

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-76-83.

УДК: 616.438-006.04-036.22-07-08

Для цитирования: 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.

For citation: Alexandrov O.A., Ryabov A.B., Pikin O.V. Thymoma (Review of literature) Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 76–83. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-76-83.

## ТИМОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.А. Александров, А.Б. Рябов, О.В. Пикин

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, 3. E-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com

### Аннотация

**Цель исследования** – провести систематический обзор данных, имеющихся в современной литературе, об эпидемиологии, современной классификации, клинической картине, особенностях диагностики и лечения тимомы. **Материал и методы.** Поиск источников производился в системах Medline, Elibrary. Включены данные как ретроспективных, так и проспективных клинических исследований. Обобщен опыт зарубежных и отечественных авторов. **Результаты.** Изложены концепции систем классификации, факторы прогноза, описаны уникальные для тимомы паранеопластические синдромы, частота их встречаемости. Приведены сведения о диагностической значимости компьютерной, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной томографии, методах морфологической верификации. Пристальное внимание уделено методам хирургического лечения, принципам интраоперационной тактики, стратегии комбинированного лечения. **Заключение.** Тимомы – редко встречающаяся злокачественная опухоль. По мере накопления результатов отдаленных наблюдений произошли изменения в подходах к диагностике и лечению. Склонность к поздним местным рецидивам даже после радикального хирургического лечения обуславливает стратегию комбинированного лечения.

**Ключевые слова:** тимомы, опухоль средостения, опухоль вилочковой железы.

Тимомы – злокачественная опухоль вилочковой железы эпителиальной природы, характеризующаяся медленным ростом, склонностью к местному распространению. Типичная локализация метастазов – в пределах гемиторакса, по плевре, перикарду, диафрагме. Экстраторакальные метастазы встречаются редко. Тимомы склонны к поздним рецидивам даже после радикального хирургического лечения.

### Эпидемиология

Тимомы – крайне редкое злокачественное образование. Частота встречаемости, по данным канцер-регистра США, составляет 0,13 на 100 000 населения [1]. На долю данного заболевания приходится 20–25 % от всех опухолей средостения и до 50 % новообразований переднего средостения. Пик заболеваемости находится между 35 и 70 годами. Половая принадлежность не выражена, но отмечается небольшое увеличение предрасположенности в группе пожилых женщин. Пациенты, у которых заболевание сопровождается миастеническим синдромом, значительно моложе основной группы, у них средний возраст составляет 30 лет. [2]

### Классификация

Существует несколько классификаций тимомы, среди которых общепринятыми являются клиническая классификация Masaoka и гистологическая классификация, предложенная ВОЗ в 1999 г. Гистоморфологическая гетерогенность опухолевых клеток, встречающихся в тимусе, определяет сложности в создании универсальной классификации.

В 1961 г. Bernatz описал опухоли тимуса в соответствии с доминирующим типом опухолевых клеток: преимущественно веретенноклеточные, лимфоцитарные, эпителиальные, смешанные [3]. В 1975 г. Levine совместно с Rosai отметили важность фактора инвазии опухоли, разделив все опухоли тимуса на две группы: доброкачественную группу энкапсулированных тимом и рак тимуса [4].

В 1999 г. международный комитет, собранный под руководством ВОЗ, предложил морфологическую классификацию, основанную на оценке соотношения лимфоцитарных клеток к эпителиальному. Последнее обновление данной классификации состоялось в 2004 г. [5]. По системе ВОЗ выделяют шесть различных типов тимом: А, АВ,

V1, V2, V3, C. По мере прогрессирования от А к С отмечается ухудшение прогноза, снижение общей и безрецидивной выживаемости. Тип А – опухоль представлена веретенноклеточными или овальными клетками, без атипии или опухолевых лимфоцитов, соответствует медуллярному типу. В этой группе отмечается наиболее благоприятный прогноз. Тип В представлен дендритными или эпителиоидными клетками. Тип АВ схож с типом А, но отмечаются единичные очаги опухолевых лимфоцитов. Тип В в дальнейшем подразделяется на основании увеличения соотношения эпителиальных клеток (timoцитов) к лимфоцитам, степени выраженности клеточной атипии. Тип В1 (преимущественно кортикальный) напоминает нормальный кортикальный слой тимуса с очагами включения клеток медуллярной дифференциации. Тип В2 (кортикальный) содержит рассеянные опухолевые эпителиальные клетки с везикулярными включениями в ядре. Тип В3 (эпителиальный) состоит преимущественно из эпителиальных клеток с умеренно выраженной атипией, некоторыми авторами характеризуется как высокодифференцированный рак тимуса. Тимомы типа В склонны к рецидивам, чаще встречаются на поздних стадиях. Тип С (рак тимуса) включает в себя разнообразные морфологические подтипы – плоскоклеточный, мелкоклеточный, нейроэндокринный, мукожидермоидный, саркоматоидный рак. Тимомы А-В3 редко метастазируют, рак тимуса (тип С) характеризуется более агрессивным течением, с дистантными метастазами в печени, лимфоузлах, костях.

Masaoka предложил клиническую систему стадирования для опухолей вилочковой железы в 1981 г., затем Koga модифицировал классификацию в 1994 г. Целью классификации являлось стадирование заболевания на основе оценки распространенности опухолевого процесса, целостности капсулы, наличия микро-макроскопической инвазии в окружающие структуры лимфогенного либо гематогенного метастатического распространения. Местная инвазия в органы плевральной полости оценивается по очередности поражения анатомических барьеров – поражение капсулы опухоли, медиастинальной плевры, клетчатки средостения определяет I–II стадию. При III стадии отмечается инвазия опухоли в перикард, легкое, магистральные сосуды средостения. IV стадия разделяется на IVa – десиминация по плевре или перикарду, IVb – наличие отдаленных лимфогенных, гематогенных метастазов [6, 7]. Классификация Masaoka-Koga рекомендована Международной группой по изучению опухолей тимуса (ITMIG, International Thymic Malignancy Interest Group) для применения в клинической практике.

В 2005 г. Bedini впервые адаптировал классификацию тимом под систему TNM, назвав систему INT (Istituto Nazionale Tumori) по учреждению, в котором работал [8]. С 2017 г. в результате со-

вместной работы Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC) и Международной группы по изучению опухолей тимуса (ITMIG) классификация опухолей вилочковой железы включена в систему TNM 8 пересмотра. Критерий T, оценивающий распространенность первичной опухоли, во многом повторяет систему Masaoka. К группе T1 относится вовлечение в опухоль клетчатки средостения, без (T1a) либо с вовлечением медиастинальной плевры (T1b). T2 – прямая инвазия в перикард, T3 – инвазия в легкое, плечеголовые вены, верхнюю полую вену, диафрагмальный нерв, грудную стенку, T4 – инвазия в аорту, ветви дуги аорты, внутривентрикулярный отдел легочной артерии, миокард, трахею, пищевод. Инвазия в регионарные (N1) лимфоузлы относится к вовлечению перитимических лимфоузлов, N2 – метастазы в медиастинальные, шейные лимфатические узлы. Критерий M1 подразделяется на M1a – отдельные отсеки по плевре, перикарду, M1b – дистантные метастазы.

### Клиническая картина

В 30 % случаев заболевание протекает бессимптомно, обнаруживается случайно при рентгенографическом исследовании. Около 40 % пациентов предъявляют жалобы на болевой синдром в области грудной клетки, кашель, связанные с локальным воздействием опухоли. Причиной одышки может являться как непосредственная компрессия дыхательных путей, так и нарушение нейромышечной связи, обусловленное миастеническим синдромом. В 11 % случаев наблюдается синдром верхней полой вены [9]. Уникальной особенностью эпителиальных опухолей вилочковой железы является связь с синдромами аутоиммунной этиологии. Опухолевый процесс в тимусе вызывает дисрегуляцию синтетической активности лимфоцитов, что может приводить как к иммунодефициту, так и к аутоиммунным реакциям. Вследствие иммунологических нарушений у одного пациента может наблюдаться поражение нескольких органов и систем. Самым частым проявлением таких нарушений является миастенический синдром, встречающийся у 45 % (30–65 %) всех пациентов с тимомой [10]. Однако только у 10–15 % пациентов с миастенией причиной заболевания является тимома. Механизм развития миастенического синдрома у больных тимомой – выработка аутоантител к рецепторам ацетилхолина, титина [11]. Аплазия красного ростка кроветворения встречается у 2–5 % пациентов. Несмотря на редкую встречаемость среди всех пациентов с данным синдромом, у 50 % пациентов его причиной является тимома [12]. У небольшого числа пациентов встречаются эпизоды повышения температуры тела, ночной пот, представляя трудности в дифференциальной диагностике между заболеваниями лимфопролиферативной группы [13].

### Диагностика

При оценке распространенности опухолей средостения, инвазии в окружающие структуры мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием является методом выбора. Рентгенограмма органов грудной клетки неспецифична и позволяет выявить лишь расширение тени средостения. При помощи МСКТ тимомы может быть дифференцирована от доброкачественных новообразований средостения или лимфомы в случае множественных синхронных опухолей [14]. Метод предоставляет сведения о размере, плотности (наличие кальцификации, кровоизлияния, некроза), сепаратных очагах на плевре (так называемые «дроп» метастазы), чаще всего обнаруживаемых на заднем скате диафрагмы. На МСКТ-снимках тимомы имеет четкий контур, выглядит как круглая или овальная опухоль, расположенная впереди от магистральных сосудов средостения и перикарда, ниже левой плечеголовной вены [15]. Ровный контур и круглая форма более характерны для тимомы типа А, неровные края и увеличенные перитимические лимфоузлы характерны для рака тимуса, кальцинаты чаще встречаются при тимоме типа В1, В2, В3 [16].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) не является рутинно выполняемым исследованием при оценке тимом, однако может быть рекомендована пациентам с аллергической реакцией на йодорастворимый контраст. В случае предполагаемой инвазии в магистральные сосуды средостения, например при синдроме верхней полой вены, МРТ позволяет более точно визуализировать опухолевый тромб, оценить его протяженность и выраженность венозных коллатералей.

Роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), в диагностике тимом в настоящее время является предметом изучения. Степень захвата 18-ФДГ может коррелировать с типом тимомы по шкале ВОЗ. Имеются данные, что индекс накопления более 7,1 характерен для рака тимуса. Типы В2, В3 склонны к более высоким индексам, нежели типы А, АВ, В1. Также ПЭТ

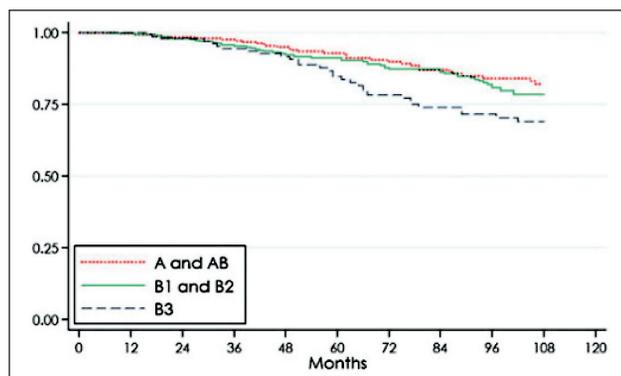


Рис. 1. Показатели общей выживаемости в зависимости от морфологической структуры тимомы по типу ВОЗ [21]

позволяет выявить отсеивы по плевре, не визуализированные при стандартной МСКТ [16].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) – общепринятый метод морфологической верификации новообразований средостения. Однако многие центры с большим потоком больных опухолями вилочковой железы отказались от рутинной верификации при характерной КТ-семиотике тимомы I–II стадии по Masaoka-Koga. В пользу отказа от ТАБ свидетельствует высокий риск имплантационного метастазирования, низкая информативность исследования, особенно в случае дифференциальной диагностики между тимомой и лимфомой [17]. V. Annessi et al. показали ценность толстоигольной (core) биопсии при опухолях переднего средостения. Дополнив методику одновременным ультразвуковым исследованием, авторы установили диагноз у 47 пациентов, чувствительность и специфичность метода составила 100 %. У всех пациентов с лимфомой и тимомой удалось установить гистологический подтип опухоли. Была показана безопасность манипуляции – осложнения диагностированы у 2 пациентов, во всех случаях представлены ненапряженным пневмотораксом [18]. В случае неинформативности или недоступности толстоигольной биопсии под УЗИ контролем возможно применение хирургической биопсии. Один из вариантов – передняя медиастинотомия, или операция Чемберлена, показана при больших опухолях переднего средостения, когда на первом этапе лечения может рассматриваться проведение неoadьювантной терапии.

Морфологическая верификация необходима в случае нерезектабельного процесса, при оценке возможности проведения неoadьювантной терапии, высокой вероятности лимфомы, у пациентов с противопоказаниями к хирургическому вмешательству. Принципы патоморфологической дифференциальной диагностики опухолей средостения были разработаны ITMIG и представлены в 2011 г. [19].

Дифференциальная диагностика проводится между герминогенными опухолями средостения, лимфомой, доброкачественными образованиями тимуса: гиперплазией, кистой тимуса. В исследовании J.V. Ackman et al. из 160 операций по поводу не верифицированной на предоперационном этапе предполагаемой тимомы истинный диагноз злокачественной опухоли вилочковой железы был установлен в 54 случаях, что составило 33,8 %. Среди наиболее частых морфологических диагнозов: лимфома (23,8 %), киста тимуса (10,6 %), гиперплазия тимуса (7,5 %) [20].

### Прогноз

Наиболее важным прогностическим фактором является радикальность хирургического лечения. В случае полного удаления опухоли 5-летняя выживаемость составляет 90, 90, 60, 25 % для I, II, III, IV стадий соответственно [10].

Таблица

**Показатели отдаленной выживаемости в зависимости от радикальности хирургического лечения**

Авторы, год публикации	Число больных	Отдаленная выживаемость			Отдаленная выживаемость		
		Полная резекция	5-летняя	10-летняя	Неполная резекция	5-летняя	10-летняя
F. Rea et al., 2004 [23]	132	81,8 %	82,5 %	71 %	9,1 %	16 %	9 %
G. Zin et al., 2004 [24]	175	72 %	88,4 %	–	13,7 %	43,2%	–
K. Nakagama et al., 2003 [25]	130	95 %	96 %	94 %	5 %	33 %	33 %
J.F. Regnard et al., 1996 [26]	307	84,7 %	–	76 %	9,8 %	–	28 %
D.J. Kim et al., 2005 [27]	108	81,5 %	95 %	85 %	55 %	35 %	–
M. Okumura et al., 2002 [28]	273	94,5 %	98 %	95 %	3,3 %	–	–

С целью оценки прогностической значимости морфологической классификации ВОЗ на отдаленную выживаемость в 2014 г. было проведено мультицентровое ретроспективное исследование под руководством Guerttera. Проанализирован ка-тамнез 750 пациентов с опухолью вилочковой железы, которым выполнено хирургическое лечение за период с 1990 по 2011 г. Радикальная резекция была выполнена у 676 пациентов (91 %). 5-летняя выживаемость в группе тимом типа А/АВ составила 93 %, В1/В2 – 90 %, В3 – 90 %, исследователи не получили доказательных данных, свидетельствующих о влиянии морфологической структуры по системе ВОЗ на отдаленную выживаемость (рис. 1). Независимым предиктором повышенного риска рецидива авторы выделяют стадию заболевания по системе Masaoka, радикальность резекции [21].

В мультицентровом исследовании, проведенном К. Kondo et al. и включающем 1320 пациентов, было показано, что наиболее прогностически значимый фактор отдаленной общей и безрецидивной выживаемости – полное удаление опухоли в объеме R0. При этом 5-летняя выживаемость у пациентов с тимомой III–IV стадии по Masaoka составила 92,9 % у пациентов в группе R0 резекции против 64,4 % в группе R1–R2 ( $p < 0,001$ ). У пациентов, которым не выполнялось хирургическое лечение, 5-летняя выживаемость составила 35,6 % [22]. Данные различных авторов [23–28] об отдаленной выживаемости у пациентов с тимомой в зависимости от радикальности хирургического лечения представлены в таблице.

### Лечение

В случае резектабельной тимомы I–III стадии на первом этапе показано хирургическое лечение. При местнораспространенном опухолевом процессе с инвазивным ростом, диссеминацией по плевре и перикарду высок риск нерадикальной операции. С целью повышения вероятности R0 резекции может рассматриваться неоадьювантная терапия. Одним из вариантов является проведение индукционной химиолучевой терапии с препаратами цисплатин, эпозид или по схеме CAP (циклофосфамид, доксорубин, цисплатин) [29].

В случае образования небольших размеров, соответствующего I–II стадии по Masaoka, с харак-

терной для тимомы КТ-семиотикой, морфологическая верификация на предоперационном этапе не показана [19]. При этом риск выполнения тимэктомии по поводу доброкачественного поражения тимуса (гиперплазия, киста тимуса) или лимфомы составляет порядка 25 % [20].

Не всегда представляется возможным достоверно выявить местно-инвазивный рост на предоперационном этапе. В этом случае рекомендуется проведение комбинированного лечения. Решение о проведении адьювантной терапии базируется на оценке трех факторов: радикальности операции, стадии заболевания, морфологической структуры опухоли. При неполной резекции для снижения риска локального рецидива предпочтительна послеоперационная лучевая терапия. Противоречивым является проведение адьювантной лучевой терапии после радикальной операции по поводу тимомы II стадии. Ранее такой подход широко практиковался, однако в исследованиях на больших когортах пациентов была доказана неэффективность лучевой терапии в снижении частоты локальных рецидивов и отдаленной общей выживаемости у пациентов, которым выполнена радикальная операция по поводу I, II стадии тимомы типа А, АВ, В1 [30].

При нерадикальной операции в объеме R1, согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN), показана адьювантная лучевая терапия СОД 54 Гр. При операции в объеме R1 – СОД 60 Гр. При инвазии в капсулу опухоли проведение адьювантной лучевой терапии имеет уровень доказательности 2b. Проведение лучевой терапии показано при III стадии заболевания, когда риск местного рецидива чрезвычайно высок и может составлять, по данным различных авторов, от 28 до 45 % [22]. В случае R1, R2 резекции решение о назначении адьювантной терапии должно приниматься на междисциплинарном консилиуме.

### Хирургическое лечение

Доступ выбора в хирургии опухолей вилочковой железы – полная или частичная срединная стернотомия – впервые описан Blalock в 1941 г. В случае вовлечения в опухолевый процесс легкого может рассматриваться вопрос о расширении

доступа до стерноторакотомии по типу «hemiclamsell». При преобладании роста опухоли в сторону правой либо левой плевральной полости возможно применение передне-бокового торакотомного доступа.

Для тимомы I–II стадии стандартный объем оперативного вмешательства состоит в удалении всей ткани вилочковой железы в едином блоке с опухолевым узлом. В связи с тем, что верхние рога тимуса распространяются до уровня шеи, медиастинальная диссекция должна быть дополнена удалением жировой клетчатки выше плечеголовных вен. Объем тимэктомии может варьировать от полной (тотальное удаление вилочковой железы с окружающей жировой клетчаткой) до расширенной (удаление медиастинальной плевры и всей жировой клетчатки в переднем средостении). Было показано частое присутствие клеток вилочковой железы в медиастинальной жировой клетчатке вне ткани тимуса. В связи с потенциальным риском рецидива миастенического синдрома после операции у данной категории пациентов предпочтительна расширенная тимэктомия [31, 32].

Хирургическое лечение тимомы III стадии требует гибкого интраоперационного подхода. Стернотомный доступ может оказаться недостаточным для адекватной мобилизации и резекции вовлеченных структур. Стерноторакотомия открывает доступ к корню легкого и нижней полой вене, позволяя выполнить анатомическую резекцию легкого или протезирование сосуда, что может быть актуальным при вовлечении данных структур в опухолевый процесс. Объемы резекции легочной ткани могут варьироваться от атипичных резекций до пневмонэктомии в случае инфильтрации корня легкого, не выраженной междолевой борозды. С функциональной точки зрения безопасно может быть резецирован только один диафрагмальный нерв. Избежать релаксации купола диафрагмы помогает превентивная пликация. При инфильтрации стенки верхней полой вены меньше 1/3 диаметра может потребоваться краевая резекция, в случае поражения более 1/3 диаметра требуется циркулярная резекция с протезированием. При длительно существующем опухолевом тромбозе верхней полой вены, развитой коллатеральной сети протезирование верхней полой вены противопоказано в связи с высоким риском тромбоза протеза. В этом случае применяется резекция сосуда без протезирования [33]. В случае обнаружения отсеков опухоли по костальной плевре показана плеврэктомия. При комбинированных операциях тяжесть послеоперационного периода зависит от объема резецированной легочной ткани, пересеченных нервов (диафрагмальный, возвратный гортанный).

Увеличенные, измененные, плотные лимфоузлы, подозрительные относительно метастазирования, должны быть удалены, учитывая, что риск

лимфогенного метастазирования увеличивается от 2 % при тимоме до 25 % при раке тимуса [34]. По этой причине ITMIG рекомендует выполнять систематическую лимфодиссекцию в области переднего средостения и сеплинг внутригрудных лимфатических узлов при тимоме III стадии. В случае рака тимуса в объем лимфодиссекции включают надключичные и нижние шейные лимфоузлы [35].

С развитием торакоскопии, роботизированной хирургии данные методики стали применяться при хирургическом лечении тимом. В метаанализе Y. Yang et al. проанализированы 14 исследований, сравнивающих торакоскопическую тимэктомию с «открытой» операцией [36]. В исследование вошли 1087 пациентов. Авторы пришли к выводу, что применение малоинвазивных технологий достоверно снижает объем кровопотери, количество койко-дней, срок дренирования плевральной полости, частоту послеоперационных осложнений. В 13 из 14 исследований, вошедших в метаанализ, торакоскопический вариант операции применялся при небольших опухолях I–II стадии по Masaoka. Несмотря на доказанную безопасность и эффективность торакоскопической тимэктомии, авторы указывают на недостаточное количество данных по отдаленной 10-летней общей и безрецидивной выживаемости и ограничения метода при опухолях рамерами более 5 см [36].

Частота местного рецидива после полного удаления опухоли составляет от 11 % до 19 % и коррелирует со стадией по Masaoka: в исследовании C.D. Wrigth et al. у 126 пациентов после радикальной операции рецидив развился у 24 (19 %) больных, среди которых 83 % составили пациенты с IVa стадией, тогда как при тимоме I стадии рецидивов отмечено не было [37]. При I стадии риск местного рецидива невелик, частота возврата заболевания не превышает 3 %, в сроки до 10 лет после операции. По мере увеличения стадии заболевания растет и частота местного рецидива: при II стадии – до 11 %, при III стадии – до 30 %. Время до развития рецидива сокращается до 3 лет [38]. Наиболее частые локализации местного рецидива: медиастинальная плевра, диафрагма, легкое. Во многих случаях резервы химиолучевого лечения на данном этапе уже исчерпаны, тем не менее радикальное хирургическое удаление вторичных опухолевых очагов может обеспечить хорошую общую выживаемость [22].

По данным D. Cowen et al., метастатическое поражение чаще развивается у пациентов, не получавших лечение. У больных, которым выполнялась биопсия с целью морфологической верификации, отдаленные метастазы развились у 27 %, у пациентов, которым выполнена нерадикальная операция, – в 23 %, при радикальном хирургическом вмешательстве – в 7,9 % [39].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Engels E.A. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. NIH Public Access; 2010; 5: S260–5. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d.
2. Deterbeck F.C. Evaluation and Treatment of Stage I and II Thymoma. J Thorac Oncol. 2010 Oct; 5 (10 Suppl 4): S318–22. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f20dab.
3. Bernatz P.E., Harrison E.G., Clagett O.T. Thymoma: a clinicopathologic study. J Thor Cardiovasc Surg. 1961; 42: 424–44.
4. Levine G.D., Rosai J., Bearman R.M., Polliack A. The fine structure of thymoma, with emphasis on its differential diagnosis. A study of ten cases. Am J Pathol. 1975; 81: 49–86.
5. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press Lyon. 2000.
6. Masaoka A., Monden Y., Nakahara K., Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer. 1981; 48: 2485–92.
7. Koga K., Matsuno Y., Noguchi M., Mukai K., Asamura H., Goya T., Shimosato Y. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. Pathol Intern. 1994; 44: 359–67.
8. Bedini A.V., Andreani S.M., Tavecchio L., Fabbri A., Giardini R., Camerini T., Bufalino R., Morabito A., Rosai J. Proposal of a novel system for the staging of thymic epithelial tumors. Ann Thor Surg. 2005; 80: 1994–2000. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.019
9. Yagi K., Hirata T., Fukuse T., Yokomise H., Inui K., Ike O., Mizuno H., Aoki M., Hitomi S., Wada H. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. Ann Thorac Surg. 1996 Feb; 61 (2): 521–4.
10. Regnard J.F., Magdeleinat P., Dromer C., Dulmet E., de Montpreville V., Levi J.F., Levasseur P. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. J Thor Cardiovasc Surg. 1996; 112: 376–84. doi: S0022-5223(96)70265-9
11. Voltz R.D., Albrich W.C., Nägele A., Schumm F., Wick M., Freiburg A., Gautel M., Thaler H.T., Aarli J., Kirchner T., Hohlfeld R. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. Neurology. 1997; 49: 1454–7.
12. Rosenow E.C., Hurley B.T. Disorders of the thymus. A review. Archives of internal medicine. 1984; 144: 763–70.
13. Deterbeck F.C., Zeeshan A. Thymoma: current diagnosis and treatment. Chin Med J (Engl). 2013; 126 (11): 2186–91.
14. Tomaszek S., Wigle D.A., Keshavjee S., Fischer S. Thymomas: Review of Current Clinical Practice. Ann Thorac Surg. 2009 Jun; 87 (6): 1973–80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.095.
15. Marom E.M. Imaging Thymoma. J Thor Oncol. 2010; 5: S296–303. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f209ca
16. Yanagawa M., Tomiyama N. Prediction of Thymoma Histology and Stage by Radiographic Criteria. Thorac Surg Clin. 2011 Feb; 21 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.08.008.
17. Ali S.Z., Erozan Y.S. Thymoma. Cytopathologic features and differential diagnosis on fine needle aspiration. Acta Cytol. 42: 845–54.
18. Annessi V., Paci M., De Franco S., Cavazza A., Ferrari G., Ricchetti T., Sgarbi G. Diagnosis of anterior mediastinal masses with ultrasonically guided core needle biopsy. Chir Ital. 55: 379–84.
19. Ruffini E., Van Raemdonck D., Deterbeck F., Rocco G., Thomas P., Venuta F.; European Society of Thoracic Surgeons Thymic Questionnaire Working Group. Management of Thymic Tumors: A Survey of Current Practice among Members of the European Society of Thoracic Surgeons. J Thorac Oncol. 2011 Mar; 6 (3): 614–23. doi: 10.1097/JTO.0b013e318207cd74.
20. Ackman J.B., Verzosa S., Kovach A.E., Louissaint A.Jr., Lanuti M., Wright C.D., Shepard J.A., Halpern E.F. High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts? Eur J Radiol. 2015 Mar; 84 (3): 524–33. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.11.042.
21. Guerrero F., Rendina E.A., Venuta F., Margaritora S., Ciccone A.M., Novellis P., Novero D., Anile M., Bora G., Rena O., Casadio C., Mussi A., Evangelista A., Ruffini E., Lucchi M., Filosso P.L. Does the World Health Organization histological classification predict outcomes after thymectomy? Results of a multicentre study on 750 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Jul; 48 (1): 48–54. doi: 10.1093/ejcts/ezu368.
22. Kondo K., Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. Ann Thorac Surg. 2003 Sep; 76 (3): 878–84.
23. Rea F., Marulli G., Girardi R., Bortolotti L., Favaretto A., Gallegioni A., Sartori F. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. European journal of cardio-thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Aug; 26 (2): 412–8.
24. Zhu G., He S., Fu X., Jiang G., Liu T. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Nov 15; 60 (4): 1113–9.
25. Nakagawa K., Asamura H., Matsuno Y., Suzuki K., Kondo H., Maeshima A., Miyaoka E., Tsuchiya R. Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. J Thor Cardiovasc Surg. 2003; 126: 1134–40. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70265-9
26. Regnard J.F., Magdeleinat P., Dromer C., Dulmet E., de Montpreville V., Levi J.F., Levasseur P. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. J Thor Cardiovasc Surg. 1996; 112: 376–84. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70265-9
27. Kim D.J., Yang W.I., Choi S.S., Kim K.D., Chung K.Y. Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. Chest. 2005; 127: 755–61. doi: 10.1378/chest.127.3.755
28. 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: 624–32.
29. Venuta F., Rendina E.A., Longo F., De Giacomo T., Anile M., Mercadante E., Ventura L., Osti M.F., Francioni F., Coloni G.F. Long-term outcome after multimodality treatment for stage III thymic tumors. Ann Thor Surg. 2003; 76: 1866–72.
30. Forquer J.A., Rong N., Fakiris A.J., Loehrer P.J.Sr., Johnstone P.A. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Feb 1; 76 (2): 440–5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.016.
31. Toker A., Sonett J., Zielinski M., Rea F., Tomulescu V., Deterbeck F.C. Standard Terms, Definitions, and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma. Zhongguo Fei Ai Za Zhi. 2014 Feb; 17 (2): 90–4. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.02.05.
32. Masaoka A., Nagaoka Y., Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1975 Oct; 70 (4): 747–54.
33. Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Глушко В.А., Казакевич В.И., Амиральев А.М., Вурсол Д.А., Курсанова О.Н. Циркулярная резекция верхней полой вены без протезирования у больных с опухолью средостения, осложнённой синдромом медиастинальной компрессии. Онкохирургия. 2013; 5: 60–6.
34. Kondo K., Monden Y. Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. Ann Thorac Surg. 2003 Dec; 76 (6): 1859–64.
35. Deterbeck F.C., Moran C., Huang J., Suster S., Walsh G., Kaiser L., Wick M. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. J Thor Oncol. 2011; 6: S1730–8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821ea567.
36. Yang Y., Dong J., Huang Y. Thoracoscopic thymectomy versus open thymectomy for the treatment of thymoma: a meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2016 Nov; 42 (11): 1720–28. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.029.
37. Wright C.D., Wain J.C., Wong D.R., Donahue D.M., Gaijssert H.A., Grillo H.C., Mathisen D.J. Predictors of recurrence in thymic tumors: Importance of invasion, World Health Organization histology, and size. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Nov; 130 (5): 1413–21.
38. Deterbeck F., Youssef S., Ruffini E., Okumura M. A Review of Prognostic Factors in Thymic Malignancies. J Thor Oncol. 2011; 6: S1698–704. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821e7b12.
39. Cowen D., Richaud P., Mornex F., Bachelot T., Jung G.M., Mirabel X., Marchal C., Lagrange J.L., Rambert P., Chaplain G. Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. FNCLCC trialists. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiother Oncol. 1995 Jan; 34 (1): 9–16.

Поступила 6.07.17

Принята в печать 1.08.17

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Александров Олег Александрович**, клинический ординатор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com.

**Рябов Андрей Борисович**, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела торако-абдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: ryabovdoc@mail.ru. SPIN-код: 9810-5315.

**Пикин Олег Валентинович**, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения торакальной хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: pikin\_ov@mail.ru. SPIN-код: 2381-5969.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## THYMOMA (REVIEW OF THE LITERATURE)

**O.A. Alexandrov, A.B. Ryabov, O.V. Pikin**

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia  
3, Botkinsky proezd 2-nd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com

## Abstract

**Objective.** We aimed to systematically review the literature dealing with the epidemiology, classification, clinical course, diagnosis and treatment of thymoma. **Material and methods.** We reviewed retrospective and prospective randomized trials using Medline and Elibrary databases. **Results.** The classification system, prognostic factors, paraneoplastic syndromes and their incidence in patients with thymoma were described. The diagnostic value of computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography was evaluated and the methods of morphologic verification were described. The main attention was paid to multimodality treatment of thymoma, including surgery and intraoperative radiotherapy. **Conclusion.** Thymoma is a rare tumor. The accumulation of long-term follow-up results prompted the changes in clinical management of thymoma. Predisposition to late recurrence even after radical surgery determined multimodality treatment strategies.

**Key words:** thymoma, mediastinal tumor, thymic tumor.

## REFERENCES

- Engels E.A. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. NIH Public Access; 2010; 5: S260–5. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d.
- Detterbeck F.C. Evaluation and Treatment of Stage I and II Thymoma. J Thorac Oncol. 2010 Oct; 5 (10 Suppl 4): S318–22. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f20dab.
- Bernatz P.E., Harrison E.G., Clagett O.T. Thymoma: a clinicopathologic study. J Thor Cardiovasc Surg. 1961; 42: 424–44.
- Levine G.D., Rosai J., Bearman R.M., Polliack A. The fine structure of thymoma, with emphasis on its differential diagnosis. A study of ten cases. Am J Pathol. 1975; 81: 49–86.
- Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press Lyon. 2000.
- Masaoka A., Monden Y., Nakahara K., Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer. 1981; 48: 2485–92.
- Koga K., Matsuno Y., Noguchi M., Mukai K., Asamura H., Goya T., Shimosato Y. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. Pathol Intern. 1994; 44: 359–67.
- Bedini A.V., Andreani S.M., Tavecchio L., Fabbri A., Giardini R., Camerini T., Bufalino R., Morabito A., Rosai J. Proposal of a novel system for the staging of thymic epithelial tumors. Ann Thor Surg. 2005; 80: 1994–2000. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.019.
- Yagi K., Hirata T., Fukuse T., Yokomise H., Inui K., Ike O., Mizuno H., Aoki M., Hitomi S., Wada H. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. Ann Thorac Surg. 1996 Feb; 61 (2): 521–4.
- Regnard J.F., Magdeleinat P., Dromer C., Dulmet E., de Montpreville V., Levi J.F., Levasseur P. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. J Thor Cardiovasc Surg. 1996; 112: 376–84. doi: S0022-5223(96)70265-9.
- Voltz R.D., Albrich W.C., Nägele A., Schumm F., Wick M., Freiburg A., Gautel M., Thaler H.T., Aarli J., Kirchner T., Hohlfeld R. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. Neurology. 1997; 49: 1454–7.
- Rosenow E.C., Hurley B.T. Disorders of the thymus. A review. Archives of internal medicine. 1984; 144: 763–70.
- Detterbeck F.C., Zeeshan A. Thymoma: current diagnosis and treatment. Chin Med J (Engl). 2013; 126 (11): 2186–91.
- Tomaszek S., Wigle D.A., Keshavjee S., Fischer S. Thymomas: Review of Current Clinical Practice. Ann Thorac Surg. 2009 Jun; 87 (6): 1973–80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.095.
- Marom E.M. Imaging Thymoma. J Thor Oncol. 2010; 5: S296–303. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f209ca
- Yanagawa M., Tomiyama N. Prediction of Thymoma Histology and Stage by Radiographic Criteria. Thorac Surg Clin. 2011 Feb; 21 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.08.008.
- Ali S.Z., Erozan Y.S. Thymoma. Cytopathologic features and differential diagnosis on fine needle aspiration. Acta Cytol. 42: 845–54.
- Annessi V., Paci M., De Franco S., Cavazza A., Ferrari G., Ricchetti T., Sgarbi G. Diagnosis of anterior mediastinal masses with ultrasonically guided core needle biopsy. Chir Ital. 55: 379–84.

19. Ruffini E., Van Raendonck D., Detterbeck F., Rocco G., Thomas P., Venuta F.; European Society of Thoracic Surgeons Thymic Questionnaire Working Group. Management of Thymic Tumors: A Survey of Current Practice among Members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol.* 2011 Mar; 6 (3): 614–23. doi: 10.1097/JTO.0b013e318207cd74.
20. Ackman J.B., Verzosa S., Kovach A.E., Louissaint A.Jr., Lanuti M., Wright C.D., Shepard J.A., Halpern E.F. High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts? *Eur J Radiol.* 2015 Mar; 84 (3): 524–33. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.11.042.
21. Guerrero F., Rendina E.A., Venuta F., Margaritora S., Ciccone A.M., Novellis P., Novero D., Anile M., Bora G., Rena O., Casadio C., Mussi A., Evangelista A., Ruffini E., Lucchi M., Filosso P.L. Does the World Health Organization histological classification predict outcomes after thymomec-tomy? Results of a multicentre study on 750 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Jul; 48 (1): 48–54. doi: 10.1093/ejcts/ezu368.
22. Kondo K., Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg.* 2003 Sep; 76 (3): 878–84.
23. Rea F., Marulli G., Girardi R., Bortolotti L., Favaretto A., Gal-ligioni A., Sartori F. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *European journal of cardio-thoracic surgery.* *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Aug; 26 (2): 412–8.
24. Zhu G., He S., Fu X., Jiang G., Liu T. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 15; 60 (4): 1113–9.
25. Nakagawa K., Asamura H., Matsuno Y., Suzuki K., Kondo H., Maeshima A., Miyaoka E., Tsuchiya R. Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. *J Thor Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 1134–40. doi: 10.1016/S0022.
26. Regnard J.F., Magdeleinat P., Dromer C., Dulmet E., de Montpre-ville V., Levi J.F., Levasseur P. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thor Cardiovasc Surg.* 1996; 112: 376–84. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70265-9.
27. Kim D.J., Yang W.I., Choi S.S., Kim K.D., Chung K.Y. Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. *Chest.* 2005; 127: 755–61. doi: 10.1378/chest.127.3.755.
28. 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: 624–32.
29. Venuta F., Rendina E.A., Longo F., De Giacomo T., Anile M., Mercadante E., Ventura L., Osti M.F., Francioni F., Coloni G.F. Long-term outcome after multimodality treatment for stage III thymic tumors. *Ann Thor Surg.* 2003; 76: 1866–72.
30. Forquer J.A., Rong N., Fakiris A.J., Loehrer P.J.Sr., Johnstone P.A. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Feb 1; 76 (2): 440–5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.016.
31. Toker A., Sonett J., Zielinski M., Rea F., Tomulescu V., Detterbeck F.C. Standard Terms, Definitions, and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2014 Feb; 17 (2): 90–4. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.02.05.
32. Masaoka A., Nagaoka Y., Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975 Oct; 70 (4): 747–54.
33. Pikin O.V., Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I., Glushko V.A., Kazakevich V.I., Amiraliev A.M., Vursol D.A. Resection of the superior vena cava without reconstruction in patients with mediastinal tumor, complicated by the syndrome of mediastinal compression. *Oncosurgery.* 2013; 5: 60–6. [in Russian]
34. Kondo K., Monden Y. Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg.* 2003 Dec; 76 (6): 1859–64.
35. Detterbeck F.C., Moran C., Huang J., Suster S., Walsh G., Kaiser L., Wick M. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. *J Thor Oncol.* 2011; 6: S1730–8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821ea567.
36. Yang Y., Dong J., Huang Y. Thoracoscopic thymectomy versus open thymectomy for the treatment of thymoma: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Nov; 42 (11): 1720–28. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.029.
37. Wright C.D., Wain J.C., Wong D.R., Donahue D.M., Gaisert H.A., Grillo H.C., Mathisen D.J. Predictors of recurrence in thymic tumors: Importance of invasion, World Health Organization histology, and size. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Nov; 130 (5): 1413–21.
38. Detterbeck F., Youssef S., Ruffini E., Okumura M. A Review of Prognostic Factors in Thymic Malignancies. *J Thor Oncol.* 2011; 6: S1698–704. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821e7b12.
39. Cowen D., Richaud P., Mornex F., Bachelot T., Jung G.M., Mirabel X., Marchal C., Lagrange J.L., Rambert P., Chaplain G. Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. FNCLCC trialists. *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiother Oncol.* 1995 Jan; 34 (1): 9–16.

Received 6.07.17  
Accepted 1.08.17

#### ABOUT THE AUTHORS

**Alexandrov Oleg A.**, Clinical Resident, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre (Moscow, Russia). E-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com.

**Ryabov Andrey B.**, MD, DSc, Professor, Head of Thoracic and Abdominal Surgery, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre (Moscow, Russia). E-mail: ryabovdoc@mail.ru. SPIN-code: 9810-5315.

**Pikin Oleg V.**, MD, DSc, Professor, Head of Thoracic Surgery, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre (Moscow, Russia). E-mail: pikin\_ov@mail.ru. SPIN-code: 2381-5969.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**