

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ СРЕДОСТЕНИЯ

© 2009 Ю.Н. Лазутин, С.З. Карташов, С.А. Зинькович, С.Н. Кабанов, И.А. Лейман

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

Поступила в редакцию 10.11.2009

В работе приводятся результаты собственных наблюдений за 118 больными опухолями средостения, получившими высокотехнологичную медицинскую помощь в торакальном отделении Ростовского НИИ онкологии в период с 1985 по 2005 годы. На основании клинико-морфологического анализа с использованием оригинальной рабочей классификации представлены отдаленные результаты лечения. Всесторонняя интерпретация материала позволила предложить современные подходы к решению проблемы комбинированной и комплексной терапии новообразований средостения.

Ключевые слова: *опухоль средостения, морфологический анализ, комплексная терапия*

Опухоли средостения – термин, служащий для обозначения новообразований различного гистогенеза, объединенных в одну нозологическую группу по критерию анатомической локализации. В структуре онкологической патологии первичные опухоли средостения составляют 3-5%, 60% из них являются злокачественными [6]. Актуальность проблемы изучения новообразований средостения обусловлена гистогенетическим разнообразием опухолей, особенностями клинического течения, нередко затрудняющими своевременную диагностику, отсутствием четко разработанной тактики лечения больных. До сих пор предметом дискуссии остается определение доброкачественности или злокачественности неоплазий на основании морфологических критериев, особенно для органоспецифических опухолей вилочковой железы, незрелых тератом и редких нейрогенных опухолей, таких как параганглиома и ганглионейробластома. Отсутствие единого взгляда на характер опухолевого процесса ограничивает показания для проведения комбинированного и комплексного лечения. Существует мнение об отсутствии достоверного улучшения выживаемости больных после проведения адъювантной лучевой и химиотерапии. Вместе с тем частота рецидивов опухолей средостения после хирургического лечения велика. Так, при органоспецифических опухолях тимуса она

составляет 12-17% [4], при мезенхимальных новообразованиях – 68% [2], а при злокачественных нейрогенных опухолях достигает 72% [3]. Таким образом, анализ результатов и разработка современных подходов к лечению пациентов с новообразованиями средостения представляется актуальным.

Цель работы: изучение отдаленных результатов лечения больных с опухолями средостения.

Настоящим исследованием представлен анализ отдаленных результатов лечения 118 больных опухолями средостения, оперированных в торакальном отделении Ростовского НИИ онкологии в период с 1985 по 2005 гг. Доброкачественные опухоли имели место у 48 (40,7%) пациентов, злокачественные – у 70 (59,3%). Женщины, по нашим данным, болеют в 2 раза чаще, чем мужчины: женщины – 77 (65,3%) – мужчины – 41 (34,7%). В переднем средостении опухоли локализовались в 87 (73,7%) случаев, в заднем – в 31 (26,3%). В возрасте от 15 до 30 лет заболевание выявлено у 31 больного (26,2%), от 31 до 45 лет – у 39 (30,2%), от 46 до 60 лет и старше – у 48 (40,5%).

Клинические проявления опухолей средостения многообразны и непатогномоничны. У 30% больных к моменту установления диагноза клиническая симптоматика отсутствует. В начальных стадиях новообразования средостения манифестируют маловыраженной общей и редкой органоспецифической симптоматикой, обусловленной аутоиммунными процессами (миастенический синдром) или эктопической продукцией гормонов (синдром Кушинга, гинекомастия, карциноидный синдром). Дальнейшее развитие симптомов определяется величиной, характером и скоростью роста патологического очага, степенью сдавления,

*Лазутин Юрий Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения
Карташов Сергей Захарович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель торакального отделения
Зинькович Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клиники
Кабанов Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торакального отделения
Лейман Игорь Александрович, кандидат медицинских наук, врач-хирург торакального отделения. E-mail: lejmi-gor@yandex.ru*

смещения и прорастания анатомических структур, расположенных в средостении. Ниже представлены данные о клинических проявлениях заболевания, выявленных у наших больных:

1. Синдром нарушения общего состояния 56-47,5%
2. Болевой синдром 31-26,3%.
3. Синдром сдавления верхней полой вены 6-5,1%.
4. Миастенический синдром 4-3,4%.
5. Бессимптомное течение 32-27,1%.

До настоящего времени не существует общепринятой классификации опухолей средостения. Литературные данные и собственный опыт позволили нам сформулировать следующую рабочую морфологическую классификацию новообразований средостения:

I. Органоспецифические опухоли вилочковой железы:

1. Тимомы.
2. Рак тимуса: нейроэндокринный, светлоклеточный, мукоэпидермоидный, плоскоклеточный, папиллярная аденокарцинома.
3. Карциноид тимуса.

II. Опухоли развивающиеся из тканей собственно средостения.

1. Нейрогенные опухоли.

А. Опухоли из оболочек периферических соматических нервов – шваннома, нейрофиброма, злокачественная шваннома.

В. Опухоли из зачатков и элементов вегетативной нервной системы – примитивная нейроэктодермальная опухоль, нейробластома, ганглионейробластома, ганглионеврома, параганглиома.

2. Опухоли лимфоидной ткани – Ходжкинские и неходжкинские лимфомы.

3. Мезенхимальные опухоли – фибросаркома, липосаркома, гемангиоперицитомы, лейомиосаркома и их доброкачественные аналоги.

III. Опухоли развивающиеся из тканей, дистопированных в средостение в процессе эмбриогенеза.

1. Герминогенные опухоли.

2. Рак из зачатков щитовидной и паращитовидных желез.

В группе наших больных тимомы и рак тимуса отмечены у 49 (41,5%) пациентов, нейрогенные опухоли у 33 (28%), герминогенные – у 24 (20,3%) и нодулярные лимфомы средостения – у 12 (10,2%). Как видно из представленных данных, тимомы – наиболее часто встречающиеся опухоли переднего средостения. Пик заболеваемости приходится на возраст старше 45 лет, в детском возрасте тимомы встречаются казуистически редко. По

нашим наблюдениям заболевших в возрасте 15-30 лет было 11 (22,9%), 31-45 лет – 16 (31,2%), 46-60 лет и старше – 22 (45,8%). Пациентов мужского пола – 17 (35,4%), женского – 31 (64,6%), т.е. соотношение мужчины/женщины составило 1:2. Миастенический синдром, в отличие от литературных данных (30-50%) отмечен нами у 4 (8,3%) больных.

По форме роста различают инкапсулированные и инвазивные тимомы.

Клинические стадии распространенности процесса по Muraoka A. и соавт. 1982 г. по существу являются постхирургической классификацией.

I стадия – полностью инкапсулированная опухоль без инвазии в капсулу.

II стадия – инвазия опухоли в капсулу, окружающую жировую клетчатку или медиастинальную плевру.

III стадия – инвазия опухоли в перикард, легкое, магистральные сосуды.

IV А стадия – плевральная или перикардиальная диссеминация опухоли.

IV В стадия – лимфогенные и гематогенные метастазы.

Радикальные операции выполнены 41 больному (83,6%), в том числе одному с нейроэндокринным раком тимуса, пробных торакотомий 8 (16,4%). После операции I-II стадия установлена у 37 (70%) больных, III стадия у 7 (14,6%), IV А стадия у 4 (8,4%). Трех больным с III стадией выполнены комбинированные радикальные операции: 2 с атипичной резекцией легкого, 1 с обширной резекцией перикарда. Гистологическая классификация тимом в последние десятилетия XX века претерпела существенные изменения. Современная морфологическая классификация принята ВОЗ в 1999 г., согласно ее наши пациенты распределились следующим образом:

Тип А (тимомы с медуллярно-клеточной дифференцировкой) 2-4%.

Тип АВ (смешано-клеточная тимомы) 19-38,7%.

Тип В1 (тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой) 14-28,5%.

Тип В2 (светлоклеточная тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой) – 12-24,4%.

Тип В3 (эпителиальная тимомы) 1-2%.

Нейроэндокринный рак тимуса 1-2%.

Литературные данные свидетельствуют, что адьювантная лучевая терапия снижает частоту рецидивов и достоверно увеличивает продолжительность жизни больных после радикальных операций [9, 10]. Поэтому всем радикально оперированным пациентам в по-

слеоперационном периоде проведена лучевая терапия на средостение в режиме классического фракционирования до СОД – 40 Гр. Больному с нейроэндокринным раком тимуса проведено комплексное лечение: адьювантная лучевая терапия на средостение на средостение и надключичные области с обеих сторон РОД – 2,4 Гр до СОД – 40 Гр и 4 курса адьювантной АГХТ по схеме ЕР (этопозид 100 мг/м² 1-3-5 сутки + цисплатин 100 мг/м² 1-е сутки). Лечение завершено 1,5 года назад, пациент находится под наблюдением в 3 кл. гр.

Больным с нерезектабельными тимомами III и IVA стадий была начата индукционная ПХТ по схеме СНОР (цисплатин 400 мг/м² 1 и 5 сутки, доксорубин 50 мг/м² 1-е сутки, винкристин 1,5 в 1 сутки, преднизолон 100 мг/сутки с 1 по 5 сутки). После 3х курсов ПХТ по схеме СНОР ремиссии удалось достичь у всех больных с III стадией и 2х больных с IVA стадией, у 2 больных с IVA стадией отмечено прогрессирование процесса в виде продолженного роста опухоли с массивным накоплением плеврального и перикардального выпота. Больным с достигнутой после химиотерапии ремиссией была проведена дистанционная гамма-терапия на средостение в режиме классического фракционирования до СОД – 50-55 Гр. Общая выживаемость радикально оперированных больных с адьювантной лучевой терапией (n=40) составила 1 год – 100%, 2 года – 97,6%, 3 г. – 95,2%, 4 г. – 90,3%, 5 лет – 86%. Общая выживаемость больных нерезектабельными тимомами после химиолучевого лечения (n=6) составила 1 год – 83,4%, 2 года – 66,7%, 3 года – 33,4%. Несмотря на небольшое количество наблюдений, полученные результаты совпадают с данными представленными в [11], согласно которым одно- и двух-годовая выживаемость составила 89 и 70% соответственно.

Герминогенные опухоли средостения наблюдались у 24 (20,3%) наших больных. Мужчин было 6 (25%), женщин 18 (75%), соотношение М:Ж – 1:3. В возрасте 15-30 лет опухоли выявлены у 10 (41,6%) пациентов; 31-45 лет у 9 (37,5%), 45-60 лет у 5 (20,8%). Радикальное удаление опухоли выполнено в 21 (87,5%) случаев, субтотальное в 2 (8,3%), прескаленная биопсия у 1 (4,2%). По гистологической структуре герминогенные опухоли распределились следующим образом: зрелые тератомы 19 (79,1%), незрелые тератомы – 3 (12,5%), герминомы (семиномы средостения) – 2 (8,3%).

Классификация медиастинальных злокачественных герминогенных опухолей по стадиям:

I стадия – радикальное удаление опухоли, отсутствие метастазов в прилежащих лимфатических узлах, снижение показателей онкомаркеров до нормы или их отрицательные показатели до операции.

II стадия – микроскопические признаки резидуального заболевания по линии резекции, микрометастазы в прилегающих лимфатических узлах, повышенные уровни онкомаркеров.

III стадия – частичная резекция опухоли или выполнена только биопсия, обширное поражение лимфатических узлов (более 2 см), онкомаркеры положительные или отрицательные.

IV стадия – отдаленные лимфогенные или гематогенные метастазы.

У двух наших пациентов мужского пола в возрасте 46 и 54 лет с морфологически верифицированной экстрагонадной герминомой (семиномой) средостения установлена III и IV стадии заболевания.

Алгоритм лечения медиастинальных герминогенных опухолей. Трансторакальная чрезкожная биопсия и торакальная биопсия опухоли:

А. Герминомы (семиномы).

1. Индукционные 4 курса ПХТ по схеме РЕВ, лучевая терапия остаточных опухолевых масс, СОД – 30-36 Гр.
2. Наблюдение.

Б. Негерминомы (злокачественные тератомы, эбриональный рак, хориокарцинома, опухоль эндодермального синуса).

1. Индукционная ХТ 4 курса по схеме РЕВ, при достижении полного ответа и нормализации онкомаркеров – наблюдение.
2. При нормализации онкомаркеров на 4-м курсе индукционной ХТ показано проведение еще 2-х курсов ПХТ по схеме РЕВ – наблюдение.
3. При резидуальной опухоли и отдаленных метастазах более 1 см в наибольшем измерении при операбельности процесса на фоне нормализации уровней онкомаркеров хирургическое лечение.
4. При обнаружении жизнеспособных опухолевых клеток в удаленных опухолевых массах, нерадикальном удалении опухоли или ее нерезектабельности – резервная ХТ по схемам VIP или TTP.

Выводы:

1. Сходство клинических проявлений опухолей средостения, отсутствие патогномичных рентгенологических симптомов и лабораторных тестов, специфичность и агрессивность современной терапии делают абсолютно недопустимыми попытки лечения при отсутствии морфологической верификации процесса.

2. Органоспецифические опухоли вилочковой железы являются потенциально злокачественными новообразованиями, лечение которых должно быть комбинированным или комплексным.

3. Удаленные тератомы подлежат детальному морфологическому исследованию, при обнаружении признаков незрелости или злокачественного роста обязательно определение опухолевых маркеров (АФП, ХГТ, ЛДГ), которые позволят установить правильный диагноз и определить дальнейшую тактику лечения.

4. Редко встречающиеся нейрогенные опухоли переднего средостения – параганглиомы – имеют злокачественную природу и требуют комплексного лечения.

5. Радикально удаленные лимфомы средостения при отсутствии других очагов поражения определяют как I стадию заболевания, современное комплексное лечение которой обеспечивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость у 80% больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Ветшев, П.С.* Хирургическое лечение тимом у больных с генерализованной миастенией / *П.С. Ветшев, Л.И. Ипполитов, Д.М. Меркулова* и др. // Хирургия. – 2003. - №10. - С. 15-20.
2. *Давыдов, М.И.* Результаты хирургического лечения мезенхимальных опухолей средостения / *М.И. Давыдов, З.О. Мачаладзе, Б.Е. Полоцкий* и др. // 5-й съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Материалы съезда. Ташкент, 2008. - С. 188.
3. *Мачаладзе, З.О.* Опыт хирургического лечения нейрогенных опухолей средостения / *З.О. Мачаладзе, М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий* и др. // 5-й съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Материалы съезда. Ташкент, 2008. – С. 205.
4. *Полоцкий, Б.Е.* «Современные возможности лечения новообразований вилочковой железы / *Б.Е. Полоцкий, З.О. Мачаладзе, М.И. Давыдов* и др. // 5-й съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Материалы съезда. Ташкент, 2008. – С. 210.
5. *Сидоренко, Ю.С.* Герминогенные опухоли у детей и подростков / *Ю.С. Сидоренко, Ю.Н. Лазутин, С.А. Грушко* и др. Пособие для врачей. – Ростов-на-Дону, 2007. – 55с.
6. *Трахтенберг, А.Х.* Злокачественные опухоли средостения / *А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин* // В кн. Клинические рекомендации. Онкология 2006. – Под редакцией *В.И. Чиссова* и *С.Л. Дарьяловой*. – М., 2006. – С. 246-266.
7. *Шевченко, Ю.Л.* Сороколетний опыт хирургического лечения генерализованной миастении / *Ю.Л. Шевченко, П.С. Ветшев, Л.И. Ипполитов* и др. // Хирургия. – 2004. - №5. – С. 32-38.
8. *Харченко, В.П.* Болезни вилочковой железы / *В.П. Харченко, Д.С. Саркисов, П.С. Ветшев* и др. – М., 1998. – С. 185-193.
9. *Ariaratnam, L.S.* The management of malignant thymoma with radiation therapy / *L.S. Ariaratnam, S. Kalnicki, F. Mincer* et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1979. – Vol. 5, N1. – P.77-80.
10. *Currans, W.J.* Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection / *W.J. Currans, M.J. Kornstein, J.T. Brooks* et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 6, N11. – P. 1722-1727.
11. *Loehrer, P.J.* Combined etoposide, ifosfamide and cisplatin in the treatment of the patients with advanced thymoma thymic carcinoma; an intergroup trial / *P.J. Loehrer, M. Jiroutek, S.C. Aisner* et al. // *Cancer.* – 2001. – Vol. 91. – P. 2010-2011.
12. *Masaoka, A.* Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages / *A. Masaoka, Y. Monden, K. Nakahara, T. Tanioka* // *Cancer.* – 1981. – Vol. 48. – P. 2485.
13. *Rosai, J.* Histological typing of Tumors of the Thymus // In. *International histological classification* // New York; Springer-Verlag, 1999. – P. 114.

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF PATIENTS WITH TUMOURS OF MEDIASTINUM

© 2009 Yu.N. Lazutin, S.Z. Kartashov, S.A. Zinkovich, S.N. Kabanov, I.A. Leyman

Rostov Scientific Research Oncological Institute

In work results of own supervision over 118 patients with tumours of mediastinum, received hi-tech medical aid in thoracic unit of Rostov scientific research oncological institute during 1985- 2005 years are resulted. On the basis of the clinical-morphological analysis with the use of original working classification the remote results of treatment are presented. All-round interpretation of material has allowed to offer modern approaches to the decision of problem of the combined and complex therapy of new growths in mediastinum.

Key words: *mediastinum tumours, morphological analysis, complex therapy*

Yuriy Lazutin, Candidate of Medicine, Senior Research Fellow at the Thoracic Department

Sergey Kartashev, Doctor of Medicine, Professor, Chief of the Thoracic Department

Sergey Zinkovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Clinic

Sergey Kabanov, Candidate of Medicine, Research Fellow at the Thoracic Department

Igor Leyman, Candidate of Medicine, Doctor-surgeon at the Thoracic Department. E-mail: lejmigor@yandex.ru