

Диагностика, комбинированное лечение и длительное наблюдение за пациентом с тимомой

Н.В. Чичкова¹ ✉, Е.А. Коган¹, В.В. Фомин¹, В.Д. Паршин^{1,2}, Е.В. Фоминых¹, Ю.М. Бычков³,
Н.В. Морозова¹, А.Б. Пономарев¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Резюме

Среди первичных опухолей средостения 20–25 % составляют новообразования вилочковой железы. Их клиническая симптоматика неспецифична, в связи с этим актуальной является проблема поздней диагностики тимомы. Методом выбора при лечении тимомы остается хирургическое удаление опухоли. Вместе с тем при наличии нерезектабельной опухоли необходимо проведение комбинированной терапии. Используемые в настоящее время различные комбинации противоопухолевых препаратов позволяют добиться уменьшения размеров новообразования, остановить метастазирование, сохранить нормальное качество жизни пациентов с тимомой. **Целью** работы явилось описание клинического наблюдения за пациентом, особенностями которого были длительный бессимптомный период болезни, дебют симптоматики после перенесенного COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) и успешная полихимиотерапия тимомы типа В3 с инвазией в окружающие органы и метастатическим поражением плевры. На примере клинического наблюдения обсуждаются причины позднего установления диагноза, а также недостаточной онкологической настороженности при оценке результатов лабораторно-инструментальных тестов. **Заключение.** При правильной диагностике и успешном лечении требуется мультидисциплинарный подход с участием врачей различных специальностей: терапевтов, онкологов, хирургов, рентгенологов и морфологов.

Ключевые слова: опухоли средостения, тимома, диагностика опухоли средостения, химиотерапия опухолей средостения, паллиативное лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. У пациента, данные которого использованы в приведенном клиническом наблюдении, получено письменное добровольное информированное согласие.

© Чичкова Н.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Чичкова Н.В., Коган Е.А., Фомин В.В., Паршин В.Д., Фоминых Е.В., Бычков Ю.М., Морозова Н.В., Пономарев А.Б. Диагностика, комбинированное лечение и длительное наблюдение за пациентом с тимомой. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 832–840. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-832-840

Diagnosis, combined treatment, and long-term follow-up of a thymoma patient

Natalia V. Chichkova¹ ✉, Evgenia A. Kogan¹, Victor V. Fomin¹, Vladimir D. Parshin^{1,2}, Ekaterina V. Fominykh¹,
Yuri M. Bychkov³, Natalia V. Morozova¹, Andrey B. Ponomarev¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia: ul. BARRIKADNAYA 2/1, Moscow, 123995, Russia

³ Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology): ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Thymic neoplasms account for 20 – 25% of primary mediastinal tumors. Nonspecific clinical symptoms are often associated with delayed diagnosis of thymoma, leading to a distinctive problem of late diagnosis. Nowadays, surgical removal of the tumor is the method of choice for thymoma treatment. Combination treatment is indicated in the case of an unresectable tumor. Modern therapy (various combinations of anticancer drugs) helps reduce neoplasm size, stop metastasis, and maintain good quality of life in patients with thymoma. **Aim.** The presented clinical case of type B3 thymoma (with invasion into surrounding organs and metastatic pleura) is characterized by a long asymptomatic period of the disease, the onset of symptoms after suffering COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) and successful long-term polychemotherapy. The causes of late diagnosis, as well as insufficient oncologic vigilance in evaluating the results of laboratory and instrumental tests, are discussed based on this clinical case. **Conclusion.**

A correct diagnosis, as well as successful treatment, requires a multidisciplinary approach involving physicians from different specialties – general practitioners, oncologists, surgeons, radiologists, and morphologists.

Key words: mediastinal tumors, thymoma, diagnostics of mediastinal tumors, chemotherapy of mediastinal tumors, palliative treatment.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship for the study.

Ethical expertise. Written voluntary informed consent was obtained from the patient whose data was used in the above clinical case.

© Chichkova N.V. et al., 2023

For citation: Chichkova N.V., Kogan E.A., Fomin V.V., Parshin V.D., Fominykh E.V., Bychkov Yu.M., Morozova N.V., Ponomarev A.B. Diagnosis, combined treatment, and long-term follow-up of a thymoma patient. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 832–840 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-832-840

Опухоли средостения – это группа доброкачественных и злокачественных опухолей различной структуры неорганного происхождения, локализованных в анатомических пределах средостения. В 25 % случаев при патогистологическом исследовании выявляются опухоли вилочковой железы (ВЖ) различной степени злокачественности. В настоящее время опухоли тимуса подразделяются на 3 подгруппы:

- тимомы;
- тимические карциномы (рак тимуса);
- нейроэндокринные новообразования.

Тимомы представляют собой злокачественные новообразования ВЖ эпителиальной природы, характеризуются относительно медленным ростом и склонностью к инвазии в органы грудной клетки (ОГК). По данным Российского общества клинической онкологии, заболеваемость тимомами составляет 1,5 случая на 1 млн. До сих пор этиологические факторы развития болезни достоверно неизвестны. Данное заболевание встречается у лиц 40–70 лет, крайне редко – в детском и подростковом возрасте [1]. В настоящее время известны несколько классификаций тимомы. Сложность создания единой классификации обусловлена наличием гистоморфологической гетерогенности опухолевых клеток тимуса. В отличие от рака тимуса, тимомы редко метастазируют, а прогноз течения заболевания во многом зависит от степени инвазии в окружающие органы и ткани. *A.Masaoka et al.* (1981) предложена система стадирования тимомы, а *K.Koga et al.* (1984) данная клиническая классификация была дополнена. При помощи классификации *Masaoka – Koga* можно определить стадию развития опухоли в зависимости от инвазии в органы плевральной полости, перикард, легкое, магистральные сосуды средостения и наличия лимфо- и гематогенной диссеминации.

Современная система стадирования TNM (T (*tumor*) – размер первичной опухоли, N (*nodes*) – вовлеченность регионарных лимфатических узлов, M (*metastasis*) – наличие отдаленных метастазов) при тимоме основана на объединенных данных Международной группы по изучению опухолей вилочковой железы и Международной ассоциации по изучению рака легкого. В клинической практике возможно использование обеих классификаций. Однако не менее актуальной в настоящее время остается морфологическая классификация тимом, предложенная Всемирной организацией здравоохранения (1999, пересмотр 2021), рамках которой выделяются 6 типов тимом: А, АВ, В1, В2, В3, С. Выбор лечебной тактики определяется морфологическим типом тимомы. По мере

прогрессирования от А до С отмечается ухудшение прогноза заболевания, а также снижение общей и безрецидивной выживаемости [1, 2].

Клинические проявления тимомы неспецифичны, до 50 % случаев протекают бессимптомно и могут быть выявлены при диспансерном обследовании больного [2]. Вместе с тем инвазивный рост опухоли, затрагивающий разные ОГК, а также ее метастазирование определяют появление разнообразных болей в грудной клетке, кашля, одышки. При больших размерах опухоли развиваются симптомы сдавления, в частности «синдром верхней полой вены», проявляющийся одутловатостью и цианозом лица, шеи, верхней половины грудной клетки. Особая клиническая симптоматика формируется при развитии различных вариантов паранеопластических аутоиммунных синдромов (ПНАС). Опухолевое поражение ВЖ приводит к нарушению регуляции активности лимфоцитов, что определяет возникновение аутоиммунных реакций. Наиболее часто тимомы сочетаются с миастенией (*myasthenia gravis*) – аутоиммунным нервномышечным заболеванием, связанным с повреждением нервномышечного синапса в результате выработки аутоантител, наиболее значимыми из которых являются антитела к рецептору ацетилхолина [3, 4]. У пациентов с тимомой описаны более редкие ПНАС. Среди них дермато- и полимиозит, аплазия красного ростка кроветворения, полиорганное аутоиммунное поражение с вовлечением кожи, желудочно-кишечного тракта, развитием гипогаммоглобулинемии и др. [5–7]. *S.K.Padda et al.* проведен ретроспективный анализ историй болезни (1951–2012) пациентов ($n = 6\ 670$) с тимомой. Выявлено, что ПНАС ассоциируются с молодым возрастом, женским полом, более ранней стадией заболевания, при этом определялась возможность полной резекции опухоли. Наиболее распространенным гистотипом опухоли являлся В2 [8].

Для оценки размеров опухоли и ее инвазии в окружающие ткани показано проведение мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) ОГК с внутривенным контрастированием. Используются также другие методы визуализации: магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ. Дифференциальный диагноз следует проводить с лимфомами и внеганадными дисгерминогенными опухолями внутригрудной локализации. Это принципиально для определения тактики лечения, поскольку она значительно отличается от терапии тимом. Решающую роль при этом играет морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ)

исследование биоптата опухоли. При наличии резектабельной опухоли хирургическое лечение является методом выбора на первом этапе лечения, даже при местнораспространенных вариантах с прорастанием в соседние органы. Иногда рассматривается неoadъювантная терапия до операции. Однако в настоящее время убедительные данные об онкологической целесообразности дооперационной химиолучевой терапии отсутствуют. Цель оперативного вмешательства — удаление опухолевой массы с ВЖ, окружающей клетчатки и лимфатических узлов. Послеоперационная терапия определяется с учетом гистологического типа опухоли и стадии заболевания. Адъювантно проводятся полихимиотерапия (ПХТ), лучевая терапия или их сочетание. При рефрактерной тимоме возможно также назначение Эверолимуса — противоопухолевого препарата, являющегося ингибитором протеинкиназы. При невозможности резекции опухоли основным методом лечения является ПХТ [9, 10], которую следует рассматривать как паллиативное лечение, проводимое на фоне симптоматической терапии. Радикального излечения добиться не удастся, однако ПХТ может существенно продлить жизнь пациента и улучшить его функциональную активность.

Целью работы явилось описание клинического наблюдения за пациентом, особенностями которого были длительный бессимптомный период болезни, дебют симптоматики после перенесенного COVID-19 и успешная ПХТ тимомы типа В3 с инвазией в окружающие органы и метастатическим поражением плевры.

На примере клинического наблюдения обсуждаются причины позднего установления диагноза, а также недостаточной онкологической настороженности при оценке результатов лабораторно-инструментальных тестов. Примером подобной тактики и результата лечения является данное клиническое наблюдение, которое может быть полезно для врачей первичного звена, онкологов, торакальных хирургов, а также специалистов лучевой и патоморфологической диагностики.

Клиническое наблюдение

Пациент К. 67 лет 29.09.21 госпитализирован в Факультетскую терапевтическую клинику имени В.Н.Виноградова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) с жалобами на кашель с трудноотделяемой мокротой, заложенность в грудной клетке, прогрессирующую слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам и аппетита. Из анамнеза известно, что в течение многих лет страдает поллинозом, атопической бронхиальной астмой, по поводу которой в период цветения использовал комбинации длительно действующих β_2 -агонистов аденорецепторов / ингаляционных глюкокортикостероидов в низких дозах и антигистаминные препараты с положительным эффектом. В июне 2020 г. перенес новую коронавирусную инфекцию (COVID-19 — *CO*rona*V*irus *D*isease 2019), что подтверждено

положительным результатом теста, проведенного методом полимеразной цепной реакции; лечился амбулаторно, КТ легких не выполнялась. С июля 2020 г. стал отмечать постепенно нарастающую слабость, снижение толерантности к физической нагрузке. В августе 2021 г. обратился к терапевту по месту жительства в связи с появившимся приступообразным кашлем. При обследовании выявлено повышение уровня D-димера до 500 нг / мл (норма — до 246 нг / мл), назначен аписабан в дозе 5 мг в сутки. В связи с ухудшением состояния, нарастанием слабости в сентябре 2021 г. больной госпитализирован в клинику. При госпитализации в объективном статусе значимой патологии не выявлено, в легких дыхание жесткое, хрипов нет. При лабораторном обследовании обнаружено повышение воспалительных маркеров крови:

- С-реактивный белок — 21 мг / л;
- фибриноген 5,8 г / л;
- скорость оседания эритроцитов — 35 мм / ч;
- более чем 2-кратное повышение уровня D-димера — 1,26 мкг / мл (норма — < 0,5 мкг / мл);

По данным мультиспиральной КТ ОГК выявлено образование переднего средостения больших размеров, множественные образования париетальной плевры справа с инвазией в грудную стенку, вероятнее всего, вторичного генеза (рис. 1А).

У пациента проведен тщательный онкопоиск, патологических изменений в других органах не обнаружено. Дифференциальный диагноз проводился между опухолью ВЖ и лимфопролиферативным заболеванием. Вместе с тем нельзя было исключить другие новообразования: внегонадную дисгерминогенную опухоль, нейрофибром и некоторые другие, которые встречаются крайне редко. Основной акцент при дифференциальной диагностике был сделан на морфологической верификации. От трансторакальной пункционной биопсии опухоли принято решение воздержаться, а использовать видеоторакоскопический способ биопсии, при котором возможно получить фрагмент опухоли большего размера, что облегчает морфологическую диагностику, включающую ИГХ-исследование. Больной переведен в Факультетскую хирургическую клинику Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), где выполнялась видеоторакоскопия. При осмотре плевральной полости в переднем средостении обнаружена бугристая опухоль крупных размеров, множество различного диаметра узлов, располагавшихся по париетальной и висцеральной плевре с прорастанием в ткань легкого (рис. 2).

С грудной стенки удалены 2 образования париетальной плевры диаметром $\leq 1,5$ см каждый для морфологического исследования. Учитывая достаточный объем полученной опухолевой ткани, от биопсии непосредственно опухоли переднего средостения принято решение отказаться. При морфологическом исследовании биоптата обнаружено, что опухоль образована полигональными клетками с полиморфными ядрами (рис. 3А). Клетки формируют солидные пласты, разделенные септами различной толщины (см. рис. 3В).

Лимфоцитарная инфильтрация — минимальная. Видны признаки инвазии фиброзной капсулы. Таким образом, у больного диагностирована тимомы, тип В3, стадия II.

При ИГХ-исследовании использовались антитела для выявления уровня виментина, панцитокератина, хромогранина, Ki-67. При исследовании уровня виментина и панцитокератина уточнен гистогенез опухоли. Виментин — это

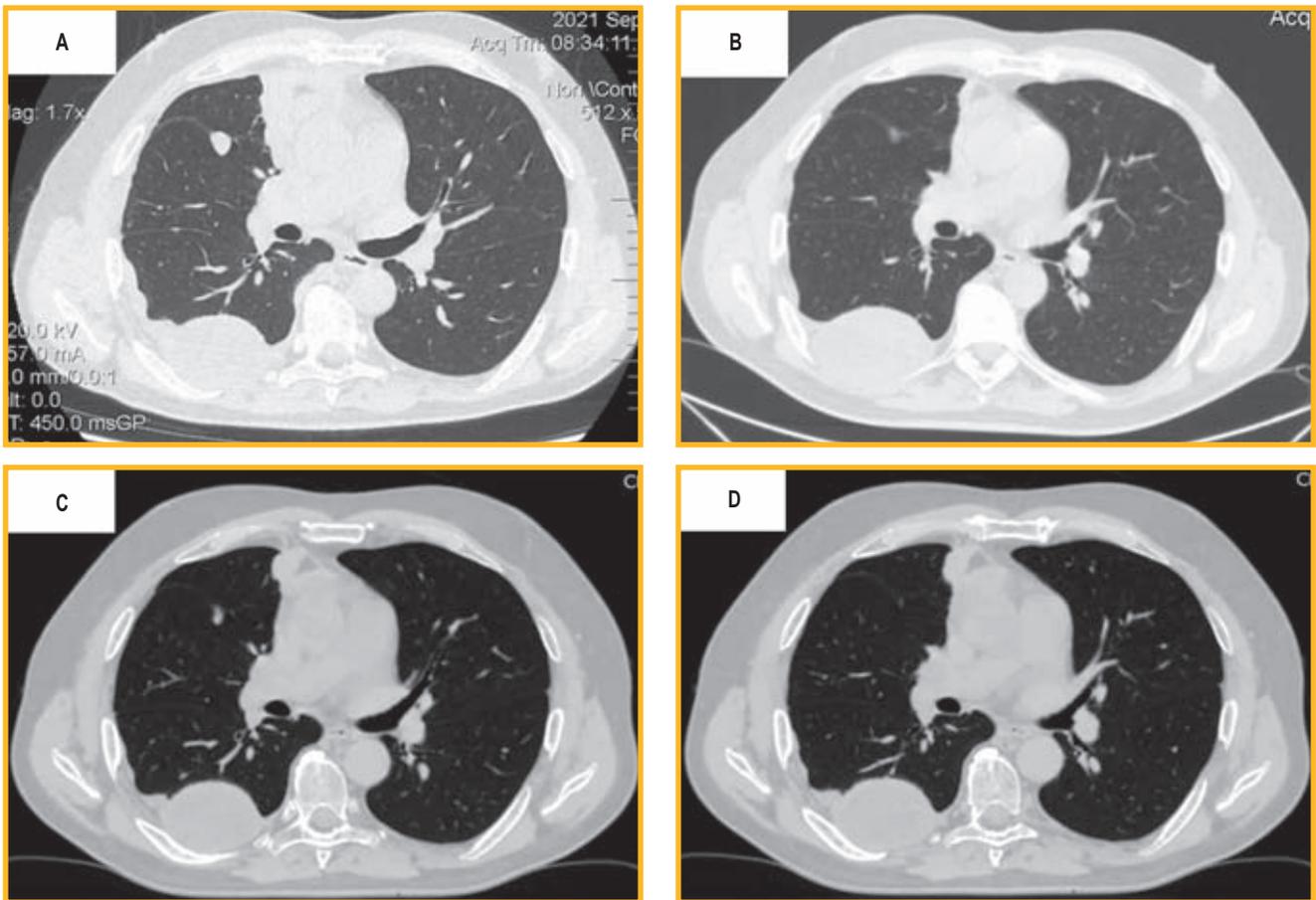


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента К., 67 лет: А – визуализируется образование переднего средостения больших размеров, множественные образования парietальной плевры справа с инвазией в грудную стенку (при госпитализации); В – уменьшение размеров опухоли в переднем средостении, количества метастазов плевры (после 8 курсов полихимиотерапии I линии); С – стабилизация размеров опухоли, отмечен рост метастазов по плевре (через 6 мес. после окончания курса полихимиотерапии); D – стабилизация размеров опухоли, уменьшение размеров метастазов плевры (через 18 мес. в после начала лечения)

Figure 1. Multi-slice computed tomography of the chest organs of patient K., 67 years old: A, a large anterior mediastinal formation, multiple formations of the parietal pleura on the right with invasion into the chest wall (during hospitalization); B, reduction in tumor size in the anterior mediastinum, number of pleural metastases (after 8 courses of first-line chemotherapy); C, stabilization of the tumor size, growth of metastases in the pleura (6 months after the end of polychemotherapy course); D, stabilization of tumor size, reduction in the size of pleural metastases (18 months after the start of treatment)

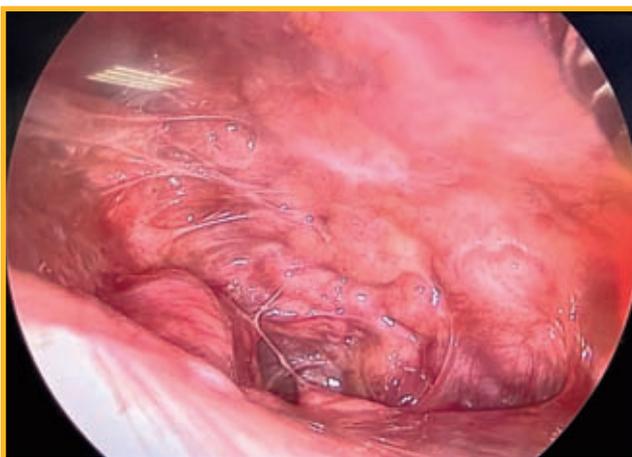


Рис. 2. Результаты видеоторакоскопии пациента К., 67 лет: в переднем средостении визуализируются бугристая опухоль крупных размеров, а также многочисленные узлы разного диаметра по парietальной и висцеральной плевре с прорастанием в ткань легкого

Figure 2. Results of videothoracoscopy of patient K., 67 years old: a large nodular tumor in the anterior mediastinum, numerous nodes of different diameters in the parietal and visceral pleura with invasion into the lung tissue

белок промежуточного филамента с экспрессией преимущественно клетками мезенхимального происхождения. Эпителиальные опухоли обычно негативны к виментину. В данном наблюдении виментин выявлен в клетках стромы и лимфоидных элементах. Опухолевые клетки оказались негативными к виментину (рис. 4А). Панцитокератин включает в себя множество цитокератинов и, следовательно, более чувствителен, чем отдельный тип кератина. При выявлении экспрессии панцитокератина в большинстве опухолевых клеток подтвержден гистогенез новообразования из эпителия (см. рис. 4В). Хромогранин – это маркер клеток с нейроэндокринной дифференцировкой. Карциноидная опухоль или высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома может поражать переднее средостение, более того, возможен совместный рост тимомы и карциноида. Однако в представленном наблюдении хромогранин в клетках опухоли отсутствовал (см. рис. 4С). Ki-67 – маркер клеточной пролиферации. В опухоли ВЖ пациента К. выявлен относительно высокий пролиферативный индекс Ki-67 (21%), что может указывать на злокачественный вариант новообразования (см. рис. 4D).

Таким образом, окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: тимома, тип В3, стадия II. T₃N₀M₁. Метастатическое поражение плевры справа.

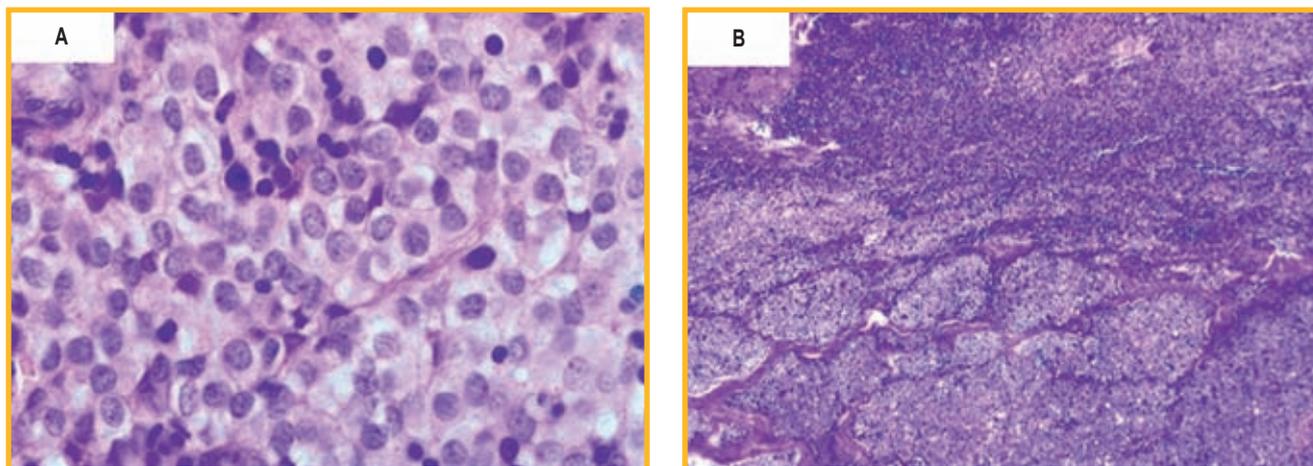


Рис. 3. Морфологическое исследование тимомы: А – опухоль образована полигональными клетками с полиморфными ядрами, лимфоцитарная инфильтрация минимальная; $\times 600$; В – клетки формируют солидные пласты, разделенные септами различной толщины, признаки инвазии фиброзной капсулы; $\times 100$

Figure 3. Morphological examination of thymoma: A, the tumor is formed by polygonal cells with polymorphic nuclei, and the lymphocytic infiltration is minimal; $\times 600$; B, cells form solid layers separated by septa of varying thickness, signs of invasion of the fibrous capsule; $\times 100$

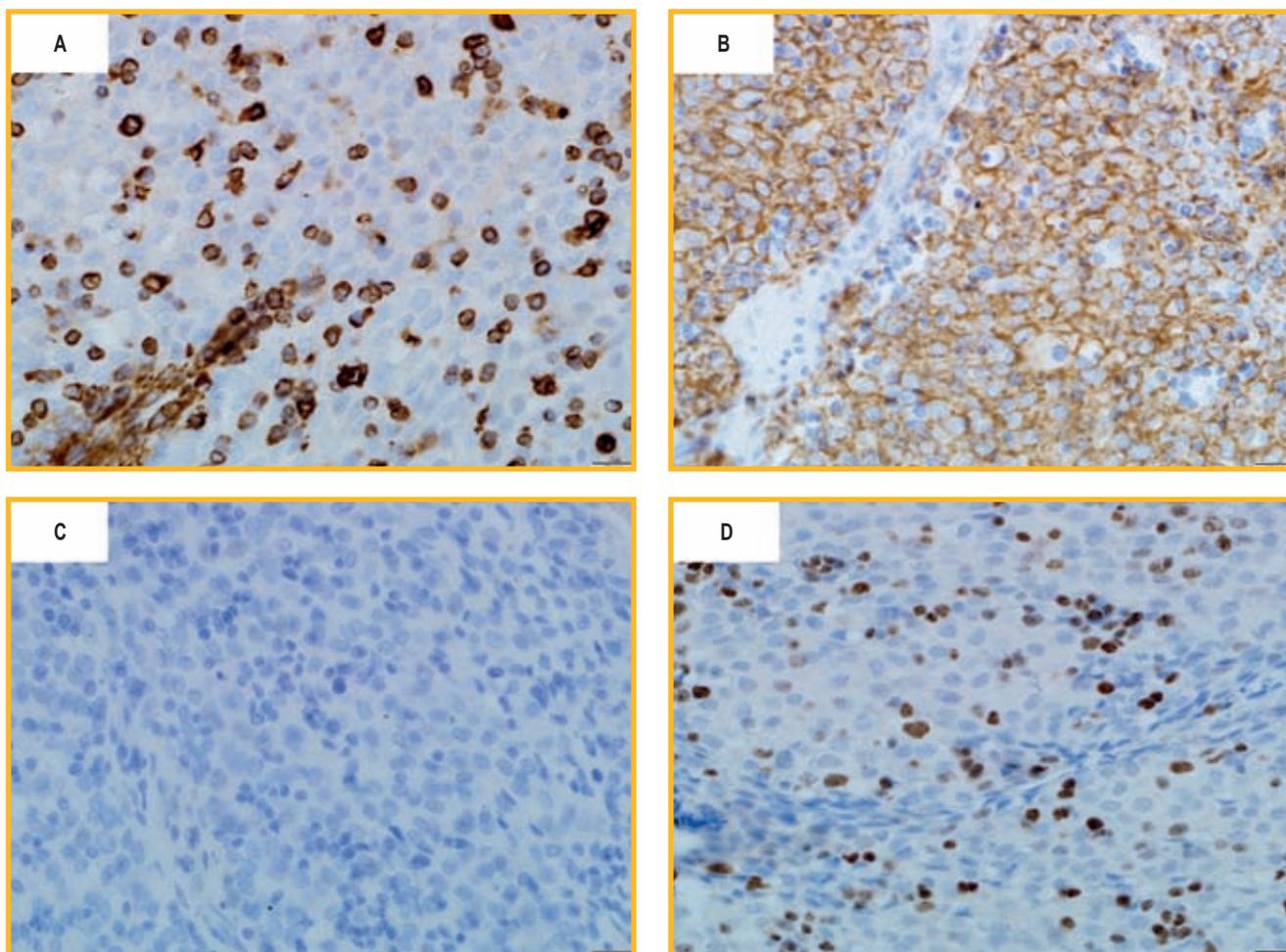


Рис. 4. Иммуногистохимическая характеристика тимомы: А – виментин отсутствует в тканях опухоли; $\times 100$; В – экспрессия панцитокератина в большинстве опухолевых клеток; $\times 100$; С – в ткани опухоли хромогранин не определяется; $\times 100$; D – Ki-67 в клетках тимомы; $\times 100$

Figure 4. Immunohistochemical characteristics of thymoma: A, vimentin is absent in tumor tissues; $\times 100$; B, pancytokeratin is expressed in the majority of tumor cells; $\times 100$; C, chromogranin is not detected in tumor tissue; $\times 100$; D, Ki-67 is present in thymoma cells; $\times 100$

Учитывая объем поражения, прорастание опухоли в грудную стенку, метастатическое поражение легкого, онкологическим консилиумом процесс признан неопера-

бельным и инициированы нехирургические методы лечения. Для осуществления комбинированного лечения (на 1-м этапе – химио-, а в дальнейшем, возможно, лучевой

терапии) больной направлен в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведено 8 курсов ПХТ I линии по схеме EP – этопозид 100 мг / м² в сочетании с карбоплатином AUC5 – с положительным эффектом. При контрольной КТ ОГК (см. рис. 1B) установлено отчетливое уменьшение размера опухоли в переднем средостении, уменьшение метастазов плевры. Пациент чувствовал себя хорошо, но при контрольном КТ-обследовании отмечено прогрессирование заболевания в виде продолженного роста метастазов по плевре (см. рис. 1C), в связи с этим были проведены 4 курса ПХТ II линии – палитаксел 175 мг / м² в сочетании с карбоплатином AUC5 периодичностью 1 раз в 21 день. Отмечена стабилизация процесса. В феврале 2023 г. проведено плановое динамическое наблюдение. По данным КТ у пациента выявлено увеличение количества метастазов по плевре. Проведены 3 курса ПХТ III линии – карбоплатин AUC5 в сочетании с этопозидом 130 мг / м². При контрольном обследовании отмечены стабилизация процесса, уменьшение размеров метастазов по плевре (см. рис. 1D). Переносимость курсов ПХТ относительно удовлетворительная. Проводится симптоматическая терапия системными ГКС (дексаметазон) в сочетании с антиэметическими препаратами (ондасертон или метоклопрамид). Регулярно после курсов ПХТ проводится лечение стимуляторами гемопоэза (филграстил) в связи с развитием цитопении.

Таким образом, в момент написания данной статьи, спустя 18 мес. после установления диагноза нерезектабельная тимомы, пациент продолжает получать плановую ПХТ, при которой опухолевый процесс стабилизировался.

Самочувствие больного остается относительно удовлетворительным, сохраняется умеренная слабость, что не ограничивает его функциональную активность. Сохраняется также умеренное повышение уровня D-димера – 0,7–0,8 мкг / мл (норма – 0,5 мкг / мл). Респираторные жалобы, а также признаки компрессионного внутригрудного синдрома отсутствуют.

Обсуждение

Представлен случай поздней диагностики тимомы с инвазией опухоли в грудную стенку, легкое и метастазами в плевру. Особенностью данного клинического наблюдения является практически полное отсутствие клинических проявлений заболевания в течение длительного времени, что, к сожалению, часто встречается при данных опухолях. Постепенное медленное нарастание астенического синдрома длительно связывалось пациентом и лечащими врачами с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, хотя визуализация ОГК и легких не проводилась. Вместе с тем у пациента в течение года наблюдения отмечено достоверное повышение уровня D-димера крови, что на начальном этапе могло быть расценено как COVID 19-ассоциированная коагулопатия. Известно, что при COVID-19 наряду с поражением легочной ткани значимые изменения развиваются в свертывающей системе крови. Вирусное повреждение эндотелия легочных сосудов приводит к ангиопа-

тии и, как следствие, агрегации тромбоцитов с формированием тромбов. Вместе с тем при системной гиперкоагуляции, развивающейся при COVID-19, повышается вероятность как артериальных, так и венозных тромбозов.

Повышение концентрации D-димера при новой коронавирусной инфекции определяется развитием преимущественно внутриальвеолярного фибринолиза в результате SARS-CoV-2-индуцируемого тромбовоспаления. По данным многочисленных исследований показано, что повышенный уровень D-димера у больных COVID-19 ассоциируется с повышенной смертностью. Другая наиболее частая причина повышения концентрации D-димера – злокачественные новообразования. Основу патогенеза ассоциированного со злокачественными новообразованиями тромбоза составляют 3 взаимосвязанных процесса тромбоза:

- снижение скорости движения крови по сосудам в случае сдавления опухолью;
- повреждение и воспаление эндотелия сосуда за счет прорастания опухоли;
- процессы гиперкоагуляции, обусловленные развитием злокачественного новообразования.

В настоящее время доминирующей концепцией является «триада Вирхова». Аномалии в одном или нескольких коагуляционных тестах являются общими для всех онкологических больных даже без явных тромботических и / или геморрагических проявлений. Это связано с тем, что активация коагуляции стимулирует рост опухоли и неоангиогенез, причем эта зависимость значимо выражена у пациентов с метастатическим вариантом заболевания (тромбоз и рак). Повышение уровня D-димера в случае ассоциированного со злокачественными новообразованиями нарушения коагуляции обусловлено внесосудистым фибринолизом в ткани опухоли, обусловленным неопластическим процессом [11].

При ретроспективной оценке клинического наблюдения становится очевидным, что повышение концентрации D-димера у пациента с большей долей вероятности определялось постепенным ростом тимомы. Неясным остается вопрос о возможной связи развития тимомы с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Несомненно, невозможность хирургического лечения была обусловлена большим размером опухоли.

В настоящее время даже большие, а в ряде случаев – гигантские размеры внутригрудных опухолей не являются противопоказанием для операции [12]. При развитии современной торакальной хирургии и использовании мультидисциплинарного подхода с привлечением хирургов смежных специальностей (кардио-, нейрохирурги, сосудистые хирурги и т. п.) возможно радикально удалить местнораспространенную внутригрудную опухоль с реконструкцией смежных органов, крупных сосудов, позвоночника и т. д. [13]. Данная агрессивная хирургическая тактика позволяет обеспечить на практике важный прогностический фактор у больных, получивших лечение по поводу тимомы, – радикальное хирурги-

ческое лечение. В случае полной резекции опухоли 5-летняя выживаемость составляет 90, 90, 60 и 25 % при I, II, III и IV стадиях соответственно [1, 2, 9, 14]. Лучевая терапия может быть также использована после проведения хирургического лечения. Наиболее сложной задачей является лечение пациентов с нерезектабельными опухолями, при котором требуется высокая квалификация химиотерапевтов для подбора режимов ПХТ, а также минимизация побочных эффектов проводимого лечения. У пациентов с потенциально резектабельными опухолями возможно проведение неoadьювантной ПХТ с последующим решением вопроса о полном удалении опухоли. Для пациентов с метастатическим поражением ПХТ является единственно возможным методом лечения. Предпочтение отдается препаратам платины (цистаплатин-содержащие режимы). Эффективность применения препаратов I линии составляет 35 %, II линии – 4–21 %. Дальнейшие схемы лечения устанавливаются индивидуально и зависят, прежде всего, от времени до прогрессирования процесса [15].

В представленном клиническом наблюдении на фоне длительной ПХТ различными комбинациями противоопухолевых средств отмечена умеренная положительная динамика, а в настоящее время – стабилизация процесса.

В последние годы появились данные о возможности использования таргетной и иммунотерапии в лечении пациентов с тимомой. Показано возрастание концентрации в плазме факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) – VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4), в особенности при раке тимуса, но также при тимоме III и IV стадии. Вместе с тем по данным представленных исследований с участием небольшого числа пациентов показано отсутствие оснований использования этих препаратов в реальной клинической практике.

По результатам международного клинического исследования REMORA (II фаза) показана эффективность и безопасность применения ленватимиба – ингибитора факторов роста эндотелия сосудов и других киназ – у пациентов с метастатической карциномой ВЖ [16]. Рассматривается также возможность использования моноклональных антител, в частности ингибитора поверхностного белка иммунных и опухолевых клеток PD-1 пембролизумаба в комбинации с ленватимибом. В 2021 г. завершено мультицентровое клиническое исследование PESCATI (II фаза) по изучению эффективности и безопасности комбинации ленватимиба и пембролизумаба у пациентов с метастатической тимомой В3 или карциномой ВЖ. Лечение прекращалось в случае прогрессирования опухолевого процесса или при выраженных побочных эффектах проводимого лечения. Максимальная длительность лечения составила 2 года. Первичная конечная точка оценивалась через 5 мес. лечения [17]. По данным указанных исследований, несмотря на малый размер выборки, в целом изучение данного патогенетически оправданного лечения является несомненно перспективным.

Заключение

Особенностью представленного клинического наблюдения является длительный бессимптомный период заболевания. Единственным патологическим отклонением явилось повышение уровня D-димера без клинических признаков тромбоза. Очевидным является необходимость проведения диспансерных обследований с обязательной лучевой визуализацией ОГК для ранней диагностики различных новообразований, в частности, средостения. Морфологическое исследование биоптата опухоли средостения является принципиальным с точки зрения определения дальнейшей тактики лечения. Лимфогенные опухоли средостения и дисгерминогенные внегонадные внутригрудные новообразования подлежат химиолучевой терапии. При этом торакальная хирургия ограничивается получением биоптатов, достаточных для ИГХ-исследования. При тимоме методом выбора остается хирургическое удаление. При диссеминированных вариантах показана химиолучевая терапия, которую следует рассматривать как паллиативное лечение. При использовании в настоящее время различных комбинаций противоопухолевых препаратов у больных тимомой отмечается уменьшение размеров опухоли, приостановка ее метастазирования, сохраняется нормальное качество жизни.

Литература

1. Барболина Т.Д., Бычков М.Б., Аллахвердиев А.К. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей вилочковой железы (тимомы и рак тимуса). *Злокачественные опухоли*. 2020; 10 (3s2-1): 603–614. Доступно на: <https://rosoncobew.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-35.pdf>
2. Robinson S.P., Akhondi Y. Thymoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559291/>
3. Yildirim F., Mutlu M.Y., İcaçan O.C., Bes C. Dermatomyositis associated with thymoma: a case report and literature review. *Clin. Ter.* 2023; 174 (2): 115–120. DOI: 10.7417/CT.2023.2506.
4. Álvarez-Velasco R., Gutiérrez-Gutiérrez G., Trujillo J.C. et al. Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28 (6): 2083–2091. DOI: 10.1111/ene.14820.
5. Liao C.H., Lyu S.Y., Chen Y.C. et al. Thymoma-related paraneoplastic syndrome mimicking reactive arthritis. *Medicina*. 2021, 57 (9): 932. DOI: 10.3390/medicina57090932.
6. Hung C.T., Tsai T.F., Chen J.S. et al. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (8): e229163. DOI: 10.1136/bcr-2018-229163.
7. Suzuki M., Watari T. Thymoma-associated pure red cell aplasia following femoral neck fracture. *Cureus*. 2022; 14 (2): e21836. DOI: 10.7759/cureus.21836.
8. Padda S.K., Yao X., Antonicelli A. et al. Paraneoplastic syndromes and thymic malignancies: an examination of the International thymic malignancy interest group retrospective database. *J. Thorac. Oncol.* 2018; 13 (3): 436–446. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.11.118.
9. Roden A.C. Mediastinum: Thymoma. PathologyOutlines.com, Inc, 2023. Available at: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/mediastinumthymoma.html>
10. 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.
11. Brito-Dellán N., Tsoukalas N., Font C. Thrombosis, cancer, and COVID-19. *Sup. Care Cancer*. 2022; 30 (10): 8491–8500. DOI: 10.1007/s00520-022-07098-z.

12. Паршин В.Д., Мирзоян О.С., Титов В.А. и др. Хирургическое лечение гигантской тимомы, осложненной компрессионным синдромом органов груди. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2019; (12): 132–136. DOI: 10.17116/hirurgia2019121132.
13. Чхиквадзе В.Д., Колесников П.Г., Ковбасюк Д.А. Редкое наблюдение торпидного течения рецидивирующей тимомы. *Онкология. Журнал им. П.А.Герцена*. 2019; 8 (1): 45–47. DOI: 10.17116/onkolog2019801145.
14. Ak N., Tokar A., Kara M. et al. Outcomes of thymoma after multimodal therapy and determinants of survival: A 16-year experience of tertiary cancer center. *Turk. J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*. 2021; 29 (4): 487–495. DOI: 10.5606/tgkdc.dergoso.2021/20529.
15. Wrona E., Debska-Szmich S., Pastuszka M. et al. Remission of thymoma on steroid therapy in a patient with atypical thymoma-associated multiorgan autoimmunity: a case report and literature review. *Front. Immunol.* 2021; 12: 584703. DOI: 10.3389/fimmu.2021.584703.
16. Sato J., Satouchi S., Itoh S. et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (6): 843–850. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30162-5.
17. Remon J., Girard N., Novello S. et al. PECATI: a multicentric, open-label, single-arm phase II study to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and lenvatinib in pretreated B3-thymoma and thymic carcinoma patients. *Clin. Lung Cancer*. 2022; 23 (3): e243–246. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.07.008.
5. Liao C.H., Lyu S.Y., Chen Y.C. et al. Thymoma-related paraneoplastic syndrome mimicking reactive arthritis. *Medicina*. 2021, 57 (9): 932. DOI: 10.3390/medicina57090932.
6. Hung C.T., Tsai T.F., Chen J.S. et al. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity. *BMJ Case Rep*. 2019; 12 (8): e229163. DOI: 10.1136/bcr-2018-229163.
7. Suzuki M., Watari T. Thymoma-associated pure red cell aplasia following femoral neck fracture. *Cureus*. 2022; 14 (2): e21836. DOI: 10.7759/cureus.21836.
8. Padda S.K., Yao X., Antonicelli A. et al. Paraneoplastic syndromes and thymic malignancies: an examination of the International thymic malignancy interest group retrospective database. *J. Thorac. Oncol.* 2018; 13 (3): 436–446. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.11.118.
9. Roden A.C. Mediastinum: Thymoma. PathologyOutlines.com, Inc, 2023. Available at: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/mediastinumthymoma.html>
10. Aleksandrov O.A., Ryabov A.B., Pikin O.V. Thymoma (review of the literature). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2017; 16 (4): 76–83. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-76-83 (in Russian).
11. Brito-Dellan N., Tsoukalas N., Font C. Thrombosis, cancer, and COVID-19. *Sup. Care Cancer*. 2022; 30 (10): 8491–8500. DOI: 10.1007/s00520-022-07098-z.
12. Parshin V.D., Mirzoyan O.S., Titov V.A. et al. [Surgical treatment of giant thymoma complicated by intrathoracic compression syndrome]. *Khirurgiya. Zhurnal im.N.I.Pirogova*. 2019; (12): 132–136. DOI: 10.17116/hirurgia2019121132 (in Russian).
13. Chkhikvadze V.D., Kolesnikov P.G., Kovbasyuk D.A. [A rare case of torpid recurrent thymoma]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A.Gertsena*. 2019; 8 (1): 45–47. DOI: 10.17116/onkolog2019801145 (in Russian).
14. Ak N., Tokar A., Kara M. et al. Outcomes of thymoma after multimodal therapy and determinants of survival: A 16-year experience of tertiary cancer center. *Turk. J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*. 2021; 29 (4): 487–495. DOI: 10.5606/tgkdc.dergoso.2021/20529.
15. Wrona E., Debska-Szmich S., Pastuszka M. et al. Remission of thymoma on steroid therapy in a patient with atypical thymoma-associated multiorgan autoimmunity: a case report and literature review. *Front. Immunol.* 2021; 12: 584703. DOI: 10.3389/fimmu.2021.584703.
16. Sato J., Satouchi S., Itoh S. et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (6): 843–850. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30162-5.
17. Remon J., Girard N., Novello S. et al. PECATI: a multicentric, open-label, single-arm phase II study to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and lenvatinib in pretreated B3-thymoma and thymic carcinoma patients. *Clin. Lung Cancer*. 2022; 23 (3): e243–246. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.07.008.

Поступила: 11.07.23
Принята к печати: 08.09.23

References

1. Barbolina T.D., Bychkov M.B., Allakhverdiyev A.K. et al. [Practical recommendations for drug treatment of thymus tumors (thymomas and thymic cancer). *Zlokachesivnyye opukholi*. 2020; 10 (3s2-1): 603–614. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-35.pdf> (in Russian).
2. Robinson S.P., Akhondi Y. Thymoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559291/>
3. Yıldırım F., Mutlu M.Y., İçaçan O.C., Bes C. Dermatomyositis associated with thymoma: a case report and literature review. *Clin. Ter*. 2023; 174 (2): 115–120. DOI: 10.7417/CT.2023.2506.
4. Álvarez-Velasco R., Gutiérrez-Gutiérrez G., Trujillo J.C. et al. Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28 (6): 2083–2091. DOI: 10.1111/ene.14820.

Received: July 11, 2023

Accepted for publication: September 08, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Чичкова Наталья Васильевна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-77-47; e-mail: nvchichkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6962-3260>)

Natalia V. Chichkova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Faculty Therapy, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-77-47; e-mail: nvchichkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6962-3260>)

Коган Евгения Алтаровна — д. м. н., профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-51-43; e-mail: koganevg@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>)

Evgenia A. Kogan, Doctor of Medicine, Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Federal State Autonomous Educational Institu-

tion of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-51-43; e-mail: koganevg@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>)

Фомин Виктор Викторович — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 622-95-20; e-mail: fomin_v_v1@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>)

Victor V. Fomin, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, Vice-Rector for Clinical Affairs and Additional Professional Education, Head of the Department of Faculty Therapy No.1, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 622-95-20; e-mail: fomin_v_v1@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>)

Паршин Владимир Дмитриевич – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, хирург-онколог хирургического онкологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующий кафедрой торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 248-58-08; e-mail: vdparshin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>)

Vladimir D.Parshin, Doctor of Medicine, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Surgeon-oncologist, Surgical Oncology Department, University Clinical Hospital No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of the Department of Thoracic Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (499) 248-58-08; e-mail: vdparshin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>)

Фоминых Екатерина Викторовна – к. м. н., заведующая отделением лучевой диагностики Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-59-26; e-mail: evfominykh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3733-4381>)

Ekaterina V.Fominykh, Candidate of Medicine, Head of the Department of Radiology, University Clinical Hospital No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-59-26; e-mail: evfominykh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3733-4381>)

Бычков Юрий Маркович – к. м. н., заведующий дневным стационаром химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (985) 195-99-60; e-mail: bychkovy@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0020309-639X>)

Yuri M. Bychkov, Candidate of Medicine, Head of the Chemotherapy day Hospital Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology); tel.: (985) 195-99-60; e-mail: bychkovy@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0020309-639X>)

Морозова Наталья Владимировна – к. м. н., заведующая терапевтическим отделением Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-45-23; e-mail: nv-morozova@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9717-8998>)

Natalia V. Morozova, Candidate of Medicine, Head of the Therapeutic Department of University Clinical Hospital No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-45-23; e-mail: nv-morozova@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9717-8998>)

Пономарев Андрей Борисович – к. м. н., доцент, врач-патологоанатом Института клинической морфологии и цифровой патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-51-43; e-mail: ponomarev_a_b@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-5723>)

Andrey B. Ponomarev, Candidate of Medicine, Associate Professor, Pathologist, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-51-43; e-mail: ponomarev_a_b@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-5723>)

Участие авторов

Чичкова Н.В. – идея статьи, поиск научной литературы, написание статьи

Коган Е.А. – идея статьи, осуществление морфологических и иммуногистохимических исследований

Фомин В.В. – определение и разработка концепции статьи

Паршин В.В. – редактирование текста статьи

Фоминых Е.В. – подбор иллюстративного материала, работа с ним, редактирование статьи

Бычков Ю.М., Морозова Н.В. – редактирование текста статьи

Пономарев А.Б. – подбор иллюстративного материала, редактирование текст статьи

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили текст публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Chichkova N.V. – idea of the article, scientific literature search, article writing

Kogan E.A. – idea of the article, conduction of morphological and immunohistochemical studies

Fomin V.V. – definition and development of the article concept

Parshin V.V. – editing the article text

Fominykh E.V. – selection and processing of illustrative material, editing the article

Bychkov Yu.M., Morozova N.V. – editing the article text

Ponomarev A.B. – selection of illustrative material, editing the article text

All authors made a significant contribution to the preparation and writing of the article, read and approved the text of the publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.