

Карцинома тимуса: сучасні погляди на діагностику та лікування (огляд літератури)

М.С. Опанасенко, І.В. Ліскіна

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Карцинома тимуса – це рідкісна й агресивна злоякісна пухлина, що розвивається з епітеліальних клітин загрудинної залози (тимуса). На відміну від поширенішої тимоми, вона швидше росте та частіше дає метастази в інші органи. Пухлина локалізується в передній частині середостіння (за грудиною). На ранніх стадіях скарги в пацієнтів часто відсутні. При рості пухлини можуть з'являтися: біль або тиск у грудній клітці, задишка й постійний кашель, осиплість голосу чи труднощі з ковтанням, набряк обличчя та шиї (синдром верхньої порожнистої вени). Для виявлення пухлини використовують комп'ютерну томографію високої роздільності, магнітно-резонансну томографію, позитронно-емісійну комп'ютерну томографію та біопсію для підтвердження гістологічного типу новоутворення. Основний метод лікування – повне видалення пухлини. Променева терапія використовується після операції (ад'ювантна) для зниження ризику рецидиву або як основне лікування при неоперабельному процесі. Хіміотерапія призначається для зменшення пухлини перед операцією або за наявності метастазів. Прогноз залежить від стадії на момент діагностики та можливості повного видалення пухлини. Загальна п'ятирічна виживаність оцінюється в межах 30-50 %. Якщо пухлина обмежена тільки тимусом, виживаність значно вища, тоді як у разі метастазів вона знижується до ~24-38 %. Карцинома тимуса має високу схильність до рецидивів, тому пацієнти потребують тривалого спостереження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: карцинома тимуса, діагностика, лікування, рецидив, прогноз.

Carcinoma of the thymus: modern views on diagnosis and treatment (literature review)

M.S. Opanasenko, I.V. Liskina

SI "National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. Thymic carcinoma is a rare and aggressive malignant tumor that develops from the epithelial cells of the thymus gland (thymus). Unlike the more common thymoma, it grows faster and metastasizes to other organs more often. Tumor localized in the front part of the mediastinum (behind the sternum). In the early stages, complaints are often absent. As the tumor grows, the following symptoms may appear: chest pain or pressure, shortness of breath and persistent cough, hoarseness of voice or difficulty swallowing, swelling of the face and neck (superior vena cava syndrome). Computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography – computed tomography and biopsy are used to identify the tumor and confirm the type of cells. The main method of treatment is complete removal of the tumor. Radiation therapy is used after surgery (adjuvant) to reduce the risk of recurrence, or as the main treatment for an inoperable process. Chemotherapy is prescribed to shrink the tumor before surgery or in the presence of metastases. The prognosis depends on the stage at the time of diagnosis and the possibility of complete removal of the tumor. The overall 5-year survival rate is estimated at 30-50 %. If the tumor is confined to the thymus, survival is significantly higher, while in metastases it drops to ~24-38 %. Thymic carcinoma has a high tendency to relapse, so patients need long-term follow-up.

KEY WORDS: thymus carcinoma, diagnosis, treatment, relapse, prognosis.

Карцинома тимуса (КТ) є рідкісним типом раку, що розвивається в тимусі – невеликому органі, розташованому в грудній клітці, який виробляє Т-клітини та відіграє певну роль в імунній системі. Основна відмінність КТ від тимоми полягає в тому, що остання зазвичай росте повільно та має меншу ймовірність поширюватися на інші частини тіла, а також досить часто супроводжується аутоімунними паранеопластичними синдромами (міастенія гравіс, чиста еритроцитарна аплазія, гіпогаммаглобулінемія

(синдром Гуда), поліміозит, червоний вовчак, ревматоїдний артрит, тиреоїдит, синдром Шегрена). Натомість КТ є високозлоякісною пухлиною, яка своєю поведінкою більше схожа на інші види раку, для котрих характерно розповсюдження на сусідні тканини та метастазування на віддалені частини тіла. КТ також частіше демонструє виражену ядерну атипію та загалом клітинний плеоморфізм під час мікроскопічного дослідження порівняно з тимомою.

Захворюваність і смертність у разі КТ

Пухлини тимуса є відносно рідкісними та становлять від 0,2 до 1,5 % усіх злоякісних пухлин [12]. Зважаючи на дані програми спостереження, епідеміології та кінцевих результатів Національного інституту раку [11], КТ становлять приблизно 14-22 % від усіх пухлин тимуса [5, 6, 61]. П'ятирічна виживаність дорівнює 36 % для пацієнтів з неоперабельною місцево-поширеною карциномою та 2 % для пацієнтів з метастатичною тимомою й КТ [24].

Симптоми КТ

Зазвичай на початкових стадіях розвитку пухлина не спричиняє симптомів. Проте із часом, при збільшенні розмірів пухлини, виникають біль у грудях, кашель, задишка й утруднене ковтання, що часто спричинено механічним тиском утворення на сусідні структури. Інші можливі симптоми – втома, запаморочення, головні болі, набряк шиї й обличчя, набряки рук і кистей, видимі вени у верхній частині тіла. Деякі пацієнти можуть мати симптоми, пов'язані з аутоімунними хворобами, хоча це буває набагато рідше, ніж у разі тимом. Пухлина може блокувати або здавлювати великі вени, які несуть кров до серця, так звані порожнисті вени. Здавнення порожнистої вени може спричинити дуже серйозний стан, відомий як синдром верхньої порожнистої вени. КТ часто діагностується на просунутіших стадіях розвитку, що призводить до складнощів її лікування [44, 51].

Причини виникнення КТ

Точна причина розвитку КТ невідома. Генетичні мутації й інші фактори можуть відігравати певну роль, але конкретна причина не виявлена. На відміну від тимом, КТ менш імовірно пов'язана з аутоімунними хворобами, як-от міастенія. Однак у деяких рідкісних випадках у пацієнтів усе ж можуть виникати паранеопластичні синдроми, які є симптомами, спричиненими реакцією імунної системи на пухлину.

Діагностика КТ

Захворювання діагностують шляхом мікроскопічного дослідження зразка тканини пухлини. Пухлинні клітини при КТ зазвичай видаються аномальнішими, ніж у разі тимом, їхніми особливостями є збільшена мітотична активність і некроз. Для оцінювання розміру та ступеня пухлини використовуються візуалізаційні дослідження, як-от комп'ютерна томографія високої роздільності (КТВР) або магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Рентгенологічне дослідження грудної клітки. Звичайний рентгенівський знімок у 50 % випадків може показати наявність утворення та надати важливу інформацію: наприклад, наскільки окреслені краї пухлини. Пухлину із чітко окресленими краями легше видалити під час операції [23].

КТВР грудної клітки, особливо з контрастуванням, є найпоширенішою процедурою візуалізації для виявлення КТ. Вона дає змогу визначити стадію КТ, а також є точним інструментом у встановленні розміру пухлини, локалізації й інвазії в судини, перикард і легені [45, 53]. Поява пухлини на КТВР може вказувати на гістологічний тип пухлини [46]. За результатами ретроспективного дослідження за участю 53 пацієнтів, які перенесли тимектомію з приводу КТ, КТВР показала, що гладкі контури округлої форми найхарактерніші для тимом типу А, а неправильні контури ймовірніше

вказують на КТ. Кальцифікація була ознакою тимом типу В. У цьому дослідженні, однак, виявилось, що КТВР має обмежену цінність у диференціації тимом типів АВ, В1, В2 і В3 [57]. Часто КТВР є єдиним методом дослідження, необхідним для виявлення тимом або КТ.

МРТ може надати детальне зображення пухлини, даючи змогу відрізнити її від інших злоякісних і доброякісних уражень середостіння. МРТ дає змогу краще зрозуміти, чи є утворення тимомою або КТ. МРТ серця є кращим методом для оцінювання наявності ураження міокарда. Також вона може допомогти визначити ураження діафрагмального нерва та вважається кращим методом за КТВР для оцінювання можливої інвазії в грудну стінку [5, 6].

ПЕТ-сканування або позитронно-емісійна томографія / комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ). Під час ПЕТ-сканування вводиться безпечний радіоактивний цукор у вени. Ця контрастна речовина накопичується навколо клітин, які споживають багато енергії, зокрема ракові клітини. Контрастна речовина робить пухлини чіткішими на зображенні. Часто ПЕТ-сканування та ПЕТ/КТ робляться одночасно. Фтор F 18-флуороексіглюкоза (¹⁸F-ФДГ) ПЕТ і талієва однофотонна емісійна КТВР були описані в невеликих серіях для діагностики й оцінювання терапевтичних результатів у разі КТ [1, 20, 25, 49]. У дослідженні двох невеликих серій було повідомлено, що поглинання ¹⁸F-ФДГ було пов'язане з інвазивністю КТ [1, 25]. Це підвищує значущість використання ¹⁸F-ФДГ-ПЕТ для діагностики, планування лікування та моніторингу рецидивів. Вплив чутливості та специфічності цього методу на клінічні терапевтичні рішення ще належить визначити.

Біопсія є єдиним надійним способом підтвердити діагноз.

КТ диференціюють від низки нетимічних новоутворень, які можуть проявлятися утвореннями середостіння, включно з гермінативними пухлинами, лімфомами, стромальними пухлинами, метастатичними пухлинами, раком легень і непухлинними захворюваннями тимуса, які можуть проявлятися утвореннями середостіння, – гіперплазія та кісти тимуса [42, 46, 54].

Відомо, що тимус складається з двох типів клітин: епітеліальних клітин і лімфоцитів. Будь-який клітинний тип може аномально розвиватися та трансформуватися в злоякісну пухлину. Аномальна проліферація епітеліальних клітин призводить до розвитку тимом та КТ. Патологічні зміни та проліферація атипичних лімфоцитів спостерігаються при розвитку лімфом Годжкіна чи негоджкінської лімфом.

Гістологічні підтипи КТ

Гістологічна класифікація епітеліальних пухлин тимуса значною мірою ґрунтується на третьому виданні класифікації пухлин легень, плеври, тимуса та серця Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), опублікованій 2004 року. З накопиченням новітніх даних, упровадженням імуногістохімічних панелей специфічних маркерів пухлин, розвитком молекулярно-генетичних досліджень класифікації пухлин постійно переглядаються й уточнюються. У 2015 році вийшло четверте видання класифікації ВООЗ [31, 32, 58]. А вже 2021 року вийшло останнє, п'яте видання ВООЗ «Пухлини тораксу», де представлено найсучасніші узагальнені дані щодо КТ, їх класифікацію й особливості гістологічної діагностики [61].

Зміни в п'ятому перегляді пухлин плевральної порожнини, які стосуються класифікації КТ, такі. Основа класифікації відповідає запропонованій у четвертому виданні ВООЗ. Три незначні зміни: 1) мікронодулярна КТ з лімфоїдною гіперплазією попередньо додана/розглядається як підтип плоскоклітинної карциноми; 2) стосовно світлоклітинної карциноми, її підтип з гіалінізацією характеризується виявленою транслокацією гена EWSR1, подібно до світлоклітинної карциноми з гіалінізацією слинних залоз. Потрібні подальші дослідження для переоцінки нозологічної природи світлоклітинної КТ; 3) щодо первинної аденокарциноми тимуса, то різні підтипи зберігаються, але з мінімальними змінами термінології, а саме: «папілярна аденокарцинома» змінена на «папілярну аденокарциному низького ступеня градації», а «муциозна аденокарцинома» – на «аденокарциному кишкового типу».

КТ демонструє певну цитологічну атипію та набір гістологічних ознак, які не є специфічними для тимуса, а подібні до гістологічних особливостей, що спостерігаються в карциномах інших органів. На відміну від тимом типів А та В, КТ не мають незрілих лімфоцитів. Будь-які присутні лімфоцити є зрілими й зазвичай змішані з плазматичними клітинами [58].

КТ має багато підтипів, кожен з яких має різні особливості та поведінку. Більшість із цих підтипів трапляються рідко, але їх визначення допомагає лікарям передбачити, як надалі поводитиметься рак, і вибрати найефективніші методи лікування [32, 58].

Плоскоклітинна КТ є найчастішим підтипом захворювання. Втрата хромосом 3p, 6, 6q25.2-q25.3, 16q і 17p, а також поява 1q, 17q і 18 часто спостерігаються при плоскоклітинній КТ. Серед цих аберацій делеція хромосоми 6 і поява 1q характерні й для тимом типу В3. Було визначено, що характер появи та втрати хромосом у разі плоскоклітинної КТ відрізняється від такого при плоскоклітинному раку легень. Мутаційне навантаження за плоскоклітинної КТ значно вище, ніж у разі тимом. Мутацію гена KIT було виявлено в 11 % плоскоклітинних КТ. Мутація гена TP53 спостерігається приблизно у 20 % випадків.

Збільшення кількості копій гена BCL2 і делеція гена CDKN2A (p16) є розповсюдженими явищами; також повідомляється, що втрата позитивної реакції p16 пов'язана з гіршим прогнозом. Мутації KRAS/HRAS/NRAS було описано в 13,6 % випадків КТ.

КТ є пухлиною з вираженою інвазією, відсутністю формування капсули або внутрішніх фіброзних септальних перетинків, що є типовими ознаками тимом. На розрізі спостерігається щільна, досить тверда пухлина коричневого кольору, із численними вогнищами некрозу та/або крововиливів. Середній максимальний розмір становить 72 мм (діапазон – 20-170 мм).

Ця пухлина сформована з епітеліальних клітин, які схожі на клітини епідермісу шкіри та можуть утворювати кератин. Під час мікроскопічного дослідження ці клітини часто мають виражену атипію (хімерні) та можуть бути великими, полігональними, з помітними ядерцями.

Плоскоклітинні варіанти КТ вказують імунореактивність до панцитокератинів. Більшість з них мають позитивну реакцію на p63/p40. PAX8 позитивний приблизно в 75 % випадків, коли використовують поліклональні антитіла, проте

отримують негативну реакцію при застосуванні PAX8-специфічного моноклонального антитіла.

CD5, KIT (CD117), EMA (MUC1) та EZH2 досить часто позитивні при КТ (75-85 %), тоді як ці маркери рідко позитивні в разі тимом (зазвичай <5 %), що має цінність для диференційної діагностики в складних випадках. Також GLUT1 часто позитивний у більшості клітин КТ, на відміну від тимом типів В3 й А.

Відомо також, що субодинаця протеасоми beta5t не експресується в КТ, на відміну від її розповсюдженої експресії в тимом типу В. FOXN1 і CD205 (маркери епітелію тимуса, важливі для органогенезу тимуса) позитивні практично в усіх тимом і в 68-76 % і 10-59 % КТ відповідно. Оскільки ці маркери зрідка позитивні в карциномах нетимусного походження, вони мають значення для підтвердження тимусної природи карциноми.

Вогнищева експресія нейроендокринних маркерів розповсюджена при КТ (приблизно в 64 % випадків), але не характерна для тимом.

PDL1 добре експресується, повідомлялося про позитивну реакцію КТ на терапію інгібіторами імунних контрольних точок. На відміну від тимом, інфільтрувальні лімфоцити є зрілими Т- і В-клітинами, а не TdT-позитивними незрілими Т-клітинами (за рідкісними винятками) [61].

Клінічно плоскоклітинна КТ має тенденцію до зростання повільніше, ніж інші підтипи, і пацієнти, діагностовані на ранній стадії, зазвичай мають кращий прогноз, особливо якщо пухлину можна повністю видалити хірургічним шляхом.

Базалоїдна КТ є рідкіснішим і агресивнішим підтипом. Мікроскопічно вона являє собою плоскоклітинну карциному з типовими солідними вузликами та кістозними папілярними скупченнями клітин середніх і малих розмірів з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням і периферичним палисадоподібним розташуванням.

Базалоїдна карцинома звичайно представлена поєднанням двох типів росту. Кістозно-папілярний тип характеризується кістозними просторами, які вислані багаточисельними клітинами пухлини, останні інколи формують папілярні вирости. Гніздний тип характеризується компактними гніздами різних розмірів з мономорфних дрібних або середніх розмірів пухлинних клітин з периферичним палисадоподібним розташуванням у десмопластичній стромі. Пухлинні клітини округлі або веретеноподібні, без чітких контурів, з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, гіперхромними ядрами та чіткими ядерцями. Мітотичний індекс варіюється від 0 до >30 мітозів на 2 мм². Комедонекроз трапляється часто. Вогнищева чітке плоскоклітинне диференціювання спостерігається в 40 % випадків. Усередині пухлинних гнізд можуть бути невеличкі залозисті простори зі скупченнями аморфного базально-мембранного матеріалу. Кістозні зміни можуть бути результатом раніше наявних багатокамерних кіст тимуса чи кістозної пухлинної дегенерації. Зрідка виникає трансформація в саркоматоїдну карциному.

Базалоїдні КТ вказують позитивну експресію до панцитокератину та CK5/6. Приблизно в 75 % випадків спостерігається позитивна реакція на p40/p63 і KIT (CD117), тоді як менш ніж у 50 % випадків експресується CD5. Клінічно ці пухлини частіше проростають у навколишні структури

та метастазують, що призводить до гіршого прогнозу, особливо в занедбаних випадках.

Лімфоєпітеліальна КТ є ще одним рідкісним підтипом, морфологічно дуже схожим на карциному носоглотки без зроговіння. Ця пухлина відрізняється щільним лімфоцитарним інфільтратом навколо зляксісних епітеліальних клітин. Іноді може бути асоціація з вірусом Епштейна – Барр, і тестування може допомогти підтвердити діагноз. При імуногістохімічному дослідженні пухлинні клітини позитивні на панцитокератини, CK5/6, p63 та p40. Реакція на CD5 широко варіюється. Часто наявна позитивна реакція на KIT (CD117). Також добре експресується PDL1.

Лімфоєпітеліальна карцинома – це агресивна пухлина з високою ймовірністю поширення на віддалені частини тіла, загалом з поганим прогнозом.

Світлоклітинна КТ дістала таку назву через своєрідний вигляд досить великих пухлинних клітин, який є результатом накопичення глікогену в цитоплазмі. Ці клітини розташовані в гніздах або шарах, і прозора цитоплазма виділяє їх під мікроскопом. Імуногістохімічно світлоклітинний рак зазвичай позитивний до цитокератинів як низької, так і високої молекулярної ваги (а саме CK5, CK6, CK8, CK18 і CK19), p40 і p63. CD5, KIT (CD117) і GLUT1 вказують позитивну експресію в малій кількості випадків. Світлоклітинний рак має тенденцію до агресивної поведінки, і прогноз часто поганий, особливо коли пухлина діагностована на пізній стадії.

Головні діагностичні критерії: гістологічна будова; острівці та трабекули з досить великих полігональних пухлинних клітин зі світлою цитоплазмою й чіткою мембраною; ядра клітин малих або середніх розмірів, помірно плеоморфні, із чітким хроматином та ядерцями; значний об'єм гіалінізованої строми за гіалінізувальної світлоклітинної карциноми; мітотична активність часто низька.

Додаткові вимоги: імунозабарвлення цитокератином і p40/p63; транслокація EWSR1 у разі гіалінізувальної світлоклітинної карциноми.

Мукоєпідермоїдна карцинома (MEK) є рідкісною первинною КТ, яка представлена комбінацією муцинопродукувальних клітин, проміжних клітин і клітин типу епідермоїдних, подібно до складових слинних залоз.

Патогенез: злиття генів CRTC1-MAML2, яке спричиняє порушення регуляції та диференціації клітинного циклу, є характерною ознакою мукоєпідермоїдних пухлин слинних залоз і виявляється в деяких, але не в усіх MEK тимуса.

Імуногістохімія: пухлинні клітини завжди позитивні на панцитокератини, CK5/6, p63 та p40 і негативні на CD5, KIT (CD117), TTF1 і нейроендокринні маркери.

КТ з ознаками, подібними до аденоїдно-кістозної карциноми, є рідкісним підтипом, який має гістологічну схожість з аденоїдно-кістозною карциномою – пухлиною, котра частіше спостерігається в слинних залозах. Мікроскопічно визначаються гнізди скупчення базалоїдних клітин, розташованих у крибриформному (типу решітки) вигляді, з мікрокістами, які містять мукоїдний матрикс (подібний до базальної мембрани, муцикармін-позитивний і колаген-IV-позитивний) та утворений двома рядами клітин. Внутрішньоклітинний муцин не виявляється. Ядерна атипія незначна чи помірна, а мітотична активність мінімальна. На відміну від аденоїдної кістозної карциноми, справжні залози, що містять PAS-позитивний, діастазо-резистентний

матеріал, практично не спостерігаються в межах базалоїдних острівців. Зрідка присутні некроз пухлини та судинна інвазія.

Імуногістохімія: пухлина демонструє позитивність на p63, панцитокератин, CK19 і CK5/6; є розсіяні CD5-та S100-позитивні клітини. На відміну від аденоїдної кістозної карциноми, KIT (CD117) негативний, міоєпітеліальні маркери (наприклад, SMA) негативні. Нейроендокринні маркери негативні.

Клінічно цей підтип має тенденцію до агресивного перебігу, з високим ризиком місцевого рецидиву та віддалених метастазів, що призводить до гіршого прогнозу, ніж поширеніші підтипи КТ.

Папілярна аденокарцинома тимуса низького ступеня зляксісності є рідкісним підтипом пухлини, що повільно зростає. Мікроскопічно визначаються тубулопапілярні структури, навколо яких розташовані кубоподібні або стовпчасті епітеліальні клітини, з відносно невеликим ступенем атипії.

При імуногістохімічному забарвленні характерними є позитивна реакція на цитокератини (включно з CK8 і CK7), EMA, BerEP4 та віментин; різна реакція й вогнищево позитивна на CD5, CEA, кальретинін, CD15 і KIT (CD117); негативна реакція на CK20, CDX2, тиреоглобулін, TTF1, кальцитонін, FOXN1, p63, p40, CD20 і PAX8.

Цей підтип зазвичай має кращий прогноз, ніж агресивніші форми КТ, через його повільний ріст і обмежену схильність до інвазії.

Аденокарцинома NOS (як така, без уточнення) тимуса є рідкісним підтипом КТ. Це гетерогенна група первинних КТ, що демонструють залозисту диференціацію та/або вироблення муцину й не відповідають папілярній аденокарциномі низького ступеня зляксісності або аденокарциномі кишкового типу. Пухлина демонструє різні комбінації тубулярних і тубулопапілярних структур, укритих епітеліальними клітинами прямокутного типу.

Імуногістохімія: аденокарциноми NOS позитивні при застосуванні панцитокератинів та інколи також із CD5. Відповідно до назви вони вказують негативну експресію до кишкових маркерів (CK20, CDX2 та MUC2). Може спостерігатися позитивна реакція з CEA чи CA19-9; інколи є реакція з CK7.

Прогноз залежить від стадії пухлини на момент діагностики, причому випадки на ранній стадії мають кращий результат.

Аденосквамозна КТ має двофазну будову: містить залозистий і плоскоклітинний компоненти, кожен з яких має відмінні гістологічні характеристики та має становити не менш ніж 10 % від усього об'єму пухлини, подібно до легеневого варіанта аденосквамозної пухлини. Прогноз для аденосквамозної карциноми зазвичай гірший через її агресивну поведінку та можливість раннього метастазування.

Саркоматоїдна КТ є рідкісним агресивним підтипом, який має ознаки як карциноми, так і саркоми (тип раку, що починається в сполучних тканинах). Мікроскопічно представлена веретеноподібними клітинами та може мати ділянки, схожі на саркому. Імуногістохімічне фарбування й такий маркер, як цитокератин, допомагають підтвердити діагноз. Саркоматоїдні карциноми зазвичай поведуться дуже агресивно, і прогноз поганий.

Недиференційована КТ належить до пухлин без чіткої диференціації на певні типи клітин. Мікроскопічно визначаються

плеоморфні пухлинні клітини, тобто вони різняться за розміром і формою й часто мають високі показники мітотичної активності. Імуногістохімічне фарбування може виявити позитивність на CD117 або p63, але відсутність диференціації ускладнює класифікацію. Мають бути негативними маркери злоякісних гермінативних пухлин (OCT3/4 та SALL4) і нейроендокринні маркери. Недиференційовані карциноми мають поганий прогноз через агресивну поведінку та високий потенціал до метастазування. Є діагнозом виключення.

Прогностичні фактори та прогноз у разі КТ

Патологічна класифікація пухлин тимуса BOO3 і стадія корелюють із прогнозом [46]. Ступінь інвазії або стадія пухлини зазвичай вважається важливішим показником загальної виживаності (ЗВ) [7, 37, 53, 61].

Стадії пухлини

Оцінювання інвазивності КТ передбачає використання критеріїв визначення стадії, які вказують на наявність і ступінь суцільної інвазії, наявність пухлинних імплантатів і лімфатичних вузлів або віддалених метастазів незалежно від гістологічного типу. Найчастіше використовується система визначення стадії, запропонована Масакою 1981 року та модифікована Когою 1994 року, причому модифікована система рекомендована Міжнародною групою інтересів зі злоякісних захворювань за грудинної залози (ITMIG) [22, 33]. Для встановлення узгодженості у визначенні стадії КТ Американський об'єднаний комітет з раку (AJCC) та Міжнародний союз боротьби з раком (UICC) прийняли нову систему класифікації TNM (пухлини, вузли, метастази), розроблену Міжнародною асоціацією з вивчення раку легень (IASLC) та ITMIG [9, 55, 61].

I стадія – макроскопічно повністю інкапсульований; мікроскопічно без інвазії капсули.

II стадія – макроскопічне ураження навколишньої жирової тканини або середостінної плеври; мікроскопічна інвазія в капсулу.

III стадія – макроскопічне ураження сусідніх органів (перикарда, легень, магістральних судин).

IVa стадія – плевральна чи перикардіальна дисемінація.

IVb стадія – лімфогенні або гематогенні метастази.

Групування стадій за AJCC з визначенням TNM [5, 9, 55, 61].

I стадія TNM:

1a,b, N0, M0 T1 – пухлина інкапсульована чи поширюється на середостінну клітковину; може охоплювати медіастинальну плевру;

T1a – пухлина без ураження плеври середостіння;

T1b – пухлина з прямим проникненням у середостінну плевру;

N0 – немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли;

M0 – немає плевральних, перикардіальних або віддалених метастазів.

II стадія TNM:

T2, N0, M0 T2 – пухлина з прямою інвазією перикарда (часткової або повної товщини);

N0 – немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли;

M0 – немає плевральних, перикардіальних або віддалених метастазів.

III стадія TNM:

IIIA T3, N0, M0 T3 – пухлина з прямою інвазією в будь-що з такого: легені, брахіоцефальна вена, верхня порожниста

вена, діафрагмальний нерв, грудна стінка чи екстраперикардіальна легенева артерія або вени;

N0 – немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли;

M0 – немає плевральних, перикардіальних або віддалених метастазів;

IIIB T4, N0, M0 T4 – пухлина з інвазією в будь-що з такого: аорта (висхідна, дуга чи низхідна), судини дуги, інтраперикардіальна легенева артерія, міокард, трахея, стравохід;

N0 – немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли;

M0 – немає плевральних, перикардіальних або віддалених метастазів.

IV стадія TNM:

IVA будь-який T, N1, M0 TX – первинна пухлина не може бути оцінена;

T0 – немає ознак первинної пухлини;

T1 – пухлина інкапсульована чи поширюється на середостінну клітковину; може охоплювати медіастинальну плевру;

T1a – пухлина без ураження плеври середостіння;

T1b – пухлина з прямим проникненням у середостінну плевру;

T2 – пухлина з прямим проростанням перикарда (часткової або повної товщини);

T3 – пухлина з прямою інвазією в будь-що з такого: легені, брахіоцефальна вена, верхня порожниста вена, діафрагмальний нерв, грудна стінка чи екстраперикардіальна легенева артерія або вени;

T4 – пухлина з інвазією в будь-що з такого: аорта (висхідна, дуга чи низхідна), судини дуги, внутрішньоперикардіальна легенева артерія, міокард, трахея, стравохід;

N1 – метастази в передніх (перитимічних) лімфатичних вузлах;

M0 – немає плевральних, перикардіальних або віддалених метастазів.

Будь-який T, N0,1, M1a:

N0 – немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли;

N1 – метастази в передніх (перитимічних) лімфатичних вузлах;

M1a – окремі плевральні або перикардіальні вузлики.

IVb будь-який T, N2, M0, M1a будь-який T:

N2 – метастази в глибоких внутрішньогрудних або шийних лімфатичних вузлах;

M0 – немає плевральних, перикардіальних або віддалених метастазів;

M1a – окремі плевральні чи перикардіальні вузлики.

Будь-який T, будь-який N, M1b будь-який T.

Система визначення стадії TNM, застосовна до тимому та КТ, ґрунтується на великій глобальній базі даних з понад 10 000 суб'єктів, на відміну від менших серій з менш ніж 100 пацієнтів, які використовувалися для розроблення старіших систем визначення стадії. Система TNM також отримує переваги від ретельного статистичного аналізу великої кількості даних і вхідних даних багатодисциплінарної групи експертів. Рівень рецидиву хвороби становив 5 % у пацієнтів з I стадією, 18 % – з II стадією, 32 % – з III стадією, 59 % – із IVA стадією та 49 % – із IVB стадією. Рівень смертності становив 7 % для стадії I, 16 % – для стадії II, 18 % – для стадії III, 30 % – для стадії IVA та 33 % – для стадії IVB [9, 61].

Лікування КТ

Оскільки КТ трапляється рідко, оптимальне лікування до кінця не визначене. Для пацієнтів з явно резектабельним, чітко контурованим захворюванням хірургічна резекція часто є початковим терапевтичним утручанням. Пацієнтам із клінічно приграничними або відверто неоперабельними ураженнями призначаються неоад'ювантна (передопераційна) хіміотерапія, торакальна променева терапія чи й те, й інше [23]. Пацієнти з місцево-поширеним захворюванням ретельно обстежуються та проходять комплексну терапію. Пацієнти з низьким рівнем працездатності й високим, пов'язаним з ними операційним ризиком зазвичай не є кандидатами на ці агресивні методи лікування. Пацієнти з метастатичним захворюванням можуть відповідати на комбіновану хіміотерапію.

Варіанти лікування КТ

Варіанти лікування пацієнтів з операбельною КТ охоплюють хірургічне втручання (хірургічна резекція *en bloc*) з наступною післяопераційною променевою терапією (PORT) з післяопераційною хіміотерапією або без неї [10, 16, 19, 52].

Варіанти лікування пацієнтів з неоперабельною КТ (III та IV стадій з обструкцією порожнистої вени, ураженням плеври й перикарда, ураженням діафрагмального нерва тощо) охоплюють: 1) хіміотерапію; 2) хіміопроменеву терапію; 3) хіміотерапію з подальшим хірургічним утручанням (якщо операбельно) та променевою терапією (PORT).

У більшості опублікованих досліджень хірургічне втручання супроводжувалося ад'ювантною PORT [2, 38]. Діапазон призначених доз ще не визначено. Більшість досліджень використовують від 40 до 70 Гр зі стандартною схемою фракціонування (1,8-2,0 Гр на фракцію).

У найбільшій серії повідомлень дані було отримано з клінічного дослідження 1320 японських пацієнтів [24]. Пацієнти з КТ отримували PORT або хіміотерапію. П'ятирічна виживаність становила 67 % для пацієнтів, яких лікували тотальною резекцією, 30 % для пацієнтів, які отримували субтотальну резекцію, і 24 % для пацієнтів, у яких захворювання було неоперабельним. Автори дійшли висновку, що ад'ювантна терапія, включно з променевою або хіміотерапією, не покращувала прогноз у пацієнтів з КТ.

Було повідомлено про ретроспективний аналіз результатів у багатьох установах 186 пацієнтів з КТ [38]. Показники п'ятирічної виживаності для пацієнтів з повністю видаленою КТ становили 81,5 % для пацієнтів, які отримували хіміотерапію, 46,6 % для пацієнтів, які отримували променеву терапію й хіміотерапію, 73,6 % для пацієнтів, які отримували лише променеву терапію, та 72,2 % для пацієнтів, що не отримували ад'ювантної терапії. У цьому дослідженні не вдалося виявити переваги довгострокової виживаності в пацієнтів, які отримували субтотальну резекцію, або будь-яке статистично значуще збільшення виживаності внаслідок додавання ад'ювантної радіації до хірургічної резекції. Автори зазначили, що неможливо зробити остаточні висновки щодо ролі ад'ювантної променевої терапії при КТ через обмеження розміру вибірки. Результати цих досліджень ставлять під сумнів загальноприйняте уявлення про ефективність агресивного мультимодального підходу, котрий охоплює максимальну циторедукцію, променеву терапію та хіміотерапію на основі цисплатину [17, 30, 35]. Хоча інші дослідження підтверджують додавання ад'ювантної

променевої терапії та хіміотерапії, оптимальні схеми лікування ще не визначені.

Хіміотерапія є основним методом лікування пацієнтів з неоперабельною КТ. Більшість схем, що застосовуються, включають сполуку платини з антрацикліном або без нього (PAC [цисплатин, доксорубіцин, циклофосфамід], VIP [етопозид, іфосфамід і цисплатин], ADOC [доксорубіцин, цисплатин, вінкристин, циклофосфамід], цисплатин/етопозид, карбоплатин/паклітаксел) [11, 14, 15, 23, 26, 28, 29, 60].

Дослідження II фази оцінювало комбінацію карбоплатину та паклітакселу в 46 пацієнтів з неоперабельними пухлинами тимуса, включно з 23 пацієнтами з неоперабельною КТ [26]. П'ять із 23 пацієнтів з КТ мали об'єктивні відповіді (21,7 %; 90 % довірчий інтервал [ДІ] 9,0-40,4 %). Середня тривалість відповіді в пацієнтів з КТ становила 4,5 місяця (95 % ДІ 3,4-9,9). Середня виживаність без прогресування (ВБП) для когорти КТ становила 5 місяців (95 % ДІ 3,0-8,3), а середня ЗВ – 20 місяців (95 % ДІ 5,0-43,6) після середнього періоду спостереження 59,4 місяця.

VIP використовували в проспективному північноамериканському дослідженні Intergroup [29]. Два з 8 пацієнтів з КТ (25 %) мали часткову відповідь. Однорічна виживаність пацієнтів з КТ становила 75 %, а дворічна виживаність – 50 %.

Лікування рецидивної КТ

Хіміотерапія. Низка досліджень показала, що певні хіміотерапевтичні препарати у вигляді як монотерапії, так і комбінованої можуть викликати реакцію пухлини. Ці препарати включають пеметрексед, гемцитабін, таксани, капецитабін або фторурацил і етопозид. Загалом повідомлялося про кращі показники відповіді при комбінаціях, але рандомізованих досліджень не проводилося. У більшості випадків неоперабельного рецидиву хвороби перевагу віддають системній терапії одним препаратом. Комбіновану хіміотерапію можна розглянути для вибраних пацієнтів, які раніше продемонстрували хорошу відповідь, мали тривалий безрецидивний інтервал і хороший статус, а в разі схеми, що містить антрациклін, – у пацієнтів, які раніше не отримували високі кумулятивні дози, що може поставити під загрозу безпеку, особливо у зв'язку з кардіотоксичністю [16].

Дослідження II фази пеметрекседу (500 мг/м²) було проведено у 27 пацієнтів з рецидивними епітеліальними пухлинами тимуса (16 пацієнтів) і рецидивом КТ (11 пацієнтів) [13]. Частота об'єктивної відповіді становила 9,1 % (95 % ДІ 0,2-41,3 %) у пацієнтів з КТ. Середня ВБП становила 2,9 місяця для пацієнтів з КТ, середня ЗВ – 9,8 місяця для пацієнтів з КТ. Середня тривалість відповіді була 3,8 місяця в 1 пацієнта з КТ, який мав часткову відповідь. Шість із 16 пацієнтів досягли об'єктивної відповіді на октреотид (1,5 мг щодня підшкірно) в поєднанні з преднізоном (0,6 мг/кг щодня перорально протягом 3 місяців, 0,2 мг/кг щодня перорально під час подальшого спостереження) [40].

Ген DYPD кодує фермент, який катаболізує піримідини та фторпіримідини, як-от капецитабін і фторурацил. Приблизно 1-2 % населення мають патогенні варіанти DYPD зародкової лінії, які призводять до зниження функції білка DPD та накопичення піримідинів і фторпіримідинів в організмі [27, 31, 32]. Пацієнти з варіантом DYPD*2A, котрі отримують фторпіримідини, можуть відчувати серйозну, небезпечну для життя токсичність, яка іноді є летальною. Було виявлено

багато інших варіантів DPYD з низкою клінічних ефектів [3, 27, 31, 32]. Уникнення фторпіримідину або зниження дози на 50 % може бути рекомендовано на підставі генотипу DPYD пацієнта та кількості функціональних алелів DPYD [18, 21, 39]. Крім того, тестування може відстрочити терапію на 2 тижні, що було б недоцільно в екстрених ситуаціях. Це суперечливе питання потребує подальшого оцінювання [3, 31].

Комбінована хіміотерапія. Тридцять пацієнтів (22 пацієнти з рецидивною тимомою та 8 пацієнтів з КТ) були залучені до II фази дослідження й отримували капецитабін (650 мг/м² двічі на день у дні 1-14) і гемцитабін (1000 мг/м² у дні 1 і 8 що 3 тижні) [4, 40, 41]. Об'єктивні відповіді спостерігалися в 3 з 8 пацієнтів (38 %) з КТ. Після середнього періоду спостереження 18 місяців (діапазон – 15-22) середня ВБП становила 11 місяців (діапазон – 6,5-16,5). Медіана ВБП становила 11 місяців для пацієнтів з тимомою та 6 місяців для пацієнтів з КТ. Загальна медіана ВБП також становила 11 місяців. Однорічна та дворічна виживаність у досліджуваній популяції становила 90 і 66 % відповідно.

Біологічні методи лікування. Октреотид із преднізоном або без нього може викликати реакцію в пацієнтів з тимомою, позитивною на октреотид. Об'єктивні відповіді також спостерігалися при застосуванні сунітинібу й еверолімусу в пацієнтів з рецидивними КТ. В одному дослідженні 6 із 16 пацієнтів досягли об'єктивної відповіді на октреотид (1,5 мг щодня підшкірно) у поєднанні з преднізоном (0,6 мг/кг щодня перорально протягом 3 місяців, 0,2 мг/кг щодня перорально під час подальшого спостереження) [34, 40]. У дослідженні октреотиду з преднізоном або без нього серед 42 пацієнтів спостерігалось 2 повні відповіді (5,3 %) і 10 часткових (25 %) [28].

Сунітиніб. До II фази дослідження було залучено 41 пацієнта з рецидивними пухлинами (25 – з КТ, 16 – з тимомою), які отримували сунітиніб у дозі 50 мг на день у 6-тижневих циклах (4 тижні лікування з наступною 2-тижневою перервою) [56]. Після середнього періоду спостереження протягом 17 місяців 6 із 23 пацієнтів з КТ (26 %; 90 % ДІ 12,1-45,3 %; 95 % ДІ 10,2-48,4 %) мали об'єктивну відповідь, а в 15 пацієнтів (65 %; 95 % ДІ 42,7-83,6 %) досягнуто стабілізації захворювання. Середній час відповіді в когорті пацієнтів з КТ становив 5,6 місяця (діапазон – 2,7-13,8), а середня тривалість відповіді – 16,4 місяця (діапазон – 1,4-16,4). Середня ВБП становила 7,2 місяця (95 % ДІ 3,4-15,2) для пацієнтів з КТ. Медіана ЗВ не була досягнута для пацієнтів з КТ. Розрахункова ЗВ через 1 рік становила 78 % (95 % ДІ 58,0-90,4 %) для пацієнтів з КТ.

Еверолімус. Дослідження II фази включало 51 пацієнта з рецидивними пухлинами (32 – з тимомою, 19 – з КТ). Пацієнти отримували еверолімус перорально в дозі 10 мг на день [62]. Об'єктивні відповіді спостерігалися в 3 з 19 пацієнтів (15,8 %) з КТ. Рівень контролю хвороби для КТ становив 77,8 %. Після середнього періоду спостереження 25,7 місяця середня ВБП становила 5,6 місяця для КТ. Медіана ЗВ становила 14,7 місяця для КТ.

Ленватиніб. Ленватиніб – це інгібітор мультикінази для перорального застосування, що діє на рецептори фактора росту ендотелію судин, рецептор α фактора росту тромбоцитів, рецептори фактора росту фібробластів, c-kit

і протоонкоген RET. До II фази дослідження були залучені 42 пацієнти з рецидивом КТ, які отримували пероральний ленватиніб у дозі 24 мг на день у 4-тижневих циклах до прогресування хвороби або розвитку неприйнятних побічних ефектів. Первинною кінцевою точкою була частота об'єктивної відповіді, оцінена незалежною центральною перевіркою [50]. Об'єктивні відповіді спостерігалися в 16 із 42 пацієнтів (38 %; 90 % ДІ 25,6-52,0 %). Рівень контролю хвороби становив 95 % (95 % ДІ 83,8-99,4 %). Після медіани спостереження 15,5 місяця середній час відповіді становив 2,0 місяця, середня тривалість відповіді – 11,6 місяця (95 % ДІ 5,8-18,0), медіана ВБП – 9,3 місяця (95 % ДІ 7,7-13,9), а медіана ЗВ не була досягнута (NR) (95 % ДІ 16,1-NR). Найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними з лікуванням, були гіпертензія (88 %), долонно-підшовна еритродизестезія (69 %), тромбоцитопенія (52 %) і діарея (50 %). Усі пацієнти потребували принаймні одного зниження дози через побічні ефекти. У цьому дослідженні було дозволено п'ять зменшень дози (20, 14, 10, 8, 4 мг). Смертельних випадків, пов'язаних з лікуванням, не було. Прогностичний аналіз біомаркерів не проводився в межах цього клінічного дослідження.

Хірургія. Хірургічну резекцію можна повторити, особливо при місцевих рецидивах. Пацієнти з рецидивними КТ, які піддаються повторній резекції рецидиву хвороби, можуть мати тривале виживання, коли досягається повна резекція [59]. Однак кандидатами на резекцію можуть бути лише меншість пацієнтів. В огляді 395 пацієнтів, які перенесли резекцію для КТ, 67 мали рецидив пухлини, а 22 пройшли повторну процедуру резекції [36]. Десятирічна виживаність становила 70 %.

В іншому дослідженні в 30 з 266 пацієнтів, які спочатку отримували повну резекцію пухлини, стався рецидив; у всіх 30 пацієнтів було зроблено спробу хірургічної резекції [47, 48]. Повну резекцію рецидивної пухлини вдалося отримати в 10 випадках. П'ятирічна виживаність становила 48 %, а десятирічна – 24 %. Слід зазначити, що пацієнти в цих серіях отримували хіміотерапію та/або променеву терапію на додаток до операції.

Променева терапія. PORT була використана для пацієнтів з неповними резекціями та для окремих пацієнтів після повних резекцій рецидивних тимом [59]. Променева терапія також показана для полегшення таких симптомів, як біль унаслідок інвазії грудної стінки та синдром верхньої порожнистої вени.

Пембролізумаб. Пембролізумаб (антитіло проти запрограмованої смерті ліганду-1) було оцінено в пацієнтів з рецидивними КТ. Терапія інгібіторами імунних контрольних точок перебуває на стадії клінічного оцінювання та має використовуватися в контексті клінічних випробувань. До II фази дослідження пембролізумабу були залучені 33 пацієнти з рефрактерною або рецидивною пухлиною (26 – з КТ, 7 – з тимомою) [8]. Об'єктивні відповіді спостерігалися у 2 із 7 пацієнтів з тимомою (28,6 %; 95 % ДІ 8,2-64,1 %) та в 5 з 26 пацієнтів з КТ (19,2 %; 95 % ДІ 8,5-37,9 %). Медіана ВБП становила 6,1 місяця для обох груп. Побічні реакції, пов'язані з імунною системою, 3-го ступеня або вище спостерігалися в 5 із 7 пацієнтів (71,4 %) з тимомою та в 4 із 26 пацієнтів (15,4 %) з КТ, включно з гепатитом (12,1 %), міокардитом (9,1 %) і міастенією (6,1 %).

До дослідження пембролізумабу в одній групі II фази було залучено 41 пацієнта з рецидивом КТ [15]. Після середнього періоду спостереження протягом 20 місяців частота об'єктивної відповіді становила 22,5 % (95 % ДІ 10,8-38,5 %). Середня тривалість відповіді становила 22,4 місяця (95 % ДІ 12,3-34,7). Медіана ВБП становила 4,2 місяця (95 % ДІ 2,9-10,3), а медіана ЗВ – 24,9 місяця (15,5-NR). Серйозні побічні реакції з боку імунної системи спостерігалися в 6 пацієнтів (15 %), включно з 2 пацієнтами (5 %) з міокардитом.

Висновки

1. Висвітлено сучасну класифікацію КТ (п'ятого перегляду ВООЗ), що демонструє існування значної кількості різних гістологічних підтипів таких пухлин, які різняться і клінічним перебігом, і прогнозом. Принципово важливими є опис гістологічних особливостей окремих підтипів і можливості застосування імуногістохімії в разі диференційної діагностики таких пухлин.

2. Наведено докладне стадіювання розвитку КТ незалежно від її гістологічного підтипу, яке наразі є загальноприйнятим в онкологічній клінічній практиці.
3. Ґрунтовно описано різні види лікування КТ, зокрема сучасні варіанти поєднання хірургічного та хіміотерапевтичного лікування. Наведено значну кількість конкретних серій спостережень різних варіантів лікування з аналізом виживаності хворих. Проте єдиного підходу до лікування КТ досі немає.
4. Окремо висвітлено лікування рецидивної карциноми. З огляду на ризики побічних ефектів окремих препаратів вивчається застосування сучасних лікарських засобів, що належать до біологічних методів лікування. Згадано про поодинокі результати застосування хірургічного лікування та променевої терапії при рецидивах пухлини.
5. Зважаючи на рідкісність КТ, важливими подальшими завданнями є накопичення відомостей щодо виявлення, клінічного перебігу та лікування цієї патології, розроблення інших, ефективніших заходів її подолання.

Література/References

1. Adams S., Baum R.P., Hertel A., et al. Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen. *Nucl. Med. Commun.* 1998; 19 (7): 641-647. DOI: 10.1097/00006231-199807000-00005.
2. Ahmad U., Yao X., Detterbeck F., et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015; 149 (1): 95-100. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.09.124.
3. Bernard C., Frih H., Pasquet F., et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (1): 82-92. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.09.005.
4. Buonera C., Ottaviano M., Federico P., et al. Capecitabine plus gemcitabine in thymic epithelial tumors: final analysis of a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 7528. DOI: 10.1200/JCO.2014.32.15. suppl.7528.
5. Carter B.W., Benveniste M.F., Madan R., et al. IASLC/ITMIG staging system and lymph node map for thymic epithelial neoplasms. *Radiographics.* 2017 May-Jun; 37 (3): 758-776. DOI: 10.1148/rq.2017160096.
6. Carter B.W., Lichtenberger J.P., Benveniste M.F. MR imaging of thymic epithelial neoplasms. *Top. Magn. Reson. Imaging.* 2018; 27 (2): 65-71. DOI: 10.1097/RMR.0000000000000160.
7. Chen G., Marx A., Wen-Hu C., et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer.* 2002; 95 (2): 420-429. DOI: 10.1002/cncr.10665.
8. Cho J., Kim H.S., Ku B.M., et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: an open-label phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (24): 2162-2170. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.3184.
9. Detterbeck F.C., Stratton K., Giroux D., et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9 (Suppl. 2): S65-72. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000290.
10. Eng T.Y., Fuller C.D., Jagirdar J., et al. Thymic carcinoma: state of the art review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59 (3): 654-664. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.021.
11. Engels E.A., Pfeiffer R.M. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int. J. Cancer.* 2003; 105 (4): 546-551. DOI: 10.1002/ijc.11099.
12. Fornasiero A., Daniele O., Ghiotto C., et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. *Cancer.* 1991; 68 (1): 30-33. DOI: 10.1002/1097-0142(19910701)68:1<30::aid-cncr2820680106>3.0.co;2-4.
13. Gbolahan O.B., Porter R.F., Salter J.T., et al. A phase II study of pemetrexed in patients with recurrent thymoma and thymic carcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2018; 13 (12): 1940-1948. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.07.094.
14. Giaccone G., Ardizzone A., Kirkpatrick A., et al. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14 (3): 814-820. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.3.814.
15. Giaccone G., Kim C., Thompson J., et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (3): 347-355. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30062-7.
16. Girard N., Ruffini E., Marx A., et al. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (Suppl. 5): v40-55. DOI: 10.1093/annonc/mdv277.
17. Greene M.A., Malias M.A. Aggressive multimodality treatment of invasive thymic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125 (2): 434-436. DOI: 10.1067/jtc.2003.133.
18. Hoffacker V., Schultz A., Tiesinga J.J., et al. Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease. *Blood.* 2000; 96 (12): 3872-3879. DOI: 10.1182/blood.V96.12.3872.
19. Hsu H.C., Huang E.Y., Wang C.J., et al. Postoperative radiotherapy in thymic carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52 (3): 801-805. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)02656-6.
20. Kageyama M., Seto H., Shimizu M., et al. Thallium-201 single photon emission computed tomography in the evaluation of thymic carcinoma. *Radiat. Med.* 1994 Sep-Oct; 12 (5): 237-239.
21. Kisand K., Lilic D., Casanova J.L., et al. Mucocutaneous candidiasis and autoimmunity against cytokines in APECED and thymoma patients: clinical and pathogenetic implications. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41 (6): 1517-1527. DOI: 10.1002/eji.201041253.
22. Koga K., Matsuno Y., Noguchi M., et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol. Int.* 1994; 44 (5): 359-367. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1994.tb02936.x.
23. Koizumi T., Takabayashi Y., Yamagishi S., et al. Chemotherapy for advanced thymic carcinoma: clinical response to cisplatin, doxorubicin, vincristine, and cyclophosphamide (ADOC chemotherapy). *Am. J. Clin. Oncol.* 2002; 25 (3): 266-268. DOI: 10.1097/0000421-200206000-00012.
24. Kondo K., Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76 (3): 878-884; discussion 884-885. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)00555-1.
25. Kubota K., Yamada S., Kondo T., et al. PET imaging of primary mediastinal tumours. *Br. J. Cancer.* 1996; 73 (7): 882-886. DOI: 10.1038/bjc.1996.157.
26. Lemma G.L., Lee J.W., Aisner S.C., et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (15): 2060-2065. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.9607.
27. Levy Y., Afek A., Sherer Y., et al. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 1998; 28 (2): 73-79. DOI: 10.1016/S0049-0172(98)80039-5.
28. Loehrer P.J., Kim K., Aisner S.C., et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12 (6): 1164-1168. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.6.1164.
29. Loehrer P.J., Jirutek M., Aisner S., et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. *Cancer.* 2001; 91 (11): 2010-2015.
30. Lucchi M., Mussi A., Ambrogi M., et al. Thymic carcinoma: a report of 13 cases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2011; 27 (7): 636-640. DOI: 10.1053/ejs.2001.1197.
31. Marx A., Willcox N., Leite M.I., et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010; 43 (5-6): 413-427. DOI: 10.1016/j.ajaut.2009.09.005.
32. Marx A., Chan J.K., Coindre J.M., et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the thymus: continuity and changes. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10 (10): 1383-1395. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000654.
33. Masaoka A., Monden Y., Nakahara K., et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer.* 1981; 48 (11): 2485-2492. DOI: 10.1002/1097-0142(19811201)48:11%3C2485::aid-cncr2820481123%3E3.0.co;2-r.
34. Montella L., Ottaviano L., Rocco Morra R., et al. The never-ending history of ootectidine in thymic tumors: a vintage or a contemporary drug? *Cancers.* 2022; 14 (3): 774. DOI: 10.3390/cancers14030774.
35. Ogawa K., Toita T., Uno T., et al. Treatment and prognosis of thymic carcinoma: a retrospective analysis of 40 cases. *Cancer.* 2002; 94 (12): 3115-3119. DOI: 10.1002/cncr.10588.
36. Okumura M., Shiono H., Inoue M., et al. Outcome of surgical treatment for recurrent thymic epithelial tumors with reference to World Health Organization histologic classification system. *J. Surg. Oncol.* 2007; 95 (1): 40-44. DOI: 10.1002/jso.20671.
37. Okumura M., Ohta M., Tateyama H., et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer.* 2002; 94 (3): 624-632. DOI: 10.1002/cncr.10226.

38. Omasa M., Date H., Sozu T., et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: the Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. *Cancer*. 2015; 121 (7): 1008-1016. DOI: 10.1002/cncr.29166.
39. 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. PMID: 29191778. PMCID: PMC5983900.
40. Palmieri G., Montella L., Martignetti A., et al. Somatostatin analogs and prednisone in advanced refractory thymic tumors. *Cancer*. 2002; 94 (5): 1414-1420. DOI: 10.1002/cncr.10374.
41. Palmieri G., Buonerba C., Ottaviano M., et al. Capecitabine plus gemcitabine in thymic epithelial tumors: final analysis of a phase II trial. *Future Oncol.* 2014; 10 (14): 2141-2147. DOI: 10.2217/fon.14.144. PMID: 25471029.
42. Radovich M., Pickering C.R., Felau I., et al. The integrated genomic landscape of thymic epithelial tumors. *Cancer Cell*. 2018; 33 (2): 244-258.e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.01.003. PMID: 29438696. PMCID: PMC5994906.
43. Rajan A., Giaccone G. Chemotherapy for thymic tumors: induction, consolidation, palliation. *Thorac. Surg. Clin.* 2011; 21 (1): 107-114, viii. PMID: 21070992. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2010.08.003.
44. Rajan A., Girard N., Marx A. State of the art of genetic alterations in thymic epithelial tumors. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9 (Suppl. 2): S131-S136. DOI: 10.1097/jto.0000000000000298.
45. Rendina E.A., Venuta F., Ceroni L., et al. Computed tomographic staging of anterior mediastinal neoplasms. *Thorax*. 1988; 43 (6): 441-445. DOI: 10.1136/thx.43.6.441.
46. Rosai J. Histological typing of tumours of the thymus. Springer-Verlag, 2nd ed., 1999.
47. Ruffini E., Filosso P.L., Guerrera F., et al. Optimal surgical approach to thymic malignancies: new trends challenging old dogmas. *Lung Cancer*. 2018; 118: 161-170. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.01.025.
48. Ruffini E., Mancuso M., Oliaro A., et al. Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathologic features, treatment, and outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113 (1): 55-63. DOI: 10.1016/s0022-5223(97)70399-4.
49. Sasaki M., Kuwabara Y., Ichiya Y., et al. Differential diagnosis of thymic tumors using a combination of 11C-methionine PET and FDG PET. *J. Nucl. Med.* 1999; 40 (10): 1595-1601.
50. Sato J., Satouchi M., Itoh S., et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (6): 843-850. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30162-5.
51. Schmidt-Wolf I.G., Rockstroh J.K., Schüller H., et al. Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. *Ann. Hematol.* 2003; 82 (2): 69-76. DOI: 10.1007/s00277-002-0597-6.
52. Shalagai S., Opanasenko M., Konik B. Own observation of thymus carcinoma. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2019; 2: 110-112.
53. Sperling B., Marschall J., Kennedy R., et al. Thymoma: a review of the clinical and pathological findings in 65 cases. *Can. J. Surg.* 2003; 46 (1): 37-42. PMID: 12585792. PMCID: PMC3211673.
54. Strollo D.C., Rosado-de-Christenson M.L. Tumors of the thymus. *J. Thorac. Imaging*. 1999; 14 (3): 152-171. DOI: 10.1097/00005382-199907000-00002.
55. Thymus. In: Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer; 2017, pp. 423-429.
56. Thomas A., Rajan A., Berman A., et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (2): 177-186. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)71181-7.
57. Tomiyama N., Johkoh T., Mihara N., et al. Using the World Health Organization classification of thymic epithelial neoplasms to describe CT findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2002; 179 (4): 881-886. DOI: 10.2214/ajr.179.4.1790881.
58. Travis W.D., Brambilla E., Burke E., et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, 2015.
59. Urgesi A., Monetti U., Rossi G., et al. Aggressive treatment of intrathoracic recurrences of thymoma. *Radiother. Oncol.* 1992; 24 (4): 221-225. DOI: 10.1016/0167-8140(92)90227-L.
60. Weide L.G., Ulbright T.M., Loehrer P.J., et al. Thymic carcinoma. A distinct clinical entity responsive to chemotherapy. *Cancer*. 1993; 71 (4): 1219-1223. DOI: 10.1002/1097-0142(19930215)71:4%3C1219:aid-cncr2820710408%3E3.0.co;2-b.
61. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5).
62. Zucali P.A., De Pas T., Palmieri G., et al. Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (4): 342-349. DOI: 10.1200/jco.2017.74.4078.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Опанасенко Микола Степанович

Керівник відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4071-2005

Ліска Ірина Валентинівна

Завідувачка лабораторії патоморфології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, с. н. с.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8879-2345

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Опанасенко Микола Степанович

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

E-mail: opanasenko@ifp.kiev.ua

Opanasenko Mykola Stepanovych

Head of the Department of Thoracic Surgery and Invasive Diagnostic Methods, SI "National Scientific Center of Phthysiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

MD, Professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4071-2005

Liskina Iryna Valentynivna

Head of the Pathomorphology Laboratory, SI "National Scientific Center of Phthysiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

MD, Senior Researcher.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8879-2345

Декларація етики

Під час збору, аналізу й оприлюднення даних забезпечено конфіденційність пацієнтів, які надали добровільну письмову згоду на використання їхніх даних у науковій публікації.

Джерела фінансування

Стаття підготовлена згідно з планом науково-дослідної роботи відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики Державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»: «Розробити алгоритм хірургічного лікування дітей, хворих на туберкульоз легень і плеври», № держреєстрації 0125U000547.

Ethics Declaration

During data collection, analysis, and publication, patient confidentiality was ensured. All patients provided voluntary written consent for the use of their data in the scientific publication.

Funding Sources

The article was prepared in accordance with the research plan of the Department of Thoracic Surgery and Invasive Diagnostic Methods of the State Institution "National Scientific Center of Phthysiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine": "Develop an algorithm for surgical treatment of children with pulmonary and pleural tuberculosis", state registration No. 0125U000547.