
КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА 5-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Д. Чхиквадзе, П.Г. Колесников,
С.В. Гончаров

Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий (РНЦРР)
ул. Профсоюзная, 86, Москва, Россия, 117997

О.А. Ядиков

Московский городской канцеррегистр
ул. Бауманская, 17/1, Москва, Россия, 105005

Тимомы — редкое новообразование средостения, заболеваемость составляет < 1% от общей численности в онкологии и 10—20% — в числе первичных новообразований средостения. Предложенная классификация тимом рабочей группой ВОЗ (ст по Masaoka и гистологический тип тимомы) не позволяет в полной мере определить необходимость дополнительных методов лечения и прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

Разработанная индивидуальная прогностическая система оценки вероятности прогрессирования заболевания, основанная на выделенных критериях, является достаточно простым и дешевым методом прогнозирования течения заболевания у больных с тимомами.

Ключевые слова: тимома, опухоли вилочковой железы, опухоли средостения, рак тимуса.

Опухоли вилочковой железы составляют менее 1% от всех злокачественных опухолей у взрослого населения, однако они составляют до 10—20% первичных новообразований средостения [1, 2].

В настоящее время термин «timoма» относится только к опухолям, развивающимся из эпителия паренхимы вилочковой железы [5]. Все многообразие опухолей вилочковой железы подразделяется на две большие группы: органоспецифические — гистогенез которых связан с ее эпителиальным компонентом (timoма, рак тимуса); органонеспецифические — гистогенез не связан с эпителиальным компонентом (карциноиды, герминогенные опухоли, лимфомы, мягкотканые опухоли, гиперплазия и кисты вилочковой железы) [4].

Данные о гистологическом строении вилочковой железы в норме и при тимоме подробно изложены в отечественной и зарубежной литературе [4]. Основным признаком злокачественной тимомы, кроме метастазирования, является степень инвазии в капсулу и окружающие ткани. При отсутствии инфильтративного роста тимому следует считать доброкачественной, однако это не исключает ранних рецидивов и метастазов опухоли [1, 15]. Опухоли с выраженной атипией эпителиальных клеток и инвазивным ростом расцениваются как рак вилочковой железы [1, 2]. В то же время в группу рака вилочковой железы включают злокачественные опухоли из эпителия, без признаков органной специфичности, содержащие лимфоциты или без них, например, варианты плоскоклеточного рака, аденокарциномы, недифференцированного рака и др.

Трудности прогнозирования злокачественных тимом привели ряд авторов к предложению различать их в зависимости от степени инвазии в капсулу и окружающие структуры грудной полости, что хорошо коррелирует с прогнозом [3].

В 1999 году рабочей группой ВОЗ была принята классификация Masaoka, которая стала «золотым стандартом» в классификации тимом, в настоящее время большинство исследователей придерживаются именно ее.

Многочисленные научные исследования позволили Всемирной организацией здравоохранения сформировать представления о злокачественности тимом (табл. 1).

Таблица 1

Критерии ВОЗ злокачественности тимом

| Гистологический тип | Стадия | Потенциал злокачественности |
|---------------------|------------------|-----------------------------|
| Тип А, АВ, В1 | I и II стадия | крайне низкий |
| | III стадия | низкий |
| Тип В2, В3 | I стадия | низкий |
| | II и III стадия. | средний |
| Тип С | I и II стадия. | средний |
| | III стадия. | высокий |
| Остальные типы | любая стадия | высокий |

Необходимость хирургического лечения опухолей вилочковой железы в настоящее время не вызывает сомнений, однако показания к применению лучевой терапии, а также современных цитостатиков в составе комбинированной терапии и сегодня окончательно не определены. В этой связи особое значение приобретает оценка прогноза у больных злокачественными тимомами с целью выделения группы пациентов с неблагоприятным прогнозом и использования в этой группе всего терапевтического арсенала средств современной медицины.

Для оценки результатов нами были изучены истории болезни 90 пациентов, которым проводилось лечение в клинике РНЦРР с 1977 по 2006 гг. В настоящее исследование были включены 77 пациентов. 13 пациентов выведены из анализа в связи с короткими сроками наблюдения после лечения (менее 6 мес.) и отсутствие достоверной информации об исходе заболевания и возможном прогрессировании.

Из 77 пациентов, включенных в анализ, мужчин было 32 (41,5%), женщин — 45 (58,4%).

Все пациенты были разделены нами на 2 группы: группа неблагоприятного прогноза. В нее вошли пациенты, у которых в течение первых 5 лет наблюдения развился рецидив тимомы или они умерли от ее прогрессирования. Во вторую группу — благоприятного прогноза — вошли больные, пережившие 5-летний период без рецидива.

Распределение пациентов по группам в зависимости от пола и возраста представлено в табл. 2, а по методам проведенного лечения — в табл. 3.

Таблица 2

Распределение больных по полу и возрасту в зависимости от прогноза

| Пол больных | Неблагоприятный прогноз | Благоприятный прогноз |
|-----------------|-------------------------|-----------------------|
| Мужчины | 16 | 16 |
| Женщины | 22 | 23 |
| Средний возраст | 47,7 ± 2,4 | 47,7 ± 2,4 |

Таблица 3

Распределение больных по методам проведенного лечения

| Метод лечения | Неблагоприятный прогноз | Благоприятный прогноз |
|-----------------|-------------------------|-----------------------|
| Хирургическое | 0 | 20 |
| Комбинированное | 22 | 11 |
| Паллиативное | 16 | 8 |

На основании литературных данных и собственного опыта мы распределили пациентов по группам прогноза в зависимости от варианта гистологического строения опухоли (табл. 4), стадии заболевания (табл. 5), наличию или отсутствию миастении.

Таблица 4

Распределение больных по гистологическому типу в зависимости от прогноза

| Гистологический тип | Неблагоприятный прогноз | Благоприятный прогноз |
|---------------------|-------------------------|-----------------------|
| A, AB, B1 | 7 | 23 |
| B2, B3 | 26 | 15 |
| C | 5 | 1 |

Таблица 5

Распределение больных по стадии заболевания (по Masaoka) в зависимости от прогноза

| Стадия | Неблагоприятный прогноз | Благоприятный прогноз |
|------------|-------------------------|-----------------------|
| I | 5 | 19 |
| IIa, IIb | 1 | 7 |
| IIIa, IIIb | 7 | 6 |
| IVa, IVc | 25 | 7 |

Используя критерий χ -квадрат для качественных признаков и t -критерий для количественных, мы не выявили достоверных различий между группами благоприятного и неблагоприятного прогнозов по полу, возрасту и наличию миастении ($p > 0,05$). Напротив, по гистологическому типу и стадии тимомы по Masaoka мы получили статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Для разработки алгоритма индивидуального прогнозирования течения заболевания у больных с опухолями вилочковой железы мы использовали «последовательный анализ Вальда». Анализ Вальда относится к балльным методам прогнозирования, когда каждому фактору риска присваивается балл — прогностический коэффициент, в соответствии с его значимостью.

Выбор прогностического ответа основывался на сравнении суммы имеющихся у больного факторов риска (интегральный ПК) с прогностическими границами.

Для выбора прогностических границ мы руководствовались минимально допустимой ошибкой как 1-го, так и 2-го рода.

Как уже было отмечено, для создания прогностической системы использовали «последовательный анализ Вальда». Прогностические коэффициенты (ПК) сформировали на основании анализа радикально пролеченных больных с тимомами.

Расчет ПК осуществляли для признаков — гистологического варианта опухоли и стадии по Masaoka, признанных факторами риска, т.е., статистически разли-

чающихся (табл. 6). При отборе этих критериев мы руководствовались следующими соображениями — статистические различия по признакам должны быть достоверны и не могут иметь субъективную трактовку.

Таблица 6

Факторы риска прогрессирования заболевания у больных с тимомами

| Показатель | Значение | Прогностический коэффициент (ПК) |
|---------------------|------------|----------------------------------|
| Гистологический тип | A, AB, B1 | -5,38 |
| | B2, B3 | +2,3 |
| | C | +7,19 |
| Стадия по Masaoka | I | -5,63 |
| | IIa, IIb | -2,92 |
| | IIIa, IIIb | +2,56 |
| | IVa, IVc | +7,1 |

Проверка предложенной системы показала, что среднее значение ПК у больных с неблагоприятным прогнозом составило ($5,36 \pm 7,19$) балла, а для пациентов с благоприятным прогнозом ($-4,02 \pm -8,3$) балла, и эти различия также оказались статистически достоверными ($p < 0,01$).

Для подтверждения полученных нами теоретических данных произвели расчет суммарного интегрального прогностического коэффициента для 33 радикально оперированных больных с тимомами. Результаты исследования представлены на рис. 1.

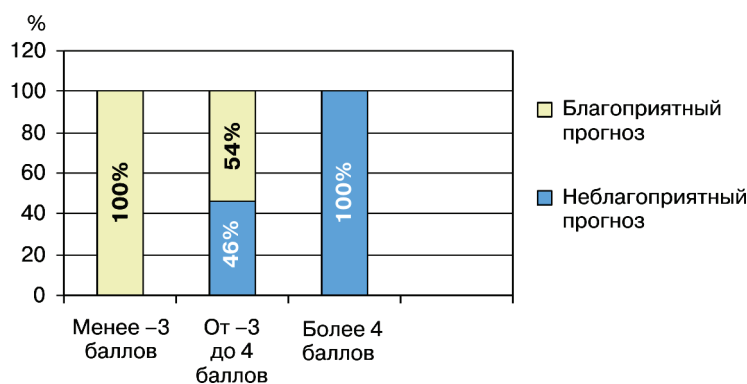


Рис. 1. Распределение больных по сумме баллов ($n = 33$)

Все больные, которые имели суммарный прогностический коэффициент более 4 баллов, умерли в первые 5 лет после радикального оперативного вмешательства, медиана выживаемости составила 20 мес. ($n = 12$). Больные, у которых суммарный прогностический коэффициент колебался в пределах от -3 до 4 медиана выживаемости составила 38 мес., практически в равной мере отмечался как благоприятный прогноз ($n = 6$), так и неблагоприятный ($n = 7$). Пациенты, которые имели сумму баллов более -3 баллов, все пережили 5-летний порог ($n = 8$), медиана выживаемости составила 89 мес. Мы проанализировали выживаемость больных методом Kaplan—Meier в выделенных нами группах в зависимости от суммы полученных прогностических баллов.

Были получены статистически значимые различия в этих группах Chi-square = 14,25759 df = 2 p = 0,00080 (рис. 2).

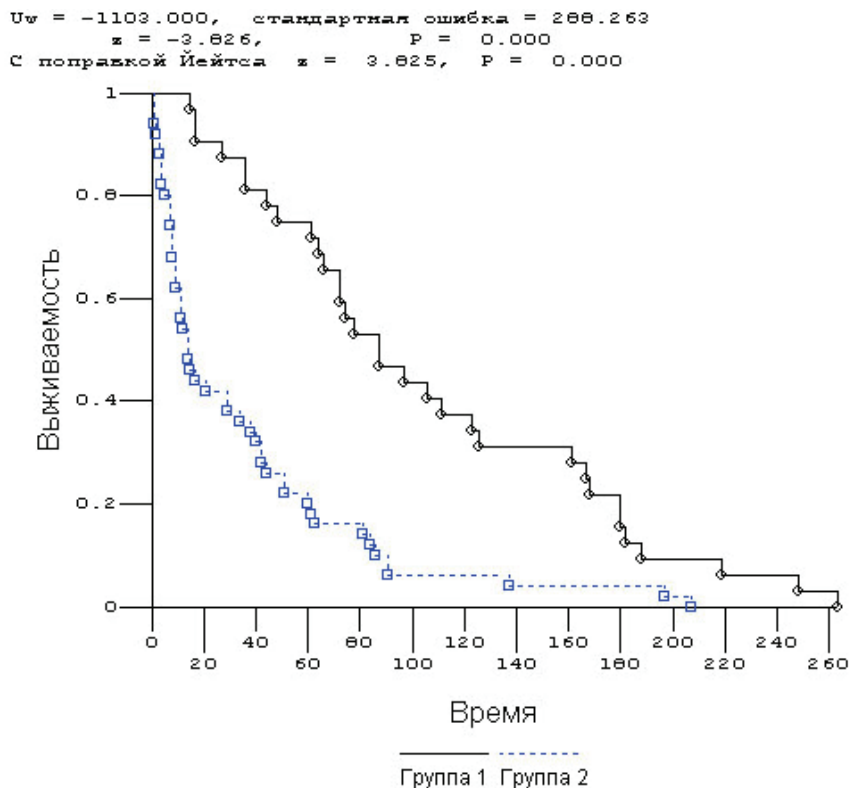


Рис. 2. Выживаемость больных в зависимости от суммы прогностических коэффициентов

Группа 1 — благоприятный прогноз;
 группа 2 — неблагоприятный прогноз

Таким образом, на основании предложенной нами системы индивидуального прогноза у больных с тимоматами можно выделить три основополагающие прогностические группы:

I прогностическая группа (неблагоприятный прогноз) — больные с интегральным прогностическим коэффициентом более 4 баллов, риск прогрессирования у них крайне высок, что требует решения вопроса о дополнительном послеоперационном лечении.

II прогностическая группа (сомнительный прогноз) — пациенты с суммарным ПК от -3 до 4 баллов, вероятность прогрессирования более 50%, данная группа требует постоянного динамического контроля, при необходимости дополнительного послеоперационного лечения.

III прогностическая группа — больные с суммарным прогностическим коэффициентом менее -3 баллов. Риск прогрессирования не высок — стандартное послеоперационное наблюдение.

Разработанная индивидуальная прогностическая система оценки вероятности прогрессирования заболевания, основанная на выделенных критериях, является

достаточно простым и дешевым методом прогнозирования течения заболевания у больных с тимомы. В ней используется комплексная оценка гистологического типа с учетом стадии тимомы. Обнаружена прямая зависимость между значением прогностического коэффициента и прогнозом течения заболевания. Однако следует отметить, что предложенная нами система требует дальнейшей оценки и апробации на более большом клиническом материале с наличием проспективной группы с поиском новых клинических, морфологических и молекулярно биологических критериев прогноза. Тем не менее, на наш взгляд, предложенная система прогноза уже сегодня может служить дополнительным фактором для определения показаний к комбинированному и комплексному лечению больных опухолями вилочковой железы.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Галл-Оглы Г.А., Саркисов Д.С. Руководство по патолого-анатомической диагностике опухолей человека / Под ред. Н.А. Краевского и др. — М., 1993. — Т. 2. — С. 372—405.
- [2] Демидчик Ю.Е. Опухоли средостения // Материалы Белорусско-Американского медицинского научно-практического симпозиума, 12—15 октября, 1999. — Минск, 1999. — С. 5—23.
- [3] Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Колбанов К.И. и др. Хирургическое лечение злокачественной остаточной опухоли средостения после противоопухолевой терапии // Российский онкологический журнал. — 1999. — № 5. — С. 15—21.
- [4] Weiss L.M., Bindl J.M., Picozzi V.J. et al. Lymphoblastic lymphoma: an immunophenotype study of 26 cases with comparison to T cell acute lymphoblastic leukemia // Blood. — 1986. — 67. — P. 474—478.
- [5] Yano Motoki, Yamakawa Yousuke, Niwa Hirjshi, Fukai Ichiro et al. Analysis in a series of 16 patients malignant lymphoma // Ninon kyobu geka gakkai zasshi = J. Jap. Assoc. Thorac. Surg. — 1996. — 44. — № 8. — P. 561—566.
- [6] Zinzani P.L., Martelli M., Bertini M. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients // Haematologica. — 2002. — 87. — P. 1258—1264.

CRITERIA FOR 5 YEARS SURVIVAL PROGNOSIS IN PATIENTS WITH THYMUS TUMORS

P.G. Kolesnikov, S.V. Goncharov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR)
Profsoyuznaya str., 86, Moscow, Russia, 117997

O.A. Yadikov

Moscow cancerregister
Baumanskaya str., 17/1, Moscow, Russia, 105005

Thymoma is a rare tumor of mediastinum, which incidence is less than 1% of all oncological diseases, and 10—20% of primary mediastinum lesions. Current WHO classification (Masaoka staging and histological tumor type) does not allow to determine the necessity for additional methods of treatment and to predict the further development of disease.

The developed individual prognostic system for disease progression probability assessment, based on certain criteria, is a simple and cheap prognostic method in patients with thymoma.

Key words: thymoma, thymus tumors, tumors of mediastinum, thymus carcinoma.