

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-08>

Цитирование: Барболина Т.Д., Аллахвердиев А.К., Владимиров Л.Ю. и соавт. Тимические эпителиальные опухоли. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):177–192.

ТИМИЧЕСКИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Барболина Т.Д., Аллахвердиев А.К., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В., Козлов Н.А., Пикин О.В.

Ключевые слова: тимомы, рак тимуса, тимическая карцинома, опухоли средостения, опухоли вилочковой железы

Опухоль вилочковой железы — редкое заболевание, которое относится к опухолям средостения. Частота новообразований средостения в структуре онкологических заболеваний составляет не более 1%. Около 50% первичных опухолей переднего средостения являются тимомы. Это группа органоспецифичных эпителиальных опухолей вилочковой железы, обладающих сходным гистологическим строением, ИГХ профилем и вариабельной степенью злокачественности.

Опухоли тимуса подразделяются на 3 подгруппы: тимомы, тимические карциномы (син. — рак тимуса), нейроэндокринные новообразования. Этиология неизвестна. Клиническая картина неспецифична. Приблизительно от 30 до 50% пациентов с тимомы имеют симптомы миастении гравис.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Для стадирования наиболее широко используется классификация Masaoka–Koga, которая подходит как для тимом, так и для рака тимуса. Современная TNM система стадирования тимом и рака тимуса основана на объединенных данных Международной группы по изучению опухолей вилочковой железы (ITMIG — International Thymic Malignancy Interest Group) и Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC—International Association for the study Lung Cancer). В клинической практике возможно использование обеих классификаций (табл. 1, 2, 3), но классификация по

Masaoka–Koga более точно описывает микроскопическую инвазию опухоли, что определяет лечебную тактику. Основными изменениями в стадировании 9-го пересмотра стало разделение T1 с учетом размера первичной опухоли в наибольшем измерении, а медиастинальная плевра удалена из T-дескриптора. Ранее размер опухолевого очага не учитывался. Инвазия в паренхиму легкого и диафрагмальный нерв переквалифицированы в T2 (ранее T3).

Классификация TNM

Таблица 1. Применяется клиническая TNM классификация (9-е издание AJCC, 2024 г.) и послеоперационная классификация Masaoka–Koga

Первичная опухоль ¹	
T1	Опухоль ограничена вилочковой железой, инкапсулирована или выходит за капсулу железы и распространяется на клетчатку средостения или напрямую может вовлекать медиастинальную плевро, но не затрагивает никакие иные структуры средостения. Стратегические структуры для данной стадии: вилочковая железа, клетчатка средостения и плевра.
T1a	≤ 5 см в наибольшем измерении
T1b	> 5 см в наибольшем измерении, независимо от инвазии в плевро
T2	Опухоль врастает в перикард (либо частично, либо на всю толщину), прилежащие отделы легочной паренхимы или диафрагмальный нерв. Стратегические структуры для данной стадии: перикард, легкое, диафрагмальный нерв.
T3	Опухоль вовлекает плечеголовную вену, верхнюю полую вену, грудную клетку или распространяется экстраперикардially на легочную артерию или вену. Стратегические структуры для данной стадии: плечеголовная вена, верхняя полая вена, грудная стенка, легочные сосуды ворот легкого.
T4	Опухоль вовлекает аорту, сосуды дуги аорты, интраперикардially легочную артерию, миокард, трахею, пищевод.
Регионарные лимфатические узлы	
N0	Нет метастазов в региональных лимфатических узлах
N1	Наличие метастазов в передних (претимических) лимфатических узлах
N2	Наличие метастазов в глубоких лимфатических узлах грудной клетки и шейных лимфатических узлах
Отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы
M1a	Изолированное поражение плевры или перикарда (прямое прорастание относится к категории T)
M1b	Внутрипаренхиматозные узлы в легком и отдаленные метастазы (печень, кости, головной мозг, отдаленные нерегионарные лимфатические узлы)

¹ Уровень инвазии для определения категории T должен быть подтвержден микроскопически.

Таблица 2. Группировка тимом и рака тимуса по стадиям

Стадия	T	N	M
I	T1a, b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	T любая	N1	M0
	T любая	N0–1	M1a
IV B	T любая	N2	M0–M1a
	T любая	N любая	M1b

Таблица 3. Группировка тимом и рака тимуса по стадиям Masaoka–Koga

Стадия	Критерий	TNM стадия (эквивалент)
I	Микроскопически и макроскопически подтвержденное отсутствие выхода опухоли за капсулу железы, полностью инкапсулированная опухоль	T1aN0M0–I
II	(A) Микроскопическая транкапсулярная инвазия в капсулу или претимическую клетчатку	T1bN0M0–I
	(B) Макроскопическая транкапсулярная инвазия в капсулу или претимическую клетчатку	
III	(A) Микроскопическая инвазия в соседние органы: медиастинальная плевра, перикард, легкое, диафрагмальный нерв без инвазии в крупные сосуды	T2N0M0–II
	(B) Макро- и микроскопическая инвазия в соседние органы: перикард, плевра, легкое, трахея, пищевод, миокард с инвазией в крупные сосуды	T3N0M0–IIIa T4N0M0–IIIb
IV	(A) Плевральная или перикардальная диссеминация	T любая N0–1 M0–1a–IVa
	(B) Отдаленные лимфогенные и гематогенные метастазы	T любая N любая M1b–IVb

2. ДИАГНОСТИКА

Для определения тактики лечения необходимо проведение комплексного инструментального обследования с целью точного клинического стадирования болезни.

План обследования больных с тимомой или раком тимуса:

- сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- определение ECOG;

- общий анализ крови (гемоглобин, общее число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты);
- биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ) и коагулограмма;
- антитела к антиацетилхолиновым рецепторам (АхР) в сыворотке крови для определения риска развития миастении гравис, даже в случае бессимптомного течения болезни;
- консультация невролога при подозрении или при наличии клиники миастении;
- АФП, β -ХГЧ и ЛДГ — для исключения внегонадной герминогенной опухоли средостения;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием; КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием является стандартом уточняющей диагностики при опухолях средостения;
- УЗИ шейно-надключичных, подключичных лимфатических узлов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства для исключения отдаленных метастазов; радиоизотопное исследование скелета (при подозрении на поражение костей);
- МРТ грудной клетки с контрастным усилением; выполнение МРТ позволяет дифференцировать сосудистые структуры средостения (в том числе сосудистые аномалии) от опухолевого поражения без применения дополнительных методик;
- ЭКГ и Эхо-КГ — при поражении перикарда, миокарда;
- ФБС даёт возможность выявить прорастание и обструкцию (сдавление, смещение) трахеи и бронхов; при наличии экзофитного компонента необходимо произвести биопсию тканей для морфологической верификации; при отсутствии прорастания стенки трахеи или бронха и при наличии деформаций возможна трансбронхиальная (трахеальная) пункционная биопсия;
- трансторакальная биопсия опухоли средостения; видеоторакоскопия проводится при невозможности выполнения и при неэффективности трансторакальной пункции, а также при необходимости исключить лимфому; ИГХ и/или ИЦХ исследование;
- ПЭТ-КТ с ФДГ с целью первичного стадирования не рекомендуется, но является дополнительным методом в диагностике поражения плевры и в качестве контроля после проведенного лечения и перед планированием ЛТ;
- МРТ с в/в усилением головного мозга — при подозрении на метастатическое поражение.

Послеоперационное морфологическое заключение имеет фундаментальное значение, так как на этом основывается выбор лечебной тактики. В морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

- гистологическое строение опухоли;
- размеры опухоли;
- расстояние до проксимального и дистального краёв резекции;
- степень дифференцировки опухоли;

- наличие/отсутствие поражения проксимального края резекции;
- наличие/отсутствие поражения дистального края резекции;
- наличие/отсутствие лимфоваскулярной, периневральной инвазии.

Существовавшая в предыдущих версиях «тимоматип C» в классификации ВОЗ 2015 г. переименована в собирательную категорию «Рак тимуса». Согласно морфологической классификации ВОЗ, 5-е издание от 2021 г., все тимомы относятся к злокачественным новообразованиям. Гистологическая классификация представлена в табл. 4.

Таблица 4. Морфологическая классификация ВОЗ опухолей вилочковой железы (2021 г.)

Код, подтип	Критерий (обязательный)	Критерий (возможный)
Эпителиальные новообразования		
8581/3 Тимоматип A	Веретенноклеточные или овальные клетки, без атипии или опухолевых лимфоцитов, соответствует медуллярному типу	Эпителиальные клетки CD20+
8582/3 Тимоматип AB	Смешанный тип, схож с типом A, но отмечаются единичные очаги опухолевых лимфоцитов	Эпителиальные клетки CD20+
8583/3 Тимоматип B1	Медуллярный тип, напоминает нормальный кортикальный слой тимуса с очагами включения клеток медуллярной дифференциации	Тельца Хассала, периваскулярные пространства
8584/3 Тимоматип B2	Кортикальный тип, содержит рассеянные опухолевые эпителиальные клетки с везикулярными включениями в ядре	Медуллярные островки, тельца Хассала, периваскулярные пространства
8585/3 Тимоматип B3	Эпителиальный тип, состоит преимущественно из эпителиальных клеток с умеренно выраженной атипией	Тельца Хассала, периваскулярные пространства
Карциномы тимуса	Плоскоклеточные карциномы:	Плеоморфные эпителиальные клетки, актин, кератин
8586/3 Тимическая карцинома, БДУ	<ul style="list-style-type: none">• 8070/3 Плоскоклеточный рак, БДУ;• 8123/3 Базилоидная карцинома;• 8082/3 Лимфоэпителиальная (ранее лимфоэпителиомоподобная) карцинома; Карциномы схожие с карциномами слюнных желез: <ul style="list-style-type: none">• 8430/3 Мукоэпидермоидная карцинома• 8033/3 Саркоматоидная карцинома;• 8310/3 Светлоклеточная карцинома;• 8980/3 Карциносаркома Аденкарциномы: <ul style="list-style-type: none">• 8140/3 Аденокарцинома, БДУ;• 8260/3 Папиллярная аденокарцинома low-grade;• 8200/3 Тимическая карцинома с аденоидно-кистозными саркомоподобными признаками;• 8144/3 Аденокарцинома кишечного типа• 8560/3 Железистоплоскоклеточная карцинома Недифференцированные карциномы <ul style="list-style-type: none">• 8020/3 Недифференцированная карцинома, БДУ NUT-карциномы <ul style="list-style-type: none">• 8023/3 NUT-карцинома	

Код, подтип	Критерий (обязательный)	Критерий (возможный)
8580/1 Тимоматическая микро- нодулярная с лимфоидной стромой	Микронодулярная тимоматическая с лимфоидной стромой	Лимфоидные фолликулы, моноклональные В-клетки и/или плазматические клетки
8580/3 Метастатическая тимоматическая	Бифазная опухоль, состоящая из эпителиальных и веретенообразных клеток; отсутствуют Т-клетки	Плейоморфизм эпителиальных клеток, актин-, кератин- или ЕМА-позитивные клетки
Нейроэндокринные новообразования		
Нейроэндокрин- ные неоплазии	Нейроэндокринные опухоли (НЭО) • 8240/3 Типичный карциноид • 8249/3 Атипичный карциноид Нейроэндокринные карциномы (НЭК) • 8041/3 Мелкоклеточная карцинома • 8045/3 Комбинированная мелкоклеточная карцинома • 8013/3 Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	См. соответствующий раздел Клинических рекомендаций Минздрава РФ

3. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

К числу прогностических факторов относят гистологический тип, радикальность операции, интраоперационное нарушение целостности капсулы, стадию болезни, ответ на лечение, общесоматический статус по шкале ECOG.

Локализованные I–II стадии Masaoka–Koga демонстрируют схожую 5-летнюю общую выживаемость 96,4–95% случаев, при T2–T3 по TNM эти показатели составляют 84,8%–88%. При поражении регионарных л/у — в 78–62,5%, а при наличии отдаленных метастазов — 25–35%.

Показатели 10-летней общей выживаемости в зависимости от стадии: I–II стадия — 80–90%, III стадия — 30–40%. IV стадия — 0%.

При тимоме типа A, AB и B1 показатели 5-летней ОБ составляют 100%. Эти же показатели при тимоме тип B2 и B3 составят 64–68%, тогда как при тимической карциноме — 25–30%.

Радикальность операции значительно влияет на отдаленные результаты: 5-летняя ОБ при R0 I–II стадии составляет 90–100%, R0 III–IVa — 92%, при R1–2 III–IVa — 64%, при IVb стадии в отсутствии операции — 20–35%.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. I–II стадии по Masaoka–Koga (резектабельные) и местнораспространенная стадия IIIa

4.1.1. Хирургическое лечение

Абсолютным показанием к хирургическому лечению является I стадия. При II и более стадиях тактика лечения каждого пациента должна обсуждаться на междисциплинарном консилиуме. Принимая во внимание тот факт, что II стадия чаще устанавливается патоморфологом, то хирургический этап все же является приоритетным даже при наличии макроинвазии в окружающую клетчатку.

Гистологическая верификация опухоли до хирургического лечения не является обязательной, если по клинико-рентгенологическим данным опухоль абсолютно резектабельна и имеется миастения гравис.

Лекарственное лечение миастении гравис должно начинаться как можно раньше, даже на предоперационном периоде, совместно с неврологом и соответствовать клиническим рекомендациям по диагностике и лечению миастении Всероссийского общества неврологов.

Рекомендована дооперационная или интраоперационная (в случае выбора малоинвазивной методики оперирования) морфологическая диагностика для исключения лимфомы с поражением лимфатических узлов переднего средостения или тимуса. До начала хирургического лечения пациенты должны быть обследованы на предмет возможных симптомов миастении гравис с их медикаментозным контролем. Цель хирургического лечения — удаление опухолевой массы вместе с вилочковой железой. Может потребоваться резекция близлежащих структур: перикарда, плевры, легкого, диафрагмального нерва, крупных магистральных сосудов. Во время тимэктомии необходима ревизия плевры. Радикальная операция должна включать удаление опухоли с обязательным удалением окружающей клетчатки с лимфатическими узлами. В случае сомнений в отношении R0 необходима маркировка краев резекции хирургическими клипсами для последующей возможной ЛТ.

Минимально инвазивная торакоскопическая операция менее травматична, но не рекомендуется широко в рутинной практике. Однако она может использоваться при I–II стадиях в крупных многопрофильных центрах опытным хирургом (при неинвазивной тимоме). При местнораспространенном опухолевом процессе оптимальным доступом является полная продольная стернотомия, которая может быть дополнена торакотомией. Торакотомный доступ не позволяет выполнить радикальное удаление опухоли, характеризуется высокой частотой местных рецидивов, поэтому не рекомендуется.

Алгоритм диагностики и лечения ранних стадий опухолей вилочковой железы представлен на рис. 1.

4.1.2. Послеоперационное лечение

Решение вопроса о послеоперационном лечении зависит от радикальности и сроков после операции, гистологического типа опухоли и стадии заболевания по Masaoka-Koga. Адьювантно используют ЛТ, ХТ или их сочетание.

При I инкапсулированной стадии после операции R0 независимо от гистологического типа адьювантное лечение не рекомендуется.

ЛТ при II стадии вызывает большие споры. При радикальной операции с подтвержденной микроинвазией стадии IIA (типах А, АВ, В1, В2) и макроинвазией за капсулу железы, стадии IIB (типах А, АВ, В1) вопрос о проведении адьювантной лучевой терапии остается открытым. В настоящее время убедительных данных о необходимости проведения ЛТ после радикальной операции при II стадии нет.

Более агрессивный гистологический подтип тимомы в случае IIA стадии типа В3 и при IIB стадии типов В2–В3 также должен обсуждаться на консилиуме о целесообразности адьювантной ЛТ. На основе базы данных ITMIG, которая может предоставить самые надежные доказательства для послеоперационной ЛТ на сегодняшний день, и в единственном проспективном исследовании Basse et al. (2016 г.) при тимоме II стадии даже при полной резекции наибольшее преимущество наблюдалось для гистологических подтипов В2–В3.

При III стадии тимомы после R0-резекции послеоперационная ЛТ также должна решаться индивидуально на междисциплинарном консилиуме с учетом всех неблагоприятных факторов. Ретроспективное исследование ITMIG и объединенный мета-анализ 13 ретроспективных исследований имеют противоречивые результаты.

Однозначно, что при неполных резекциях в послеоперационном периоде рекомендована адьювантная ЛТ. Используется 3D конформная ЛТ, IMRT, VMAT с ограничением доз на критические органы. В объем облучения включается область исходного распространения опухоли, переднее, верхнее и среднее средостение. Профилактическое облучение регионарных лимфоузлов (медиастинальные и надключичные лимфоузлы с двух сторон), медиастинальной и костальной плевры не рекомендуется.

ЛТ должна быть начата не позднее 3 мес. после операции. В иных случаях целесообразность ее применения необходимо обсуждать на консилиуме.

Адьювантную химиотерапию можно рассматривать на междисциплинарном консилиуме после радикальной операции при II/III/IVa стадиях тимической карциномы, особенно если не проводилась индукционная ХТ. Также адьювантная ХТ необходима при операциях R1 при тимической карциноме и R2 независимо от гистологического типа.

Адьювантная химиотерапия не показана после радикальной операции I–III стадиях независимо от гистологического типа и при резекции R1 тимомы.

При олигометастатической болезни после R0-резекции метастаза проведение адьювантной ХТ и ЛТ необходимо обсуждать на междисциплинарном консилиуме.

Оптимальный срок проведения адьювантной химиотерапии через 4–6 недель после операции. Режим адьювантной ХТ однозначно не определен.

Могут использоваться те же режимы, что и для I линии.

Алгоритм послеоперационного лечения представлен на рис. 2.

4.1.3. Комбинированное лечение

Предоперационная ХТ может проводиться у пациентов с потенциально резектабельной опухолью в случае инвазии в органы средостения при IIIa–IIIb стадиях (например, при Т3–Т4). При достижении резектабельности тактика лечения вновь должна быть обсуждена на междисциплинарном консилиуме для планирования оперативного вмешательства и последующей ЛТ. В среднем проводится 2–4 курса до операции с оценкой эффективности лечения по критериям RECIST1.1. Неоадьювантная и адьювантная терапия более предпочтительна при тимической карциноме.

Послеоперационная последовательная ХЛТ (этопозид + цисплатин с ЛТ СОД-60 Гр) может быть использована при резекции R2 как при тимоме, так и при раке тимуса.

4.2. III–IVa стадии по Masaoka–Koga или рецидив заболевания

Несмотря на местнораспространенный опухолевый процесс при III–IVa стадиях, в случае рецидива, который встречается в 10–15 % случаев при тимоммах и до 30 % при тимической карциноме и тимических нейроэндокринных опухолях, или при прогрессировании заболевания, целесообразно вновь оценить возможности хирургического лечения. Тактика ведения зависит от характера ранее проведенного лечения и зон метастазирования. Следует помнить, что ранее проведенная ЛТ органов средостения повышает риск развития кардиотоксичности ХТ. Алгоритм лечения данной категории пациентов представлен на рис. 3.

4.2.1. Лучевая терапия

Объем лучевого воздействия на здоровые ткани должен быть минимальным. Предпочтительно 3D- или 4D-планирование с регуляцией по дыханию. Для адьювантного облучения крайне желательно использовать совмещение полученных изображений с границами опухоли до операции. СОД в случае полной резекции тимомы составляет 50 Гр; при неполных резекциях (R1, R2) — СОД 54 Гр. В случае неполной резекции рака тимуса целесообразно СОД 60 Гр в виде буста на область высокого риска локального рецидива. Технология IMRT обеспечивает лучшее распределение дозы на критические органы. Доза и кратность фракций облучения зависят от цели, объема ранее проведенного оперативного лечения и радикальности операции. Рекомендуемые дозы лучевой терапии указаны в табл. 5.

Таблица 5. Рекомендуемые дозы ЛТ при тимоме и раке тимуса

Назначение	СОД	РОД	Длительность лечения
После операции			
Резекция R0	45–50 Гр	2 Гр	Ежедневно 5 дней в неделю
Микроскопически позитивный край резекции R1	54 Гр	2 Гр	Ежедневно 5 дней в неделю

Назначение	СОД	РОД	Длительность лечения
Резекция R2 или ЛТ с радикальной целью	60–70 Гр	1,8 Гр	Ежедневно 5 дней в неделю
Карцинома тимуса	> 60 Гр	2 Гр	Ежедневно 5 дней в неделю
При диссеминированной тимоме			
С паллиативной целью для купирования симптомов	8 Гр	8 Гр	Однократно
	20 Гр	4 Гр	5 сеансов
	30 Гр	3 Гр	10 сеансов

4.3. IVb стадия

4.3.1. Химиотерапия

Системное лекарственное лечение пациентов с диссеминированной опухолью носит паллиативный характер. Для них ХТ является единственной опцией. К сожалению, карцинома тимуса плохо поддается ХТ.

При тимоме IVb стадии в случае ответа на лечение и появления признаков резектабельности опухоли вновь необходимо обсуждать вопросы хирургического и постоперационного лучевого лечения.

Предпочтительными являются цисплатин-содержащие режимы. Для лечения тимом предпочтительны режимы с антрациклинами, а для тимической карциномы — с таксанами. Эффективность 1 линии составляет не более 35% — 44% с лучшими показателями для тимом, а II линии — от 4% до 21% для рака тимуса и 15–39% для тимом.

Выбор II и последующих линий зависит от эффективности предшествующего лечения и времени до прогрессирования. При ремиссии ≥ 6 мес. Возможно повторное назначение режима I линии, с учетом кумулятивной дозы антрациклинов.

Основные и альтернативные режимы лекарственного лечения представлены в табл. 6.

Таблица 6. Режимы химиотерапии, рекомендуемые при тимоме и раке тимуса

Режимы I линии	
Тимома	Рак тимуса
САР	ТС
Цисплатин 50 мг/м ² в/в в 1-й день	Паклитаксел 200 мг/м ² в/в в 1-й день
Доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день	Карбоплатин АUC5–6 в/в в 1-й день
Циклофосамид 500 мг/м ² в/в в 1-й день	Цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов
Цикл каждый 21 день максимально до 8 курсов	
АДОС	
Доксорубин 40 мг/м ² в/в в 1-й день	
Цисплатин 50 мг/м ² в/в в 1-й день	
Винкрестин 0,6 мг/м ² в/в в 3-й день	
Циклофосамид 700 мг/м ² в/в в 4-й день	
Цикл каждые 21–28 дней максимально до 5 курсов	

ЕР

Этопозид 120 мг/м² в/в в 1–3-й дни
Цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день
Цикл каждый 21 день максимально до 6–8 курсов
Возможна замена цисплатина на карбоплатин AUC5–6

САР + ПРЕДНИЗОЛОН

Цисплатин 30 мг/м² в/в в 1–3-й день
Доксорубицин 20 мг/м² в/в в 1–3-й день
Циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день Преднизолон 100 мг в день внутрь в 1–5-й дни
Цикл каждый 21 день максимально до 3–4 курсов

VIP

Цисплатин по 20 мг/м² с 1-го по 4-й дни;
Ифосфамид 1200 мг/м² с 1-го по 4-й дни;
Этопозид по 75 мг/м² с 1-го по 4-й дни, каждые 3 нед.
Обязательное добавление препарата уромитексан 240 мг/м² в/в за 15 мин до инфузии ифосфамида
Цикл каждые 21 день максимально до 4 курсов

Режимы II линии и последующих линий	
Тимома	Рак тимуса
ЕР	ТС
Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни	Паклитаксел 200 мг/м ² в/в в 1-й день
Цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день	Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день
Цикл каждые 21 день максимально до 6–8 курсов (возможно назначение этопозид в монорежиме)	Цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов (если этот режим ранее не применялся или период ремиссии более 6 мес.)

GEM–CAP

Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни (возможно использование гемцитабина 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни в монорежиме до прогрессирования)
Капецитабин 1300 мг/м²/сут. (650 мг/м² × 2 раза в день) внутрь в 1–14-й дни
Цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов
(возможно использование гемцитабина в монорежиме до прогрессирования)

ПЕМЕТРЕКСЕД

Пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день
Цикл каждый 21 день максимально до 6 курсов

ОКТРЕОТИД ± ПРЕДНИЗОЛОН

Начиная с октреотида короткого действия по 100 мкг 3 р/сут. п/к, 14 дней
Далее пролонгированная форма по 20–30 мг в/м каждые 28 дней до 1 года
При комбинации: октреотид 0,5 мг п/к 3 раза в день ежедневно + преднизолон 0,6 мг/кг внутрь 4 раза в день.
При непереносимости или противопоказаниях к ХТ, для пациентов с октреоскан-позитивной тимомой и при карциноидном синдроме. Рецепторы к соматостатину определяются методом ИГХ.

VIP

Цисплатин по 20 мг/м² с 1-го по 4-й дни;
Ифосфамид 1200 мг/м² с 1-го по 4-й дни;
Этопозид по 75 мг/м² с 1-го по 4-й дни, каждые 3 нед.
Обязательное добавление препарата уромитексана 240 мг/м² в/в за 15 мин до инфузии ифосфамида
Цикл каждые 21 день максимально до 4 курсов

CODE

Цисплатин 25 мг/м² в/в в 1-й день цикл каждые 7 дней
Винкristин 1 мг/м² в/в в 1-й день, неделя 1, 2, 4, 6 и 8
Доксорубин 40 мг/м² в/в в 1-й день, неделя 1, 3, 5, 7 и 9
Этопозид 80 мг/м² в/в в 1–3-й дни, неделя 1, 3, 5, 7 и 9
необходима поддержка ГКСФ с 3 по 5 дни цикла

5. ТАРГЕТНАЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ

В силу редкости заболевания данные об использовании таргетной терапии крайне ограничены, и в крупных международных базах отсутствуют завершенные II–III фазы рандомизированных исследований по их применению при тимоме и тимической карциноме. Все перечисленные ниже таргетные препараты демонстрируют противоопухолевую активность и могут стабилизировать течение заболевания у отдельных пациентов и повлиять на выживаемость без прогрессирования, однако международные исследования не подтверждают достоверное увеличение общей выживаемости при их применении. При сравнении с историческим контролем (например, с применением химиотерапии) таргетные препараты показывают потенциальное увеличение общей выживаемости, но уровень доказательности остается низким.

Пембролизумаб (II–D) эффективен во II линии при карциноме с частотой объективных эффектов от 22,5% до 28,6%, контролем роста опухоли до 75%, мОВ 24,9 мес. Высокий риск аутоиммунных осложнений (15%). Аутоиммунный миокардит 3–4 ст. (5–9% случаев). При тимоме пембролизумаб не рекомендуется.

Исследование PECAT1 фазы-II показало перспективные результаты комбинирования пембролизумаба с ленватинибом после неэффективной стандартной химиотерапии при тимоме ВЗ и тимической карциноме. Так, при наблюдении 10,6 мес. (95% ДИ, 1,6–25,5) мВБП при монотерапии пембролизумабом 6,1 мес. была увеличена до 14,9 мес. (95% ДИ, 10,6–не достигнута) при добавлении ленватиниба. Медиана ОВ 20 мес. против 45,6 мес. в пользу комбинации иммунотерапии с антиангиогенным препаратом (II–D). 1-летняя ОВ — 85% (95% ДИ, 67–94), частота объективных ответов 23,3% при медиане длительности ответа 8,2 мес. (95% ДИ, 6,1 мес. — не достигнут). Профиль токсичности требует пристального внимания. НЯ 3 степени отмечены в 46,5% случаев. В 16,3% случаев возникает пневмонит, миокардит/энцефалит и цитолиз при применении пембролизумаба, а также диарея, гипертония и ладонно-подошвенный синдром при применении ленватиниба. Редукция ленватиниба потребовалась у 44% пациентов в исследовании. Экспрессия PD-L1 не является прогностическим маркером при выборе данного режима. Пациенты без метастатического поражения печени получают большую пользу от комбинации препаратов: мВБП 23,9 месяцев [95% ДИ 11,1–23,9] против 10,9 месяцев [95% ДИ 2,8–14,9] соответственно; (HR 0,3 [95% ДИ 0,1–0,8]; p = 0,0151).

Ленватиниб в монорежиме (REMORA, фаза II, II–D) назначается только при прогрессирующем раке тимуса после как минимум одной линии платиносодержащей химиотерапии. ЧОО — 38%, КРО — 95%, мВБП — 9,3 мес. (95% ДИ, 7,7–13,9), мОВ 28,3 мес. (95% ДИ, 17,1–34,0), 3-летняя ОВ — 35,7%. Отмечен дозозависимый эффект особенно в первые 8 нед. лечения: ЧОО 75% без редукции доз против 29,4% в группе с редукцией (p = 0,0379). Медиана ОВ 38,5 мес. против 17,3 мес. соответственно (p = 0.0406).

Сунитиниб (II–D) назначается независимо от с-KIT мутации во II линии терапии рака тимуса и не показан при тимоме. ЧОО достигается в 21,7–32%, мОВ 15,5–27,8 мес.

Эверолимус (класс II, уровень D) может использоваться как при рефрактерной тимоме, так и при раке тимуса с частотой объективных эффектов 11% и контролем роста опухоли в 88% случаев.

Режимы иммунной и таргетной терапии II и последующих линий представлены в табл. 7.

Таблица 7. Режимы таргетной и иммунотерапии при тимоме и раке тимуса

Тимомы	Рак тимуса
Эверолимус 10 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности	Эверолимус 10 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности
	Пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день Цикл каждый 21 день Максимально до 2-х лет до прогрессирования или непереносимой токсичности
	Ленватиниб (если ранее не применялся сунитиниб) 24 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности.
	Сунитиниб 50 мг/сут. внутрь ежедневно 4 недели с 2-х недельным перерывом до прогрессирования или непереносимой токсичности Максимальная доза — 87,5 мг/сут. Минимальная доза — 25 мг/сут.
	Пембролизумаб + ленватиниб (если ранее не применялся сунитиниб) пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день каждые 21 день ленватиниб 20 мг внутрь ежедневно Максимально до 2-х лет (35 курсов), до прогрессирования или непереносимой токсичности

6. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика заболевания отсутствует.

7. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

После завершения лечения динамическое наблюдение проводится каждые 6 мес. в течение первых 2 лет, далее — 1 раз в год до продолжительности 5 лет при раке тимуса и 10 лет — при тимоме. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращено 3 мес. Обязательными диагностическими процедурами являются КТ органов грудной клетки с контрастированием, УЗИ шейно-надключичных зон, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. При исходном позитивном анализе на антитела к ацетилхолиновым рецепторам их контроль повторять каждые 3 мес. У больных с миастенией обязательно наблюдение у невролога для коррекции терапии.

Нет данных о влиянии пищевого поведения на риск заболеть опухолями средостения или риск рецидива или прогрессирования этого заболевания у лиц с уже установленным диагнозом. В связи с этим не требуются какие-либо изменения в привычном рационе пациентов, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний или купирования или профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого).

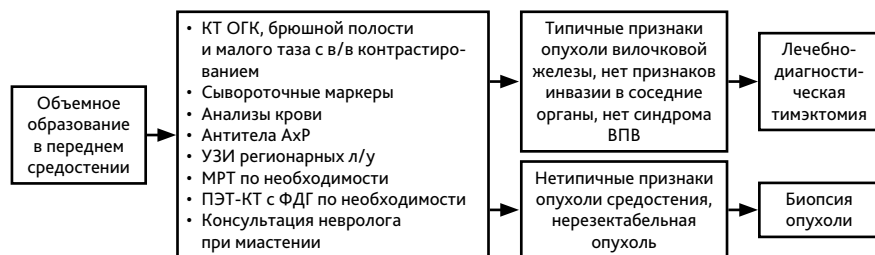


Рисунок 1. Алгоритм первичной диагностики при подозрении на опухоль вилочковой железы

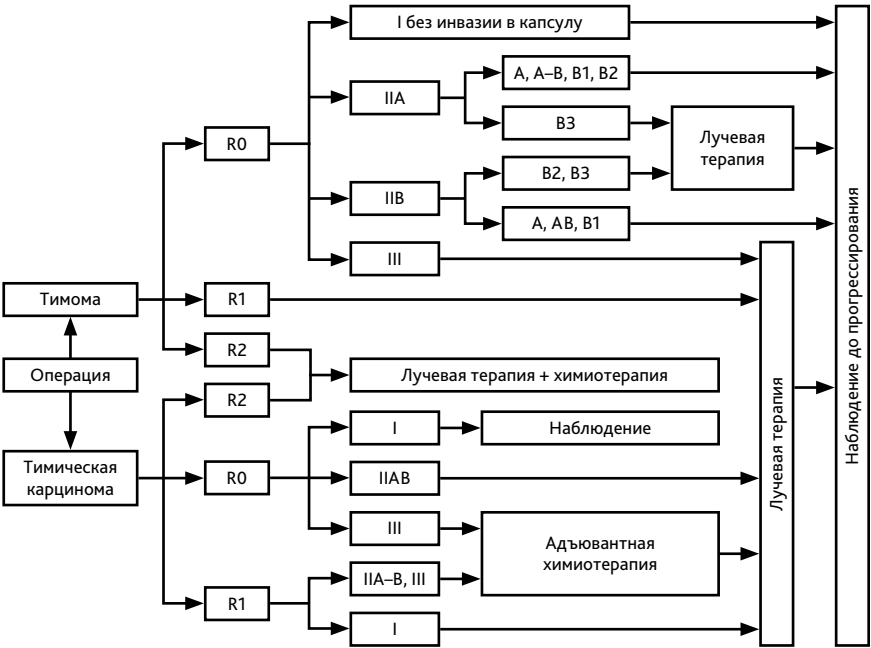


Рисунок 2. Алгоритм лечения резектабельной опухоли (стадия соответствует классификации Masaoka – Koga)

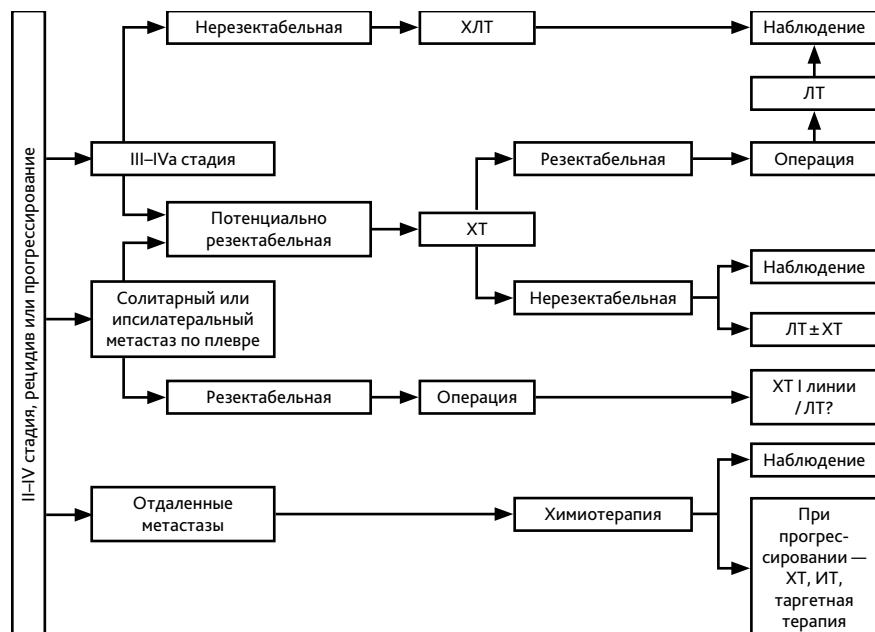


Рисунок 3. Алгоритм лечения нерезектабельной опухоли