

А.В. Ганул

ГУ «Национальный институт рака», Киев, Украина

**Ключевые слова:** *первичные опухоли средостения, тимомы, герминогенные опухоли, нейрогенные опухоли, саркомы средостения, гистологические варианты, стадирование, полихимиотерапия, прогноз.*

## ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ СРЕДОСТЕНИЯ

**Резюме.** *В соответствии с поставленной задачей, на основании собственного клинического опыта по диагностике и лечению более 1668 больных с первичными опухолями средостения определены оптимальные варианты морфологической классификации, диагностики, выбора тактики лечения и определения прогноза лечения при опухолях данной локализации. В результате применения комплексного лечения значительно снизилась частота рецидивов опухолей.*

Проблемы диагностики и выбора тактики лечения пациентов со злокачественными новообразованиями средостения (ЗНС) неоднократно обсуждались на научных конференциях и съездах онкологов. Но и сегодня есть причины вернуться к этому вопросу. В клинике Национального института рака Украины обследовано и пролечено более тысячи пациентов с опухолями средостения. Нами накоплен значительный опыт по диагностике и лечению одной из самых сложных патологий, выявляемых в онкологии. Из 1668 наблюдений доброкачественные новообразования мы зафиксировали у 215 пациентов (12,9%) и у 1459 (87,1%) — злокачественные новообразования.

ЗНС составляют от 3 до 5% в структуре онкозаболеваемости. Гистологическая разнородность опухолей этой анатомической области при схожести клинических проявлений и рентгенологической семиотики требует разработки алгоритмов их дифференциальной диагностики и оптимизации лечения [3]. Кроме того, за последнее десятилетие в Украине отмечается заметное повышение частоты новообразований средостения, особенно опухолей вилочковой железы. Учитывая преимущественно молодой возраст пациентов с данной патологией, а также высокую степень агрессивности течения заболевания, проблема возрастает до уровня социальной. Необходимо также пересмотреть традиционный подход, что сложилось относительно лечения при этой патологии, первичным звеном в котором принято считать хирургическую операцию.

Операции по поводу ЗНС, характеризующиеся выраженным инвазивным ростом, во многих случаях заканчиваются паллиативными или пробными вмешательствами, а послеоперационная лучевая, химио- или химиолучевая терапия (ЛТ, ХТ, ХЛТ) не обеспечивают удовлетворительных результатов. В связи с этим такой подход не может быть признан адекватным.

Наиболее распространенными ЗНС являются тимомы, лимфомы, нейрогенные, герминогенные опухоли и опухоли из производных мезенхимы,

включая сосудистые. Каждая из этих групп новообразований имеет свои генетические и биологические особенности, что обуславливает необходимость индивидуального подхода к выбору адекватного лечения.

Правильный выбор тактики лечения может определить только четкая морфологическая характеристика опухоли. Получить полноценный материал для исследования возможно путем трансторакальной пункции, торакоскопии, парастернальной медиастиномии, торакотомии. На наш взгляд, на первом этапе должна выполняться пункция, при невозможности получить информативный материал наиболее оправданной является парастернальная медиастиномия. *При малейшем сомнении в диагнозе должны выполняться иммуноцитохимическое и иммуногистохимическое исследования*, а в случае проведения *дифференциальной диагностики между тимомой и лимфомой*, эти исследования должны проводиться *в обязательном порядке*.

*Обязательными* мы считаем *определение опухолевых маркеров*, таких как *альфа-фетопротейн* и *хорионический гонадотропин*, поскольку любое новообразование средостения может иметь герминогенную природу или содержать структурные элементы этих опухолей.

Дальше мы остановимся на *выборе метода лечения ЗНС* в зависимости от морфологии опухоли. Опухоли вилочковой железы (*тимомы*) выявляют чаще в молодом возрасте — до 40 лет — 75%, после 40 лет — 25%. Среди наших пациентов соотношение женщин и мужчин было 2 : 1, средний возраст составил 32,4 года. Существует более 10 морфологических классификаций тимом, принятой во всем мире является классификация ВОЗ 1999 г.; общепризнанно, что злокачественный потенциал тимом в большей степени коррелирует с типом роста и распространенностью процесса, что в свою очередь определяет особенности клинического течения, выбор лечебной тактики и прогноз. Исключением является рак тимуса, или тип С тимомы, протекающий однозначно неблагоприятно. Клиническая классификация тимом (Masaoka A et al.,

1981) включает следующие стадии: **I** — макроскопически полностью инкапсулированная опухоль; микроскопически нет инвазии капсулы; **II** — макроскопическая инвазия в окружающую жировую ткань или медиастинальную плевру; микроскопически — инвазия капсулы; **III** — макроскопическая инвазия в соседние органы (перикард, легкое, крупные сосуды); **IVA** — плевральная или перикардальная диссеминация; **IVB** — лимфогенное или гематогенное метастазирование. Система TNM предложена, но не получила широкого распространения и признания.

Хирургическое лечение, как самостоятельный метод, может применяться только при I, реже II ст. заболевания, то есть при инкапсулированных и малоинвазивных опухолях. Во всех остальных случаях пациенты подлежат комбинированному, комплексному либо консервативному лечению [4, 7–9]. При комбинированном и комплексном лечении предпочтение следует отдавать неoadъювантным методам, что позволяет достичь регрессии опухоли, уменьшить ее объем, ограничить инвазию окружающих тканей, а также перевести неоперабельный процесс в операбельный. Вышеизложенное иллюстрировано результатами накопленного в нашей клинике собственного опыта (табл. 1).

Таблица 1

**Характер хирургических вмешательств при различных схемах лечения больных с инвазивными тимомами**

| Предоперационная терапия | Регрессия опухоли, % | Характер операции, % |              |         |
|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------|---------|
|                          |                      | радикальная          | паллиативная | пробная |
| Не проводили             | –                    | 48                   | 39           | 13      |
| ЛТ                       | 42,3                 | 82                   | 13           | 5       |
| ТРТ <sup>1</sup>         | 54,5                 | 85                   | 11           | 4       |
| ХЛТ                      | 64,6                 | 86                   | 12           | 2       |
| ВАПХТ <sup>2</sup>       | 73,2                 | 91                   | 8            | 1       |

<sup>1</sup>ТРТ – терморрадиотерапия; <sup>2</sup>ВАПХТ – внутриартериальная полихимиотерапия.

Как видно, применение неoadъювантных методов позволяет резко повысить радикализм лечения: количество радикальных хирургических вмешательств составило 82–91%, паллиативные операции были выполнены в 13–8%, а пробные всего в 5–1% случаев.

С появлением в последние десятилетия новых поколений цитостатиков значительный удельный вес в лечении занимает неoadъювантная ХТ, тем более что течение злокачественных опухолей стало заметно агрессивнее [1–3, 5, 10, 11]. Эта закономерность особенно четко прослеживается на наиболее многочисленной патологии — опухолях собственно вилочковой железы, что проявляется в их активной диссеминации еще до начала лечения, а также в раннем метастазировании после проведенного, даже по радикальной программе, локального лечения: ЛТ и операции.

Применение ЛТ и системной полихимиотерапии (ПХТ) имеет ряд недостатков, что ограничива-

ет их широкое применение. Постлучевые пневмониты, бронхиты, эндокардиты требуют длительного лечения и ведут к отсрочке или отмене хирургического вмешательства. Стремление к повышению дозы препаратов при системной ПХТ с целью повышения противоопухолевого эффекта связано с высоким риском развития у пациентов тяжелых осложнений. Решение вопроса повышения противоопухолевого эффекта цитостатиков с целью получения максимальной регрессии опухоли и ее девитализации состоит, по нашему мнению, в применении ВАПХТ. Высокая эффективность регионарной ВАПХТ представлена на примере рентгенограмм больных со злокачественной тимомой (рис. 1а, б) и тератобластомой (рис. 2а, б).

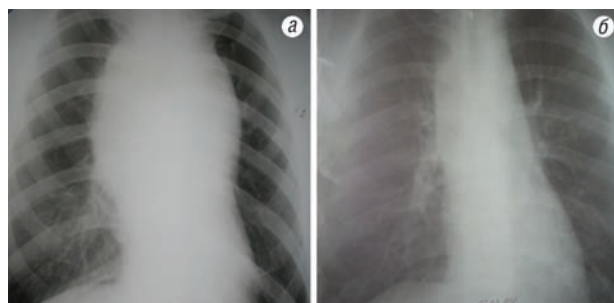


Рис. 1. Рентгенограмма больного с тимомой до (а) и после (б) ВАПХТ

У 9 пациентов ВАПХТ оказалась эффективной при отсутствии ответа на системную (без изменения схемы ПХТ), а у 35 больных, у которых в связи с распространенностью опухолевого процесса возможность оперативного вмешательства даже не рассматривалась, выполнены радикальные операции.

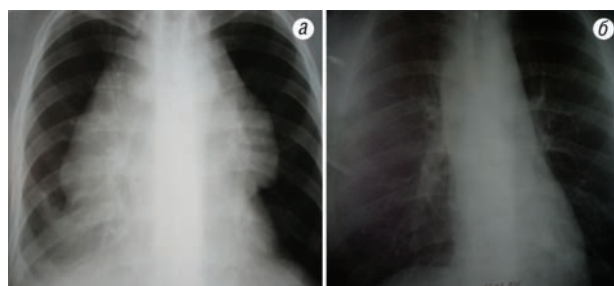


Рис. 2. Рентгенограмма больного с тератобластомой до (а) и после (б) ВАПХТ

Результаты лечения больных тимомами представлены в табл. 2.

При сравнении результатов самостоятельного хирургического лечения и комбинированного лечения с предоперационной ЛТ средняя продолжительность жизни увеличилась почти в 2,5 раза, количество рецидивов уменьшилось в 50 раз, метастазов — в 2 раза. Проведение предоперационной ЛТ и ХТ в послеоперационный период еще более улучшило показатели выживаемости и снизило частоту рецидивов (до 0,0%) и метастазов (в 5 раз по сравнению с хирургическим лечением и в 2,7 раза по сравнению с предыдущей группой). Отдаленные результаты лечения с использованием предоперационной регио-

Результаты лечения больных с инвазивными тимомами

| Метод лечения  | Выживаемость, % |          | Средняя продолжительность жизни, мес | Количество рецидивов, % | Количество метастазов, % |
|--|-----------------|----------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
|  | 3-летняя        | 5-летняя |                                      |                         |                          |
| Хирургический  | 59,3            | 41,2     | 44,3                                 | 72,1                    | 38,5                     |
| Комбинированный с послеоперационной ЛТ                   | 64,5            | 51,6     | 48,4                                 | 22,5                    | 19,4                     |
| Комбинированный с предоперационной ЛТ                    | 85,1            | 74,8     | 104,5                                | 1,4                     | 19,4                     |
| Комплексный с предоперационной ЛТ и послеоперационной ХТ | 92,5            | 84,8     | 145,8                                | 0,0                     | 7,3                      |
| Комбинированный с предоперационной ТРТ                   | 88,2            | 81,1     | 110,2                                | 0,8                     | 16,3                     |
| Консервативный   | 32,1            | 25,6     | 24,6                                 | –                       | –                        |

нарной ВАПХТ пока ограничены только 3-летним наблюдением, выживаемость составила 96,0%.

**Лимфомы** средостения относятся к системным опухолевым заболеваниям и имеют определенные мировые стандарты ХЛТ. Однако существует точка зрения, что больные с локализованными в средостении лимфомами подлежат оперативному лечению после 3–4 циклов ХТ с целью удаления остаточных опухолевых масс [2].

**Нейрогенные опухоли** принято разделять на 2 группы по источнику их развития: из оболочек нервов (невриномы, нейрофибромы, нейрогенные саркомы) и из нервных клеток (симпатогониомы, ганглионевромы, параганглиомы). Симпатогониомы и нейрогенные саркомы относятся к первично злокачественным новообразованиям, остальные могут иметь как доброкачественные, так и злокачественные варианты. Течение нейрогенных опухолей обусловлено степенью их дифференцировки. Клинической классификации нейрогенных опухолей средостения не существует. Выбор метода лечения пациентов обусловлен распространенностью процесса и морфологической структурой опухоли. При симпатогониомах и ганглионевробластомах лечение необходимо начинать с ЛТ, которая проводится методикой крупного фракционирования доз, через 2 нед после окончания курса ЛТ проводится контрольное обследование с последующей возможной операцией [9]. Наличие в литературе данных о радиорезистентности этой категории опухолей, по-видимому, связано с использованием мелкофракционных курсов ЛТ. В тех случаях, когда злокачественный характер опухоли диагностируется интра- или послеоперационно, расщепленный курс ЛТ целесообразно провести после нерадикальных операций [6].

Параганглиомы и нейрогенные саркомы чувствительны к цитостатикам, что обуславливает необходимость неoadьювантной ПХТ. В табл. 3 показано, что применение предоперационных ЛТ, ХЛТ и ВАПХТ повышает радикализм хирургических вмешательств.

Таблица 3

Характер хирургических операций при различных схемах лечения больных с нейрогенными опухолями средостения

| Предоперационное лечение | Характер операции, % |              |         |
|--------------------------|----------------------|--------------|---------|
|                          | радикальная          | паллиативная | пробная |
| Не проводили             | 50,0                 | 21,4         | 28,6    |
| ЛТ                       | 74,0                 | 19,5         | 6,5     |
| ХТ                       | 75,8                 | 21,0         | 3,2     |
| ВАПХТ                    | 84,0                 | 14,0         | 2,0     |

Результаты лечения нейрогенных сарком представлены в табл. 4.

Таблица 4

Результаты лечения больных с нейрогенными саркомами

| Метод лечения  | Выживаемость, % |          | Рецидивы, % | Метастазы, % |
|--|-----------------|----------|-------------|--------------|
|  | 3-летняя        | 5-летняя |             |              |
| Хирургический  | 78,5            | 35,7     | 35,7        | 28,5         |
| Комбинированный с предоперационной ЛТ                    | 95,2            | 76,0     | 14,2        | 33,3         |
| Комплексный с предоперационной ЛТ и послеоперационной ХТ | 83,3            | 66,6     | 16,6        | 33,3         |
| Комбинированный с послеоперационной ЛТ                   | 50,0            | 0,0      | 50,0        | 50,0         |
| Комплексный с предоперационной ВАПХТ                     | 100,0           | не пор.  | 0,0         | 12,5         |
| Консервативный   | 33,3            | 0,0      | –           | –            |

Обращают на себя внимание худшие результаты после применения послеоперационной ЛТ, однако это объясняется выполнением нерадикальных вмешательств. Любое неoadьювантное воздействие улучшает отдаленные результаты. 5-летняя выживаемость после комбинированного или комплексного лечения в 2,1–1,9 раза выше по сравнению с самостоятельным хирургическим лечением.

**Герминогенные опухоли** средостения относятся к внегонадным герминогенным опухолям и составляют от 1 до 5% общего количества истинных герминогенных опухолей яичка и яичников. Кроме средостения, их выявляют в забрюшинном пространстве, крестцово-копчиковом отделе и шишковидном теле. **Морфологическая классификация тератом (1). Тератоматозные опухоли:** зрелые тератомы, незрелые тератомы, тератомы с дополнительным злокачественным компонентом: *тип I* — с элементами другой герминогенной опухоли (семиномы, эмбриональной карциномы и др.); *тип II* — со злокачественным эпителиальным компонентом (плоскоклеточный рак, аденокарцинома и др.); *тип III* — со злокачественным мезенхимальным компонентом (рабдомиосаркома, хондросаркома и др.); *тип IV* — с комбинацией любых вышеупомянутых опухолей.

**Морфологическая классификация герминогенных опухолей (2). Нетератоматозные опухоли:** семиномы, опухоли желточного мешка, эмбриональные карциномы, хориокарциномы, комбинированные (любая комбинация вышеупомянутых опухолей). Около 60% герминогенных опухолей являются несеминомными или смешанного строения. Все медуллярные герминогенные опухоли относятся

ся к опухолям с неблагоприятным прогнозом, кроме семиномы.

**Клиническая классификация герминогенных опухолей средостения** (Moran С.А., Suster S., 1997). Стадия I — хорошо отграниченная опухоль с возможными локальными сращениями с плеврой и перикардом, но без микроскопических признаков инвазии в прилежащие структуры; стадия II — опухоль с макроскопической и/или микроскопической инвазией в прилежащие структуры (плевра, перикард, крупные сосуды); стадия III — опухоль с метастазами: А — внутригрудными (лимфатические узлы, легкие и т.д.), В — экстраторакальными.

Стандартным лечением в настоящее время является проведение 4 циклов ПХТ по схеме ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) с последующим обязательным удалением резидуальной опухоли. В случае нахождения злокачественных клеток в удаленном препарате проводится еще 2 аналогичного цикла ПХТ. При нерадикальной операции проводится ПХТ 2 линии. Результаты лечения приведены в табл. 5. Многообразие схем лечения объясняется тем, что эти данные (как и приведенные в предыдущих табл. 2, 4) получены за несколько десятилетий, однако преимущества современного подхода неоспоримы.

**Саркомы средостения** классифицируют по общепринятым для сарком мягких тканей стадиям и градациям TNM, лечение их также стандартизовано. То есть хирургическое лечение при радиохимиорезистентных опухолях — фибро-, липо-, хондросаркомах и комплексное при ангиосаркомах, гемангио-перцитоммах, ангиолейомиосаркомах.

Наконец, мы уделяем значительное внимание оптимизации хирургических доступов при лечении больных со ЗНС. Актуальность этой проблемы связана со значительным количеством пациентов с большими новообразованиями (поперечный размер больше чем 15 см), удаление которых при стандартной продольной стернотомии связано с техническими проблемами. В связи с этим мы начали шире использовать чрездвуплевральный — типа «clamshell» — доступ, позволяющий радикально удалить опухоль больших размеров без осложнений (рис. 3а). Альтернативой при односторонней локализации опухоли — доступ типа «hemiclamshell» — комбинация продольной стернотомии с переднебоковой торакотомией (рис. 3б).

Эту хирургическую тактику в последние 2 года применили у 9 пациентов (для сравнения — за все предыдущие 35 лет аналогичные доступы выполнены в 7 случаях), 8 операций были радикальными, осложнений не было.

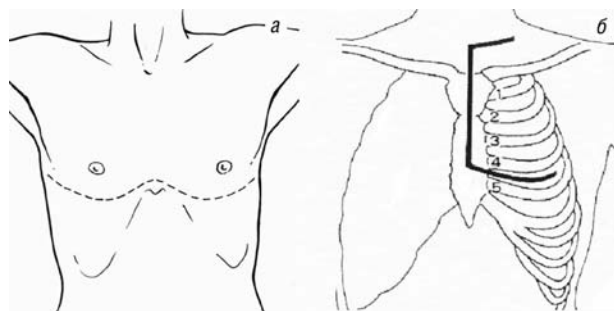


Рис. 3. Хирургические доступы при лечении больных со ЗНС: а — чрездвуплевральный доступ типа «clamshell», б — доступ типа «hemiclamshell»

### ВЫВОДЫ

1. Выбор метода лечения пациентов со злокачественными опухолями средостения должен осуществляться на основании индивидуального подхода путем определения основных характеристик патологического процесса (гистологическая структура опухоли, ее локализация и распространенность).

2. Диагноз ЗНС должен быть в обязательном порядке подтвержден гистологически с применением иммуногистохимии для грамотного планирования специального лечения.

3. Наиболее эффективными подходами в лечении являются комплексный и комбинированный, где радикальному удалению опухоли способствует неоадьювантная ХЛТ. Послеоперационная ХТ в ряде случаев позволяет улучшить выживаемость и продлить безрецидивный период жизни пациента. Выбор цитостатиков и схем их применения обусловлен гистологической структурой опухоли.

4. При локализации опухоли в переднем средостении оптимальным этапом комплексного лечения следует считать неоадьювантную ВАПХТ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Москва: Изд. группа РОНЦ им НН Блохина РАМН, 2003. 80 с.
2. Bacha EA, Chapelier AR, Macchiarini P, et al. Surgery for invasive primary mediastinal tumors. Ann Thorac Surg 1998; 66 (1): 234–9.

Таблица 5

Результаты лечения больных со злокачественными герминогенными опухолями средостения

| Метод лечения  | Выживаемость, % |          | Количество метастазов, % | Количество рецидивов, % | Средняя продолжительность жизни, мес |
|--|-----------------|----------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|  | 3-летняя        | 5-летняя |                          |                         |                                      |
| Хирургический  | 50,0            | 25,0     | 50,0                     | 50,0                    | 34,8                                 |
| Комбинированный с предоперационной ЛТ                    | 66,5            | 18,3     | 8,3                      | 41,6                    | 35,0                                 |
| Комплексный с предоперационной ЛТ и послеоперационной ХТ | 68,6            | 33,4     | 27,7                     | 41,0                    | 19,4                                 |
| Комбинированный с послеоперационной ЛТ                   | 80,0            | 41,6     | 21,3                     | 19,2                    | 39,3                                 |
| Комплексный с предоперационной ПХТ                       | 88,0            | 76,2     | 3,0                      | 16,0                    | 64,4                                 |
| Консервативный   | 13,2            | 0,0      | –                        | –                       | 14,1                                 |

**OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS  
AND TREATMENT OF PATIENTS WITH  
MEDIASTINAL MALIGNANCY***A. V. Ganul*

3. **Bastos P, Magalhaes A, Fernandes G, et al.** Primary cysts and tumours of the mediastinum. *Rev Port Pneumol* 2005; **11** (6, Suppl 1): 11–2.

4. **Dosios T, Kouskos E, Kyriakou V.** Surgical management of mediastinal lesions. *Tuberk Toraks* 2006; **54** (3): 207–12.

5. **Hosokawa T.** A giant invasive thymoma made resectable by cisplatin + vincristine + doxorubicin + etoposide (CODE). *Gan To Kagaku Ryoho* 1999; **26** (5): 697–701.

6. **Kesler KA, Rieger KM, Ganjoo KN, et al.** Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: the influence of post chemotherapy pathology on long-term survival after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **118** (4): 692–700.

7. **Somasundar P, Krouse R, Hostetter R, et al.** Paragangliomas – a decade of clinical experience. *J Surg Oncol* 2000; **74** (4): 286–90.

8. **Vuky J, Bains M, Bacik J, et al.** Role of post chemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. *J Clin Oncol* 2001; **19** (3): 682–8.

9. **Lin JT, Wei-Shu W, Yen CC, et al.** Stage IV thymic carcinoma: a study of 20 patients. *Am J Med Sci* 2005; **330** (4): 172–5.

10. **Magois E, Guigay J, Blancard PS, et al.** Multimodal treatment of thymic carcinoma: Report of nine cases. *Lung Cancer* 2007; **7**: 3.

11. **Yokoi K, Matsuguma H, Nakahara R, et al.** Multidisciplinary treatment for advanced invasive thymoma with cisplatin, doxorubicin, and methylprednisolone. *J Thorac Oncol* 2007; **2** (1): 73–8.

**Summary.** *In line with the task assigned and based on own clinical experience of diagnostics and treatment of more than 1500 patients with primary mediastinal neoplasms, optimal variants of morphological classification were identified as well as approaches to diagnostics, choice of an optimal treatment tactics and prognosis. As a result of combined treatment, the relapse rate decreased considerably.*

**Key Words:** primary mediastinal neoplasms, thymoma, germ cell tumors, neurogenic tumors, mediastinal sarcomas, histological variants, staging, polychemotherapy, prognosis.

**Адрес для переписки:**

Ганул А.В.

03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

ГУ «Национальный институт рака»,

отделения торакальной онкологии

E-mail: oncotorax@ukr.net