

## **Випадок із практики: приклад лікування неоперабельної карциноми тимуса у пацієнта похилого віку на фоні вираженої супутньої патології системи судинної системи в умовах багатопрофільної лікарні Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами**

**Вельма І.В.**, завідувач відділення хіміотерапії;

**Шмига О.Ю.**, лікар-онколог відділення хіміотерапії;

**Івашко Ю.В.**, к.м.н., керівник центру торакальної хірургії;

**Денисова С.В.**, керівник діагностичного центру внутрішньої медицини

***Резюме.** Стаття присвячена проблемі лікування злоякісних тимом. На наведеному прикладі лікуванні неоперабельної прогресуючої карциноми тимуса у пацієнтів похилого віку на фоні вираженої супутньої патології ССС можливе досягнення контролю симптомів та перериву захворювання при збереженні задовільної якості життя, що дає пацієнтам і нам надію на шанс у боротьбі з цією не простою патологією при застосуванні як нових таргетних, так і добре відомих препаратів.*

***Ключові слова:** злоякісна тимома, поліхіміотерапія, таргетна терапія.*

**Актуальність.** Тимомы відносяться до найбільш поширених новоутворень середостіння. Вони зустрічаються однаково часто у чоловіків і жінок і складають 3-7 % онкологічних захворювань і 10-20 % первинних новоутворень середостіння. Вік хворих в основному від 40 до 60 років [4, 8, 10]. У 65-70 % спостережень тимома є інкапсульованою, у 30-35 % хворих спостерігається інвазивний ріст, причому найбільш характерно проростання пухлини в прилеглу плевру або перикард. Віддалені метастази зустрічаються менш ніж в 5 % спостережень [4, 9, 20, 21].

Рак тимусу – рідкісна пухлина (пухлини тимуса складають менше 5 % новоутворень) відрізняється швидким інвазивним характером росту і раннім проявом імплантаційних (по плеврі і перикарду), лімфо- і гематогенних (у легенях, печінці, кістках, рідше – у надниркових, головному мозку) метастазів [3, 4]. Переважають епідермоїдна (ороговіваючий і неороговіваючий плоскоклітинний), лімфоепітеліальний і саркоматоїдний (веретенноклітинний) раки, описані також карциносаркоми, світлоклітинний, базальноклітинний, мукоепідермоїдний, папілярний і недиференційований раки. Карциноми тимусу – рідкісні агресивні пухлини, які часто

метастазують у регіонарні лімфатичні вузли і віддалені місця, тому прогноз є гіршим, ніж для тимом (5-річна виживаність від 20 до 30 %) [2, 3, 4, 8].

Поділ тимом на доброякісні та злоякісні є певною мірою умовним, а гістологічна характеристика нерідко є для цього недостатньою. Ряд авторів вважають, що відмінності між доброякісними і злоякісними тимомами не стільки морфологічні, скільки клінічні, і пропонують тимоми називати не злоякісними, а «інвазивними» або «метастазуючими» [11, 13]. Основною ознакою злоякісної тимомы, крім метастазування, є наявність інвазії в органи і тканини грудної порожнини, тобто вихід за межі капсули пухлини. Інфільтративний ріст виявляється при ретельному гістологічному дослідженні видаленої пухлини. За відсутності інфільтративного росту тимомы слід вважати доброякісною, що не виключає можливості рецидивів пухлини [13, 14]. Пухлини з вираженою атиповістю епітеліальних клітин й інвазивним ростом розцінюються як рак вилочкової залози.

Структура захворюваності патології вилочкової залози, що включає крім міастенії інші нозологічні форми, в Україні не вивчалась. *Даних про захворюваність та смерт-*

ність по Україні на тимому та раки вилочкової залози, на жаль, немає (довідник «Рак в Україні 2011–2012: Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби», вид. № 14, Бюлетень Національного канцер-реєстру України).

До теперішнього часу прийнята класифікація тимом, запропонована експертами ВООЗ, під редакцією J. Rosai 1999 року і модифікована в 2004 році [19, 22]. У ній виділяють такі типи тимом:

Тип А – веретенноклітинна; медулярна;

Тип АВ – змішана;

Тип В1 – багата лімфоцитами; лімфоцитарна; переважно кортикальна;

Тип В2 – кортикальна;

Тип В3 – епітеліальна; атипова; сквамозна; високодиференційований рак тимусу;

Мікровузлова тимома;

Метапластична тимома;

Мікроскопічна тимома;

Склерозуюча тимома;

Ліпофіброаденома.

**Карциноми тимуса:**

Плоскоклітинний рак;

Мукоепідермоїдний рак;

Лімфоепітеліомоподібний рак;

Саркоматоїдна карцинома (карциносаркоми);

Світлоклітинний рак;

Аденокарцинома;

Папілярна аденокарцинома;

Рак із транслокацією

Високодиференційований нейроендокринний рак (карциноїдні пухлини):

Типовий карциноїд,

Атиповий карциноїд.

Низькодиференційований нейроендокринний рак:

Крупноклітинний нейроендокринний рак,

Дрібноклітинний нейроендокринний рак,

Недиференційований рак

Погляди щодо вибору оптимальної лікувальної тактики при пухлинах тимуса є суперечливі. Очевидно, що хірургічний метод є основним у лікуванні пухлин вилочкової залози, оскільки тимектомія забезпечує най-

кращі віддалені результати лікування. Щодо доброякісних інкапсульованих тимом хірургічне втручання вважається не тільки необхідним, а й достатнім, після операції 5-річна виживаність хворих сягає 100 % [8, 13]. Більшість дослідників рекомендують післяопераційну променеву терапію для хворих з II-IV стадіями [16, 17].

Залишається дискусійним питання про необхідність післяопераційної променевої терапії при інвазії у межах капсули пухлини, оскільки клінічний перебіг таких тимом не відрізняється від перебігу тимом без інфільтрації [14]. На думку деяких дослідників, ад'ювантна променева терапія сприятливо впливає на виживаність хворих резектабельної тимоми [16]. Хіміотерапія знаходить все більш широке застосування при лікуванні тимом, особливо як компонент комбінованого лікування.

Нині в лікуванні злоякісних пухлин все більше застосовується передопераційна (неоад'ювантна) хіміотерапія, в тому числі регіонарна. Найбільш вдалимими вважаються такі поєднання: а) цисплатину, доксорубіцину, вінкрістину, циклофосфаміду; б) епірубіцину, вінкрістину; в) цисплатину, епірубіцину, етопозиду і глюкокортикоїдних гормонів [12, 18]. Також сьогодні є актуальними питання таргетної терапії при прогресуючих формах пухлин тимусу після проведеної раніше хіміотерапії з використанням препаратів EGFR Inhibitors, c-KIT inhibitors, Histone Deacetylase (HDAC) Inhibition, Sorafenib, Sunitinib and SU014813 [24] та ін.

Багато авторів пропонують комбіновану тактику лікування інвазивних тимом, що включає неоад'ювантну хіміотерапію, хірургічну резекцію залишкової пухлини і післяопераційну променеву терапію в якості завершального етапу лікування.

Неоперабельні пухлини вилочкової залози підлягають консервативному лікуванню. Найбільш оптимальною є крупнофракційна променева терапія в СОД 50-55 Гр. Подібна тактика дозволяє домогтися 5–6-річної виживаності, яка дорівнює 41 % і 37,5 % відповідно [15].

Таким чином, проблема залишається відкритою і потребує всебічного вивчення.

Розглянемо власний приклад лікування неоперабельної карциноми тимуса в пацієнта похилого віку на тлі вираженої супутньої патології ССС в умовах багатопрофільної лікарні КЛ «Феофанія».

Пацієнт К.В.І., 1942 р.н., хворіє з липня 2009 р., у Києві встановлений діагноз – неходжкінська лімфома. Проведений курс АВВД – з покращенням.

У серпні 2009 р. дообстежений у Берліні (клініка «Шаріте»). Виконана тільки трансторакальна біопсія, оскільки випадок визнано неоперабельним через проростання в магістральні судини грудної порожнини. Діагноз змінено на «злоякісну тимому». ПГЗ+імгх (Німеччина, Берлін) – низькодиференційована веретенно-клітинна тимускарцинома. Рекомендована паліативна ПХТ.

У подальшому нами проведено ще 1 курс ПХТ (АДОС). Стан хворого погіршився (наростання кашлю, задишка). Курс ПХТ змінено. Проведено 3 курси ПХТ (ADticVb) + повний курс променевої терапії на пухлину та л/вузли середостіння СОД 50 Гр і ще 2 курси ПХТ (враховуючи ознаки прогресування патології ССС ) зі зміною схеми (VDPla?Vleo). ПХТ закінчена в березні 2010 р.

У липні 2010 р. – обстеження (ПЕТ), відеоторакоскопія з біопсією плеври – даних на користь продовження росту пухлини немає, але випадок і надалі залишається неоперабельним. ПГЗ+імуногістохімія № 217 від 17.08.2010 (біопсія плеври в 07.2010) – хронічний плеврит з фіброзом. Ознаки пух-

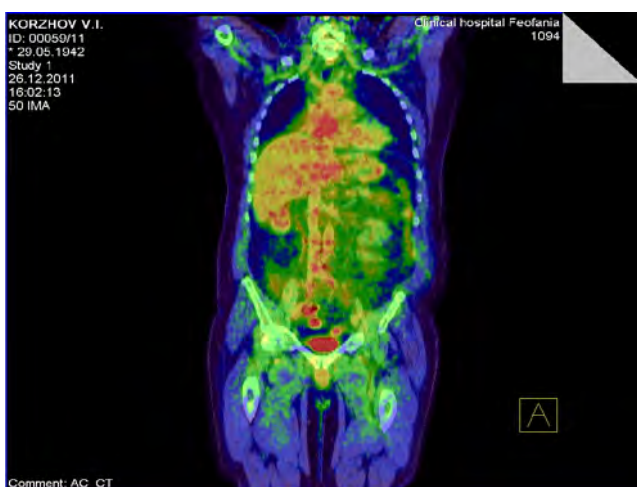
линного росту в матеріалі відсутні. Тобто проведено стандартне лікування з констатацією ремісії.

У подальшому відбувалося обстеження у вересні і листопаді 2010 року – даних на користь продовження росту не отримано. **Ремісія утримувалась 12 місяців.**

У листопаді 2011 р. хворий відчув погіршення загального стану: знов з'явилася задишка при звичайних фізичних навантаженнях, посилювався кашель. За даними КТ від 21.02.2011 р. – продовження пухлинного росту в середостінні. Розпочато паліативну ПХТ за протоколом EscarboPl (600+600). Проведено 5 курсів паліативної ПХТ (по 07.2011). На тлі терапії, що проводилася, загальний стан покращився. Обстежений в квітні та серпні 2011 р. – даних на користь продовження росту не отримано. Консультований кардіологом – кардіотропна терапія відкоригована. Погіршення стану – з вересня 2011 р. (знову з'явилася задишка при звичайних фізичних навантаженнях, посилювався кашель). Розпочата ПХТ за протоколом гемцитабін + карбоплатін; проведено 4 курси. У грудні 2011 р. обстежений (ПЕТ-КТ) – констатована стабілізація процесу. У березні 2012 р. обстежений – даних на користь пухлинного росту не отримано. **Ремісія – 7 місяців.**

Отже, при застосуванні препаратів вибору також можливе досягнення стабілізації та ремісії.

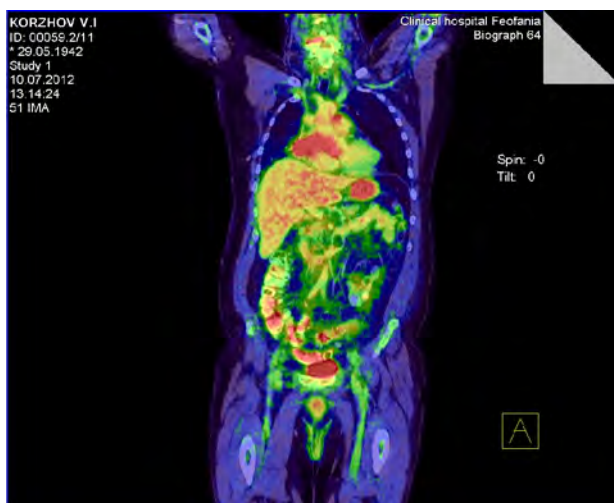
**27.12.2011 – Висновок: ПЕТ / КТ – ознак продовження хвороби не виявлено**





З липня 2012 р. (ПЕТ-КТ) – продовжений ріст у середостінні, погіршення загального стану, наростання клініки легенево-серцевої недостатності, Сава-синдрому.

10.07. 2012 – Тимома. ПЕТ/КТ-картина рецидиву захворювання у вигляді додаткового м'якотканинного гіперметаболічного утворення в середньому та задньому середостінні



Нині немає рекомендацій з приводу подальшого лікування. Оскільки в Україні дослідницьких програм з лікування прогресуючих тимом після ПХТ немає, тому було вибрано одну з програм лікування із застосуванням інгібіторів рецепторів тирозинкіназ [6, 24].

Призначено як «терапія відчаю» Сутент-50 мг (дані – Sunitinib for Advanced Thymus Cancer Following Earlier Treatment NCT01621568).

Суб'єктивно – пройшов кашель, дещо зменшилась задишка, епізод лейкопенії був відкоригований. При контролі ПЕТ/КТ – значне зниження метаболічної активності в зоні ураження.

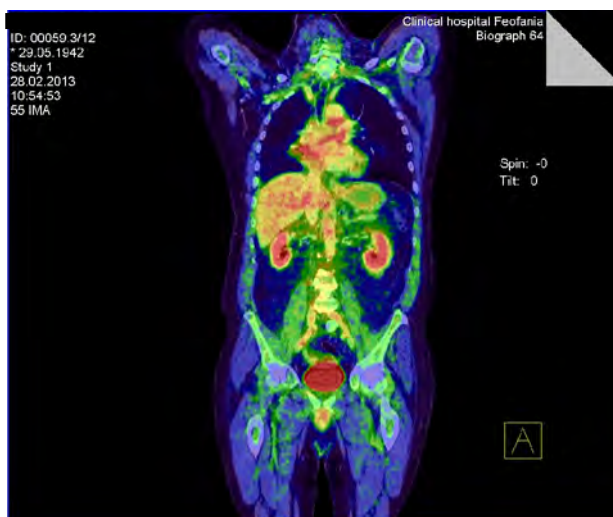
Але 22.10.2012 – важкий довготривалий пароксизм фібриляції передсердь, тахісисто-

лія, повна тотальна AV блокада (23.10.2012), стан після невдалої спроби імплантації ШВР-ритму (23.10.2012). Стан був купований медикаментозно.

25.10.12 Консиліум – на даний час показів для імплантації ШВР нема, надані рекомендації. Терапія Сутентом була продовжена.

У зв'язку з анемією і тромбоцитопенією 2 ст., погіршенням загального стану, наростанням астенизації у січні 2013 проводилась симптоматична терапія. Загалом лікування відбувалося із середнім профілем гематогенної та загальної токсичності, при ECOG -1-2 через легенево-серцеву недостатність, астенизацію.

Сумарний строк лікування Сутентом – 6 місяців.





З лютого 2013 – погіршення загального стану: значно посилюється кашель, задишка, нарости ознаки Сава-синдрому ( пацієнт міг тільки сидіти), ECOG зріс до 3. При контрольному обстеженні ПЕТ/КТ, ФБС виявлено прогресування хвороби – локальне прогресування з MTS в л/вузли середостіння, легені та ендобронхіальні MTS у правому н/дольовому та лівому в/дольовому бронхах.

Сутент відмінено. Контроль ПЕТ/КТ

28.02.2013 – тимома, ПЕТ/КТ-картина резидуальної метаболічно активної неопластичної тканини середостіння. Спостерігається позитивна динаміка, зниження метаболічної активності порівняно із ПЕТ-КТ-обстеженням від 10.07.2012. Зміни, виявлені в головних бронхах, потребують до обстеження, – рекомендовано бронхоскопія.

26.03.2013 – виконана ендобронхіальна паліативна резекція MTS в бронхах.

ПГЗ №1149-50/13 26.03.2013 (пухлини бронхів) – в матеріалі низько диференційована дрібноклітинна карцинома.

Закономірне питання: що робити далі? Симптоматична терапія чи продовжити паліативну хіміотерапію? Враховуючи, що через важку супутню патологію серцево-судинної системи, вибрати і провести хіміотерапію в адекватних дозах при задовільному профілю токсичності без погіршення якості життя не можливо. Тому згідно з даними доповіді на конференції ЕМСТО (Лугано 8-10.05.2013 – ЕМСТО 2013, Abstract 115P – Oral Etoposide in pretreated advanced Thymoma and thymic carcinoma. C. Boutros et all.) [7]. з травня 2013 р. розпочато паліативну терапію («терапія відчаю») оральним Етопозидом 50 мг 21 день з інтервалом 3 тижні. Проведено 3 курси. Суб'єктивно – пройшов кашель, зменшилася задишка, пацієнт може самостійно себе обслуговувати, пройти до 100 м, спати лежачи. ECOG 1-2, тобто досягнуто контролю симптомів легеневої недостатності. Профіль токсичності задовільний. Епізоди лейкопенії відкориговані кортико-стероїдами. У вересні 2013 при контрольному обстеженні констатовано стабілізацію процесу, віддалених MTS не виявлено. Відкоригована кардіотропна терапія.

Планується продовження паліативної терапії оральним Етопозидом на фоні кардіотропної терапії та кортикостероїдів.

На сьогодні клінічний діагноз: Злоякісна низькодиференційована тимома Gr. ІІВ. (08.2009) стан після хіміо-променевого лікування (07.2009-03.2010). Prolongatio morbi (02.2011): MTS в л/вузли середостіння, після 6 курсів ПХТ. Prolongatio morbi (09.2011), стан після курсів ПХТ. Prolongatio morbi (07.2012 локально). На фоні таргетної терапії. Prolongatio morbi (03.2013) локальне прогресування з MTS в л/вузли середостіння, легені та ендобронхіальні MTS у правому н/дольовому та лівому в/дольовому бронхах після ендобронхіальної паліативної резекції MTS у бронхах, на фоні МХТ(етопозид). Стабілізація – кл .гр. ІІ.

Ускладнення основного захворювання – Сава-синдром. Лімфостаз лівого плеча 1 ст. Післяін'єкційний флебіт правої кубітальної вени. Післяпроменевої фіброз лівої легені. Хронічна легенево-серцева недостатність 2 ст.

Супутня патологія – ІХС: стенокардія напруги і спокою, фк 3. А/с кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба 2 ст. Повна АВ блокада (23.10.2012), стан після невдалої спроби імплантації ШВРитму(23.10. 2012). СН 2А.

Тромбоз лівої підключичної і яремної вени в ст. реканалізації. ІІЗ ЦД 2 тип, субкомпенсація. Трофічна виразка шкіри лівої стопи на фоні варикозу вен н/кінцівок. Ожиріння.

**Висновки.** Сьогодні питання лікування прогресуючих тимом є дискусійним, а тому питання про вибір тактики лікування є відкритим.

Різноманітність новоутворень вилочкової залози, представлених широким спектром різних за гістогенезом і клінічним перебігом пухлин, диктує необхідність індивідуального підходу до діагностики та лікування хворих у кожному конкретному випадку. Тому пошуки сучасних шляхів оптимізації лікувальної тактики і вдосконалення прогнозування перебігу злоякісних тимом залишаються сьогодні актуальним завданням.

Одні автори вважають за доцільне проведення ПХТ тільки при певних гістологічних формах пухлин, другі – рекомендують ПХТ при всіх тимоммах після променевої терапії [8], треті – тільки операція. Наведений результат лікування даного пацієнта дозволяють рекомендувати комбіноване лікування як один із можливих і доступних варіантів вибору лікування пацієнтів із прогресуючими тимоммами після кількох ліній хіміотерапій із допустимим профілем токсичності та ускладнень для цієї патології у пацієнтів похилого віку з наявною вираженою супутньою патологією серцево-судинної системи. Досвід показує, «що нове, це забуте старе», тому не варто відкидати і препарати першого покоління, які і сьогодні не втратили свою лікувальну цінність.

### Список використаних джерел

1. Cervical type AB thymoma (Mixed) tumour diagnosis in a mynah as a model to study human: clinicohistological, immunohistochemical and cytohistopathological study. Khaki F., Javanbakht J., Sasani F., Gharagozlou M.J., Bahrami A., Moslemzadeh H., Sheikhzadeh R. *Diagn Pathol*, 2013 Jun. 18; 8(1):98 [Epub ahead of print].
2. Thymoma and radiation therapy: a systematic review of medical treatment. Giannopoulou A., Gkiozos I., Harrington K.J., Syrigos K.N. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Jun. ; 13(6):759-66. doi: 10.1586/era.13.54.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Thymomas and Thymic carcinomas Version 2.2013.
4. Thymoma: current diagnosis and treatment. Detterbeck F.C., Zeeshan A. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Jun.; 126(11):2186-91.
5. Thymoma Patients Treated in a Phase I Clinic at MD Anderson Cancer Center: Responses to mTOR Inhibitors and Molecular Analyses. Wheeler J., Hong D., Swisher S.G., Falchook G., Tsimberidou A.M., Helgason T., Naing A., Stephen B., Janku F., Stephens P.J., Yelensky R., Kurzrock R. *Oncotarget*. 2013 Jun. ; 4(6):890-8.
6. Sunitinib for Advanced Thymus Cancer Following Earlier Treatment NCT01621568 A Phase II Study of Sunitinib in Patients With Advanced Relapsed or Refractory Thymoma or Thymic Carcinoma With at Least One Prior Line of Platinum-Based Systemic Chemotherapy.
7. Oral Etoposide in pretreated advanced Thymoma and thymic carcinoma. C.Boutros et all. Дані – ЕМСТО 2013, Abstract 115P.
8. Новообразования вилочковой железы : обзор литературы / [Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Малаев С.Г., Карсладзе А.И., Савёлов Н.А.] // НИИ клинической онкологии ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – М. : РАМН.
9. Сибирский онкологический журнал. 2008. №1 (25) ст. 75-84 от 27.11.07.
10. Васильев В.Н. Имплантаты тимомы в плевру как вариант интраторакального рецидива / В.Н. Васильев, И.А. Кондрашов, Е.С. Побегалов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1993. – № 6. – С. 60–64.
11. Ветшев П.С. Опухоли тимуса у больных миастенией / [П.С. Ветшев, О.С. Шкроб, И.Х. Ипполитов и др.]. // Неврологический журнал. – 1998. – № 4. – С. 32–34.
12. Греджев А.Ф. Хирургическое лечение новообразований вилочковой железы / [А.Ф. Греджев, О.Н. Ступаченко, В.С. Кравец и др.] // Грудная хирургия. – 1986. – № 4. – С. 59–63.
13. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Переводчикова Н.И. – М., 2005.
14. Пирогов А.И. Характеристика тимом и их прогноз / [А.И. Пирогов, Б.Е. Полоцкий, К.П. Лактионов и др.] // Советская медицина. – 1983. – № 12. – С. 99–102.

15. Полоцкий Б.Е. Злокачественные опухоли средостения : дисс. ... на соискание научной степени канд. мед. наук / Б.Е. Полоцкий. – М., 1979.
16. Coperchini M.L. The role of chemotherapy in malignant thymoma / M.L. Coperchini, J.R. Zolberg // Austral. and N. Z. J. Med. – 1996. – Vol. 26. – № 3. – P. 423.
17. Eralp Y. Resectable thymoma: Treatment outcome and prognostic factors in the late adolescent and adult age group / [Y. Eralp, A. Aydiner, A. Kizir et al.] // Cancer Invest. – 2003. – Vol. 21. – № 5. – P. 737–743.
18. Haniuda M. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma / [M. Haniuda, M. Morimoto, H. Nishimura et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1992. – Vol. 54. – P. 311–315.
19. Mackintosh J.F. Initial chemotherapy followed by surgery in malignant thymoma / [J.F. Mackintosh, G.A.T. Hawson, K.S. Matar, N.G. Johnston] // Austral. and N. Z. Med. J. – 1989. – Vol. 19. – № 4. – P. 362–364.
20. Muller-Hermelink H. Tumors of thymus / Ed. by W.D. Travis et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart / [H. Muller-Hermelink, P. Engel, T. Kuo et al.] // IARC Press, Lyon. – 2004. – P. 148–247.
21. Muller-Hermelink H.K. Thymoma / H.K. Muller-Hermelink, A. Mane // Curr. Opin. Oncol. – 2000. – Vol. 12. – P. 426–433.
22. Noriyuki Toshio. Метастазы в легком неинвазивной тимомы: описание наблюдения. Анализ ядерной ДНК и гистологические находки / [Toshio Noriyuki, Shinkichiro Yoshioka, Tsuyoshi Kataoka et al.] // Vihon kyobu geka gakkai zasshi = J. Jap. Assoc. Thorac. Surg. – 1997. – Vol. 45. – № 12. – P. 88–92.
23. Rosai J. Histological Typing of Tumours of the Thymus. 2nd ed. World health structures organization, international histological classification of tumors. – Geneva, 1999.
24. White L. Effective chemotherapy for invasive thymoma and thymic carcinoma: Review of the literature / L. White, K. Grossman, V. Tobias // Cancer. – 1990. – № 2. – P. 110–112.
25. Arun Rajan, M.D. and Giuseppe Giaccone, M.D., Ph.D. Targeted Therapy for Advanced Thymic Tumors Medical Oncology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD J Thorac Oncol. 2010 October ; 5(10 Suppl 4): S361–S364. doi:10.1097/JTO.0b013e3181f21114.