от 11 до 71 лет, средний возрастной показатель составил  $46,27 \pm 4,28$  года.

Трепан биопсия (ТТБ) у пациентов III–IV стадии выполнено у 61 (92,70%) больного, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) всем пациентам (100%). Вариация размера пунктируемого образования был от 4 до 10,5 см, среднее  $7,35 \pm 0,69$  мм. Размер пунктируемых образований составил от 4 до 10,5 см (в среднем –  $7,35 \pm 0,82$  мм).

Таблица 3.2

## Оценка параметров сравнения в исследуемых группах

Параметры		ТТБ (n=65)	ТИАБ (n=17)
Пол	Мужчины	34 (52,30%)	11 (64,707%)
	Женщины	31 (47,69%)	6 (35,29%)
Возраст	до 20 лет	5 (7,7%)	–
	до 45 лет	47 (72,29%)	16 (94,12%)
	до 60 лет	11 (17,02%)	–
	до 75 лет	2 (3,1%)	1 (5,9%)
Стадия	II	7 (10,76%)	–
	III	30 (46,15%)	6 (35,3%)
	IV	28 (43,07%)	11 (64,8%)
Иные манипуляции	Открытая биопсия (лим/узла, опухоли)	4 (6,15%)	2 (11,76%)
Размер образования	до 5см	4 (6,15%)	2 (11,76%)
	Более 5см	61 (93,84%)	15 (88,23%)

Манипуляция трансторакальной пункционной и тонкоигольной аспирационной биопсии проведена в положении лежа на спине. Для раскрытия межреберного промежутка на уровне сосков подкладывался валик.

После предварительной премедикации с в/м введением ненаркотического анальгетика, место прокола послойно обезболивали. Количество пункций в каждом конкретном случае варьировал от 1 до 4 (в среднем  $2,7 \pm 0,14$ ).

Показанием в ТИАБ служило: диагностирование участков распадав опухоли, кистозный характер образования, множество интранодулярных сосудов в опухоли. В других случаях предпочтение отдавалось ТТБ.

Материал для морфологического исследования получен во всех 82 случаях. Биоптат, полученный после ТТБ (84-87%) интерпретирована как опухолевая ткань плотноэластической и/или мягкоэластической консистенции, цвет материала от белесоватого до белесовато-розового цвета. В 13-16% случаях биоптат охарактеризована как разрозненная патологическая ткань. Наличие жидкостного содержимого в опухоли, выполнялась аспирационная биопсия в сочетании с ТТБ (таб. 3.3).

У 14 (82,35%) больных после ТИАБ, полученный материал представлял собой разрозненную как патологическую ткань мягкой или

плотноэластической консистенции. Лишь в 3 (17,64%) при аспирационной биопсии было получено жидкостное содержимое с участками патологической ткани.

Таблица 3.3

Характеристика биопсийного материала, абс.(%)

Параметры	ТТБ (n=65)	ТИАБ (n=17)
Мягкоэластической консистенции	23 (35,38%)	7 (50%)
Плотноэластической консистенции	32 (49,23%)	1 (5,88%)
Разрозненная ткань	10 (15,38%)	6 (35,29%)
Жидкость	–	3 (17,64%)

Анализируя результаты инвазивных пункционных методов биопсии, необходимо указать, условия к их выполнения были различными, в каждом конкретном случае был индивидуальный подход. Небольшие размеры образования, интимная прилегание к магистральным сосудам (верхняя полая вена, грудная аорта, а. thoracica interna), возможном высоком риске осложнений, предпочтение отдавал тонкоигольной аспирационной биопсии.

Биопсийный материал для гистологического исследования получен в 77 (93,9%), в 5 (6,09%) случаях проведена цитологическое исследование.

После ТТБ, окончательный морфологический диагноз подтвержден в 56 (86,15%) случаях, в 9 (13,84%) биоптатах атипичных клеток и злокачественных тканей не обнаружено. Из 9 заключений, в 4 случаях выявлено - фиброзно-жировая ткань (ложноотрицательная), в 5 заключениях подозрение на наличие атипичных клеток (ложноположительная).

Отсутствие морфологической верификации после трепан биопсии в 4х (6,15%) случаях, послужило поводом для проведения открытой биопсии из опухоли (надключичного лимфатического узла – 3; открытая биопсия из опухоли прорастающей в мягкие ткани передней грудной стенки – в одном).

В 5 (7,69%) наблюдениях для морфологической подтверждения выполнено диагностическая торакоскопия.

Окончательный диагноз, после тонкоигольной аспирационной биопсии, установлен в 12 (70,58%), в 5 (29,41%) случаях злокачественные клетки не выявлены (ложноотрицательный).

В 5 случаях диагноз подтвержден: открытой эксцизионной биопсией из надключичного лимфатического узла - 2 (11,76%), в 3х случаях (17,76%) после оперативного вмешательства (2м - 11,76% выполнена диагностическая торакоскопия с биопсией, одному больному - 5,88% - расширенная тимэктомия).

Таблица 3.4

Показатели эффективности

Параметры	всего (%)	
	ТТБ (n-65)	ТИАБ (n-17)
Специфичность	93,4%	91,1%
Чувствительность	88,9%	77,5%
Информативность (точность)	87,5%	81,7%

При сравнении результатов 2х методик (трансторакальной пункционной и тонкоигольной аспирационной биопсии) при опухолях тимуса (таб. 3.4), показало, специфичность ТТБ свыше 93,4%, чем при ТИАБ – 91,1%. Чувствительность после ТТБ составило – 88,9% и при ТИАБ – 77,5%.

Показатель общей точности, считается объективным отражением процесса не выявленного заболевания, к случаям гипердиагностики. Проанализировав данный показатель, можно прийти к заключению, что ТТБ более точная методика (87,5%), по сравнению с ТИАБ (81,7%).

Частота осложнений после инвазивных пункционных процедур, после ТТБ в 6 (9,23%) случаях: из них пневмоторакс – 2 (3,07%), гематома мягких тканей грудной клетки – 1 (1,53%), снижение артериального давления, проявившегося коллапсом на введение анестетика – 3 (4,61%). 3 наблюдения потребовали вмешательства и медикаментозной коррекции (дренирование плевральной полости, гемостатическая терапия).

После ТИАБ осложнений не фиксировано.

Количество осложнений при проведении ТТБ больше, чем при выполнении ТИАБ. Наши данные вполне соответствуют результатам других авторов, использовании игл большого диаметра увеличивает частоту осложнений.

В таблице 3.5 представлено заключение гистологического исследования, по типам опухолей тимуса, согласно международной классификации: тип АВ в 6 (7,31%), тип В1-В3 – 33 (40,24%), тип С – 43 (52,43%).

Таблица 3.5

Результаты специфического диагноза, после пункционных биопсий

Тип ОВЖ	ТТБ (n=65)	ТИАБ (n=17)
Тип А	–	–
Тип АВ	4 (6,15%)	2 (11,76%)
Тип В1-В3	28 (43,07%)	5 (29,41%)
Тип С	33 (50,76%)	10 (58,82%)

54 (83,07%) больным после ТТБ и 13 (76,47%) после ТИАБ, проведены курсы противоопухолевой терапии (схема EP, ADOC).

Анализ зависимости информативности различных видов биопсий от глубины расположения опухолевого образования показал следующие результаты: локализация очага вблизи грудной стенки создавала оптимальные условия для выполнения биопсии. Это способствовало увеличению чувствительности метода, особенно при приближении границ образования к париетальной плевре, что подтверждается данными литературы. В ходе наблюдения за пациентами после выполненных пункционных биопсий случаев развития имплантационных метастазов в области введения иглы не было выявлено.

В ситуациях, когда основная часть опухоли находилась за грудиной, а при УЗДГ образование не визуализировалось или процедура сопровождалась высоким риском повреждения сосудов средостения, проведение пункционной биопсии считалось нецелесообразным. В таких случаях пациентам

планировалась диагностическая торакоскопия с забором материала для биопсии.

### **§ 3.2. Роль диагностической торакокопии при опухолях тимуса**

Способы получения материала для гистологического исследования опухолевой ткани не представляет значительных сложностей, если поражены лимфатические узлы, органы и ткани, доступные стандартным пункционным (или инвазивным) методам. Однако, при отсутствии периферической лимфаденопатии и визуализации образования выступающего за края грудины (по данным УЗДГ и МСКТ), показано выполнение биопсии с использованием различных диагностических манипуляций, включая диагностическую торакотомию, медиастиноскопию и торакоскопию.

Ярким достижением современной медицины стало внедрение эндохирургии. В онкологии этот метод имеет особое значение, так как позволяет визуально обследовать орган, пораженный опухолевым процессом, определить степень распространенности заболевания и, главное, выполнить адекватную биопсию образования. Это делает эндохирургию предпочтительным методом по сравнению с другими диагностическими манипуляциями. Использование эндохирургических технологий в диагностике, направлено на уточнение характера изменений, выявленных неинвазивными методами, такими как рентгенография, МСКТ, МРТ, УЗДГ, ПЭТ/КТ. Эти методы позволяют обнаружить очаговые опухолевые образования, которые затем подлежат гистологическому исследованию, с целью определения морфогенеза опухоли и оценки ее распространенности.

Основная цель диагностических видеоторакоскопических вмешательств заключается в установлении окончательного (гистологического) диагноза, а также в определении резектабельности и операбельности процесса.

Выраженный спаечный процесс в плевральной полости, нестабильная гемодинамика, непереносимость односторонней вентиляции, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, перечень тех

нозологий, которые могут быть противопоказанием к эндохирургическим вмешательствам.

В рамках нашего исследования выполнено 58 ВТС вмешательств при опухолях тимуса. Среди пациентов 28 мужчин (48,27%) и 30 женщин (51,72%). Возраст варьировал от 13 до 75 лет, средний возраст составил  $37,74 \pm 11,9$  лет. В 27 случаях (46,55%) оперативный доступ осуществлялся с правой стороны, в 31 случаях (53,44%) — с левой.

При предоперационном диагностировании распространенности процесса, ВТС биопсия применялась для ревизии плевральной полости и органов средостения, для адекватной биопсии, при необходимости сочетали с фенестрацией перикарда. У 25 пациентов (43,10%) ВТС вмешательство имело исключительно диагностический характер, для морфологического подтверждения диагноза (таб. 3.6). В других наблюдениях после ВТС ревизии одномоментно выполнено расширенная тимэктомия.

Таблица 3.6

Данные ВТС биопсии при ОТ

Параметры	n=25 (абс)	%
Женщины	11	44,00%
Мужчины	14	56,00%
Доступ справа	12	48,00%
Доступ слева	13	52,00%
ДТ после ТТБ	5	20,00%
ДТ после ТИАБ	2	8,00%
Среднее время вмешательства, мин	$18 \pm 5,9$ (от 14 до 36)	—
Интраоперационная кровопотеря, мл	$52 \pm 15,8$ (от 50 до 80)	—
Средняя длительность дренирования, дни	$1,4 \pm 1,3$ (от 1 до 3)	—
Конверсия	2	8,00%

У 23 пациентов (39,65%) заболевание протекало с осложнениями: у 8 пациентов (13,79%) диагностирован плеврит, у 4 (6,89%) — синдром сдавления верхней полой вены, у 4 (6,89%) — перикардит, а у 11 (18,96%) наблюдалась миастения.

При диагностической ВТС, интраоперационно подтвержден местнораспространенный процесс. Прорастание в медиастинальную плевру фиксирована в – 25 (100%), перикард – 21 (84,00%), 15 (60,00%) отмечалась инфильтрации процесса в легочную ткань, поражение диафрагмального нерва – 15 (60,00%). В 16 (64,00%) случаях интраоперационная ревизия подтверждала прорастание в магистральные сосуды средостения (верхняя полая вена, легочная артерия, дуга аорты и её ветви) (таб 3.7).

Таблица 3.7

Перечень органов вовлеченных в опухолевый процесс\*

Структуры	Абс	%
Медиастинальная плевра	25	100%
Легочная ткань	15	60,00%
Перикард	21	84,00%
Диафрагмальный нерв	15	60,00%
Предсердие	1	4,00%
Верхняя полая вена	7	28,00%
Легочная артерия	4	16,00%
Дуга аорты и её ветви	5	20,00%

\*количество пациентов и вовлеченных структур средостения могут не совпадать, т.к. у одного пациента опухоль могла прорасти в несколько анатомических единиц

При диагностировании плеврита и перикардита, проявившееся клиникой дыхательной недостаточности, до операции выполнен торакоцентез и перикардиоцентез, с цитологическим исследованием. Особенность подготовки пациентов к диагностическим вмешательствам при наличии клинической картины плеврита и перикардита заключалась в контролируемом удалении жидкости из полостей. Удаление проводилось только при состояниях декомпенсации, при этом часть жидкости целенаправленно оставлялась, чтобы избежать провоцирования спаечного процесса, который мог бы затруднить дальнейшие диагностические или лечебные мероприятия.

ВТС вмешательства выполнялись на видеохирургической стойке фирмы «Karl Storz» (Германия).

Оперативная техника вмешательства, не различается от общепринятой: На рисунках 3.3 и 3.4 показано положение пациента на здоровом боку, с

подложенным поперечным валиком на уровне сосков, максимально вытянутыми вперед руками.

Положение пациента на операционном столе (разъяснение в тексте)



Рис. 3.3

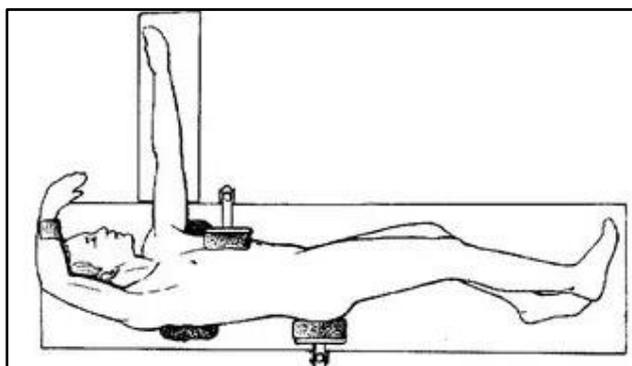


Рис. 3.4

При равномерном распространении опухолевого процесса относительно срединной линии, предпочтение отдавалось левостороннему доступу. Анестезия проводилась с использованием эндотрахеального наркоза и отдельной интубации бронхов. Вводили три, иногда — четыре троакара в плевральную полость. После установки первого 10мм троакара проводилась ревизия, после устанавливали остальные два троакара диаметром 5 мм. В случаях, когда требовался только один инструмент, использовали 5мм порт для введения биопсийных щипцов. Проводилась оценка объема и характера плеврального и/или перикардального выпота, наличие мелких высыпаний на париетальной плевре.

Проводилась тщательная ревизия плевральной полости и легкого, включая осмотр диафрагмы, передней и задней поверхностей легкого для выявления спаек, кист или булл. При наличии спаек их разделяли монополярной коагуляцией и ножницами, что обеспечивало полную визуализацию поверхности легкого, средостения и уточнение характеристик опухолевого образования или конгломерата лимфатических узлов. Опухоли тимуса обычно локализовались в передне-верхнем средостении или над корнем легкого. Медиастинальную плевру над очагом коагулировали с использованием моно- или биполярной коагуляции. При признаках

прорастания опухоли в легочную ткань выполнялось выделение легкого с последующим забором образцов из нескольких участков опухоли (3 и более участков).

В случаях выявления поражений париетальной или висцеральной плевры дополнительно брали биоптаты из измененных участков, при этом стремились получать глубокие и разнородные по консистенции образцы. Для биопсии применяли исключительно режущие инструменты без электрохирургии, чтобы избежать разрушения структуры ткани. При перикардите выполнялась фенестрация перикарда размером до 1,5×3 см, что обеспечивало отток жидкости в плевральную полость при ее накоплении.

После щипцовой биопсии место тщательно коагулировали. В завершение операции дренировали плевральную полость. Летальных исходов во время проведенных ВТС вмешательств не отмечено. Конверсий было двух случаях (8,00%). В одном случае причиной был выраженный спаечный процесс, что потребовало расширения доступа до боковой торакотомии. Во втором случае необходимость конверсии стала кровотечение из стенки верхней полой вены, по причине инфильтрации стенки сосуда и сложностью идентификации патологическим процессом.

Средняя продолжительность видеоторакоскопической биопсии составила  $18 \pm 5,9$  минут. В послеоперационном периоде только три пациента (12,00%) нуждались в интенсивной терапии, другие после экстубации были переведены в отделение. В раннем периоде для обезболивания использованы ненаркотические анальгетики, так как боли носили слабый или умеренный характер, а после удаления дренажей они значительно уменьшались либо отсутствовали. Средняя длительность дренирования плевральной полости составила  $1,4 \pm 1,3$  дня, а продолжительность послеоперационного пребывания в отделении — от 3 до 6 дней. Пациенты восстанавливали активность уже в первые сутки после операции.

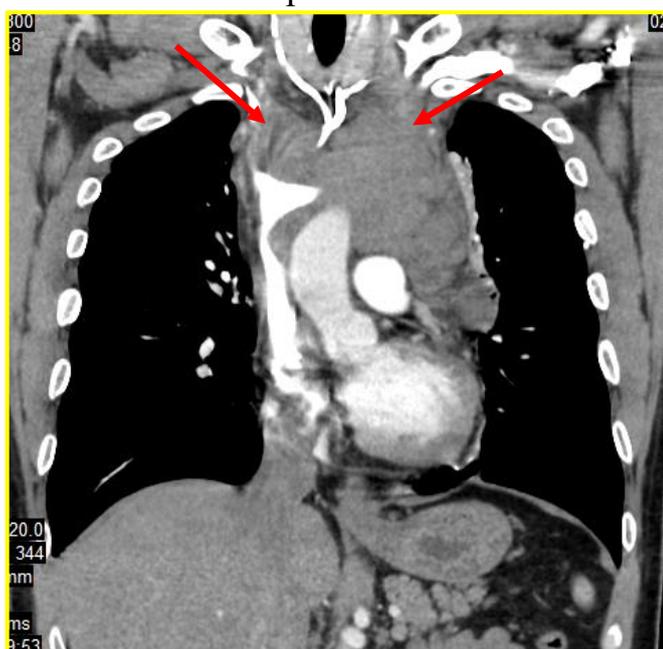
Для иллюстрации возможностей ВТС биопсии при ОТ приводим клиническое наблюдение.

Больной М. 1975 г.р. (49лет), госпитализирован в торакальное отделение с жалобами на учащенное сердцебиение, боли в грудной клетке, одышку при физической нагрузке, слабость. Из анамнеза: болен последние 2 месяца. При рентгенографии грудной клетки диагностировано расширение тени средостения.

Обследования:

МСКТ: в переднем средостении неправильной формы образование с неровными нечеткими наружными контурами, размерами 7x11x8см, +34+42ед.Н. Образование прорастает в правую, левую v. brachiocefalica, vena cava superior, дугу аорты, перикард. Ателектаз S4 сегмента левого легкого (рис. 3.5). Плеврит с обеих сторон. Выражена венозная коллатеральная сеть в передне-верхнем средостении, паравертебральной области.

МСКТ картина больного М.



Опухоль переднего средостения, распространенный процесс.

Рис. 3.5

ФБС: сдавление извне просвета левого главного бронха.

УЗДГ: органических изменений органов брюшной полости не выявлено.

Вывод: образование средостения. Плевральный выпот больше слева.

Слева трансторакальная срезовая биопсия выполнена 2хкратно.

Заключение гистологического исследования: лимфоидная ткань с гиперплазией.

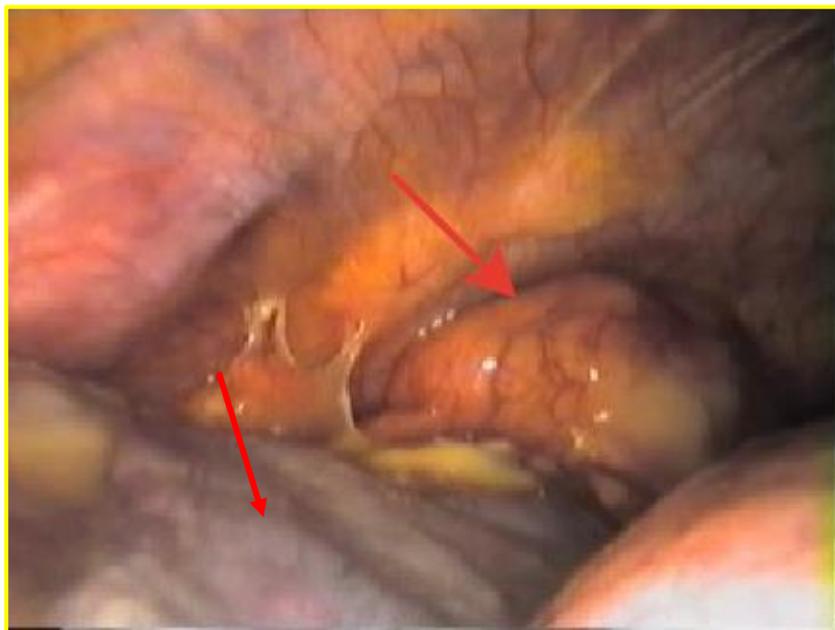
С целью морфологической верификации выполнена диагностическая ВТС слева, биопсия.

Заключение морфологического исследования: веретенноклеточная тимома, тип В3.

Окончательный диагноз: Злокачественная тимома cT3bN1M0. Осложненное: синдром сдавления структур средостения. Плеврит.

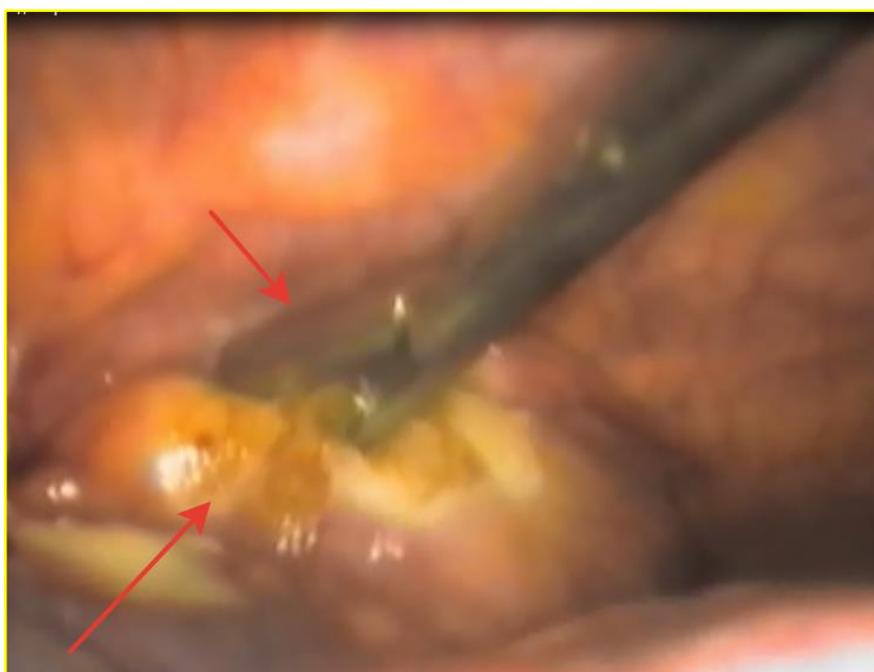
Проведен первый курс ПХТ по схеме ADOC (1,8m<sup>2</sup>): доксорубицин + цисплатин + винкристин + циклофосфан.

*Выписан в удовлетворительном состоянии, под наблюдение и лечение в условиях онкологического диспансера по месту жительства.*



Этап ревизии органов средостения. В передне-верхнем средостении, диагностирована опухоль, без четких контуров, с бугристой поверхностью, в подвижности ограничена, размеры видимой части 5x4x6см, основание расположено медиастинальных сосудах.

Рис. 3.6



Биопсия из образования тимуса (стоп кадр). Предварительно откоагулировав плевры, эндоскопическими щипцами выполнена биопсия.

Рис. 3.7

Во всех случаях (100%), удалось получить адекватный материал для морфологического исследования. В заключениях морфологического исследования подтверждены различные типы злокачественной тимомы (таб. 3.8). Дальнейшая противоопухолевая терапия в химиотерапевтическом отделении.

Таблица 3.8

Заключения морфологических подтипов ОТ после ВТС биопсии

Тип ОТ	Абс (n=25)	%
Тип А	–	–
Тип АВ	1	4,00%
Тип В1-В3	13	52,00%
Тип С	11	44,00%

### Выводы по данной главе

В данной главе нами рассмотрен современный подход к морфологической верификации опухолей тимуса (ОТ). Ключевыми преимуществами выполнения пункционных биопсий являются простота метода, с возможностью одновременной визуализации опухолевого процесса, оценка изменений в окружающих структурах средостения, а также выбор оптимальной глубины введения иглы. Трансторакальная пункционная биопсия (ТТБ) демонстрирует большую чувствительность и специфичность по сравнению с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТИАБ), что делает ее предпочтительным методом. ТИАБ рекомендуется в случаях, когда опухоль имеет тесную связь с крупными кровеносными сосудами или характеризуется выраженным интранодулярным кровотоком.

Одним из значимых достоинств пункционных биопсий является возможность выполнения процедуры в амбулаторных условиях без необходимости госпитализации. Это способствует сокращению длительности пребывания пациентов в стационаре и оптимизации лечебного процесса.

При невозможности выполнения пункционной биопсии, по причине высокого риска осложнений, возможности последующего хирургического удаления опухоли, предпочтительным методом становится ВТС. Диагностическая ВТС позволяет оценить степень распространенности опухолевого процесса на прилегающие органы и структуры. Полученные морфологические данные в большинстве случаев оказываются достаточными для постановки диагноза и планирования лечения.

В ходе исследования продемонстрирована высокая информативность и чувствительность ВТС, позволяющая достичь морфологической верификации диагноза в 100% случаев. Процедура сопровождалась минимальной частотой осложнений и обеспечила быструю реабилитацию пациентов: уже на 3–4 сутки после вмешательства большинству из них была начата противоопухолевая терапия (ПХТ).

## ГЛАВА IV. ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Трансстернальный, торакотомный, трансцервикальный и комбинированный доступы – это наиболее распространенные «открытые» методы и доступы в хирургическом лечении ОТ. Технические аспекты таких проверенных временем операций детально расписаны. Однако, роль мининвазивных, в частности торакоскопических тимэктомий, технические аспекты, непосредственные послеоперационные и отдаленные результаты, радикальность данных вмешательства, риск и частота рецидивирования, общая выживаемость, требует более детального изучения.

### § 4.1. Анализ хирургических вмешательств

Из общего числа исследованных пациентов (n=170), различные виды хирургических вмешательств, включающие диагностические операции, были выполнены у 101 больного, что составило 59,41%. Показатель оперативной активности достиг 62,94%, что соответствует стандартам ведущих центров, специализирующихся в хирургическом лечении опухолей средостения.

Среди пациентов, перенесших вмешательство, мужчины составили 38 человек (50,66%), женщины – 37 (49,33%). Средний возраст оперированных пациентов составил  $36,5 \pm 9,7$  лет. Распределение больных по стадиям заболевания следующее: первая и вторая стадии – 30 пациент (40,00%), третья стадия – 23 пациента (30,66%), четвертая стадия – также 22 пациента (29,33%). Таким образом, пациенты с III–IV стадиями заболевания составили 45 человека (60,00%) (табл. 4.1).

Видеоторакокопия была выполнена у 33 пациентов (44,00%) и применялась как первый этап оперативного вмешательства. У больных в I–II стадии заболевания в 16 случаях (48,49%) радикальная мининвазивная тимэктомия (МИТЭ). В оставшихся 17 случаях (51,51%) видеоторакокопия выполнялась для определения степени распространенности, резектабельности опухолевого процесса и выбора объема оперативного вмешательства, в частности перед планированием расширенно-комбинированных резекций, у

данной категории пациентов, втором этапе выполнялось удаление образования "открытый" метод – через торакотомию, что обеспечивало более радикальный подход в лечении.

Таблица 4.1

Сравнительная характеристика, оперированных больных\*

Критерии		Стадия				n
		I	II	III	IV	
Пол**	Мужчины	8	6	12	13	39 (52%)
	Женщины	11	6	10	9	36 (48%)
	<b>Всего</b>	<b>19(25,33%)</b>	<b>12(16%)</b>	<b>22(29,33%)</b>	<b>22(29,33%)</b>	<b>75(100%)</b>
Операции	ТТЭ	9(60%)	7(40%)	–	–	16(18,51%)
	Торакотомия	2(11,1%)	3(22,2%)	11(55,5%)	2(11,1%)	18(23,17%)
	Стернотомия	7(53,8%)	2(15,4%)	3(23,1%)	1(7,7%)	13(16,04%)
	ВТС ревизия	11(34,4%)	10(31,3%)	9(28,12%)	2(6,25%)	32(39,50%)
	Диагностическая стернотомия	–	–	–	2(100%)	2(2,46%)
	Трахеостомия	1(100%)	–	–	–	1(1,23%)
	<b>Всего</b>	<b>30(37,0%)</b>	<b>22(27,2%)</b>	<b>22(27,2%)</b>	<b>7(8,64%)</b>	<b>81(100%)</b>
Летальность после операции		–	–	–	1(100%)	1(1,3%)

\*общее количество пациентов и количество операций может не совпадать;

\*\*статистической разницы по половому признаку не выявлено ( $p>0,04$ );

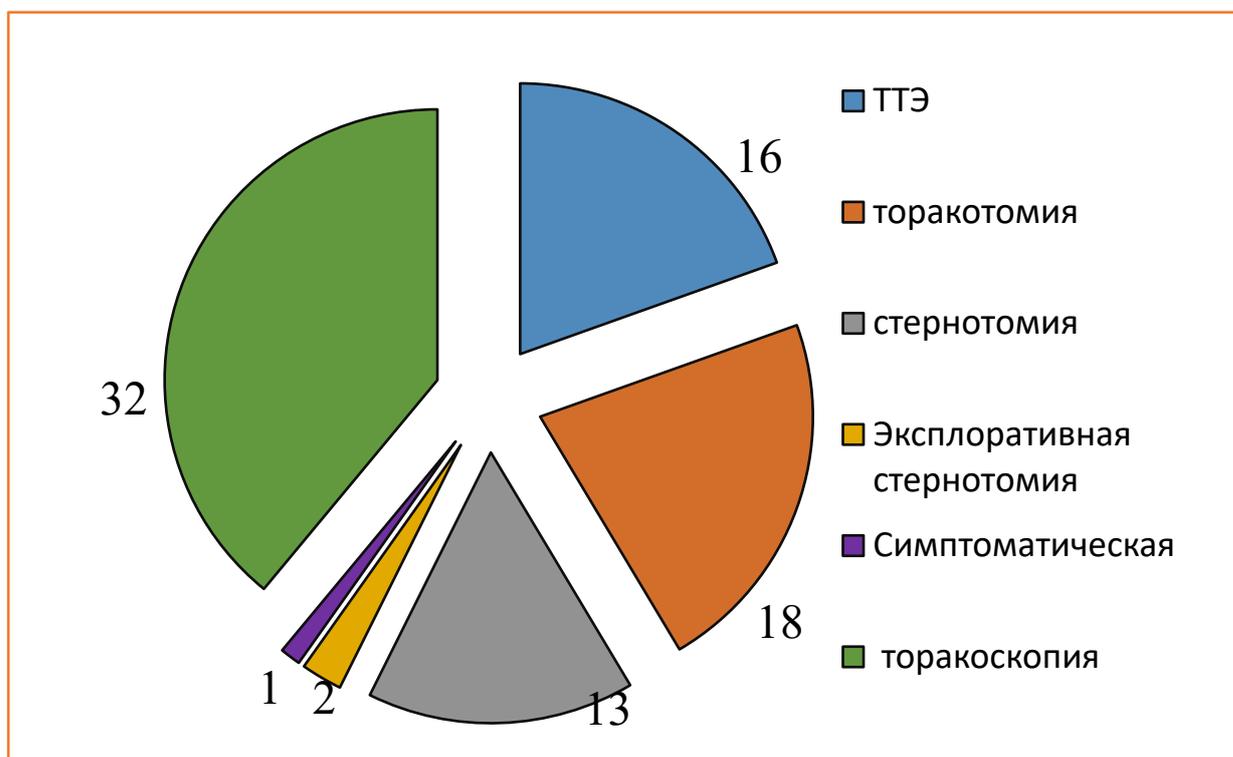
\*\*\*  $t_{набл} < t_{крит}$ , изменения признака статистически не значимы ( $p=0.147082$ ).

В 16 (18,51%) случаях тимэктомия выполнена ТТЭ, боковая торакотомия в 18 (23,17%) (слева — 7 (38,88%), справа — 11 (61,11%)), стернотомия в 13 (16,04%) случаях. У 2 (2,46%) пациентов при IV стадии, вмешательство завершено диагностической стернотомией. В связи с выраженной бульбарной симптоматикой при генерализованной миастении, у одной пациентки (1,23%) в I стадии, вынужденная трахеостомия (рис.4.1). Летальность после оперативных вмешательств - 1,3%.

Учитывая анамнез болезни и клиническую картину у пациентов с ОТ, большое внимание уделяли сердечнососудистой и дыхательной системе,

особенно при компрессионном синдроме. Улучшения функции дыхательной системы достигали лечением хронического бронхита, пневмонии и санацией трахеобронхиального дерева. С этой целью больным назначали отхаркивающие средства, бронхолитики, ингаляционную терапию с антисептическими и муколитическими препаратами, дыхательную гимнастику.

Описание проведенных хирургических вмешательств



Варианты операций. ВТС проводилась с лечебной целью или как первый этап операции.

Рис. 4.1

#### § 4.2. Показатели торакоскопических тимэктомий при I и II стадиях

Как было отмечено ранее, основная цель данной научной работы заключалась в оценке возможностей выполнения расширенных тимэктомий на первой и второй стадиях заболевания с использованием торакоскопической техники (ТТЭ), по сравнению с традиционными «открытыми» путями (стернотомией и торакотомией). Исследование фокусировалось на сравнении непосредственных и отдаленных результатов, частоте рецидивов и влиянии выбора оперативного доступа на показатели общей выживаемости.

Для выполнения МИТЭ применялась боковая односторонняя видеоторакоскопическая тимэктомия. На основании накопленного клинического опыта и анализа данных литературы показаниями для применения метода ТТЭ служили первая стадия (T1N0M0) —9 пациентов (61,11%) и вторая стадия (T2N0M0) —7 пациентов (38,88%) с размером опухоли до 6 см.

В случаях диагностированного прорастания опухоли в окружающие ткани и структуры, невозможности обеспечения односторонней вентиляции, а также при выраженном спаечном процессе в плевральной полости предпочтение отдавалось «открытой» тимэктомии (табл. 4.2). Такое дифференцированное использование подходов позволяло учитывать анатомо-топографические особенности процесса и минимизировать риск осложнений.

Таблица 4.2  
Сопоставление показателей в сравниваемых группах

Показатели	Анализ проведенных вмешательств	
	ТТЭ	«Открытая» тимэктомия
Женщины	11 (73,3%)	5 (16,6%)
Мужчины	5 (26,6%)	10 (66,6%)
Средний возраст (лет)*	36,48±7,08	38,04±9,11
T1 (I стадия)*	9 (56,25%)	9 (60%)
T2 (II стадия)*	7 (43,75%)	6 (40%)
Миастения*	8 (53,33%)	8 (53,33%)
Доступ справа	6 (37,5%)	5 (83,33%)**
Доступ слева	10 (62,5%)	1 (16,66%)**
Торакотомия	–	6 (40%)
Стернотомия	–	9 (60%)
Всего	16 (100%)	15 (100%)

\*нет статистической разницы по основным исследуемым параметрам  $p=0.712947$  и  $p=0.274784$ ; \*\*для тимэктомий выполненных путем торакотомии.

До настоящего времени, выбор стороны хирургического доступа при торакоскопической тимэктомии (ТТЭ) остается предметом дискуссий. Мы считаем, что определяющим фактором должен быть характер

распространенности опухоли по данным топической диагностики, с приоритетом доступа со стороны наибольшего распространения образования.

В наших наблюдениях, из 16 выполненных ТТЭ доступ справа использован у 6 (37,5%) пациентов, а с левой — у 10 (62,5%). Преобладание левостороннего доступа объясняется анатомическими преимуществами: лучшей визуализацией структур средостения, включая брахиоцефальную вену, ветви дуги аорты и область аортального окна, что обеспечивает более качественную лимфодиссекцию. Средний возраст пациентов в основной группе составил  $36,48 \pm 7,08$  года, в контрольной —  $38,04 \pm 9,11$  года ( $p=0,712947$ ), что статистически незначимо.

### **Техника выполнения торакоскопической тимкэтомии**

Пациента укладывались в переднебоковое положение на здоровом боку с подложенным валиком и вытянутыми вперед руками на подлокотнике. Применяли эндотрахеальный наркоз с отдельной интубацией бронхов. Порты устанавливали по принципу «пирамиды» для оптимальной манипуляции инструментами.

Ревизия плевральной полости и идентификация ключевых структур предшествовали диссекции вдоль диафрагмального нерва, который обязательно сохранялся. Независимо от стороны доступа, удалялась вся клетчатка.

При **правостороннем доступе** диссекция начиналась с медиастинальной плевры вдоль верхней полой вены. Железа с опухолью и клетчаткой выделялась от перикарда, корня аорты и легочной артерии. Тимические вены пересекали после обнажения брахиоцефальной вены. Шейные доли удалялись над брахиоцефальной веной, а препарат эвакуировался в контейнере.

При **левостороннем доступе** после выделения диафрагмального нерва и верхней полой вены манипуляции осложнялись глубоким расположением места впадения внутренней грудной вены. Мобилизация шейных долей и

извлечение препарата осуществлялись аналогично. Аортальное окно с лимфоузлами удаляли отдельно.

Заканчивали вмешательство установкой медиастинального и плеврального дренажей, при вскрытии контрлатеральной полости дренаж вводился до купола.

**Технические сложности** чаще возникали при размерах опухоли более 6 см, что обуславливалось ограниченностью пространства переднего средостения и сложностью выделения сосудов.

Макропрепарат отправляли на плановое морфологическое исследование. В морфологических заключениях подтверждена злокачественная тимома различных типов (таб. 4.3).

Таблица 4.3  
Окончательное гистологическое заключение, абс (%)

Тип ОТ	Основная (n=16)	Контрольная (n=15)
Тип А	7 (43,75%)	7 (46,60%)
Тип АВ	5 (31,25%)	3 (20%)
Тип В1-В3	4 (25%)	5 (33,33%)
Тип С	—	—

#### § 4.3. Сопоставление результатов оперативных вмешательств при I и II стадии

В зависимости от способа выполнения вмешательства, проведено сопоставление результатов лечения больных в сравниваемых группах при первой (T1N0M0) и второй (T2N0M0) стадии: основная группа после торакоскопической тимэктомии - 16 больных, группу сравнения составили 15 пациентов после «открытых» вмешательств (торакотомия или стернотомия).

С целью исключения разнородности в группах сравнения, проведена псевдорандомизация согласно возрасту, полу, размеру образования, морфологическому типу, и тяжести течения миастенического синдрома (таб. 4.4).

Данные групп сравнения, в таблице 4.4, показали однородность, по причине отсутствия статистически значимых различий между группами по

исследованным параметрам ( $p>0.05$ ). Таким образом, сопоставимые результаты различных способов лечения представлялось корректным.

Таблица 4.4

**Различия в сравниваемых группах**

Пол		Возраст, лет		Размер**		Тип ОВЖ		Тяжесть миастении*	
Группы пациентов									
ОГ <sup>&gt;</sup>	ГК <sup>&lt;</sup>	ОГ	ГК	ОГ	ГК	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Муж.	Жен.	51	52	5	6	В1	А	Легкая	–
Жен.	Муж.	17	24	6	5	А	АВ	–	Легкая
Муж.	Жен.	24	27	4	4	В1	А	Легкая	–
Жен.	Муж.	22	19	5	6	В1	АВ	–	Легкая
Муж.	Жен.	32	33	4	5	АВ	А	Легкая	–
Муж.	Муж.	46	38	5	4	А	В1	–	Легкая
Муж.	Жен.	38	17	6	4	В1	АВ	Легкая	–
Муж.	Жен.	46	51	4	6	А	В1	–	Легкая
Жен.	Муж.	25	18	5	5	АВ	А	Легкая	–
Муж.	Муж.	24	23	5	4	А	АВ	-	Легкая
Жен.	Муж.	41	52	4	6	А	АВ	–	Легкая
Муж.	Жен.	28	34	5	5	АВ	В1	–	Легкая
Жен.	Муж.	64	12	5	4	А	А	–	–
Жен.	Муж.	30	33	4	3	А	АВ	Легкая	Легкая
Жен.	Жен.	21	24	3	4	АВ	А	Легкая	Легкая

\*по классификации Б.М. Гехта в 1965 г. > основная группа; < контрольная группа.

\*\* Средний размер опухоли в ОГ составляет  $4.857 \pm 0.165$ . Средний размер опухоли в КГ  $5.333 \pm 0.280$ . Число степеней свободы ( $f$ ) равно 14. Парный  $t$ -критерий Стьюдента равен 1.338.  $t_{набл} < t_{крит}$ , изменения признака статистически не значимы ( $p=0.201856$ )

Оценка особенностей хирургических вмешательств проводили в сравнении с такими показателями, как длительность вмешательства, сроки дренирования, объем кровопотери, степени интенсивности боли (по визуально-аналоговой шкале) после операции, отсутствия или проявления ранних осложнений, времени пребывания в реанимационном отделении и в

палате интенсивной терапии. У больных с миастеническим синдромом – частоту миастенического криза. В отдаленные сроки: время возникновения рецидива после операций и процент выживаемости в зависимости от хирургического подхода.

В ходе всех выполненных МИТЭ не было угрожающих жизни больных осложнений. Конверсию выполнили у 1 (6,66%) пациента на начальных этапах освоения методики в нашей клинике. Причиной конверсии стал выраженный спаечный процесс в плевральной полости.

На начальных этапах освоения методики оперативного вмешательства, время операции составляло более 3 часов, в среднем до  $186,6 \pm 64,8$  мин, а по мере совершенствования методики общее время на МИТЭ сократилось до  $106,5 \pm 21,3$  мин. При «открытых» способах оперативного вмешательства среднее время составило  $96,2 \pm 27,8$  мин. При построении графика среднего времени операции по годам, мы получили показательную кривую (рис. 4.2).

Кривая среднего времени оперативного вмешательства



График среднего времени выполнения оперативных вмешательств в основной и контрольной группах, по годам.

Рис. 4.2

Средняя интраоперационная кровопотеря в основной группе составила  $94,2 \pm 20,6$  мл, а в контрольной  $186,32 \pm 32,8$  мл, различия достоверны

( $p=0.024726$ ). Одним из факторов большого объема кровопотери при открытых доступах, является потеря при выполнении непосредственно самого доступа (таб. 4.5).

Одним из важных моментов является оценка комфорта пациентов в течение послеоперационного периода, что определялось в использовании наркотических анальгетиков, так использование препаратов в основной группе составило  $1,6\pm 0,3$  дня, в контрольной  $2,8\pm 0,5$  дня ( $p=0.049364$ ).

Таблица 4.5

Анализ травматичности хирургических вмешательств ( $M\pm\delta$ )

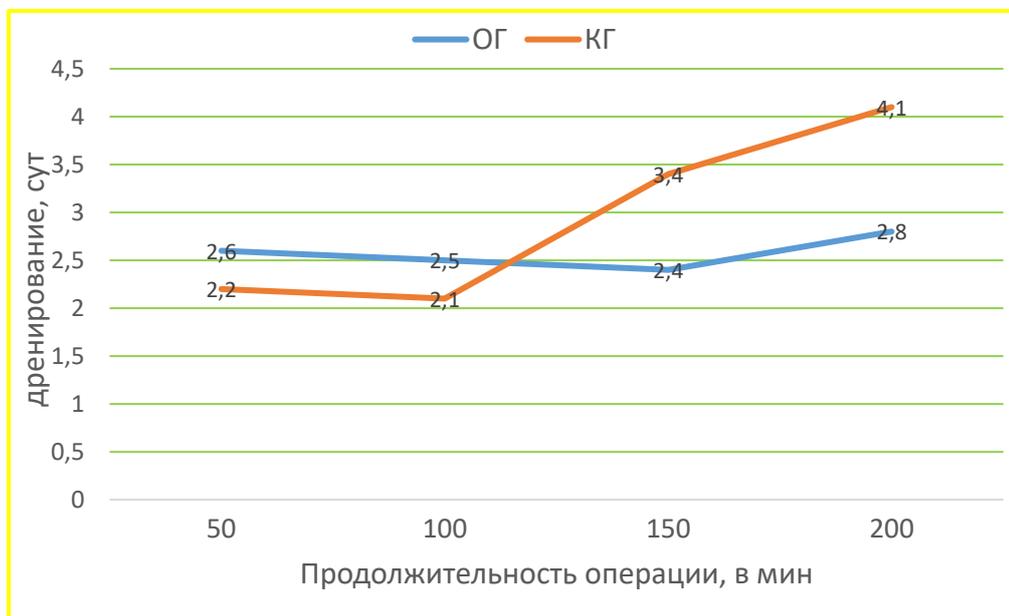
Показатель	Основная группа (n=15)	Контрольная группа (n=15)	<i>P</i>
Продолжительность операции (мин.)	$106,5\pm 21,3$	$96,2\pm 27,8$	$p=0.770929$
Дренирование (сут.)	$2,5\pm 0,8$	$4,5\pm 0,5$	$p=0.038372$
Экссудация (мл)	$350,12\pm 32,36$	$662,7\pm 64,65$	$p=0.000187$
Длительность нахождения в реанимации, дни	$1,1\pm 0,3$	$2,6\pm 0,6$	$p=0.033809$
Общая кровопотеря (мл)	$94,2\pm 20,6$	$186,32\pm 32,8$	$p=0.024726$
Длительность использования наркотических анальгетиков (сут)	$1,6\pm 0,3$	$2,8\pm 0,5$	$p=0.049364$
Шкала боли после операции, балл	$1,8\pm 0,8$	$5,8\pm 0,6$	$p=0.000443$
Среднее время пребывания больных в стационаре, койко-день	$10,4\pm 1,4$	$16,2\pm 1,8$	$p=0.017015$

В основной группе, начиная со 2-х суток, боли носили умеренный и слабый характер, купировались применением ненаркотических анальгетиков, а после удаления дренажных трубок были очень слабыми или отсутствовали. У больных в контрольной группе болевой синдром носил волнообразный характер и в первые 3 суток определялся в основном тяжелыми болями, требующими назначения наркотических анальгетиков.

Отмечено снижение среднего времени пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии:  $2,6\pm 0,6$  дня в контрольной,  $1,1\pm 0,3$  дня в

основной группе, что в последующем способствовало ранней активизации, профилактике послеоперационных осложнений ( $p=0.033809$ ).

График взаимосвязи между продолжительностью операции и сроком дренирования



Время операции и сроки дренирования в разных группах (ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа), разъяснение приведено в тексте.

Рис. 4.3

По результатам исследования в послеоперационном периоде, отмечено достоверное снижение сроков дренирования до  $2,5\pm 0,8$  дней ( $p=0.038372$ ), объема экссудации до  $350,12\pm 32,36$  мл ( $p=0.000187$ ) в основной группе. В контрольной группе обнаружена достоверная прямая корреляционная взаимосвязь между продолжительностью операции и сроками дренирования ( $p<0,05$ ), в основной группе такой достоверной взаимосвязи не отмечено (рис. 4.3). Согласно этому можно судить, что при увеличении длительности МИТЭ, травматичность её не повышается.

Ранняя активизация и ранее удаление дренажей из плевральной полости приводило к снижению пребывания больного в отделении (койко-день) с  $16,2\pm 2,8$  дня в контрольной, до  $10,4\pm 3,2$  дня в основной группе ( $p=0.017015$ ).

В хирургическом лечении ОВЖ осложнения и летальные исходы непосредственно обусловлены в зависимости от типа проведенного хирургического вмешательства. Число и структура послеоперационных

осложнений существенно не отличались (таб. 4.6). Внутриплевральных кровотечений и нагноений раны в исследуемых группах не отмечено.

Таблица 4.6

Послеоперационные осложнения \*

Осложнения	МИТЭ (n=15)	Открытый доступ (n=15)
Реактивный плеврит	2 (13,33%)	3 (20%)
Лимфорея	1 (6,66%)	2 (13,33%)
Миастенический криз	–	–
Нарушения ритма	1 (6,66%)	2 (13,33%)
Пневмония	1 (6,66%)	1 (6,66%)

\*  $t_{набл} < t_{крит}$ , изменения признака статистически не значимы ( $p=0.116158$ )

Группу хирургических осложнений составили: лимфорея – в основной группе отмечено у 1 (6,66%) из 15 больных, в контрольной группе у 2 (13,33%) из 15 больных. Реактивный плеврит у 2-х (13,33%) и 3-х (20%) больных, соответственно по группам – различия статистически не достоверны. Нехирургические осложнения представлены в основном бронхопневмонией, по одному больному в каждой группах, и различными сердечно-сосудистыми нарушениями (3 больных), проявившихся в виде нарушения ритма, тахикардии и экстрасистолии. Летальных исходов после операций не отмечено. Возникшие хирургические осложнения разрешены консервативными методами, а нехирургические осложнения путем адекватной медикаментозной коррекцией.

Оптимальный хирургический доступ должен сочетать в себе максимальную радикальность при её минимальной травматичности. Одним из методов оценки показателей применения МИТЭ, при ОВЖ в сочетании с миастенией, является число ремиссий, рецидивов, стабилизации и ухудшения течения (таб. 4.7). В нашем исследовании, при сравнительном анализе по вышеназванным показателям различий в группах больных с МИТЭ и открытыми операциями не зафиксировано. Проявлений миастенического криза с продленной ИВЛ после МИТЭ также не отмечено.

Таблица 4.7

Результаты хирургического лечения ОВЖ в сочетании с миастенией в сравнимых группах\*

Параметры	МИТЭ (n=8)	Открытый доступ (n=8)
Ремиссия (%)	5 (62,5%)	4 (50%)
Улучшение (%)	2 (25%)	3 (37,5%)
Стабилизация (%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)
Ухудшение (%)	–	–

\*  $t_{набл} < t_{крит}$ , изменения признака статистически не значимы ( $p=1.000000$ )

Течение миастении после операции мы проследили у 16 (100%). У 9 (56,25%) из них наступила полная ремиссия без медикаментозной поддержки, у 5 (31,25%) больных снижена поддерживающая доза антихолинэстеразных препаратов более чем в 2 раза. У 2 (12,5%) больных, первые 12 мес после операции, течение миастении стабилизировалось, но с прежним объемом медикаментозной терапии, но в последующем доза антихолинэстеразных препаратов также снижена.

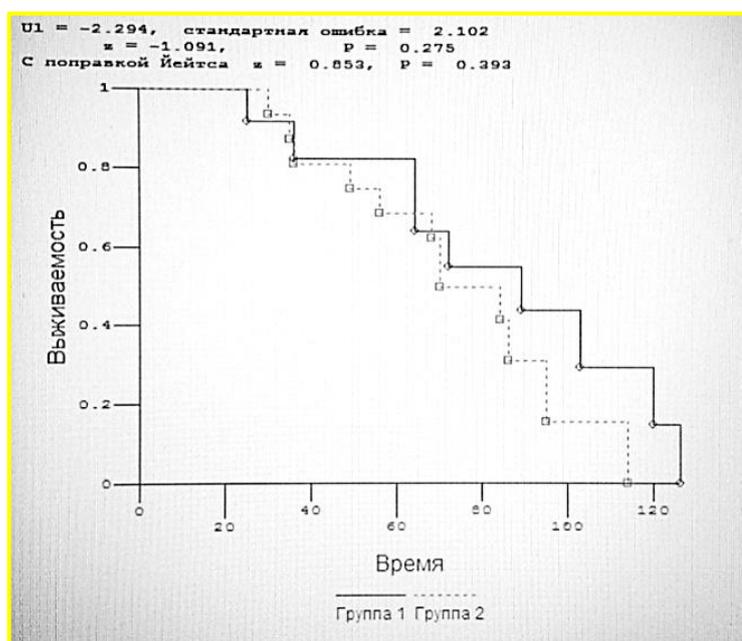
Из 30 больных, оперированных с ОВЖ I-II стадии: тип А диагностирован в 17 (56,66%), тип АВ в 8 (26,66%), тип В1 в 5 (16,66%) случаях. 18 (60%) больным проведено только хирургическое лечение, 12 (40%) больным комбинированная и комплексная терапия (операция + химио-лучевая терапия). При наличии признаков прорастания в медиастинальную плевру и морфологических типах АВ и В1, проведена комплексная терапия.

Учитывая тот факт, что показатель общей выживаемости является наиболее точным в оценке результатов хирургического и комплексного лечения больных с различными гистологическими формами и стадией, исследована оценка показателя выживаемости после МИТЭ и открытых тимэктомий при I-II стадии.

Из оперированных больных мы проследили отдаленные результаты в сроки от 6 месяцев до 10 лет у 28 пациентов: 13 больных основной группы и

15 контрольной группы. Показатели общей выживаемости в сравниваемых группах при стадиях T1 и T2, иллюстрированы на рисунках 4.4 и 4.5.

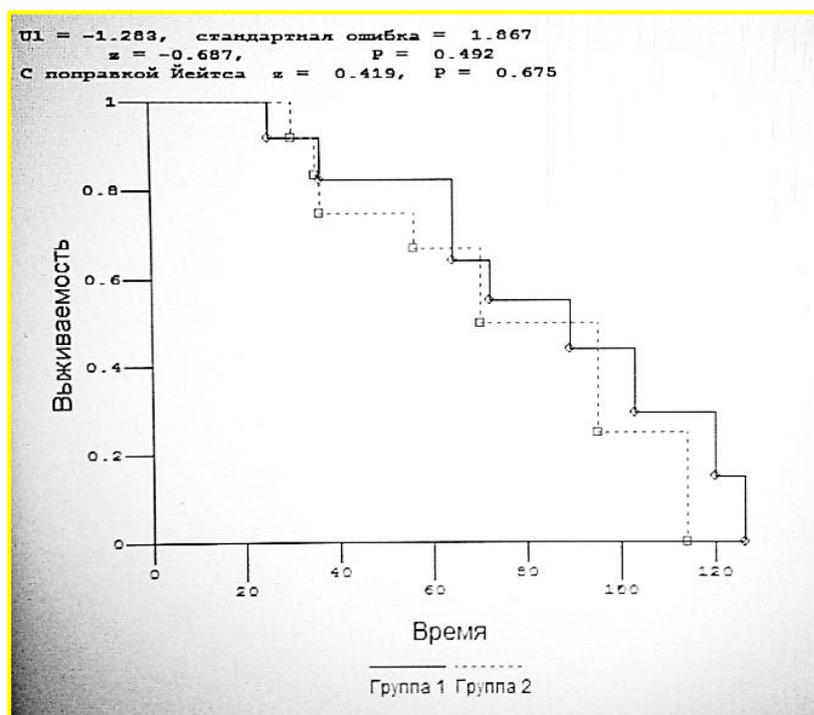
#### Общая выживаемость после МИТЭ



Кривая выживаемости после МИТЭ при T1 и T2: 1 группа – ОВЖ в T1; 2 группа – в T2.

Рис. 4.4

#### Общая выживаемость после «открытых» тимэктомий



Кривая выживаемости после «открытых» тимэктомий при T1 и T2: 1 группа – ОВЖ в T1; 2 группа – ОВЖ в T2.

Рис. 4.5

Анализ наших наблюдений позволил подтвердить в группах наблюдения с T1N0M0 и T2N0M0 оперированных мининвазивным методом и стандартным доступом, различий 5, 10 летней общей и безрецидивной выживаемости не выявлено.

При оценки безрецидивной выживаемости выявлено, что при морфологических типах А, АВ и В1 выявлены более благоприятные результаты. При I-II стадии выживаемость больных с различными гистологическими формами ОВЖ также существенно не различается.

#### **§ 4.4. Сравнительная оценка комплексного метода лечения в зависимости от типа опухоли тимуса**

Одним из основным компонентом комплексного лечения, является химио-лучевая терапия. Согласно данным литературы, предоперационная химиотерапия ОВЖ используется в III и IV стадии.

С целью оценки отдаленных результатов, после комплексного (основная) и консервативного (контрольная группа) лечения, пациентов разделили на две группы: первую группу составили – 30 (17,64%), вторую – 57 (33,52%) пациентов. Результаты лечения больных при наличии отдаленных метастазов, в сравниваемые группы (в группу с консервативным лечением) не включены.

В группу с комплексным лечением не включены также пациенты первой стадии. Так, при отсутствии инвазии опухолевого процесса в капсулу железы лучевая терапия в адъювантном режиме не проведена, что согласуется с данными литературы, обосновывая это тем, что после полной резекции, лучевая терапия не влияет на безрецидивную и безметастатическую выживаемость.

В первой группе мужчин было – 15 (50%), женщин – 15 (50%), во второй мужчин – 27 (59,6%), женщин – 30 (40,3%). Средний возраст в контрольной группе  $40,54 \pm 15,2$  лет.

30 больным выполнены 51 вмешательство (таб. 4.8). Больных во II стадии было – 22 (43,13%), III – 22 (43,13%), IVa – 7 (13,73%). Расширенная тимэктомия у 16 (31,7%) выполнена торакотомией, стернотомией у 6 (12,76%).

Таблица 4.8

Исследуемые параметры у пациентов после комплексного лечения\*

Параметры		Стадия**			Всего
		II	III	IVa	
Оперативные вмешательства	МИТЭ	6 (100%)	–	–	6 (12,76%)
	Стернотомия	2 (15,4%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	6 (12,76%)
	Торакотомия	4 (22,2%)	10 (55,5%)	2 (11,1%)	16 (31,37%)
	Видеторакоскопия	10 (31,3%)	9 (28,12%)	2 (6,25%)	21 (41,17%)
	ревизия				
	Эксплоративная стернотомия	–	–	2 (100%)	2 (3,92%)
	<b>Всего</b>	<b>22 (43,13%)</b>	<b>22 (43,13%)</b>	<b>7 (13,73%)</b>	<b>51(100%)</b>
Послеоперационная летальность		–	–	1(100%)	1(1,96%)

\*общее количество пациентов и количество операций может не совпадать;

\*\*в исследуемую группу не включены пациенты с наличием отдаленных метастазов (M1)

Во II стадии опухоль удалена торакотомией в 4 (22,2%), стернотомией в 2 (15,4%) случаях. Лечебная видеоторакоскопия (МИТЭ) выполнена у 6 (12,76%) пациентов. ВТС как первый этап оперативного вмешательства выполнен в 4 (22,2%) случаях, вторым этапом удаление произведено путем торакотомии. Расширенная тимэктомия путем стернотомии выполнена у 2 (15,4%). При II стадии неoadъювантная химио-лучевая терапия не проведено.

Больных с III (IIIa и IIIb) стадией заболевания было – 42 (24,7%), и IVa – 32 (18,82%). Из этих 74 (43,52%) пациентов – лишь у 18 (24,32%) выполнены оперативные вмешательства. Низкий процент резектабельности, обусловлен наличием признаков прорастания в магистральные сосуды средостения, по причине позднего обращения для специализированной помощи.

У 18 (24,32%) больных выполнено 29 (56,86%) оперативных вмешательств. ВТС как первый этап выполнен у 11 (52,38%), вторым этапом

тимэктомия выполнена торакотомией. Лишь в одном случае, расширенная тимэктомия выполнена путем торакотомии, без предварительной ВТС.

Расширенно-комбинированные вмешательства в III стадии выполнено у 13 (17,56%) пациентов, в IVa стадии у 3 (4,05%). Расширенно-комбинированные операции с резекцией медиастинальной плевры в 16 (100%) случаях, резекции легкого – 7 (43,75%) (атипичная, лобэктомия, в одном случае пневмонэктомия), в 4 (25%) – брахиоцефальной вены, с краевой резекцией верхней полой вены и адвентиции дуги аорты, в 8 (50%) – случаях резекция перикарда, в 3 (18,75%) - диафрагмального нерва.

При III и IVa стадии, путем стернотомии выполнено 6 (12,76%) вмешательств, из них в 4-х случаях выполнено расширенно-комбинированная тимэктомия, в остальных 2-х (3,92%) случаях вмешательство закончено эксплоративной стернотомией.

Среднее время оперативного вмешательства при торакотомии составила  $134 \pm 35$  мин, при стернотомии этот показатель был равен  $125 \pm 28$  мин. Уровень кровопотери несомненно нарастал при комбинированных вмешательствах, и составило от 150 до 2000 мл, в среднем  $465,28 \pm 127,26$  мл.

При сочетании ОВЖ с миастенией, 2-м (11,11%) пациентам выполнена расширенно-комбинированная тимэктомия. Продленной ИВЛ в раннем послеоперационном периоде не проведено. Ухудшение миастенического синдрома отмечено в одном случае, что потребовало проведение курсов плазмафереза, пульс-терапии препаратами преднизолона, и увеличением кратности приема АХЭП до 6 раз в сутки.

Результаты анализа свидетельствуют, что частота осложнений после хирургического вмешательства при ОВЖ достаточно высока и составила 27,7%, что объясняется травматичностью вмешательств. Осложнения закономерно чаще встречаются при опухолях III-IVa стадий.

Группу хирургических осложнений составили: лимфорей в 2 (11,11%) случаях, отек вен верхних конечностей в 3 (16,66%), отмеченный после

краевой резекции верхней полой вены, и перевязки левой брахиоцефальной вены. Осложнения купированы консервативной терапией.

Нехирургические осложнения представлены в основном пневмонией у 2-х (11,11%) пациентов, желудочковой экстрасистолии у 2 (11,11%) и гипертоническим кризом у 1-го (5,55%) больного.

Послеоперационная летальность составила 1,96%, причиной явилось массивное кровотечение из дефекта задней стенки ствола легочной артерии, в момент мобилизации и выделения опухолевого процесса.

Показанием к проведению химио-лучевой терапии в адьювантном режиме, у больных основной группы, служило, наличие признаков инвазии в капсулу и медиастинальную плевру, а также III-IVa стадия процесса. Проводилось по 2Гр каждые 5 дней, СОД-40Гр, на ложе удаленной опухоли в передне-верхнее средостение, с последующим проведением 2 курсов адьювантной ПХТ, по схеме ADOC или EP.

Из 57 (100%) пациентов контрольной группы, у 19 (33,33%) случаях процесс верифицирован путем видеоторакоскопии с биопсией, в остальных путем пункционной биопсии у 36 (63,15%) и открытой биопсией лимфатических узлов и/или опухоли у 3 (5,26%).

У больных контрольной группы лечение начиналось с ПХТ, при отсутствии отдаленных метастазов, лучевая терапия на переднее средостение.

В 62 (36,47%) случаях выявлено наличие отдаленных метастатических очагов (таб. 4.10). Первым по частоте поражения метастатическими узлами органом явилось легкое у 29 (46,77%), следующим по частоте поражения явилась плевра 18 (29,03%) и печень 12 (19,35%). 58 (93,54%) больным проведена паллиативная ПХТ, одному в связи с выраженной клиникой синдрома верхней полой вены проведена ПХТ без гистологической верификации, 3-м (4,83%) из-за тяжелого соматического состояния проведена симптоматическая терапия.

Таблица 4.10

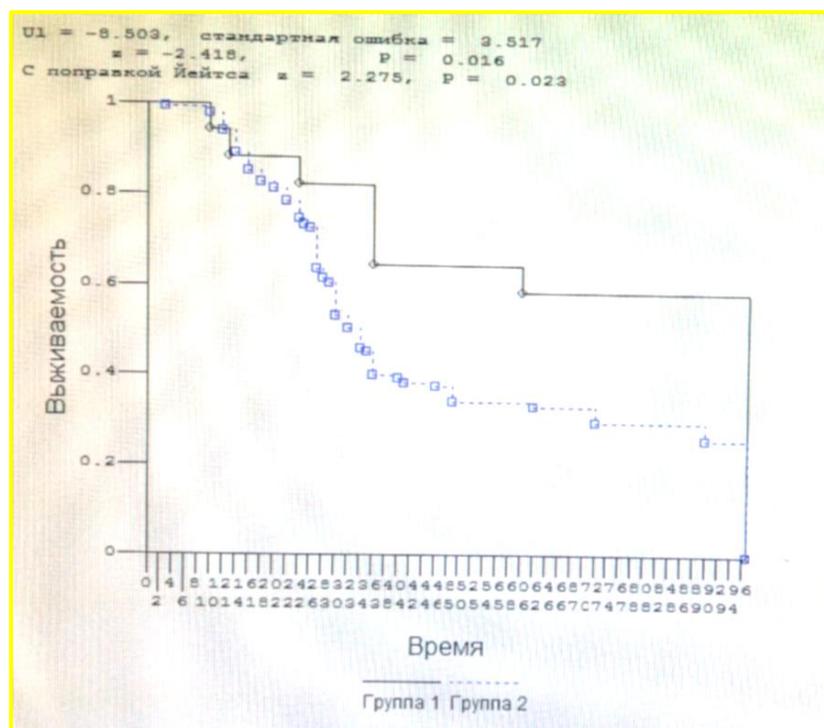
## Локализация отдаленных метастатических очагов\*

Локализация метастатического очага	Количество	
	Абс	%
Шейно-надключичные лимфатические узлы	10	16,12
Правое легкое	10	16,12
Левое легкое	5	8,06
Двухстороннее поражение легких	14	22,58
Плевра	18	29,03
Печень	12	19,35
Кости скелета	1	1,61

\*общее количество больных и количество очагов может не совпадать

В сравнительном аспекте изучены отдаленные результаты лечения у больных после комплексного (основная группа) и консервативного (контрольная группа) лечения.

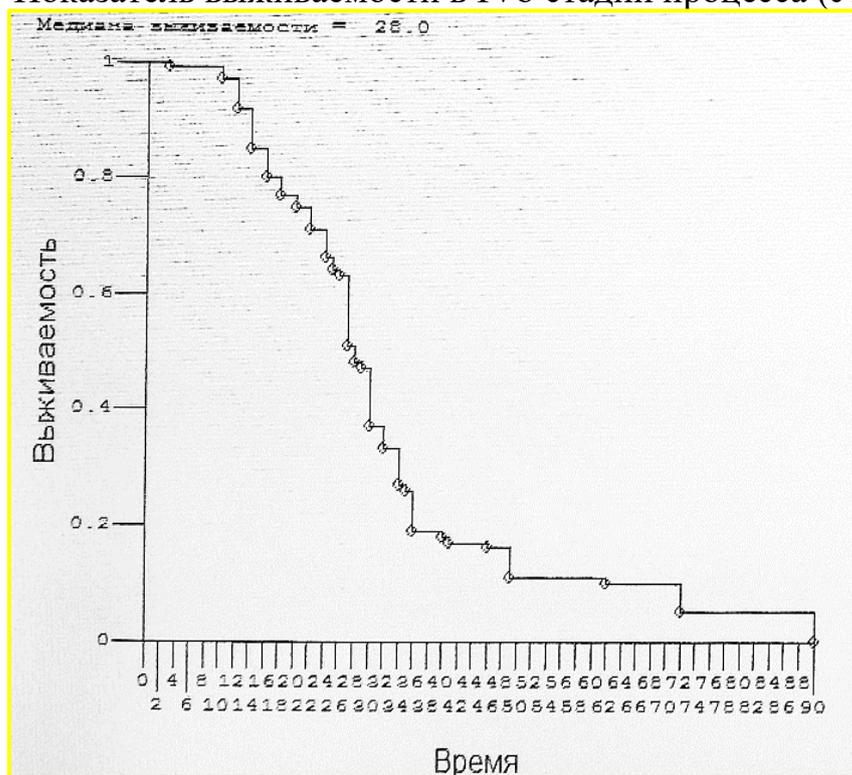
Показатель выживаемости после комплексного и консервативного лечения



Показатели 5 летней выживаемости, в зависимости от метода лечения: 1 группа – после комбинированного, 2 группа – после консервативного лечения.

Рис. 4.6

### Показатель выживаемости в IVb стадии процесса (с M<sub>1</sub>)



Кривая выживаемости после консервативной терапии

Рис. 4.7

На основании полученных результатов выявлено, что медиана 5-летней общей выживаемости в первой группе составило 60%, в контрольной группе 34,5% (рис. 4.12). Показатель общей выживаемости больных с первичным метастатическим процессом составило 28% (рис. 4.13).

Проанализированы результаты лечения, в зависимости от гистологического типа ОТ. В нашем исследовании выявлено следующие типы ОТ: тип А – веретенноклеточная тимома у 17 (10%), тип АВ – лимфоэпителиальная тимома у 15 (8,82%), тип В1-В3 у 64 (37,64%), и тип С – рак тимуса у 72 (42,35%). Процесс верифицирован у 168 пациентов, в 2-х случаях в связи с отказом от оперативного вмешательства, диагноз выставлен на основании клиничко-инструментальных данных. В таблице 4.11 показано распределение больных по стадиям заболевания в зависимости от гистологической формы процесса.

При ОВЖ не всегда наблюдается соответствие между гистологическим строением опухоли, характером роста и клиническим течением. Согласно

данным литературы, деление тимом на доброкачественные и злокачественные в определенной степени условное, а гистологическая характеристика для этого нередко является недостаточной, т.к. встречаются атипичные формы ОТ типа А, особенно при поздних метастатических стадиях процесса.

Таблица 4.11

Распределение больных по стадиям заболевания  
в зависимости от типа ОТ

Стадия	Гистологическая форма						Всего
	Тип А	Тип АВ	Тип В1	Тип В2	Тип В3	Рак тимуса	
<b>I</b>	8	4	3	–	–	–	15(8,92%)
<b>II</b>	9	4	2	1	–	–	16(9,52%)
<b>IIIa</b>	–	7	10	8	7	5	37(22,02%)
<b>IIIb</b>	–	–	3	11	12	13	39(23,21%)
<b>IV</b>	–	–	–	–	7	54	61(36,3%)
<b>Всего</b>	17 (10,11%)	15 (8,92%)	18 (10,71%)	20 (11,9%)	26 (15,47%)	72 (42,85%)	168 (100%)

Результаты обследования пациентов и объем хирургического вмешательства с последующим гистологическим исследованием позволили корректно оценить распространенность опухолевого процесса в соответствии с классификацией А. Masaoka.

Большой размер опухоли, прорастание в капсулу и врастание в соседние структуры ухудшают прогноз заболевания. Характерной особенностью этих опухолей, вне зависимости от гистологического типа, является инвазия плевры.

При типах гистологических типах А и АВ, размерах опухоли меньше 6см, отсутствии признаков врастания в капсулу железы, у 30 (17,64%) больных выявлены благоприятные отдаленные результаты.

Показатель общей выживаемости взаимосвязан с типом опухоли. Так, при тимомах типа А, АВ и В1 – 10 лет и более живут около 95% пациентов. При других типах ОВЖ, в частности типам В2 и В3 5-летняя выживаемость

варьирует на уровне 60-64%. Данный показатель достоверно ухудшается для типа С – к 5 годам составляет 28%.

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

#### **§ 4.5. Разработка алгоритма диагностики и лечения**

Внедрение в практику миниинвазивных методов диагностики и хирургического лечения, открыло новый этап развития торакальной онкохирургии. Общеизвестным является тот факт, что новообразования средостения, в частности передне-верхнего отдела, представляет разнородную по происхождению и гистологическому строению группу опухолей и заболеваний неопухолевой природы, объединенных локализацией в одной топографо-анатомической зоне. Диагностика по клиническим признакам чрезвычайно затруднительна. Только после тщательного гистологического исследования можно установить окончательный диагноз, с последующим выбором оптимальной тактики лечения.

В связи с этим, на основании проведенных исследований с преимущественным акцентом изучения непосредственных и отдаленных результатов лечения ОТ, был создан алгоритм диагностики и последующего выбора оптимального лечения (рисунок 4.15), на который получено свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №DГУ03651 от 11.04.2016 г.

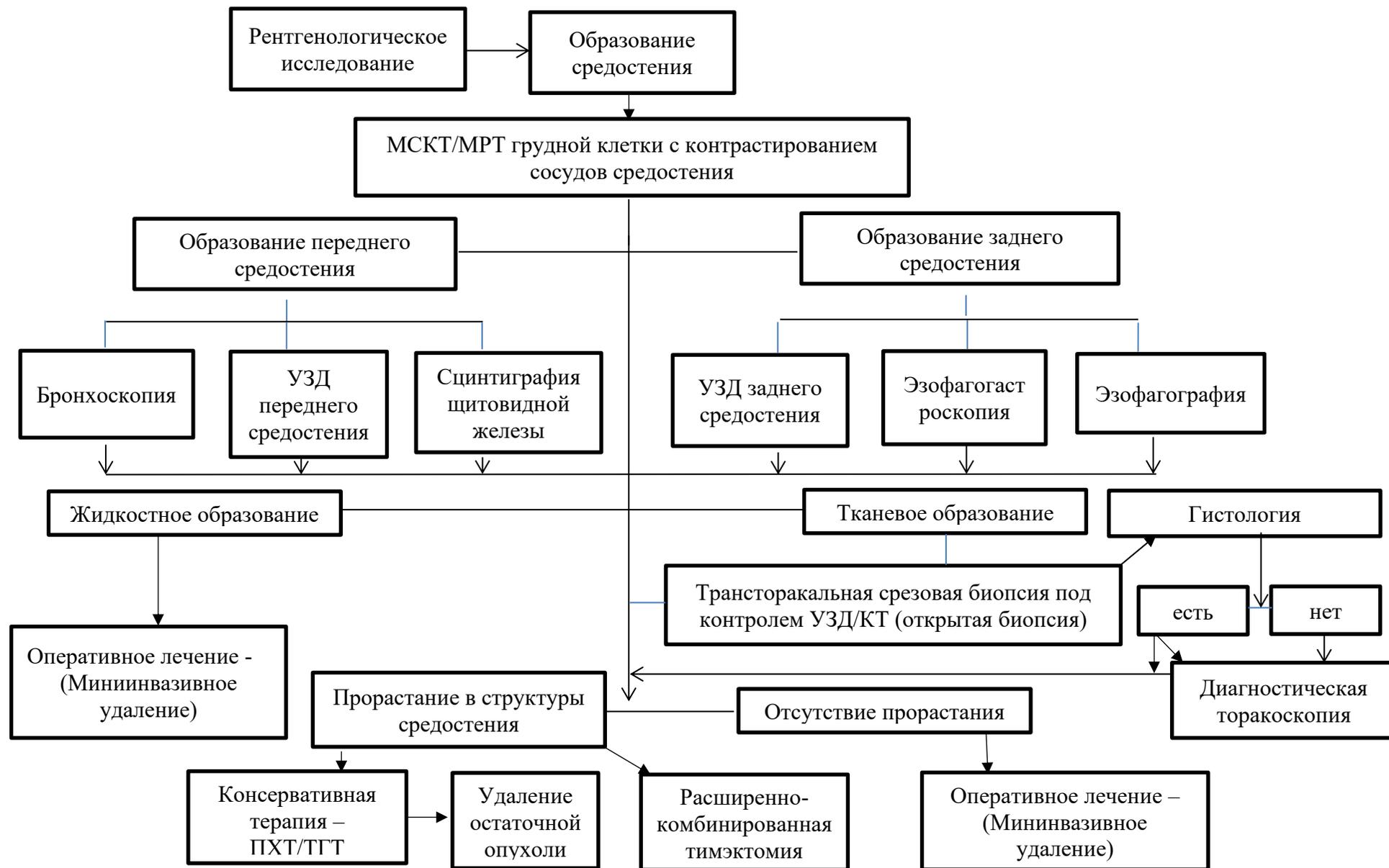


Рис. 4.15 Алгоритм диагностики и лечения опухолей средостения

Для постановки диагноза необходимо обеспечить: сбор информации о состоянии больного, логическую обработку собранной информации и принятие решения. При выявлении новообразования переднего средостения, исследуется тканевая структура процесса, где основное место после МСКТ исследования отводится УЗДГ, с последующим выполнением ТИАБ или ТТБ. При невозможности выполнения ТТБ, рекомендуется диагностическая торакоскопия, где определяется распространенность и резектабельность процесса.

Практическое значение диагностического алгоритма заключается в том, чтобы за счет формализации действий врача на всех этапах постановки диагноза свести их к выполнению четко сформулированных рекомендаций и правил. Данный алгоритм является основой для создания программного продукта, который был создан и официально зарегистрирован в патентном ведомстве. Разработанные программы обследования и диагностические алгоритмы для больных с опухолями средостения, в частности для ОВЖ, позволили улучшить качество диагностики и повысить общую верификационную ценность с 60,2 до 88,8% ( $p < 0,05$ ), позволила улучшить качество лечения и увеличить частоту положительных результатов лечения с 82,7% до 96,8%, значительно сократить длительность пребывания в стационаре с  $16,2 \pm 2,8$  до  $10,4 \pm 3,2$  суток ( $p = 0.017015$ ), что определяет экономическую эффективность данного метода.

Расчет экономического эффекта в денежном эквиваленте удалось произвести нам в отделении торакальной онкохирургии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Расчет экономической эффективности от снижения койко-дней и лекарственных препаратов на лечение одного пациента представлено далее:

$$\mathcal{E}_{\text{вр}} = (M_1 - M_2) \times H$$

$M_1 - M_2$  – снижение стоимости лечения больного, включено стоимость оперативного вмешательства + стоимость койка дней (стоимость питания + стоимость лечения) + стоимость исследования

$N$  – масштаб внедрения (число исследуемых пациентов)

$M_1 = 369\,198,0 + 483\,777,0 + 554\,199,0 + 59\,000,0 = 456\,940,0$  сум

$M_2 = 168\,692,0$  сум;  $N = 105$

$\mathcal{E}_{вр} = (501\,706,0 - 314\,878,0) \times 105 = 19\,616\,940,0$  сум

Сокращение пребывания больных (с опухолью средостения) в стационаре на 3 дня: 1 558 194,0 сум.

Таким образом, внедрение миниинвазивных технологий позволяет диагностировать процесс в амбулаторных условиях, а экономическая эффективность выполнения миниинвазивных тимэктомий, позволяющее снизить количество дней пребывания больного в стационаре, составило 19 616 940,0 сум, в масштабе внедрения ( $n=105$ ).

#### **Выводы по 4 главе.**

Локализация новообразований в средостении предполагает весьма травматичный хирургический доступ для их удаления, что особенно ухудшает функциональные результаты лечения небольших опухолях, поэтому видеоторакоскопия выступает в качестве миниинвазивной альтернативы.

Выполнение МИТЭ не подразумевает нарушение правил абластики. Увеличение торакоскопической оптики, работа исключительно от анатомических ориентиров (диафрагмальный нерв, верхняя полая вена, безымянная вена, аорта и т.д.) позволяют выполнять не менее радикальные операции при начальных стадиях процесса, чем при использовании открытых методик оперирования. Визуализация при МИТЭ позволяет хорошо оценить и размеры, и состояние капсулы опухоли, и её соотношения с окружающими тканями. Подобных осложнений как имплантационные метастазы в области портов, ни диссеминация по плевре, ни большой процент рецидивов опухоли мы у своих больных не наблюдали.

При сравнении послеоперационных осложнений статической разницы после МИТЭ и открытых тимэктомий не выявлено. Показатели 5 и 10 летней выживаемости при I-II стадии оказались идентичными.

Стадия III-IVa предусматривает выполнение расширенно-комбинированных операций. Выполнение расширенно-комбинированных операций позволяет добиться значительно лучших результатов, чем при консервативном лечении. Радикальность вмешательства при местнораспространенной ОТ весьма условна из-за высокого риска субклинических метастазов; это оправдывает проведение комплексного лечения, предусматривающего сочетание с лучевым и лекарственным воздействием.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Диагностика больных должна подчиняться строгому алгоритму, принцип которого в схематичном ступенчатом выполнении диагностических мероприятий от простого метода к более сложному, где основное место отводится пункционной биопсии и диагностической торакоскопии.
2. Простота применения, возможность одномоментной визуализации не только самой опухоли, но и структурных изменений окружающих органов средостения, возможность выбора оптимальной глубины введения иглы, являются преимуществом выполнения пункционных биопсий. Одним из преимуществ, также является выполнение процедур в амбулаторных условиях, без госпитализации пациентов в отделение, что в свою очередь приводит к снижению койко-дней стационарных больных.
3. В случае, когда выполнение пункционных биопсий сопряжено с высоким риском осложнений, неоспоримым преимуществом и методом выбора является диагностическая торакоскопия.
4. При ранних стадиях ОТ, миниинвазивная тимэктомия является операцией выбора. Отмечено статически достоверное улучшение непосредственных результатов, без снижения показателей 5-10 летней общей выживаемости.
5. Проведение комбинированных и комплексных схем лечения, оправдано, позволяют удалить опухоль, тем самым продлить жизнь больных.
6. При гистологических типах А, АВ, В1 в сочетании с I-II стадией отмечены более благоприятные отдаленные результаты, в отличие от типов В2, В3 при сочетании с III-IV стадией, где отмечена более низкая выживаемость.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Мадиев Б.Т. Миниинвазивные технологии в хирургическом лечении опухолей вилочковой железы // Автореферат диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам. - Ташкент 2018
2. Yusupbekov A.A., Krotov N.F., Madiyurov B.T. Rasulov A.E. Thoracoscopy as the Method of Choice in Diagnosis of Mediastinal Lymphadenopathy // British Journal of Medicine & Medical Research. – Great Britain, 2016 - №16(10) – С. 1-6. (14.00.00, №6).
3. Madiyurov B.T., Krotov N. F., Rasulov A. E., Chernyshova T.V., Sabirov D.R. Comparison of Surgical Techniques in T1 and T2 Thymomas: The Possibility of VATS Thymectomy Compared with Open Resection // Scientific and Academic publishing. Clinical practice. – The USA, 2016 - №5 (1) – С. 1-5 DOI: 10.5923/j.cp.20160501.01. (№12, Index [Copernicus: 85.40](#)).
4. Расулов А.Э., Мадиев Б.Т. Использование видеоторакоскопического доступа при тимомах // Хирургия Узбекистана. – Ташкент, 2016 - №2 – С. 57-61 (14.00.00, №9).
5. Мадиев Б.Т., Кротов Н.Ф. Трансторакальная биопсия в диагностике опухолей средостения // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2016 - №5 – С. 146-148 (14.00.00, №3).
6. Мадиев Б.Т. Современные тенденции в диагностике и лечении больных тимомы // Хирургия Узбекистана. – Ташкент, 2017 - №2 – С. 67-72 (14.00.00, №9).
7. Мадиев Б.Т., Кротов Н.Ф., Юсупбеков А.А., Хайрулдинов Р.В., Расулов А.Э. Видеоторакоскопические операции в диагностике лимфаденопатий средостения // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2016 - №4 – С. 30-33 (14.00.00, №8).
8. Madiyurov B.T., Rasulov A.E., Usmanov B. Diagnostics and treatment of the tumours of mediastinum // WCS 2015 46th world congress of surgery (formely

international surgical week). 40<sup>th</sup> RCST Annual Scientific Congress. - Bangkok, 2015 – С. 117.01 P174

9. Власов П.В. Комплексная лучевая диагностика объемных образований средостения. Часть вторая. Медицинская визуализация. 2005. №4. стр.90-104.

10. Галил-Оглы Г.А., Ингберман Я.Х., Берщанская А.М. Сравнительная ультраструктурная характеристика эпителиальных клеток вилочковой железы и тимом. Арх. патологии.1988. 9. стр.51-60.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. -М.: Практика, 1999, стр. 459.

12. Гутаковская Н.В. Диагностика и хирургическое лечение объемных образований средостения. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Нижний Новгород, 2005. стр. 24

13. Зайратьянц О. В. Гиперплазия тимуса: классификация, вопросы пато- и морфогенеза, место и патологии человека. Архив патологии. 1991. № 10. стр.3-12.

14. Залевский А. А., Горбунов Н.С., Большаков И.Н. и соавт. Оперативный доступ к органам переднего средостения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. №12-1. стр.93-95

15. Залошков А.В., Абрамзон О.М., Лященко С.Н. Клинико-анатомическое обоснование оптимальных миниторакотомных доступов. Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. стр.288

16. Иванов С.П., Мустафин Д.Г., Иванов А.С. Осложнения стернотомии и их профилактика при торакальных операциях. Астраханский медицинский журнал. 2012. Т.7 №4. стр.115-117.

17. Икрамов А.И., Максудов М.Ф., Джураева Н.М. Интервенционная компьютерная томография в диагностике объемных образований легких. Медицинская визуализация. М. 2007. №1. стр.82-88

18. Икрамов А.И., Максудов М.Ф., Джураева Н.М. Аспирационная и тканевая биопсия опухолей средостения, плевры и грудной стенки под контролем компьютерной томографии. Ўзбекистон Хирургияси. 2009. №11 стр. 20-24.

19. Казакевич В.И. Возможности черскожного ультразвукового исследования в определении внутригрудной распространенности процесса при раке легкого и опухолях средостения. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. Т1. №5. стр.10-18
20. Карташов С. З., Лазутин Ю.Н., Кабанов С.Н. и соавт. Комбинированное лечение больных с органоспецифическими опухолями тимуса. Сибирский онкологический журнал. 2009. №2. стр.94
21. Колесников П.Г. Диагностика и лечение тимом. Автореферат диссертации на соискание кандидата мед. наук. Москва 2011. стр.20
22. Курганов И.А., Богданов Д.Ю. Роль и место малоинвазивных хирургических технологий в лечении заболеваний вилочковой железы. Эндоскопическая хирургия. 2013. №6. Стр.49-54.
23. Ланцова В.Б., Сепп Е.К. Особенности белков тимуса при миастении (иммунно-биохимическое исследование). В кн. Научные труды сотрудников ЦКБ МПС РФ // М.: 2001. Т. 6. стр.266-275
24. Ланцова В.Б., Сепп Е.К., Козловский А.С. Роль антител к нейрональным  $\alpha 7$ - ацетилхолиновым рецепторам при миастении. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151, № 3. стр.278-280.
25. Лапач С.Н., Чубенко А.В. Статистика в науке и бизнесе. - К.: МОРИОН, 2002. Стр. 640.
26. Мазурин В.С. Опухоли средостения. (учебное пособие). Москва. МОНИКИ. 2011г. стр.27.
27. Максудов М.Ф. Возможности интервенционной компьютерной томографии в диагностике образований органов грудной клетки. Автореферат на соискание ученой степени к.м.н. Ташкент 2010.
28. Мазурин В.С., Кузьмичев В.А., Прищепо М.И., Шаповалов А.В., Шабаров В.Л., Назарова Е.И., Денисова Л.Б. Результаты использования интраоперационной ультрасонографии для диагностики объемных новообразований средостения. Альманах клинической медицины 2011. № 24. стр. 22-27

29. Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., и соавт. Опухоли вилочковой железы. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2008г. 19, №1. стр. 47-58
30. Никишов В.Н., Сигал Е.И., Сигал А.М. и соавт. Опыт применения видеоторакоскопии при заболеваниях вилочковой железы. Эндоскопическая хирургия. 2010.2.18. стр.18-24
31. Никишов В.Н., Сигал Е.И., Потанин В.П., Сигал Р.Е. Использование торакоскопического доступа при операциях на вилочковой железе. Медицинский альманах, 2010. №3. стр. 63-66
32. Никишов В.Н. Сигал Е.И., Потанин В.П., Хамидуллин Р.Г., Сигал А.М. Торакоскопия в хирургическом лечении миастении. Практическая медицина. 2011. 2(49). стр. 92-95.
33. Патрушева О. В., Виговский Г.А., Сипухин Я.М. Пункционные методы диагностики и лечения под контролем ультразвука. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 1998. № 2. том 13. стр. 31-36.
34. Петровский Б.В. Хирургия средостения. Медгиз, Москва. 1960. стр.177-184
35. Пищик В.Г., Яблонский П.К. Алгоритмы дифференциальной диагностики новообразований средостения. Вестник Санкт-Петербургского Университета 2008.Сер. 11. Вып. 2. стр.111-118.
36. Пищик В.Г. Новообразования средостения: Принципы дифференциальной диагностики и хирургического лечения. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. Санкт-Петербург 2008.
37. Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., и соавт. Новообразования вилочковой железы. Сибирский онкологический журнал. 2008. №1 (25), стр.75-84.
38. Рагулин Ю.А., Усачев В.С., Медведев В.Н., Дементьев А.В. Трансторакальная биопсия под контролем компьютерной томографии в диагностике объемных образований легких и средостения. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012; 6; 24. стр.24-27

39. Романова Т.В., Белякова М.Ю., Пушкин С.Ю., Решетов А.П. Оценка эффективности тимэктомии у пациентов с миастенией. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. № 2. том 5. стр. 234-237
40. Сигал Е.И. Торакоскопическая хирургия. М: Дом книги 2012; стр.352.
41. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В. Итоги и клинические результаты использования тимэктомии при лечении миастении. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. № 5. том 88. стр. 61-72
42. Скворцов М.Б., Шинкарев Н. В. Тимэктомия - обоснование и ее роль в лечении миастении. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. №3. том 86. стр. 15-23
43. Тюрин И.Е., Евграфова С.Ю. Дифференциальная диагностика новообразований средостения. Практическая пульмонология. 2010. № 4. С.16-22
44. Тюрин И.Е. Перспективы развития торакальной радиологии. Практическая пульмонология. 2011. № 4. стр. 5-12
45. Федоров И.В., Сигал Е.И., Бурмистров М.В. Осложнения эндоскопической хирургии, гинекологии и урологии. М: Триада-Х. 2012. стр. 288.
46. Харнас С.С. Эндокринная хирургия. Москва: ГЕОТАР-Медиа 2010. стр.162-239.
47. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Колесников П.Г. Лечение тимом ассоциированных с миастенией. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2011. № 11. том 2. стр. 1-10
48. Харченко В. П., Саркисов Д. С., Ветшев П. С. и др. Болезни вилочковой железы. М.: Триада-Х, 1998. стр.230.
49. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А. Болезни вилочковой железы. «Триада-Х» М.1998, стр.133
50. Худайбергенов Ш.Н., Максумов Д.Т., Аманов Б.Б. и соавт. Хирургическое лечение тимомы с миастеническим синдромом. Хирургия Узбекистана. 2013.3.стр184.

51. Чхиквадзе В.Д., Гончаров С.В., Ядиков О.А., и соавт. Возможность прогнозирования отдаленных результатов лечения у больных тимомой. Сибирский онкологический журнал. 2011. Приложение №1. стр.121-122
52. Шавлохов В.С., Джумабаева Б.Т., Шевелев А.А. и соавт. Пункционная биопсия в диагностике первичной медиастинальной опухоли. Терапевтический архив. 2003. Т.75. №4. стр.37-40.
53. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Санадзе А.Г., и соавт. Отдаленные результаты хирургического лечения тимом у больных генерализованной миастенией. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2007. №10. стр. 36-43
54. Яблонский П. К., Пищик В. Г., Нуралиев С. М., Атюков М. А., Петров А. С. Торакоскопические операции при новообразованиях средостения. Вестник Санкт-Петербургского Университета 2008. Сер. 11. Вып. 2. стр.119-127.
55. Ярилин А. А., Пинчук В. Г., Гриневич Ю. А. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. Киев.1991. 248 с.
56. Anja C. Roden, Eunhee S.Yi, Sarah M. Jenkins, et al. Modified Masaoka Stage and Size Are Independent Prognostic Predictors in Thymoma and Modified Masaoka Stage Is Superior to Histopathologic Classifications. J Thorac Oncol. 2015.10. pp.691–700
57. Ampollini L., Del Rio P., Sianesi M. et al. Transcervical video-assisted thymectomy: preliminary results of a modified surgical approach. Langenbecks Arch Surg. 2001.396.pp.267-271
58. Arnon Karni, Ali Asmail, Vivian E. Drory, Hadar Kolb, Anat Kesler. Thymus involvement in myasthenia gravis: Epidemiological and clinical impacts of different self-tolerance breakdown mechanisms. Journal of Neuroimmunology. 2016. 298.pp.58–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.07.002>
59. Arun Rajan, Giuseppe Giaccone. Targeted Therapy for Advanced Thymic Tumors. J Thorac Oncol. 2010.5. pp.S361–S364
60. Bach J.F., Dardenne M. Surgery of the Thymus. Ed. J.-C. Givel. Berlin, 1990. pp. 39-45.

61. Bae M.K., Lee S.K., Kim H.Y., et al. Recurrence after thymoma resection according to the extent of the resection. *J Cardiothorac Surg* 2014.9.51.
62. Bae M.K., Byun C.S., Lee C.Y., et al. Clinical outcomes and prognosis of recurrent thymoma management. *J Thorac Oncol* 2012.7. pp.1304–14.
63. Bakker P.F.A., Budde R.P.J., Grundeman P.F. Endoscopic robot-assisted extended thymectomy by subxiphoid approach with sternal lifting: Feasibility in the pig. *Surg Endosc* 2001.18.pp.968-998.
64. Bedano PM, Perkins S, Burns M, et al. A phase II trial of erlotinib plus bevacizumab in patients with recurrent thymoma or thymic carcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008.26. pp.19087
65. Belharazem D, Schalke B., Gold R., Nix W., Vitacolonna M., Hohenberger P., Roessner E., Schulze T.J., Saruhan-Direskeneli G., Yilmaz V., Ott G., Ströbel P, Marx A. cFLIP overexpression in T cells in thymoma-associated myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015 Sep;2(9). pp.894-905. doi: 10.1002/acn3.210. Epub 2015 Jul 22.
66. Benny Weksler, Katie S. Nason, Daniel Mackey, et al. Thymomas and Extrathymic Cancers. *Ann Thorac Surg* 2012.93. pp.884 –9.
67. Berrih-Aknin S., Frenkian-Cuvelier, M., Eymard, B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia. *J. Autoimmun* 2014.48-49. pp.143–148.
68. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun.* 2014.Aug;52. pp.90-100. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.011. Epub 2014 Jan 3.
69. Berman M., Stamler A., Vidne B.A., Saute M. Computer-enhanced thoracoscopic thymectomy with the Zeus telemanipulation surgical system. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003.2.3.pp.262-264.
70. Berman AT, Litzky L, Livolsi V, et al. Adjuvant radiotherapy for completely resected stage 2 thymoma. *Cancer* 2011.117. pp.3502–3508
71. Birchard K.R. Transthoracic Needle Biopsy//Semin. In *Interven. Radiol.* 2011. Vol.28. pp..87-97.

72. Bott M.J., Wang H., Travis W., et al. Management and outcomes of relapse after treatment for thymoma and thymic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2011.92. pp.1984–1991.
73. Bramis J., Diamantis T., Tsigris C. et al. Video-assisted transcervical thymectomy. *Surg Endosc* 2004.18.pp.1535-1538
74. Buckley C., Douek D., Newsom-Davis J., Vincent A., Willcox N. Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2001.Jul;50(1). pp.64-72.
75. Carol C. Wu, Michael M. Maher, Jo-Anne O. Shepard. Complications of CT-Guided Percutaneous Needle Biopsy of the Chest: Prevention and Management. *AJR* 2011.196.pp.678–682. DOI:10.2214/AJR.10.4659
76. Chen G, Marx A, Chen WH, Yong J, Puppe B, Stroebel P, Mueller-Hermelink HK: New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 2002. 95. pp.420–429.
77. Chen T.P., Liu H.P., Lu H.I. et al. Incidence of incisional recurrence after thoracoscopy. *Surg Endosc*. 2004.18.pp.540-542
78. Cheng Y.J., Wu H.H., Chou S.H., Kao E.L. Video-assisted thoracoscopic management of mediastinal tumors. *JSLs* 2001.5.3.pp.241-244.
79. Christodoulou C, Murray S, Dahabreh J, et al. Response of malignant thymoma to erlotinib. *Ann Oncol* 2008.19. pp.1361–1362
80. Conrad B. Falkson, Andrea Bezjak, Gail Darling, Richard Gregg, Richard Malthaner, et al. The Management of Thymoma: A Systematic Review and Practice Guideline. *J Thorac Oncol*. 2009. Vol.4. N.7.pp.911–919.
81. Cowen D, Richaud P, Mornex F, et al. Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. FNCLCC trialists. *Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiother Oncol* 1995.34. pp.9–16.

82. Dadmanesh F., Sekihara T., Rosai J. Histologic typing of thymoma according to the new World Health Organization classification. *Chest Surg Clin N Am* 2001.11. pp.407–420.
83. Davenport E, Malthaner R. The role of surgery in the management of thymoma: A systematic review. *Ann Thorac Surg.* 2008. Vol.86. pp.673-84. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.055.
84. De Jong WK, Blaauwgeers JL, Schaapveld M, Timens W, Klinkenberg TJ, Groen HJ: Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. *Eur J Cancer* 2008.44. pp.123–130.
85. Demirci S, Turhan K, Ozsan N, Yalman D, Cakan A, Cok G, Cagirici U, Ozkok S. Prognostic factors for survival in patients with thymic epithelial tumors. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011.59. pp.153–157.
86. Detterbeck F.C., Moran C., Huang J., Suster S., Walsh G., Kaiser L., et al. Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thorac Oncol.*2011.6 (7 Suppl 3). pp.S1730-S1738.
87. Detterbeck F.C., Ahmad Zeeshan. Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chin Med J* 2013.126 (11). pp.2186-2191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130177.
88. Detterbeck F.C., Parsons A.M. Management of stage I and II thymoma. *Thorac Surg Clin* 2011.21. pp.59-67.
89. Detterbeck F.C. Evaluation and treatment of stage I and II thymoma. *J Thorac Oncol* 2010.5 (10 Suppl 4). pp.S318-S322.
90. Detterbeck F., Youssef S., Ruffini E., Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011.6 (7 Suppl 3). pp.S1698-S1704
91. Detterbeck FC. Clinical value of the WHO classification system of thymoma. *Ann Thorac Surg* 2006.81. pp.2328–2334.
92. Djeda Belharazem, Berthold Schalke, Ralf Gold, Wilfred Nix, Mario Vitacolonna et al. cFLIP overexpression in T cells in thymoma-associated

- myasthenia gravis. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2015.2(9). pp.894–905/doi: 10.1002/acn3.210
93. Dienemann H.C., Hofmann H., Detterbeck F.C. *Chest Surgery Springer Surgery Atlas Series*. Series Editors: J.S.P. Lumley, J.R. Siewert 2015.pp.325
94. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003.105. pp.546–551.
95. Fan C., Feng Q., Chen Y., et al. Postoperative radiotherapy for completely resected Masaoka stage III thymoma: a retrospective study of 65 cases from a single institution. *Radiat Oncol* 2013.8. pp.199
96. Farina G, Garassino MC, Gambacorta M, et al. Response of thymoma to cetuximab. *Lancet Oncol* 2007.8. pp.449–450
97. Fernandes AT, Shinohara ET, Guo M, et al. The role of radiation therapy in malignant thymoma: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *J Thorac Oncol* 2010.5. pp.1454–1460
98. Fleck T., Fleck M., Muller M. et. al. Extended videoscopic robotic thymectomy with the da Vinci telemanipulator for the treatment of myasthenia gravis: the Vienna experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009.9.5.pp.784-787
99. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. *Cancer* 1991.68. pp.30–33.
100. Fujii Y. Thymus, thymoma and myasthenia gravis. *Surg Today*.2013 May;43(5). pp.461-6. doi: 10.1007/s00595-012-0318-2. Epub 2012 Sep 5.
101. Gao L, Wang C, Fang W, Zhang J, Lv C, Fu S: Outcome of multimodality treatment for 188 cases of type B3 thymoma. *J Thorac Oncol* 2013.8. pp.1329–1334.
102. Girard N., Lal R., Wakelee H., Riely G.J., Loehrer P.J. Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011.6(7 Suppl 3). pp.S1749-S1755.
103. Guimarães M., Benveniste M., Bitencourt A., Andrade V., Souza L., Gross J., Godoy M. Thymoma Originating in a Giant Thymolipoma: A Rare Intrathoracic

- Lesion. Ann Thorac Surg 2013.96.pp.1083–5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.01.031>.
104. Hammoud K., Kandimala G., Warnack W., Vernino S. Multifocal paraneoplastic cortical encephalitis associated with myasthenia gravis and thymoma. Arch. Neurol. 2009.66. pp.1407–1409.
105. Haniuda M., Kondo R., Numanami H., Makiuchi A., Machida E., Amano J. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, re-operation, and outcome. J Surg Oncol 2001.78. pp.183–188
106. Harnath T, Marx A, Ströbel P, Büllke E, Willers R, Gripp S. Thymoma-a clinico-pathological long-term study with emphasis on histology and adjuvant radiotherapy dose. J Thorac Oncol 2012.7. pp.1867–1871
107. Henley JD, Cummings OW, Loehrer PJ Sr. Tyrosine kinase receptor expression in thymomas. J Cancer Res Clin Oncol 2004.130. pp.222–224.
108. Hentati A., Gossot D. Thoracoscopic partial thymectomy for untraceable mediastinal parathyroid adenomas. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011.13.5. pp.542-544
109. Hsu C.P., Chuang C.Y., Hsu N.Y., Shia S.E. Subxiphoid approach for video-assisted thymectomy in treating myasthenia gravis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2002.1.1.pp. 4-8.
110. Hsu C.P., Chuang C.Y., Hsu N.Y., Chen C.Y. Comparison between the right side bilateral approaches in performing video-assisted thoracoscopic extended thymectomy in treating myasthenia gravis. Surg Endosc 2004.18.pp.821-824
111. Huang J., Detterbeck F.C., Wang Z., Loehrer P.J. Sr. Standard outcome measures for thymic malignancies. J Thorac Oncol 2011.6 (7 Suppl 3). pp.S1691-S1697.
112. Huang J, Ahmad U, Antonicelli A, et al; The International Thymic Malignancy Group International Database Committee and Contributors. Development of the international thymic malignancy Interest Group International Database: An Unprecedented Resource for the Study of a Rare Group of Tumors. J Thorac Oncol 2014.9. pp.1573–1578.

113. Ishikawa N., Sun Y.S., Nifong L.W. et al. A new retractor system for thoracoscopic thymectomy using the anterior chest wall-lifting method. *Surg Endosc* 2007.21.pp.140-141.
114. Ishikawa N., Sun Y.S., Nifong L.W. et al. Thoracoscopic robot-assisted extended thymectomy in the human cadaver. *Surg Endosc* 2010.24.pp.965-967
115. Iwata T., Yasuoka T., Hanada S. et al. Extended thymectomy via videothoracoscopic-assisted stepwise-access sternotomy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011.17.4.pp.337-340
116. Jaffe E, Stein H, Swerdlow SH, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma. In SH Swerdlow, E Campo, NL Harris, et al. (Eds.), *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2008. pp.267–268.
117. Jain RK, Mehta RJ, Henley JD, Kesler KA, Loehrer PJ, Badve S. WHO types A and AB thymomas: not always benign. *Mod Pathol* 2010.23. pp.1641–1649.
118. Janossy G., Bofill M., Tredosiewicz L. et al. Cellular differentiation of lymphoid subpopulations and their microinvirom. *The Human Thymus*. Ed. H Muller-Hermelink Berlin.1986.pp.89-127.
119. Karni A., Asmail A., Drory V.E., Kolb H., Kesler A. Thymus involvement in myasthenia gravis: Epidemiological and clinical impacts of different self-tolerance breakdown mechanisms. *J Neuroimmunol*. 2016. Sep15.298. pp.58-62. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.07.002. Epub 2016 Jul 8.
120. Kawanami S., Mori S., Kikuchi M., Shirakusa T. Fas and nicotinic acetylcholine receptor in human myasthenic thymus –immunohistochemical study // *Fukuoka Igaku Zasshi*.1999.Vol. 90.6. pp.286-294.
121. Kim ES, Putnam JB, Komaki R, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas;final report. *Lung Cancer* 2004.44. pp.369 –79.

122. Koezuka S., Sato F., Hata Y., Otsuka H., Yuasa R., Kiribayashi T., Sasai D., et al. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Ectopic Middle Mediastinal Thymoma in a Patient With Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg*. 2013.Vol.95. pp.e67– 8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.08.065>.
123. Kojika M, Ishii G, Yoshida J, et al. Immunohistochemical differential diagnosis between thymic carcinoma and type B3 thymoma: diagnostic utility of hypoxic marker, GLUT-1, in thymic epithelial neoplasms. *Mod Pathol* 2009.22. pp.1341–1350.
124. Kondo K. Optimal therapy for thymoma. *J Med Invest* 2008.55. pp.17–28.
125. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003.76. pp.878–884; discussion 884–875.
126. Kornstein M. Cortical versus medullary thymomas: a useful morphologic distinction. *Human Pathol*. 1988.19. pp.1338-39.
127. Korst R.J., Kansler A.L., Christos P.J., Mandal S. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2009.87. pp.1641–1647.
128. Kurup A., Burns M, Dropcho S, et al. Phase II study of gefitinib treatment in advanced thymic malignancies. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005.23. pp.7068
129. Landenrenew R.J., Dowling R.D., Castillo W.M., et al. Thoracoscopic resection of an anterior mediastinal tumour. *Ann. Thorac Surg*. 1992.54. pp.142-144
130. Levin D.M., Stefan D., Krehbiel T.C. *Statistics for Managers using Microsoft Excel*, Prentice Hall. 2005. –P. 285-294.
131. Lucchi M, Davini F, Ricciardi R, et al. Management of pleural recurrence after curative resection of thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009.137.pp.1185–1189.
132. Manlulu A., Lee T.W., Wan I., et al. Video-assisted thoracoscopic surgery thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Chest* 2005.128.5. pp.3454-3460.

133. Marchevsky A., Marx A., Ströbel P., Suster S., Venuta F., Marino M., et al. Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. *J Thorac Oncol* 2011.6 (7 Suppl 3). pp.S1724-S1729.
134. Marchevsky AM, Gupta R, McKenna RJ, et al. Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas: the World Health Organization classification can be simplified into only 3 categories other than thymic carcinoma. *Cancer* 2008.112. pp.2780–2788.
135. Marchevsky AM, McKenna RJ, Gupta R. Thymic epithelial neoplasms: a review of current concepts using an evidence-based pathology approach. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008.22. pp.543–562.
136. Margaritora Stefano, Cesario Alfredo, Cusumano Giacomo, Meacci Elisa, et al. Thirty-Five-Year Follow-Up Analysis of Clinical and Pathologic Outcomes of Thymoma Surgery. *Ann Thorac Surg* 2010.89.pp.245–52
137. Mariano C., Ionescu D.N., Cheung WY, et al. Thymoma: a populationbased study of the management and outcomes for the province of British Columbia. *J Thorac Oncol* 2013.8. pp.109–117
138. Marulli G., Schiavon M., Perissinotto E. et.al. Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2013.145.3.pp.730-735
139. Marx A., Hohenberger P, Hoffmann H, et al. The autoimmune regulator AIRE in thymoma biology: autoimmunity and beyond. *J Thorac Oncol* 2010.5(10 Suppl 4). pp.S266 –72.
140. Marx A., Ströbel Philipp, Sunil S. Badve,et al. ITMIG Consensus Statement on the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Definitions, Histological.Criteria, and Reporting *J Thorac Oncol.* 2014.9. pp.596–611.
141. Masaoka A., Monden Y., Nakahara K., Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer.* 1981.48. pp.2485—2492.

142. Mizuno Tetsuya, Okumura Meinoshin, Asamura Hisao, Yoshida Kazuo, et al. Surgical Management of Recurrent Thymic Epithelial Tumors A Retrospective Analysis Based on the Japanese Nationwide Database. *J Thorac Oncol.* 2015.10. pp.199–205.
143. Moran C.A., Kalhor N., Suster S. Invasive spindle cell thymomas (WHO Type A): a clinicopathologic correlation of 41 cases. *Am J Clin Pathol* 2010.134. pp.793–798.
144. Muller-Hermelink H., Marino M., Palestro G. Pathology of thymic epithelial tumors // *Curr. Top. Pathol.* 1986.75. pp.207—268.
145. Muller-Hermelink H. K., Mane A. Thymoma // *Curr. Opin. Oncol.*2000.12. pp.426—433.
146. Muller-Hermelink H.K., Engel P., Kuo T.T., et al. Tumours of the thymus. In WD Travis, E Brambilla, HK Muller-Hermelink, CC Harris (Eds.), *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon: IARC Press, 2004. pp. 148–151.
147. Murakami, M., Hosoi, Y., Negishi, T., Kamiya, Y., Miyashita, K., Yamada, M., et al., Thymic hyperplasia in patients with Graves' disease. Identification of thyrotropin receptors in human thymus. *J. Clin. Invest.* 1996.98. pp.2228–2234.
148. Nagvekar N., Jacobson LW., Willcox N., Vincent A. Epitopes expressed in myasthenia gravis (MG) thymomas are not recognized by patients' T cells or autoantibodies // *Clin. Exp. Immunol.* 1998. 112. pp. 17-20
149. Nakamura H., Miwa K., Adachi Y. et al. Thoracoscopic thymothymectomy for myasthenia gravis with aplastic anemia. *Ann. Thorac Cardiovasc Surg* 2009. 15.5.pp.328-331
150. Nakagawa K, Matsuno Y, Kunitoh H, Maeshima A, Asamura H, Tsuchiya R. Immunohistochemical KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors. *Chest* 2005.128. pp.140–144.
151. Nakagawa K, Asamura H, Matsuno Y, et al. Thymoma: A clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003.126. pp.1134–1140.

152. Nakamura H., Taniguchi Y., Fujioka S. et al. First experience of robotic extended thymectomy in Japan for myasthenia gravis with thymoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012.60.3.pp.183-187.
153. Nakata R., Motomura M., Masuda T., Shiraishi H., Tokuda M., Fukuda T., Ando T., Yoshimura T., Tsujihata M., Kawakami A. Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2013. Sep;20(9): pp.1272-6. doi: 10.1111/ene.12169. Epub 2013 May 17
154. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Thymomas and Thymic Carcinomas. Version 2.2012, 11/09/11. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guideline.asp#thymic](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guideline.asp#thymic)
155. Neshar N., Pevni D., Aviram G., et al. Video-assisted thymectomy with contralateral surveillance camera: a means to minimize the risk of contralateral phrenic nerve injury. *Innovations (Phila)* 2012.7.4.pp266-269
156. Nonaka D, Rosai J. Is there a spectrum of cytologic atypia in type a thymomas analogous to that seen in type B thymomas? A pilot study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2012.36. pp.889–894.
157. Okereke I., Kesler K., Morad M., Mi D., Rieger K., Birdas T., Badve S., et al. Prognostic Indicators After Surgery for Thymoma. *Ann Thorac Surg* 2010. Vol.89. pp.1071–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.026
158. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, Tada H, Eimoto T, Matsuda H, Masaoka A: The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002, 94:624–632.
159. Okumura M, Shiono H, Inoue M, et al. Outcome of surgical treatment for recurrent thymic epithelial tumors with reference to world health organization histologic classification system. *J Surg Oncol* 2007.95. pp.40–44.
160. Omasa M, Date H, Sozu T, et al; Japanese Association for Research on the Thymus. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for

- thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: The Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. *Cancer* 2015.121. pp.1008–1016
161. Onodera J, Nakamura S, Nagano I, Tobita M, Yoshioka M, Takeda A, Oouchi M, Itoyama Y. Upregulation of Bcl-2 protein in the myasthenic thymus // *Ann. Neurol.* 1996. Vol. 39. pp.521-528.
162. Palmieri G, Marino M, Salvatore M, et al. Cetuximab is an active treatment of metastatic and chemorefractory thymoma. *Front Biosci* 2007.12. pp.757–761
163. Pan CC, Chen PC, Chiang H. KIT (CD117) is frequently overexpressed in thymic carcinomas but is absent in thymomas. *J Pathol* 2004.202. pp.375–381.
164. Pennathur A., Qureshi I., Schuchert M., Dhupar R., Ferson P., Gooding W., Christie N., Gilbert S., Shende M., et.al. Comparison of surgical techniques for early-stage thymoma: Feasibility of minimally invasive thymectomy and comparison with open resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011.vol.141. pp.694-701. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.09.003
165. Priola, A.M., Priola, S.M., Imaging of thymus in myasthenia gravis: from thymic hyperplasia to thymic tumor. *Clin. Radiol.* 2014.69. pp.e230–e245.
166. Provenzano C., Marino M., Scuderi F., Evoli A., Bartoccioni E. Anti-acetylcholinesterase antibodies associate with ocular myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol.* 2010. 218. pp. 102–106.
167. Rea F., Bortolotti L., Girardi R., Sartori F. Thoracoscopic thymectomy with the ‘da Vinci’ surgical system in patient with myasthenia gravis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003.2.1.pp. 70-72.
168. Rieker RJ, Hoegel J, Morresi-Hauf A, Hofmann WJ, Blaeker H, Penzel R, Otto HF: Histologic classification of thymic epithelial tumors: comparison of established classification schemes. *Int J Cancer* 2002.98. pp.900–906.
169. Rosai J, Sobin LH. World Health Organization Histological Classification of Tumours: Histological Typing of Tumours of the Thymus. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1999.
170. Rosenow E., Hurley B., Disorders of the thymus. *Arch. Intern. Med.* 1984.144.No4. pp. 763-770

171. Rovario G., Varoli F., Nucca Y. et al. Videothoroscopic approach to primary mediastinal pathology. *Chest* 2000.117.4.pp.1179-1183
172. Ruckert J.C., Gellert K., Muller J.M. Operative technique for thoracoscopic thymectomy. *Surg.Endosc.* 1999.13. pp.943-946.
173. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al.; European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Thymic Working Group. Tumours of the thymus: A cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014.46. pp.361–368.
174. Safieddine N, Liu G, Cuningham K, et al. Prognostic factors for cure, recurrence and long-term survival after surgical resection of thymoma. *J Thorac Oncol* 2014.9. pp.1018–1022.
175. Sakamaki Y., Kido T., Yasukawa M. Alternative choices of total and partial thymectomy in video-assisted resection noninvasive thymomas. *Surg Endosc* 2008. 22.pp.1272-1277
176. Salter JT, Lewis D, Yiannoutsos C, et al. Imatinib for the treatment of thymic carcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008.26. pp.8116
177. Sandri A., Cusumano G., Lococo F., Alifano M., et al. Long-Term Results after Treatment for Recurrent Thymoma. A Multicenter Analysis. *J Thorac Oncol.* 2014.9. pp.1796–1804.
178. Segulier Lipszyc E., Bonnard A., Evard P. Et al. Left thoracoscopic thymectomy in children. *Surg Endosc* 2005.19. pp.140-142
179. Shahar S., Agmon-Levin N., Altman A., Shoenfeld Y., Thymoma and autoimmunity. *Cell. Mol. Immunol.* 2011.8. pp.199–202
180. Shen S, Ai X, Lu S: Long-term survival in thymic epithelial tumors: a single-center experience from China. *J Surg Oncol* 2013.107. pp.167–172.
181. Shigemura N., Shiono H., Inoue M. et al. Inclusion of transcervical approach in video-assisted thoracoscopic extended thymectomy (VATET) for myasthenia gravis: a prospective trial. *Surg Endosc* 2006. 20.pp.1614-1618

182. Shiono H., Inoue A., Tomiyama N. et al. Safer video-assisted thoracoscopic thymectomy after location of thymic veins with multidetector computed tomography. *Surg Endosc* 2006. 20.pp.1419-1422
183. Sieb J.P. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014 Mar;175(3). pp.408-18. doi: 10.1111/cei.12217.
184. Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI, et al. Comparison of stages I–II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. *Ann Thorac Surg* 2003.76. pp.1635–1641; discussion 1641–1632
185. Sivarajah M., Weksler B. Robotic-Assisted Resection of a Thymoma After Two Previous Sternotomies. *Ann Thorac Surg.* 2010. 90. pp.668 –70.
186. Skeie G.O., Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. *Eur J Neurol.* 2008 Oct;15(10). pp.1029-33. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02242.x. Epub 2008 Aug 20.
187. Song Zhengbo, Jin Xiangyu and Zhang Yiping. Treatment and prognosis of type B2 thymoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2014.12. pp.291. <http://www.wjso.com/content/12/1/291>
188. Ströbel P, Bauer A, Puppe B, et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004.22. pp.1501–1509.
189. Suster S, Moran CA. Problem areas and inconsistencies in the WHO classification of thymoma. *Semin Diagn Pathol* 2005.22. pp.188–197
190. Toker A., Sonett J., Zielinski M., Rea F., Tomulescu V., Detterbeck F. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thorac Oncol* 2011.6 (7 Suppl 3). pp.S1739-S1742.
191. Tsuchida M, Umezumi H, Hashimoto T, et al. Absence of gene mutations in KIT-positive thymic epithelial tumors. *Lung Cancer* 2008.62. pp.321–325.
192. Uchiyama A., Shimizu S., Murai H. et al. Infrasternal mediastinoscopic surgery for anterior mediastinal mass. *Surg Endosc* 2006. 20.pp.1419-1422

193. Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009.115. pp.5413–5420
194. Vannucci J., Pecoriello R., Ragusa M., Puma F. Multiple pleuropericardial implants of thymoma after videothoroscopic resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010.11.5.pp. 696-697
195. Vernino S., Lennon V.A. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res.* 2004. Nov 1;10(21). pp.7270-5.
196. Whooley Brian P., Urschel John D., Annntkowiak Joseph G., Takita Hiroshi. Primary tumors of the mediastinum // *J. Surg. Oncol.* 1999. Vol. 70.2. pp. 95—99
197. Vladislav I.T., Gokmen-Polar Y., Kesler K.A., Loehrer .PJ. Sr, Badve S. The role of histology in predicting recurrence of type A thymomas: a clinicopathologic correlation of 23 cases. *Mod Pathol* 2013.26. pp.1059–1064.
198. Weksler B, Shende M, Nason KS, et al. The role of adjuvant radiation therapy for resected stage III thymoma: a population-based study. *Ann Thorac Surg* 2012.93. pp.1822–1828; discussion 1828–1829
199. Wilhelm T. Transoral endoscopic neck surgery: feasibility and safety in a porcine model based on the example of thymectomy. *Surg Endosc.* 2011.25.pp.1741-1746
200. Wright C.D., Wain J.C., Wong D.R., et al. Predictors of recurrence in thymic tumors: Importance of invasion, World Health Organization histology, and size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005.130. pp.1413–1421.
201. Wright C.D., Kessler K.A. Surgical treatment of thymic tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005.17. pp.20 –26.
202. Wu C.C., Maher M. Complications of CT-Guided Percutaneous Needle Biopsy of the Chest: Prevention and Management// *AJR.*2011. vol.196. pp.678-682
203. Yim A.P., Kay R.L., Ho J.K. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Chest* 1995.108.5. pp.1440-1443
204. Yoh K, Nishiwaki Y, Ishii G, et al. Mutational status of EGFR and KIT in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer* 2008.62. pp.316 –320

205. Yoshitaka Fujii The thymus, thymoma and myasthenia gravis. Surg Today. Received: 15 December 2011 / Accepted: 17 May 2012. Springer 2012 DOI 10.1007/s00595-012-0318-2.
206. Yu Jin Lim, Hak Jae Kim, Hong-Gyun Wu. Role of Postoperative Radiotherapy in Nonlocalized Thymoma Propensity-Matched Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. J Thorac Oncol. 2015.10. pp.1357–1363
207. Zekeridou A., McKeon A., Lennon V.A. Frequency of Synaptic Autoantibody Accompaniments and Neurological Manifestations of Thymoma. JAMA Neurol. 2016 Jul 1.73(7). pp.853-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0603.
208. Zielinski M., Kuzdzal J., Staniec B. et al. Extended rethymectomy in the refractory myasthenia gravis: original video-assisted technique of resternotomy and results of the treatment in 21 patients. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2004.3.2.pp. 376-380
209. Zhang, Y., Wang, H.B., Chi, L.J., Wang, W.Z., The role of FoxP3 CD4 CD25hi Tregs in the pathogenesis of myasthenia gravis. Immunol. Lett. 2009. 122. pp.52–57

