

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КРЯЧКО ВИКТОР СЕРГЕЕВИЧ

МИНИИНВАЗИВНАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ОПУХОЛЯМИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., доцент
Аблицов Юрий Алексеевич

Научный консультант:
д.м.н., доцент:
Саржевский Владислав Олегович

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Общие сведения.....	10
1.2 Классификация	14
1.3 Клиническая картина тимом	20
1.4 Диагностика опухолей тимуса	24
1.5 Хирургическое лечение тимомы.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	45
2.1. Общая характеристика больных	45
2.2. Статистическая обработка материала	46
2.3. Методы исследования групп пациентов	46
2.4. Методы исследования непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения	54
2.5. Технические аспекты оперативных вмешательств	55
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ	67
3.1. Морфологические характеристики удаленных опухолей тимуса	67
3.2. Длительность операции.....	75
3.3. Интраоперационная кровопотеря	77
3.4. Продолжительность пребывания в реанимационном отделении.....	78
3.5. Интра - и послеоперационные осложнения	79
3.6. Время активизации и длительность аналгезии пациента в послеоперационном периоде	82
3.7. Объем отделяемого и длительность дренирования области вмешательства	84
3.8. Длительность заживления послеоперационных ран и косметический эффект	85
3.9 Послеоперационный койко-день	87

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ.....	89
4.1 Отдаленные результаты лечения опухолей тимуса	89
4.2 Отдаленные результаты лечения генерализованной миастении	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВТС - видеоторакоскопический

МИТ - миниинвазивные технологии

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

РА - робот-ассистированный

РХК - робот-хирургический комплекс

СТТ - стерно – и торакотомия

ТТЭ - тимомтимэктомия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Новообразования вилочковой железы представляют собой ряд гистологически различных опухолей, которые демонстрируют варибельность и на молекулярном уровне [3, 7, 17]. Тимомы - наиболее частый гистологический тип новообразований тимуса, встречающийся в 90 % наблюдений. У мужчин и женщин данное заболевание отмечается в практически одинаковом соотношении, с частотой 0,15 случаев на 100000 населения [19, 21, 39, 41, 46]. По современным представлениям к тимомам относят опухоли, соответствующие следующим критериям: а) гистогенез связан с эпителиальным компонентом вилочковой железы; б) опухолевые эпителиальные клетки обладают минимальной атипией; в) лимфоидные клетки тимуса не подвергаются онкотрансформации. К эпителиальным новообразованиям причисляют также карциномы тимуса [11, 32, 45, 66, 68, 136, 164, 170].

На сегодняшний день неизвестной остается этиология опухолей вилочковой железы, но совершенно точно установлена роль тимом в патогенезе множества аутоиммунных заболеваний, самым распространенным из которых является генерализованная миастения [4, 5, 22, 23, 29, 33]. Помимо этого опухоли тимуса являются ведущей причиной развития у пациентов компрессионного синдрома переднего средостения [3, 13, 35, 37, 57].

Наличие опухолевого поражения вилочковой железы является абсолютным показанием к проведению оперативного вмешательства [8, 25, 68, 104, 158, 177]. Согласно имеющимся данным, наиболее радикальным способом хирургического лечения считают тимомтимэктомию (ТТЭ), то есть полное удаление новообразования вместе с тимусом, окружающей жировой клетчаткой и лимфатическими узлами переднего средостения [6, 28, 67, 73, 81, 88]. До недавнего времени широко применяли частичную и полную срединную стернотомию, а также торакотомию для удаления тимом. Однако подобные вмешательства сопровождается высокая травматичность тканей, вызывающая

выраженный болевой синдром и инфекционные послеоперационные осложнения, неутешительные показатели которых достигают порой 10% [12, 24].

Благодаря модернизации современной медицины, все чаще в лечении пациентов с опухолевой патологией вилочковой железы применяют миниинвазивные технологии (МИТ), такие как видеоторакоскопическая и робот-ассистированная ТТЭ [2, 14, 46, 76, 77, 86]. В настоящий момент доля этих вмешательств невелика, но они постепенно отыгрывают позиции у традиционной хирургии.

По мере нарастания числа видеоторакоскопических операций на средостении возник вопрос адекватного выбора стороны вмешательства. Одна часть специалистов советовала выполнять ТТЭ через правую плевральную полость [72, 110, 111, 133]. Среди других хирургов преобладали сторонники левостороннего доступа [22, 33, 124]. Кроме этого в литературе имеются сообщения о применении двусторонних, супрастернальных или инфрастернальных методик удаления новообразований тимуса [80, 168, 178, 183]. Логическим продолжением торакоскопии стало появление работ об использовании робот-хирургического комплекса (РХК) Da Vinci для вмешательств на вилочковой железе [94, 102, 116, 123].

Минимальная агрессивность этих способов, обусловленная техническими преимуществами, привела к уменьшению осложнений и ускорению реабилитации больных после операции [43, 47, 70, 171, 174, 176]. К сожалению, высокая стоимость аппаратуры и расходных материалов ограничивают широкое использование МИТ в торакальной хирургии, особенно это касается робот-ассистированных вмешательств. Несмотря на множество методик хирургического удаления тимом, рецидивирование заболевания по-прежнему встречается у 8-30% пациентов, а 5-летняя выживаемость больных достигает всего 70-90% [11, 13, 21, 68, 73, 81, 85, 89].

Анализ текущего состояния проблемы диагностики и лечения больных с новообразованиями тимуса показывает, что у хирургического сообщества

отсутствует единое мнение о показаниях к применению того или иного оперативного пособия, а противоречивые результаты использования МИТ требуют более детального их изучения [1, 2, 4, 7, 11, 16, 22, 29, 38]. Вышеуказанные обстоятельства определяют актуальность и необходимость настоящего исследования.

Цель исследования: улучшение результатов хирургического лечения пациентов с опухолями тимуса посредством использования видеоторакоскопической и робот-ассистированной технологии.

Задачи исследования:

1. оценить радикальность и безопасность видеоторакоскопической и робот-ассистированной ТТЭ;
2. провести сравнительный анализ непосредственных результатов использования МИТ и «открытых» операций в лечении больных тимомой;
3. изучить отдаленные результаты миниинвазивного удаления опухоли тимуса с точки зрения онкологического процесса;
4. изучить отдаленные результаты видеоторакоскопических и робот-ассистированных вмешательств с точки зрения клинического течения генерализованной миастении при опухолевом поражении тимуса;
5. определить показания для использования МИТ с целью удаления новообразований вилочковой железы.

Научная новизна

Впервые:

- На основе ретроспективного исследования проведен сравнительный анализ непосредственных результатов применения МИТ при удалении новообразований вилочковой железы;
- Комплексно изучены отдаленные результаты видеоторакоскопической и робот-ассистированной ТТЭ при опухолевом поражении тимуса;

– Оценены отдаленные результаты использования видеоторакоскопического и робот-ассистированного метода в хирургическом лечении больных новообразованиями вилочковой железой, ассоциированной с генерализованной миастенией;

– Определены показания к применению видеоторакоскопической и робот-ассистированной ТТЭ.

Практическая значимость

Проведенное исследование позволило определить возможности видеоторакоскопической и робот-ассистированной ТТЭ при удалении новообразований вилочковой железы.

На основании проведенного исследования доказана безопасность и эффективность использования МИТ в лечении тимом и генерализованной миастенией.

Определены показания к применению видеоторакоскопической и робот-ассистированной ТТЭ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Видеоторакоскопические и робот-ассистированные вмешательства улучшают течение раннего послеоперационного периода в сравнении с открытыми операциями.

2. Показатель общей выживаемости пациентов с опухолевым поражением тимуса и миастенией в отдаленном периоде после миниинвазивных ТТЭ выше, чем после «открытых» вмешательств.

3. Нерадикально выполненное удаление опухоли вилочковой железы является фактором, достоверно уменьшающим общую выживаемость пациентов независимо от способа ТТЭ.

Внедрение результатов исследования. Основные положения диссертации внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и отделения торакальной хирургии ГБУЗ АО АМОКБ (г. Астрахань), а также используются в учебном процессе кафедры грудной и сердечно-сосудистой

хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Апробация работы. Диссертационное исследование представлено к участию в традиционном конкурсе молодых ученых НМХЦ им.Н.И.Пирогова (Москва, ноябрь 2017). Основные положения диссертационной работы доложены на Национальном хирургическом конгрессе совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ (Москва, 4-7 апреля 2017), Общероссийском хирургическом форуме-2018 (Москва, 3-6 апреля 2018).

Публикации

По материалам исследований, вошедших в диссертацию, опубликованы 12 научных работ, из них 5 публикаций в медицинских журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения

На новом этапе развития науки сохраняется прежний интерес к патологии вилочковой железы специалистами разных медицинских направлений [8, 25, 41, 68, 73, 77, 84, 85, 88, 93]. Вилочковая железа или тимус – это непарный орган, располагающийся в передне-верхнем средостении непосредственно за грудиной и являющийся неотъемлемой частью нейроэндокринной системы организма человека [53, 58].

О существовании тимуса знали еще около четырех тысяч лет назад, но его истинная роль в организме стала известна в середине прошлого века. В России свое название железа получила из-за своей схожести с двузубой вилкой, а за рубежом этот орган называют «Glandula Thymus» или тимус в честь листьев тимьяна («thyme»). Чаще всего вилочковая железа состоит из двух симметричных вытянутых в длину долей, покрытых капсулой, которая проникает внутрь органа и разделяет его на дольки. Левая доля в большинстве случаев превышает по размерам правую, а форма тимуса может широко варьировать. Чаще всего встречается H-образная железа, реже встречается X-образная, U-образная и инвертированная форма органа [27, 34, 36, 39].

Структуру вилочковой железы формирует лимфоидная и эпителиальная ткань [164]. Эпителиальный компонент содержит две субпопуляции: светлые клетки кортикальной зоны и темные клетки медуллярной зоны. Эпителиальный ретикулум вырабатывает тимические гормоны полипептидной природы, что позволяет считать этот орган железой внутренней секреции [16, 27, 57]. В лимфоидном компоненте тимуса происходит процесс пролиферации, дифференцировки и созревания Т-лимфоцитов [39, 55]. Помимо регуляции работы защитных клеток человека, было также установлено влияние вилочковой железы на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему в условиях повышенного стресса [27].

Значимость тимуса для организма подтверждается тем, что к моменту рождения он оказывается не только полностью сформированным, но и активно функционирующим органом. Рост массы вилочковой железы продолжается до наступления половой зрелости, но в дальнейшем начинается возрастная инволюция при сохранении пролиферативных свойств, а функцию тимуса начинают выполнять другие органы [45, 53]. К совершеннолетию его структура заменяется жировой тканью. Несмотря на то, что клетки железы являются частью нормальной нейроэндокринной системы, со временем они могут подвергнуться трансформации и стать основой для развития онкологического процесса.

Новообразования тимуса представляют собой целый спектр гистологически различных тканей, которые демонстрируют вариабельность на молекулярном уровне. Первое упоминание об опухоли вилочковой железы принадлежит J. Lantensau и G. Kay в 1867 г, а термин «тимома» был предложен Н. Grandhomme и R. Scminke в 1900 г для обозначения всех опухолей этого органа [31, 48]. Однако термин оказался неточным, так как не отражал многообразие и гистогенез опухолей тимуса, а указывал лишь на органную принадлежность новообразований.

В 70-х гг. были сформулированы критерии, позволяющие относить новообразования к тимомам: а) гистогенез связан только с эпителиальным компонентом железы; б) опухолевые эпителиальные клетки обладают минимальной атипией; в) лимфоидные клетки тимуса не подвергаются онкотрансформации. Выявление выраженной атипии эпителиальных клеток указывает на раковую принадлежность новообразований вилочковой железы [11, 19, 32, 39, 45, 61, 66, 68, 119, 136, 160, 164, 168, 170].

Все опухоли тимуса подразделяют на 2 группы: органоспецифические, гистогенез которых связан с ее эпителиальным компонентом (тимома, рак), и органонеспецифические. Общий объем тимом достигает 90 % от всех новообразований железы. К органонеспецифическим опухолям тимуса относят

карциноиды, тимолипомы и лимфомы, встречающиеся значительно реже [7, 57, 59, 158, 161].

Среди всех онкологических заболеваний тимомы встречаются редко, примерно в 0,2-1,5% случаев. Однако опухоли тимуса являются одним из наиболее распространенных новообразований переднего средостения, доля которых достигает 10-40% [3, 6, 25, 28, 32, 35, 40, 45, 56, 58, 61, 68, 87, 122, 131, 137, 145, 171, 177, 181]. По данным эпидемиологических исследований у мужчин и женщин это заболевание выявляют в практически одинаковом соотношении, с частотой 0,15 случаев на 100000 населения в год [31, 88, 96, 105, 107, 151, 161]. Тимомы обнаруживают у людей абсолютно разного возраста, а пик выявления патологического процесса приходится на 3-4 десятилетия жизни. При этом описаны случаи находок тимом у 8 месячного ребенка и 90 летнего пациента [8, 17, 51, 81, 128, 167].

Большинство тимом обычно располагается в переднем средостении, в типичном месте локализации вилочковой железы, но вероятность обнаружения опухоли не ограничивается анатомическим расположением органа [1, 9, 97]. Это обстоятельство связано с тем, что закладка и развитие тимуса происходит из третьей пары жаберных дуг одновременно со щитовидной железой, а к моменту рождения он спускается в переднее средостение. При нарушении процесса перемещения вилочковой железы возможно образование эктопированной ткани. В литературе описаны случаи развития первичной опухоли из эктопированного тимуса на шее, у основания черепа, внутри перикарда, в плевральной полости, паренхиме легких, щитовидной железы и др. Помимо этого, в 12-25% наблюдений обнаруживают аберрантные или добавочные дольки вилочковой железы в перитимической клетчатке и других отделах средостения [34, 48, 49, 61, 66, 84, 101, 115, 136].

В 1,1 - 2,2% наблюдений могут встречаться мультицентричные тимомы, что характеризуется наличием в разных отделах одной железы 2 и более новообразований. До сих пор не выяснено, является ли это процессом

одновременного развития двух несвязанных онкологических процессов или же это результат внутритимического метастазирования одной опухоли [25, 67, 149, 161].

Разделение тимом на доброкачественные и злокачественные в определенной степени условно, поскольку морфологические и клинические данные часто не коррелируют между собой. О злокачественной природе заболевания можно говорить при наличии метастазов, инвазии опухоли в соседние органы и морфологической незрелости клеточных элементов [21].

Несмотря на относительно медленный рост, тимомы имеют высокую склонность к прорастанию в смежные структуры и образованию имплантационных метастазов плевральной полости, что во многом зависит от морфологического типа опухоли. Примерно в 65-80% случаев тимомы инкапсулированы [87, 142]. В остальных случаях новообразования вилочковой железы могут прорасти в перикард, легкие, плевру и магистральные сосуды. Потенциал лимфогенного или гематогенного распространения тимом низок и не превышает 4%. Описанные в литературе случаи метастазирования чаще всего относятся к карциномам тимуса [118]. Специалистами приведены примеры обнаружения метастазов опухоли в легких, молочной железе, печени, головном мозге, мочевом пузыре, надключичных лимфоузлах и других органах [17, 48, 95, 101, 157].

Рецидив тимомы встречается у 8-30% пациентов, перенесших ранее хирургическое лечение [96, 105, 115, 143, 173]. Инкапсулированные опухоли тимуса рецидивируют в среднем в 3-10% случаев, тогда как при инвазивных формах рецидив наблюдают у 20-40% больных. По данным ITMIG (The International Thymic Malignancy Interest Group) понятие «рецидив тимомы» должно использоваться только в случаях повторного возникновения опухоли после её полного удаления. При этом специалисты выделяют следующие виды рецидива: 1) местный (локализация в переднем средостении); 2) регионарный (локализация в плевральной полости); 3) отдаленный (интрапульмональная и внегрудная локализация). В 46-80% случаев рецидивы имеют местную или

внутригрудную локализацию. Чаще всего рецидив заболевания происходит в течение первых 5 лет после оперативного вмешательства, но описаны случаи более позднего рецидивирования опухоли. Повторные радикальные операции по поводу рецидива тимомы возможно выполнить в 45-71% наблюдений. Они улучшает 5-летнюю выживаемость пациентов до 72%, в отличие от циторедуктивного вмешательства (не более 25%) [112, 128, 136].

1.2 Классификация

Макроскопически тимомы выглядят как ткани серого или коричнево-желтого цвета, имеющие гладкие контуры, мягко-эластическую консистенцию и дольчатое строение. Нередко в структуре опухолей тимуса можно обнаружить участки некроза, кистозного перерождения и кальцинаты [140, 145]. Несмотря на внешнюю схожесть, микроскопическая картина новообразований вилочковой железы весьма разнообразна, а гистологическая классификация на протяжении многих лет является источником серьезных разногласий [159]. Примерно 20 различных схем систематизирования опухолей тимуса было разработано за прошедшие 4 десятилетия [11, 66]. Независимо от предложенных классификаций, ученые сошлись во мнении, что именно эпителиальные клетки являются основой для развития злокачественных тимом и карцином тимуса, а лимфоцитарный компонент вилочковой железы, состоящий из Т – лимфоцитов, имеет доброкачественную основу и не вовлекается в онкопроцесс [57, 93].

Изначально в западных странах наиболее широко распространенной классификацией была схема, предложенная доктором Dr. Bernatz и соавт. из клиники Mayo в 1961 году. Разделение тимом проводилось по отношению лимфоцитарных к опухолевым эпителиальным клеткам и включало в себя преимущественно лимфоцитарные, преимущественно эпителиальные, смешанные и веретенчатые опухоли [3, 48, 136, 158, 163].

Несколько позже в 1989 году Н.К. Muller-Hermelink и Т. Kirschner предложили свою морфологическую классификацию тимом, основываясь на соотношении

медуллярных и кортикальных клеток эпителиального слоя вилочковой железы. Данная классификация включала в себя шесть подвидов опухоли: медуллярный, смешанный, преимущественно кортикальный, кортикальный, высокодифференцированную карциному и рак тимуса. Впоследствии Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) взяла ее за основу и неоднократно модифицировала, последний раз в 2015 году [95, 119, 159, 167].

Настоящая гистологическая классификации, предложенная экспертами ВОЗ, выделяет несколько основных типов эпителиальных опухолей вилочковой железы, где тип А означает atrophic, тип АВ - atrophic-bioactive, тип В - bioactive):

- Тип А (медулярноклеточные, веретенноклеточные)
- Тип АВ (смешанные тимомы)
- Тип В1 (преимущественно кортикальноклеточные, лимфоидные, богатые лимфоцитами)
- Тип В2 (кортикальноклеточные)
- Тип В3 (эпителиальные, атипичные, высокодифференцированный рак тимуса)
- Тип С или карциномы тимуса (плоскоклеточная карцинома, базалиоидная карцинома, мукоэпидермоидная карцинома, саркоматоидная карцинома, аденокарцинома и т.д.)

Тимомы тип А встречаются примерно в 4-19% случаев. Состоят они из клеток веретенообразной или овальной формы без признаков атипии. Лимфоциты в структуре данных новообразований встречаются редко или вовсе отсутствуют. Тельца Гассалья также не определяются. Ядра опухолевых клеток имеют мелкий гранулированный хроматин с небольшими ядрышками. Опухоли тимуса этой группы протекают в основном доброкачественно без образования метастазов. Около 95% всех тимом типа А инкапсулированы. Встречаются единичные описания инвазии опухолей в капсулу и окружающие ткани. Около 23-26% ассоциированы с генерализованной миастенией. Чаще всего этот вид тимом

встречается у пациентов пожилого возраста, а 5- и 10-летняя выживаемость достигает 90-100% [57, 136].

Тимомы тип АВ составляют около 10 % от всех тимом. Они отличаются от первой группы опухолей только умеренным содержанием лимфоцитов. Опухолевые клетки преимущественно круглой, овальной или веретенообразной формы. В ядрах этих клеток хроматин и ядрышки выражены меньше чем у тимом В1 или В2. По клиническому течению они доброкачественные и гормонально неактивные, схожи с тимомами типа А. Уровень 5- и 10-летней выживаемости составляет 80-100% [57, 167].

Тимомы тип В – группа разнородных гормонально активных опухолей, которые могут протекать как доброкачественно, так и злокачественно. Они составляют 70-80% от всех тимом. Новообразования этих типов отличаются друг от друга содержанием лимфатических клеток и степенью дифференциации эпителиального компонента. Лимфатические клетки присутствуют всегда и по общему объему могут превосходить эпителиальные. Примерно в половине случаев опухоли этой группы обладают инвазивным ростом.

Тимомы тип В1 составляют около 20 % опухолей группы В. По своему гистологическому строению они похожи на нормально функционирующий тимус. Опухолевые клетки эпителия представлены в небольшом количестве, обладают невыраженной атипией и окружены неизменными Т-лимфоцитами. Периваскулярные пространства в этом типе опухоли встречаются реже, чем в других видах тимомы. Гормонально активны. По клиническим проявлениям тимомы типа В1 агрессивнее чем тип А и АВ, но менее злокачественны чем тип В2 и В3.

Тимомы тип В2 составляют около 60 % опухолей группы В. Они состоят из единичных или сгруппированных эпителиальных клеток, окруженных большим количеством лимфоцитов. Периваскулярные пространства выражены, вокруг них выстроены популяции клеток эпителия. В свою очередь эпителиальные клетки обладают полигональной формой, представлены большим количеством, чем в

тимоме типа В1, имеют ядра с мелким зернистым хроматином, ядрышками богатыми цитоплазмой. Лимфоциты могут быть незрелыми, с большими ядрами, обладают высокой митотической активностью. Тимомы типа В2 имеют более инвазивный рост чем опухоли типа В1.

Тимомы типа В3 составляют около 20 % тимом группы В. Они состоят из эпителиальных клеток круглой или полигональной формы. Объем эпителиального компонента больше чем лимфоцитарного. Эпителиальные клетки имеют небольшие ядрышки. Также опухоль сохраняет некоторые признаки тимической дифференцировки: наличие долек, две популяции эпителиальных клеток и периваскулярные пространства. Этот тип тимом обладает высокой злокачественностью и гормональной активностью, поэтому уровень 10-летней выживаемости составляет всего 50 – 70% [31, 39, 57, 136, 167].

Карциномы наиболее редко встречающийся (менее 4%) вид опухолей вилочковой железы. Они представляют группу новообразований с четкой цитологической атипией, утраченной органоспецифичностью и гормональной активностью. Нередко определяется отсутствие или минимальная выраженность лимфоидной инфильтрации, состоящей из зрелых Т- и В-лимфоцитов. Этот вид опухолей как правило протекает без миастенических и других аутоиммунных заболеваний. Наиболее распространенной формой является плоскоклеточный рак (90% случаев). Прогноз заболевания при этом типе новообразований вилочковой железы хуже чем при других видах тимом, так как они характеризуются быстрым инвазивным ростом, что встречается в 90% случаев, ранним появлением внутригрудных имплантационных, а также отдаленных лимфогенных и гематогенных метастазов, которые выявляют в 50-60% [17, 48, 96, 103, 175].

Помимо этих основных подтипов описаны и другие варианты новообразований, такие как нейроэндокринные опухоли тимуса (карциноид, крупноклеточный нейроэндокринный рак, мелкоклеточный рак), микронодулярная тимомы с лимфоидной стромой, метапластическая тимомы, липофиброаденома, микроскопическая и склерозирующая тимомы [119, 160].

Изначально морфологические классификации не учитывали стадию заболевания, поэтому хирургам не удавалось установить связь между типом и клиническим поведением тимом, а также оставался неясным вопрос влияния гистологического вида опухоли на прогноз выживания пациентов [40]. В результате этого возникла необходимость подразделять новообразования по характеру роста. Одни из первых, кто начал систематизировать опухоли по степени инвазии были Levine and Rosai в 1978 году. Предложенная специалистами классификация тимом основана на оценке наличия атипичности клеток и так называемого «капсульного статуса». В своей классификации авторы выделяли инкапсулированную тимому, инвазивную тимому и инвазивную карциному тимуса [159].

Впоследствии наиболее популярной стала классификация, предложенная А. Masaoka и соавт. в 1981 году. Исследователями был проведен анализ 93 клинических случаев, в ходе которого были выявлены статистически значимые различия в выживаемости пациентов в зависимости от макро- и микроскопического состояния капсулы, степени инвазии опухоли, а также наличия или отсутствия метастазов. Несмотря на то, что стадию некоторых опухолей можно поставить на основании компьютерной томографии и интраоперационного осмотра, для точного использования классификации Masaoka требуется послеоперационное патогистологическое заключение. Прежде всего, это связано с тем, что инвазия в капсулу проходит две стадии: микроскопического и макроскопического прорастания жировой клетчатки средостения. Этим объясняется почти 10% рецидивирований инкапсулированных тимом. Со временем эта классификация неоднократно пересматривалась [61, 68, 93, 120, 137, 142].

Согласно последней модификации классификация Masaoka (2008) выделяет следующие клинические стадии распространенности онкопроцесса тимуса [170]:

- I стадия - инкапсулированная опухоль без признаков инвазии
- IIa стадия - микроскопические признаки транскapsульной инвазии

- IIb стадия - макроскопическая инвазия в окружающую жировую клетчатку, без поражения медиастинальной плевры и перикарда

- IIIa стадия - прорастание опухоли в прилежащие органы (плевра, перикард, легкое, диафрагмальный нерв) без инвазии в магистральные сосуды

- IIIb стадия - с инвазией в магистральные сосуды

- IVa стадия - плевральные и перикардиальные метастазы

- IVb стадия - лимфогенные и гематогенные метастазы

Со временем критерии Masaoka были взяты за основу при составлении Всемирной Организацией Здравоохранения TNM классификации. Последняя редакция этой классификации вышла в 2017 году (табл. 1).

Таблица 1.

TNM классификация ВОЗ (2017)

Т (первичная опухоль)	<p>Tx - первичная опухоль не может быть определена. T0 - нет признаков первичной опухоли. T1 a - инкапсулированная или неинкапсулированная опухоль, без или с инвазией в клетчатку средостения. b - инвазия опухоли в медиастинальную плевру. T2 - инвазия опухоли в перикард. T3 - инвазия опухоли в легкое, плечеголовную вену, верхнюю полую вену, грудную стенку, диафрагмальный нерв, экстраперикардиальные отделы легочных артерий и вен. T4- инвазия опухоли в аорту (восходящий, арочный или нисходящий), интраперикардиальные отделы легочных артерий и вен, миокард, трахею, пищевод.</p>
N (регионарные лимфатические узлы)	<p>Nx - нет объективных данных о поражении регионарных лимфоузлов. N0 - отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов. N1 - поражение лимфоузлов переднего средостения (перитимических). N2 - поражение других внутригрудных и шейных лимфатических узлов.</p>
M (отдаленные метастазы)	<p>Mx - нет объективных данных о наличии отдаленных метастазов. M0 - нет отдаленных метастазов. M1 a - наличие перикардиальной и плевральной диссеминации опухоли. b - наличие интрапульмональных и отдаленных метастазов других органов</p>

Группирование стадий по TNM:

I стадия — T1N0M0;

II стадия — T2N0M0;

IIIa стадия — T3N0M0;

IIIb стадия – T4N0M0;

IVa стадия — T(любая)N1M0; T(любая)N(0,1)M1a;

IVb стадия — T(любая)N2M(0,1a); T(любая)N(любая)M1b;

Учитывая критерии этой классификации примерно 70% пациентов с тимомой имеют I стадию заболевания, при которой уровень рецидива и смертности в разные сроки наблюдения составляет 5% и 7% соответственно. На II стадию приходится около 15%, а рецидивирование достигает 18%, смертность - 16%. При III (10%) стадии рецидив составляет 32%, смертность - 18%. При IV стадии (5%) рецидив достигает 59%, смертность - 33% [83, 99 103, 126, 151].

Таким образом, гистологический тип и степень инвазии остаются основными прогностическими критериями при лечении всех пациентов с опухолями. Большинство исследований показали, что медуллярный тип тимомы и ранняя стадия заболевания являются основными факторами долгосрочной выживаемости пациентов с опухолями вилочковой железы.

1.3 Клиническая картина тимом

Как было сказано ранее, клиническое течение заболевания обусловлено видом опухоли, биохимической активностью, локализацией, тенденцией к росту, размерами и степенью инвазии. Примерно в 30% наблюдений тимомы протекают бессимптомно, а обнаруживают их случайно при проведении профилактических медицинских обследований. В остальных случаях опухоли тимуса отличаются комплексом различных симптомов [19, 21, 38, 39, 45, 58, 136, 170].

Нередко тимомы манифестируют у больных с симптомами генерализованной миастении [8, 122, 161]. Генерализованная миастения, или болезнь Эрба-Гольдфлама-Джоли – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся слабостью и патологической утомляемостью различных групп поперечно-

полосатых мышц. Клинические проявления данной болезни, прежде всего, обусловлены нарушением нервно-мышечной передачи [6, 23, 28, 32, 44, 47, 53, 66, 163]. Прогрессирование патологического состояния приводит к инвалидности приблизительно в 60-70% наблюдений [43, 50].

Более ста лет назад исследования R. Laquer и K. Weigert (1901) установили четкую связь этой патологии с изменениями в структуре тимуса, описав погибшего от миастении больного, у которого при вскрытии было обнаружено злокачественное новообразование вилочковой железы [29, 81]. У больных тимомой различные клинические формы миастении выявляют 10-40% случаев.[25, 64, 68, 131]. В свою очередь при генерализованной миастении приблизительно в 15-20% наблюдений диагностируют опухоли тимуса, большая часть которых относится к кортикальноклеточным тимомам [1, 116, 141, 155]. Миастения, ассоциированная с тимомой, превалирует у пациентов молодого и среднего возраста, наибольшее число (40-70%) которых приходится на возраст 31–50 лет [4, 9, 56].

В отдельных случаях заболевание может принимать кризовое течение, в виде миастенического, холинергического или смешанного криза, что проявляется выраженным нарушением функции бульбарной и дыхательной мускулатуры, требующей перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких. Кризы существенно утяжеляют состояние пациентов и наблюдаются у 10-30% больных миастенией [71].

Основой для развития генерализованной миастении рассматривают процесс образования антител к ацетилхолиновым рецепторам в вилочковой железе, которые обнаруживают в 80-85% случаев [62]. Большое значение в развитии заболевания придают также антититиновым антителам — белку поперечно-полосатой мускулатуры. Антитела к титину выявляются у 90% больных миастении в сочетании с тимомой [5, 33, 50]. Результаты лечения генерализованной миастении, ассоциированной с опухолью тимуса, существенно хуже, чем у пациентов без тимомы [67]. Проведение своевременного оперативного

вмешательства в объеме ТТЭ приводит к ремиссии заболевания через 1-5 лет за счет снижения концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам [58]. Положительный лечебный эффект наблюдается у 93,5% детей и 82,4% взрослых, что значительно улучшает качество жизни и увеличивает ее продолжительность у этой группы пациентов [22, 44, 47]. В этой связи, во всех случаях при подозрении на миастению необходимо выполнение МСКТ грудной клетки, а больные с выявленной опухолью вилочковой железы должны быть консультированы неврологом для полноценной оценки состояния больного и назначения адекватной терапии [8, 25, 29, 66].

Помимо миастении до 28% пациентов с тимомой могут предъявлять жалобы, связанные с развитием других иммунологически опосредованных синдромов. Новообразования вилочковой железы запускают цепь патогенетических процессов, вызывающих снижение экспрессии гена аутоиммунной регуляции и образование антител к здоровым клеткам различных органов. Увеличение числа циркулирующих Т-хелперов и их активация лежит в основе множества заболеваний, таких как аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, неспецифический язвенный колит, склеродермия, дерматомиозит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др. [69, 81, 136, 137, 155] (табл. 2).

Таблица 2.

Синдромы и заболевания, ассоциированные с эпителиальными опухолями тимуса

Нервная система	Миастения, синдром Итона-Ламберта, миотоническая дистрофия
Пищеварительная система	Неспецифический язвенный колит, гранулематозный энтерит
Соединительная ткань	Системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, дерматомиозит
Нарушение иммунитета	Гипогамаглобулинемия
Кожные заболевания	Пемфигус, алопеция, хронический кандидоз
Эндокринная система	Аутоиммунный тиреоидит, Синдром Кушинга, гипопитуитаризм, болезнь Аддисона
Система крови	Пернициозная анемия, полицитемия, агранулоцитоз

В литературе встречаются описания комбинированного В - и Т - клеточного первичного иммунодефицита, а также снижение гуморального статуса у пациентов, имеющих опухоль тимуса. Гипогаммаглобулинемию выявляют у 5-10% пациентов с тимомой [52, 55].

При отсутствии миастении и характерных симптомов, клинические признаки тимомы появляются уже на поздней стадии с развитием компрессионного синдрома средостения, что является плохим прогностическим критерием. Компрессионный синдром встречается в 25% случаев и значительно усложняет предоперационную подготовку пациентов из-за сдавления дыхательных путей и сердца [3, 42, 60, 108]. Увеличение объема опухоли, а нередко ее прорастание в соседние органы вызывает нарушение их функционирования, что может проявляться одышкой, постоянным кашлем, осиплостью голоса, болью в грудной клетке, цианозом носогубного треугольника, аритмией, отечностью лица и затрудненным глотанием. К сожалению, ни один из этих симптомов не является патогномичным для опухолей тимуса, поэтому даже при наличии генерализованной миастении и компрессионного синдрома диагностика нередко опаздывает, так как своевременно не выполняют инструментальные методы исследования [32, 39, 54, 58, 140, 170].

В литературе описаны случаи инвазии новообразований вилочковой железы в легкие, магистральные сосуды и камеры сердца с формированием внутрипросветных опухолевых тромбов. С целью проведения радикального лечения у этой категории больных требуется расширение объема операции и привлечение специалистов разного профиля, а так же применение современных сосудистых протезов и кардиохирургического оборудования, вплоть до аппарата искусственного кровообращения [37, 13, 35, 175].

Помимо указанных ранее заболеваний и синдромов пациенты с тимомой имеют повышенный риск развития других злокачественных опухолей органов и систем (лимфома, рак желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы,

простаты и легкого) [85, 130]. В редких случаях пациенты с опухолью тимуса могут терять в весе, испытывать жар и ночную потливость [158].

На основании выше сказанного можно сделать вывод, что клинические проявления тимом могут широко варьировать, начиная от бессимптомного течения и заканчивая тяжелыми паранеопластическими синдромами.

1.4 Диагностика опухолей тимуса

Своевременное выявление и дифференциальная диагностика новообразований вилочковой железы являются важнейшими факторами, влияющими на результаты лечения, прогноз выживаемости и качество жизни больных. Однако на дооперационном этапе диагностические ошибки при исследовании пациентов с опухолями средостения достигают 20-60% [1, 14, 18, 152].

Основными этапами исследования пациентов при подозрении на тимому являются подробное выявление жалоб, сбор анамнеза заболевания и клинический осмотр с определением мышечной силы. Основываясь на полученную информацию, больных тимомой можно условно разделить на 2 большие группы: с наличием генерализованной миастении и без неё. Миастения, как показывает клиническая практика, способствует более раннему выявлению новообразований вилочковой железы. При отсутствии генерализованной миастении опухоль тимуса чаще всего обнаруживают случайно в ходе проведения лучевых исследований грудной клетки или при появлении компрессионного синдрома средостения, когда размер тимомы достигает больших размеров. Вместе с тем, постановка окончательного диагноза в настоящее время является довольно сложной задачей, так как неинвазивные методы исследования обычно не дифференцируют новообразования вилочковой железы и другие опухоли переднего средостения.

В ходе диагностики основной задачей является определение стадии онкопроцесса путем разграничения инкапсулированных и инвазивных форм

тимомы, так как от этого зависит адекватный выбор тактики лечения и планируемый объем хирургического вмешательства [11, 57].

В прошлом для диагностики новообразований вилочковой железы применяли такие методы, как пневмомедиастинография, радиоизотопное сканирование с 67-цитратом галлия, флебография и тд. [6, 25, 69]. При этом ошибки в выявлении опухолей тимуса порой достигали 20-30%, а количество нерадикальных операций держалось на уровне 20,4-47,2% [68]. В настоящее время для выявления тимом чаще всего используют современные высокоинформативные методы исследования, такие как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Сравнительная оценка различных способов визуализации новообразований переднего средостения свидетельствует о высокой диагностической эффективности МСКТ без контрастирования, чувствительность которой достигает 95,7%, специфичность - 95,2 %, точность – 95, 4%. Внутривенное контрастирование значительно повышает эти показатели, позволяя определять инвазию опухоли в сердце и магистральные сосуды [21, 26, 30, 42, 60, 135, 153, 180].

При выполнении МСКТ о тимогенной природе новообразования свидетельствует ее типичная локализация. Опухоли тимуса располагаются в средней части переднего средостения, представлены мягкоткаными структурами, овальной или грушевидной формой с четким контуром. Кроме этого, часто тимома растет асимметрично в одну из сторон переднего средостения, вдаваясь в одну из плевральных полостей. Злокачественные новообразования вилочковой железы отличаются бугристыми нечеткими контурами, инвазией плевры, перикарда, легочной ткани, трахеи, быстрым увеличением размеров в динамике. Распространение опухолевых клеток по плевральной полости с образованием узлов, не связанных с первичной опухолью, наблюдается у 10–15% больных при МСКТ. Однако при использовании этого способа диагностики уровень ложно-

положительных результатов достигает 20%, а ложно-отрицательных 7% [1, 9, 54, 66, 107, 152].

Не менее высокой чувствительностью (до 100%) и специфичностью (96,7%) обладает магнитно-резонансная томография (МРТ). По сравнению с МСКТ МРТ демонстрирует большую чувствительность в обнаружении инвазии, что обусловлено мультипланарностью и высоким контрастным разрешением метода. Широкое использование в диагностике МСКТ и МРТ привело к более ранней диагностике тимом и способствовало улучшению результатов лечения больных, благодаря увеличению числа пациентов с ранними стадиями заболевания [1, 8, 10, 11, 21, 69, 138].

Лучевые и ультразвуковые методы не дают никакой информации о метаболической активности новообразований. Исходя из этого, немаловажную роль в современной диагностике опухолей тимуса играет выполнение позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ). ПЭТ-КТ позволяет провести дифференциальную диагностику между опухолевыми и неопухолевыми изменениями тимуса, оценить степень инвазии тимом, что дает наиболее полную картину об имеющемся заболевании [40, 88, 146, 167].

Кроме того, в научной литературе имеются сообщения об использовании радионуклидных методов для диагностики опухолевого поражения вилочковой железы. Применение различных радиофармпрепаратов (РФП), таких как ^{199}Tl -хлорид, $\text{Tc}^{99\text{m}}$ MIBI, $\text{Tc}^{99\text{m}}$ tetrofosmin, $\text{Tc}^{99\text{m}}$ DMSA помогают специалистам в оценке состояния паренхимы тимуса. При этом показатели чувствительности, специфичности и точности сцинтиграфии составляют 60,8%, 100% и 79,5%, соответственно. Однако радиоизотопное исследование не дает информации о степени инвазии опухоли и поражении окружающих органов и тканей, а количество ложноположительных результатов колеблется от 30 до 40% из-за способности радиофармпрепаратов к фиксации в лимфатических узлах, очагах хронического и острого воспаления [9, 14, 48].

Невзирая на то, что к настоящему времени инструментальные неинвазивные методы исследования новообразований вилочковой железы достигли больших успехов, проблема дифференциальной диагностики и своевременного лечения указанных заболеваний сохраняет свою актуальность. Для решения этих вопросов предлагали различные инвазивные способы получения гистологического материала, такие как медиастиноскопия, диагностическая торакоскопия, трансторакальная пункционная и тонкоигольная аспирационная биопсия опухолей переднего средостения. Одни специалисты считают игольную биопсию новообразований средостения стандартом инвазивной диагностики, информативность которой достигает 70,0–95,0%. К недостаткам пункционной биопсии относится, прежде всего осложнения, которые наблюдаются в 21,4% случаев, в том числе – пневмоторакс у 3,6% пациентов [30]. Другие авторы для установления верного диагноза предлагают использовать торакоскопию [38, 72]. Выполнение предоперационной биопсии несомненно показано больным с нерезектабельными опухолями тимуса, так как этой категории нуждается в проведении других методов лечения, в виде лучевой и химиотерапии.

Сложность гистологической интерпретации разнообразных новообразований вилочковой железы, а их дифференциация от других опухолей средостения заставляет патоморфологов прибегать к иммуногистохимическому исследованию полученного материала. Также не обошли внимания молекулярно-генетические тесты в диагностике тимом. Способ определения теломеразной активности (теломеразы) в клетках, полученных путем тонкоигольной аспирационной биопсии, позволяет с высокой точностью установить наличие онкопроцесса в тимусе [10].

Таким образом, применение современного комплекса методов топической диагностики позволяет получить достаточно полное представление о форме и локализации опухоли, ее размерах, характере топографо-анатомических соотношений патологического новообразования с окружающими тканями и

органами средостения и в ряде случаев высказаться об истинной природе патологического процесса [1, 18, 21].

1.5 Хирургическое лечение тимомы

Наличие тимомы является показанием к проведению оперативного вмешательства при отсутствии противопоказаний. С 30-40-х годов XX века удаление вилочковой железы использовалось в комплексе патогенетической терапии генерализованной миастении, как при опухолевом, так и при неопухолевом поражении тимуса. В 1939 г. A.Blalock впервые сообщил об удалении новообразования вилочковой железы у пациента, страдавшего миастенией. В отечественной хирургии первая успешная операция по поводу опухоли тимуса выполнена Петровским Б.В. в 1954 г. в Москве и Чечулиным А.С. в 1958 г. в Ленинграде [29, 68].

В настоящее время наиболее радикальным методом лечения новообразований вилочковой железы считают тимомтимэктомию (ТТЭ), которая заключается в полном удалении опухоли вместе с органом, окружающей жировой клетчаткой и лимфатическими узлами переднего средостения [19, 25, 40, 67, 86, 90]. Необходимость полного удаления клетчатки с лимфоузлами вызвана тем, что в 1,8% случаев имеется метастазирование новообразования вилочковой железы в лимфатические узлы средостения [164]. Будучи радикальной с онкологической точки зрения операцией, ТТЭ не является радикальным методом лечения генерализованной миастении. Исходя из этого, некоторые хирурги предлагают выполнять расширенную ТТЭ у пациентов с сопутствующей миастенией, а при ее отсутствии ограничиваться только удалением опухоли тимуса [161].

К относительным противопоказаниям хирургического лечения относят нерезектабельность тимомы, наличие отдаленных метастазов и внутригрудной диссеминации. Абсолютными противопоказаниями являются острая фаза миастении (выраженные, некомпенсированные бульбарные нарушения, а также миастенический или холинэргический криз), тяжелые конкурирующие и фоновые

заболевания, а также воспалительные изменения в области предстоящего оперативного вмешательства [6, 49, 55, 57, 66].

Сейчас ТТЭ рассматривается как стандарт лечения новообразований вилочковой железы, особенно на начальной стадии, а полнота резекции является наиболее важным прогностическим фактором, так как удаление большей массы пораженного тимуса имеет наилучшие отдаленные результаты [61, 103, 122, 143, 151, 166]. При необходимости и технической возможности ТТЭ может дополняться иссечением смежных тканей, вовлеченных в опухолевый процесс. В стремлении к максимальному удалению тимомы оправданы расширенные операции вплоть до резекции нескольких соседних органов (перикарда, плевры, диафрагмального нерва, легкого, левой плечеголовной и верхней полой вены). Удаление плечеголовной вены, пересечение и протезирование верхней полой вены практически никак не сказывается в дальнейшем на качестве жизни пациента. Вместе с тем, следует избегать односторонней и двусторонней резекции диафрагмального нерва из-за высокого риска развития дыхательных расстройств, что особенно опасно при генерализованной миастении с дыхательными и бульбарными нарушениями [164, 175].

Наиболее показательными параметрами эффективности лечения пациентов с тимомой и миастенией служит отсутствие прогрессирования опухоли, а также степень компенсации миастенических нарушений. В свою очередь, морфологический вариант, стадия новообразования, клиническая форма генерализованной миастении оказывают основное влияние на частоту этих проявлений. Проведение своевременного оперативного вмешательства в объеме ТТЭ приводит к ремиссии заболевания через 1-5 лет у 30-40% пациентов. До настоящего времени считалось, что миастения у больного с тимомой является плохим прогностическим фактором. Однако последние публикации показывают более высокую выживаемость у этих больных, что связано с ее ранней диагностикой. Преклонный возраст, конкурирующие и фоновые заболевания, тоже являются важными факторами, влияющими на результат хирургического лечения

и выживание пациентов после операции. В свою очередь нельзя упускать из вида другие неблагоприятные факторы, к которым относится эритробластопения, гипогаммаглобулинемия, снижение клеточного и гуморального иммунитета [23, 33, 81, 149, 155].

Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что уровень 5 - и 10 - летней выживаемости после радикального удаления тимомы I стадии достигает 98-100% и 87-96% соответственно. При II стадии 5 - и 10 - летняя выживаемость составляет 75-84% и 62-73%, при III стадии – 30-41% и 21-30%, при IV стадии – 13-24% и 3-12% [144, 40, 69, 88, 99, 103, 125, 131, 167, 169, 181].

По данным Шевченко Ю.Л. с соавт. [66], проанализировавших опыт лечения 386 пациентов, оперированных по поводу опухолевых поражений тимуса, 3 -, 5 - и 10 - летняя выживаемость достигает 84,9%, 71,1% и 54 % соответственно. Основными факторами прогноза являются морфологическая структура опухоли (наиболее благоприятный прогноз при тимоме типа А, далее последовательно А>АВ>В1>В2>В3>С уменьшается вероятность благоприятного исхода), тяжесть миастенических расстройств, а также длительность анамнеза заболевания.

Наибольшие сложности в раннем послеоперационном периоде после ТТЭ отмечаются у пациентов с сопутствующей генерализованной миастенией 2В и 3В [8]. Критическим сроком после операции являются 1–4-е сутки, в течение которых у пациентов может произойти ухудшение миастенического статуса в виде развития криза. Миастенический и холинергический кризы встречаются в 4,8% случаев при адекватной подготовке пациентов к операции. При отсутствии таковой риск увеличивается до 10-15% [25]. Важным этапом в профилактике и снижении риска развития криза в раннем послеоперационном периоде помимо комплексной лекарственной терапии считают выполнение хирургического вмешательства в оптимальные сроки – при достижении максимальной компенсации миастенических расстройств. Содержание последней определяется клинической формой и тяжестью миастении, эффективностью предшествующего консервативного лечения [5, 45, 58].

Одной из проблем послеоперационного периода специалисты считают гипостатическую пневмонию, развивающуюся у больных миастенией по разным источникам до 25% наблюдений, особенно при выраженных дыхательных и бульбарных нарушениях. Остальные осложнения наблюдают у 17-20% пациентов. Они включают в себя сердечно-сосудистую недостаточность, мерцательную аритмию, ателектаз легкого, гематому переднего средостения, нагноение раны, эмпиему плевры, гнойный медиастинит, остеомиелит грудины, травму плечевого сплетения, пневмоторакс [45, 68, 91].

В прошлом послеоперационная смертность при тимоме достигала 20-36% [25, 58, 69]. В настоящее время смертность в периоперационном периоде после удаления опухоли тимуса низка и составляет менее 2%. Шевченко Ю. Л. и соавт. (2004) отмечает, что за период 1990-2002 гг. удалось добиться ее снижения до 1,5 % [66].

Резектабельные тимомы составляют неоднородную группу пациентов с I, II, III, а иногда IVa стадией заболевания. При I и II стадиях радикальность удаления новообразований тимуса достигает 100%, при III стадии составляет 48-60% и приближается к нулю при IV стадии. Степень резектабельности при III и IV стадии опухоли широко варьирует, так как зависит от размеров инвазии в соседние анатомические структуры, наличия диссеминации и опыта оперирующего хирурга. При невозможности радикального удаления тимомы основным методом лечения становится химиолучевая терапия. Стоит отметить, что уровень полной резектабельности тимом составляет 65-85%, а карцином тимуса - 35-50% [144, 99, 173, 175].

Нерешенным остаётся вопрос циторедуктивного иссечения нерезектабельных новообразований вилочковой железы в тех случаях, когда не представляется возможным выполнить радикальную ТТЭ. Некоторые авторы утверждают, что это никак не сказывается на дальнейшем развитии онкопроцесса [109, 139, 156]. В тоже время другими специалистами отмечены лучшие показатели выживаемости больных после субтотального удаления в отличие от

биопсии опухоли. Кроме этого, циторедуктивное иссечение опухоли в последствии уменьшает лучевую нагрузку при радиотерапии, сводя к минимуму повреждение здоровых тканей [75, 89, 103]. Так же не ясна тактика хирурга при наличии внутригрудных метастазов тимомы. В этих условиях для достижения максимальной радикальности возможно выполнение плевропневмонэктомии, радикальной плеврэктомии или декорткации легкого, а так же локального иссечения плевральных, перикардиальных и диафрагмальных метастатических имплантов [98, 151].

Все же оперативное лечение тимом является спорной темой в хирургии средостения в связи с отсутствием надлежащих показаний и стандартов к вмешательству [164]. До недавнего времени для удаления вилочковой железы и её опухолей применяли открытые доступы:

1. Трансстернальный

- Полная продольная стернотомия
- Частичная продольная стернотомия
- Косая неполная стернотомия
- Поперечная стернотомия

2. Торакотомия

3. Трансцервикальный

Долгие годы частичная или полная срединная стернотомия широко использовалась в качестве основного доступа для ТТЭ, что представлялось технически простым и наиболее адекватным вмешательством. Срединная стернотомия, которая выполняется достаточно быстро, обеспечивает хорошую экспозицию переднего средостения по сравнению с другими видами открытых доступов. Этот метод также позволяет объективно определить степень инвазии опухоли в окружающие ткани и надежно выполнить радикальную операцию [25, 32, 50, 64, 68, 100, 102, 117, 163, 172].

Для удаления опухолей вилочковой железы применяли и другие способы, такие как шейный, боковой, передне-боковой доступ. Однако эти методы не стали

рутинными, так как не имели явных преимуществ перед срединной стернотомией [5, 19, 33, 58, 66, 79, 82, 142, 169].

С сожалением большие кожные разрезы и пересечение грудины предопределяли высокую травматичность вмешательства, что нередко сопровождалось осложнениями, такими как нагноение послеоперационной раны, хондрит, остеомиелит и медиастинит. В связи с этим, резко увеличивалось стационарное пребывание, замедлялся темп выздоровления и возвращения пациентов к нормальной жизнедеятельности. Указанные причины заставляли торакальных хирургов искать пути минимизации операционной агрессии [22, 165].

За последние два десятилетия изменились методические подходы к технологии удаления тимуса. Появление и развитие видеоэндоскопических систем, фиброволоконных светопроводников и микроинструментария открыли новые возможности для торакальных хирургов [2, 42, 70, 72, 137]. Изначально торакоскопию использовали в диагностических процедурах, для выполнения биопсии, а также для ревизии плевральной полости с целью определения распространенности и резектабельности опухолевого процесса. Позже ее стали применять для удаления тимуса при генерализованной миастении [111].

Впервые видеоторакоскопическая тимэктомия при миастении была выполнена А. Yim в 1992 г., а Landreneau в 1992 и Sugarbaker в 1993 г. одни из первых сообщили о видеоторакоскопическом удалении тимомы. Со временем торакоскопические операции на вилочковой железе приобрели все больше сторонников. В настоящее время в ходе многочисленных исследований подтверждена эффективность и безопасность видеоторакоскопических вмешательств при тимомах, как ассоциированных с генерализованной миастенией, так и без неё. Кроме этого, отмечены положительные моменты торакоскопии при удалении локорегиональных рецидивов и имплантационных метастазов опухоли тимуса [46, 47, 92, 118, 133, 164, 172, 176, 177].

К настоящему времени описано несколько видеоторакоскопических способов удаления тимуса и его новообразований [33, 77, 88, 121, 147, 148, 162, 168, 182, 183]:

- видеоторакоскопическая ТТЭ с правой или левой стороны,
- двусторонняя видеоторакоскопическая ТТЭ,
- видеоторакоскопическая супрастернальная или инфрастернальная ТТЭ,
- однопортовая ТТЭ

Из перечисленных методик наиболее распространённой стала односторонняя торакоскопическая ТТЭ. В основном выбор стороны вмешательства зависит от личных предпочтений врача. Хирурги, выполняющие ТТЭ через правую плевральную полость, объясняют свое предпочтение ее большим объемом, что облегчает работу. К тому же верхняя полая вена четко определяется справа и может быть использована в качестве основного ориентира для обнаружения левой плечеголовной вены [72, 110, 111, 133]. Часть специалистов предлагают выполнять видеоторакоскопическое удаление опухоли слева, так как считают его более безопасным в связи с тем, что верхняя полая вена лежит за пределами хирургического поля. В тоже самое время не рекомендуется использование левостороннего доступа у пациентов с кардиомегалией и нарушениями ритма сердца. Однако неоспоримые преимущества левосторонний доступ дает при локализации основной массы новообразования вилочковой железы слева от срединной линии [22, 33, 106, 124]. К двусторонней видеоторакоскопической тимэктомии прибегают при невозможности полностью удалить опухоль, используя пространство одной плевральной полости. Сторонники инфрастернальной методики утверждают, что односторонняя торакоскопия не обеспечивает достаточную визуализацию верхних рогов тимуса и контрлатерального диафрагмального нерва, так же она не требует однолегочной вентиляции и оберегает от повреждения межреберного сосудисто-нервного пучка [168, 179, 183]. Несмотря на все доводы, исследователи сходятся во мнении, что правильный выбор стороны влияет, прежде всего, на комфортность

выполнения основного оперативного приема, в то время как непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения не зависят от этого [22, 72, 172].

По мнению некоторых хирургов торакоскопическая ТТЭ, может быть выполнена только в отношении инкапсулированных тимом I, II стадии и не более 5 см в диаметре, а для остальных опухолей она является необоснованной. Другие специалисты считают, что инвазия в диафрагмальный нерв, перикард, полую вену или другие крупные сосуды является строгим противопоказанием к использованию этого способа вмешательства [46, 113, 133, 164, 177].

Однако наличие инвазивной опухоли не является абсолютным противопоказанием к использованию видеоторакокопии. В литературе встречаются работы, в которых описаны примеры торакоскопического удаления опухоли вилочковой железы III и IV стадии, впоследствии имеющие частоту рецидива сопоставимую с открытыми операциями [73, 91, 171]. Помимо этого имеются сообщения о возможности выполнения ВТС ТТЭ, дополненной боковой торакотомией, при инвазивных тимомах [92].

Изучение непосредственных результатов видеоторакоскопических и открытых вмешательств при новообразованиях вилочковой железы выявило такие преимущества МИТ, как снижение интраоперационной кровопотери и частоты послеоперационных осложнений, уменьшение длительности дренирования плевральной полости и интенсивности болевого синдрома, сокращение сроков стационарного лечения и реабилитации пациентов. При анализе среднесрочных показателей был отмечен хороший косметический эффект и отсутствие хронического болевого синдрома после этих операций. Исследование отдалённого послеоперационного периода показало достоверно сопоставимую между группами частоту рецидивирования заболевания и уровень выживаемости пациентов [33, 46, 72, 113, 171, 177, 182].

К сожалению, активное использование видеоторакокопии в ходе оперативных вмешательств выявило ряд технических недостатков. Современные эндоскопические манипуляторы не обладают хорошим координационным

взаимодействием, а применение двухмерного изображения в определенных ситуациях при сложных топографических взаимоотношениях в средостении затрудняет экспозицию операционного поля. Существует проблема физиологического дрожания человеческой руки и «конфликта» прямолинейных инструментов, которые создают трудности при выполнении сложных манипуляций. Вместе с тем, при выполнении торакоскопической операции возможно повреждение анатомических структур из-за невозможности мануальной пальпации и постоянного использования термальной энергии для разделения тканей [78, 123].

Новым этапом развития хирургической технологии стало представление компанией Intuitive Surgical Inc США первого роботизированного комплекса «da Vinci» в 1999 году. Вскоре его применение в диагностических и лечебных операциях получило широкое признание [63]. Первое робот-ассистированное вмешательство на средостении было выполнено в 2003 М. Berman et al [150]. К сожалению, до настоящего времени потенциал робот-хирургического комплекса (РХК) для удаления опухолей тимуса полностью не раскрыт, а суммарное количество роботизированных операций на средостении теряется на фоне таких лидеров, как урология, гинекология (около 70% всех операций) и общая хирургия.

Накопленный клинический опыт свидетельствует, что РХК отличает ряд преимуществ, которые дают возможность преодолеть некоторые технические и методологические пределы обычной видеоторакопии [20, 76, 94]:

- 1 - улучшенные движения инструментов (7 степеней свободы и возможность поворота на 360 градусов) позволяет производить сложные оперативные приемы, обеспечивая безопасную и комфортную препаровку тканей вблизи сосудов, нервов и в отдаленных отделах контрлатерального средостения;
- 2 - высокое разрешение и трехмерное стереоизображение создает эффект «проникновения» и способствует усилению восприятия операционного поля хирургом;

3 - устранение тремора рук повышает точность выполняемых визуально-координационных движений;

4 - высокая эргономичность дает возможность управлять хирургическим комплексом в удобном сидячем положении.

Особенность новой технологии заключается в выполнении вмешательства хирургом, не касающимся инструментов и находящимся на дистанции от пациента. Управление производится руками и ногами с помощью манипулятора робота, что уменьшает риск инфицирования операционной бригады вирусным гепатитом, ВИЧ. Отсутствие тактильной обратной связи компенсируется накопленным опытом и улучшенным трехмерным изображением необходимого увеличения. Помимо этого, преимущества РХК позволяют проводить более точную диссекцию в узком анатомическом пространстве, что значительно снижает риск повреждения ткани опухоли и выполнения неполной резекции, особенно при тимомах больших размеров. Положительные моменты этого метода существенно повысили безопасность робот-ассистированных ТТЭ, что подтверждено многочисленными публикациями [65, 77, 114, 123, 125, 141, 148].

О наибольшем европейском опыте использования РХК в лечении пациентов с тимомой сообщено G. Marulli и соавт. [116] в 2016г. Были проанализированы результаты 134 робот-ассистированных операций, выполненных в период с 2002 по 2014 г. в четырех центрах грудной хирургии (University of Maastricht - Nederland; University of Padova - Italy; University of Pisa - Italy; University of Innsbruck - Austria). Большинство вмешательств (59,8%) было выполнено с правой стороны. У 46 (34,4%) пациентов была I стадия тимомы по Masaoka, у 71 (52,9%) - II стадия, у 11 (8,3%) - III стадия, у 6 (4,4%) – IV a/b стадия. Средний диаметр резецированных опухолей составил 4,4 см (1-10 см). Средняя продолжительность вмешательства составила 146 минут (60-353 мин.). Интраоперационных осложнений во время операции и летальных исходов после вмешательства зафиксировано не было. У 23 (17,1%) больных были послеоперационные осложнения. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 4 дня (1-

10 дней). В общей сложности 5-летняя выживаемость достигла 97%, а 3 случая летального исхода не связаны с основным заболеванием. Несмотря на короткий период наблюдения, авторами были отмечены достоинства этого способа, особенно для тимом I и II стадии.

По данным зарубежной литературы, на сегодняшний день около 20% ТТЭ выполняются видеоторакоскопическим способом, и только около 5% при помощи роботизированной методики. Использование МИТ по сравнению с классическим доступом, несомненно, снижает операционную травму, риски респираторных и сердечно-сосудистых осложнений после операции. Основными положительными факторами применения МИТ также служат уменьшение интенсивности боли в послеоперационном периоде и ускоренное возвращение к нормальной жизнедеятельности пациентов. Так как достаточное число пациентов с тимомами составляют женщины среднего возраста нельзя не отметить хороший косметический эффект после торакоскопических и робот-ассистированных операций в отличие от открытых вмешательств [2, 20, 22, 73, 78, 90].

Несмотря на то, что роботизированные операции являются вершиной хирургической техники и мастерства, вытеснить из использования торакоскопические вмешательства РХК пока не удалось. В основном это связано с отсутствием подготовленных специалистов и высокой стоимостью системы, требующей больших затрат на обслуживание и расходные материалы [32, 43, 47, 76, 94, 121, 138, 164, 165, 168, 171, 172].

Преимущества использования миниинвазивных методов лечения ощущают на себе не только больные, но и медицинские организации. Положительные моменты для пациентов заключаются в сокращении продолжительности пребывания в хирургическом отделении и более быстром возврате к нормальной жизнедеятельности. Сокращение срока стационарного лечения в свою очередь улучшает показатели работы коечного фонда, увеличивает пропускную возможность отделения. Выполнение видеоторакоскопических и робот-ассистированных операций является более эффективным лечением, чем при

открытых вмешательствах. Однако требуются некоторые затраты для закупки оборудования и обучения сотрудников, в долгосрочной перспективе миниинвазивная хирургия приносит положительные результаты путем уменьшения числа послеоперационных осложнений и снижение сроков нахождения стационаре. В этой связи становится очевидным, что чем лучше понимается эффективность той или иной операции с учетом возможных рисков и преимуществ, тем адекватнее решение о показаниях к конкретной хирургической технологии.

Даже при наличии преимуществ многие специалисты ставят под сомнение радикальность МИТ при больших и инвазивных тимомах в сравнении с открытыми операциями [102, 141]. По их мнению, существуют риски неполной резекции опухоли или нарушения её капсулы, что приводит к обсеменению плевральной полости и послеоперационной раны. В связи с этим увеличиваются риски рецидивирования заболевания, и уменьшается выживаемость пациентов [86, 127, 162]. Также весьма затруднительно применение МИТ при инвазии опухоли в магистральные сосуды, в то время как возможно выполнение вмешательства традиционным способом. Из-за относительной редкости заболевания и отсутствия серьезной доказательной базы многие хирурги отказываются от использования торакоскопического или робот-ассистированного удаления больших и инвазивных тимом [73, 99, 100].

Как и любое хирургическое вмешательство, операции на вилочковой железе связаны с определенными рисками. Стоит отметить, что даже при миниинвазивных ТТЭ возможны интраоперационные осложнения. Максимальная опасность во время хирургического лечения связана с травмой сосудов и органов, располагающихся в переднем средостении и плевральных полостях, что встречается в 1,5% наблюдений. В литературе описаны случаи повреждения паренхимы легких и диафрагмы, перфорации трахеи и бронхов, пересечение диафрагмального и блуждающего нервов, ранения аорты и верхней полой вены во время операции [129].

Появление альтернативных методик и повсеместное внедрение новых МИТ привело к расширению «хирургической линейки», что заставило специалистов задуматься о выборе оптимального способа оперативного лечения пациентов с тимомой.

W.A. Pfister и соавт. [134] опубликовал данные о 22 пациентах с I и II стадией тимомы, оперированных при помощи МИТ. В группе торакоскопических ТТЭ было 8 больных, в группу роботизированных вмешательств вошло 14 человек. Среднее время видеоторакоскопической операции составило 92 минут, при робот-ассистированном удалении тимомы – 137 минут. В послеоперационном периоде у 3 пациентов были отмечены осложнения. Среднее время пребывания пациентов в стационаре в группах было около 5 дней. В ходе наблюдения, которое длилось 22 месяца, был выявлен один случай локальной рецидива. Явных преимуществ одного метода в сравнении с другим не установлено.

Z. He и соавт. [90] сравнил непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения 33 пациентов с тимомой I и II стадии, ассоциированной с генерализованной миастенией. С помощью торакоскопии было оперировано 15 пациентов, стернотомным доступом - 18 больных. Частота послеоперационных осложнений составила 26.7% при видеоторакоскопических вмешательствах и 33.3% после открытой ТТЭ. При изучении отдаленных результатов отмечены более высокие показатели ремиссии миастенических расстройств в группе торакоскопических операций.

I. Manoly и соавт. [114] провел анализ непосредственных и среднесрочных результатов 22 открытых и 17 видеоторакоскопических ТТЭ. У 10 пациентов после традиционного удаления опухоли тимуса были послеоперационные осложнения, в то время как в группе торакоскопических ТТЭ осложнения отмечены у 3 больных. Пребывание в стационаре было дольше после открытого вмешательства. При изучении среднесрочных результатов не было выявлено статистически достоверной разницы по 5-летней выживаемости пациентов и рецидиву заболевания

А. Pennathur и соавт. [131] сообщил о результатах оперативного лечения 40 пациентов с тимомы I (14) и II (26) стадии. Удаление опухоли посредством стернотомии выполнено у 22 больных, торакоскопическая ТТЭ выполнена у 18 пациентов. Длительность пребывания в стационаре оказалась короче в группе видеоторакокопии. В ходе наблюдения, которое продолжалось 36 месяцев, существенных различий по рецидиву заболевания и 5-летней выживаемости в группах не выявлено.

В. Ye и соавт. [174] опубликовал результаты лечения 46 больных с I стадией тимомы, из которых видеоторакоскопическое вмешательство выполнено 25 пациентам, робот-ассистированная ТТЭ - 21 больному. Длительность операции и интраоперационная кровопотеря достоверно не отличались между двумя группами. Послеоперационное пребывание в стационаре (3,7 и 6,7 дня) и срок дренирования плевральной полости (1,1 и 3,6 дня) были короче в группе больных, перенесших роботизированное вмешательство. Рецидивов заболевания в сравниваемых группах не отмечено. По данным этого исследования выделены незначительные преимущества роботизированного комплекса в хирургическом лечении тимом, но отмечена более высокая стоимость этого метода, что естественно.

Р. J. Kneuert и соавт. [102] провел сравнительный анализ лечения пациентов с большими тимомы (более 4 см.). У 34 больных выполнено удаление опухоли посредством стернотомии, у 20 больных проведена робот-ассистированная операция. В группе роботизированных вмешательств отмечено снижение таких показателей, как количество осложнений, объем интраоперационной кровопотери, длительность дренирования плевральной полости время пребывания в стационаре после операции. При этом уровень полного удаления опухоли был выше (90% против 85%). Таким образом, исследование показало, что робот-ассистированная ТТЭ является безопасным и эффективным методом лечения пациентов с большими тимомы, а радикальность этих вмешательств не уступает традиционным открытым операциям.

P.G. Rowse и соавт. [141] сообщил об опыте 56 ТТЭ, выполненных в Mayo Clinic (USA). У 45 больных выполнено видеоторакоскопическое вмешательство, в 11 случаях произведено робот-ассистированная операция. Продолжительность операции была меньше при торакоскопическом способе. В тоже время не было никаких различий по времени пребывания в стационаре и рецидиву заболевания в сравниваемых группах. Однако в ходе своего исследования авторы отметили незначительные преимущества видеоторакоскопии над РХК.

Дзидзава И.И. и соавт. [14] опубликовал сравнительный анализ 45 открытых и 29 видеоторакоскопических ТТЭ. В ходе исследования выявлено, что продолжительность торакоскопического оперативного вмешательства ($216 \pm 41,2$ и $170 \pm 31,1$), объем интраоперационной кровопотери (225 ± 102 и 99 ± 63) статистически достоверно меньше, чем при классическом доступе. Так же отмечено меньшее количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде (10 и 4), более короткие сроки дренирования плевральных полостей ($3,6 \pm 2,04$ и $1,8 \pm 0,94$), пребывания в палате интенсивной терапии ($48,0 \pm 28,8$ и $26,4 \pm 9,6$) и в стационаре ($8,4 \pm 1,6$ и $5,7 \pm 1,4$). В результате авторами были показаны преимущества видеоторакоскопии над стернотомией и торакотомией.

Z.Y. Yuan и соавт. [177] исследовал результаты 129 ТТЭ, из которых 38 было выполнено с помощью торакоскопии, стернотомным доступом 44, посредством торакотомии 47. Послеоперационной летальности не отмечено. Достоверных различий по времени операции, продолжительности пребывания в реанимационном отделении и числу дренажей между группами не было. При этом установлена достоверная разница между видеоторакоскопическими и открытыми вмешательствами по таким показателям как послеоперационное пребывание в стационаре (5,26 и 8,32 сут.), объем кровопотери (114,74 и 194,51 мл), количество отделяемого по дренажам (617,86 и 859,08 мл) и длительность дренирования (3,87 и 5,22 сут.). На основании проведенного анализа авторы отметили преимущества торакоскопического способа, а так же безопасность использования его при удалении тимом I и II стадии по Masaoka (2014).

А. Хie и соавт. [171] провел сравнительный мета-анализ хирургического лечения 1061 пациента с тимомой на основании 414 публикации. Видеоторакоскопическая методика применена у 540 больных, в 521 случае опухоль удалена посредством открытого доступа. Средняя продолжительность пребывания в стационаре была больше у пациентов, оперированных традиционным доступом, и составила 9,8 дней. В группе торакоскопии этот показатель составил 7,0 дней. Средний объем отделяемого (732,1 мл) и срок дренирования (4,8 суток) так же был больше в группе открытых вмешательств, в то время как после видеоторакоскопии эти показатели были равны 3,6 дней и 408,4 мл соответственно. Послеоперационные осложнения встречались чаще после традиционного удаления опухоли. Показатели выживаемости и безрецидивного течения через 1, 2 и 5 лет были выше в группе торакоскопических операций.

A.J. Friedant и соавт. [86] сравнили данные 516 статей с общим числом 2038 пациентов. В группе больных, в лечении которых использованы МИТ, 94,89% имели I и II стадию тимомы по Masaoka. В группе традиционных вмешательств этот показатель был равен 78,62%. Пациенты, оперированные с помощью МИТ, имели значительно меньший объем кровопотери и длительность пребывания в стационаре. Однако существенных различий по длительности операции, наличию послеоперационных осложнений и рецидиву заболевания между группами не выявлено.

N.R. Hess и соавт. [91] опубликовал мета-анализ хирургического лечения 2068 пациентов, из которых 838 были оперированы с помощью МИТ, 1230 выполнено открытое вмешательство. В анализ были включены больные с I, II и III стадией тимомы по Masaoka. Интраоперационная кровопотеря, сроки дренирования и продолжительность пребывания в стационаре была меньше в группе пациентов, оперированных с помощью МИТ. В ходе исследования не было выявлено достоверных различий по уровню периоперационных осложнений,

рецидиву заболевания, стабилизации миастенических проявлений и 5-летний выживаемости.

Изучение и сравнение литературных данных по результатам хирургического лечения пациентов с гиперплазией и новообразованиями вилочковой железы свидетельствует о том, что МИТ довольно широко используются в хирургическом лечении пациентов с тимоматами. При этом отмечено наличие преимуществ миниинвазивных вмешательств над открытыми операциями. Несмотря на то, что опыт миниинвазивных ТТЭ небольшой и требуется накопление большего клинического материала, было отмечено отсутствие очевидных различий между видеоторакоскопическим и робот-ассистированным удалением опухоли тимуса. Однако роботизированная хирургия имеет преимущества над торакоскопией при выполнении операций по поводу тимом с инвазией в соседние органы и анатомические структуры, при сложных топографо-анатомических взаимоотношениях в средостении, требующих повышенной прецизионности оперирования [76, 150, 154]. Основным фактором, сдерживающим развитие робот-ассистированной хирургии, является не столько сложность технологии, сколько более высокая стоимость по сравнению с торакоскопическим вмешательством [131, 141, 171, 174].

Таким образом, для успешного развития видеоторакоскопической и робот-ассистированной хирургии в оперативном лечении пациентов с тимоматами, требуется дальнейшее накопления клинического материала и проведения объективного сравнительного анализа с целью уточнения показаний к выбору той или иной миниинвазивной методики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика больных

Работа основана на анализе хирургического лечения 145 больных с эпителиальными новообразованиями вилочковой железы, оперированных в торакальном отделении НМХЦ им. Н. И. Пирогова с 2006 по 2018 гг.

Для решения задач исследования пациенты с новообразованием тимуса разделены на 3 группы. В первых двух группах больным проведены хирургические вмешательства с использованием МИТ. Первую группу (ВТС) составил 51 пациент, оперированный видеоторакоскопическим методом. Во вторую группу (РА) вошли 16 больных, в лечении которых применен РХК da Vinci. В третьей группе (СТТ) 78 пациентам выполнено вмешательство из «открытого» доступа, включающего в себя стернотомию и торакотомию.

В последние годы мы чаще использовали миниинвазивные методы ТТЭ, что связано с приобретением опыта, необходимого для выполнения этих операций, и ощутимыми их преимуществами. «Открытые» способы удаления опухолей тимуса мы не использовали с 2015 г. (рис.1).

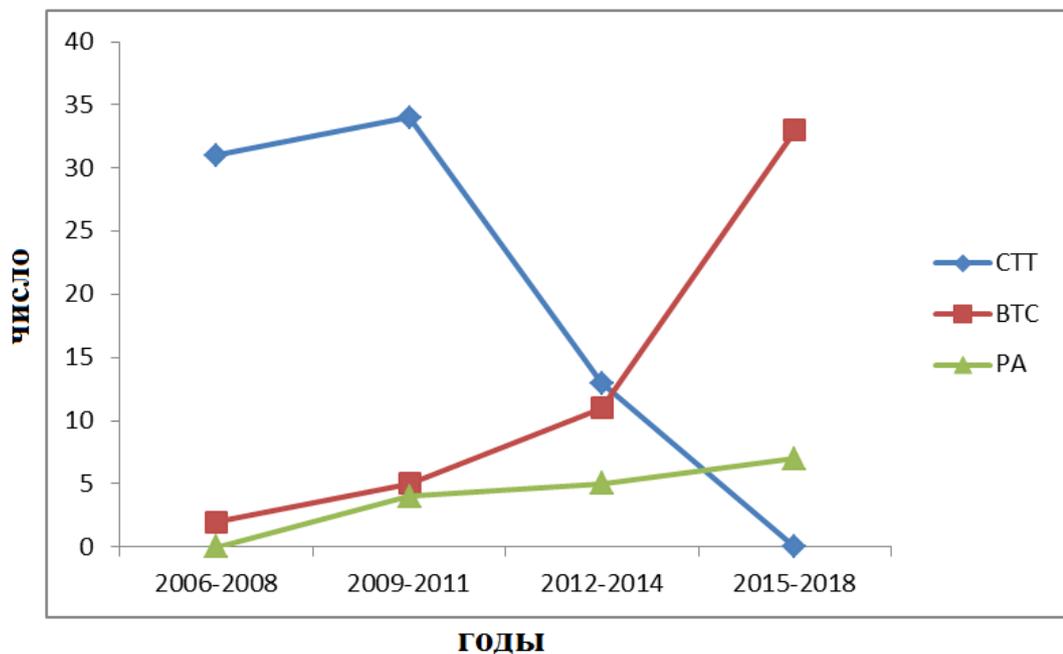


Рис. 1. Динамика оперативных вмешательств по годам.

2.2. Статистическая обработка материала

Статистические расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных SPSS v.13. С учетом наличия трех групп пациентов, для обработки количественных показателей был использован ранговый критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении двух групп для анализа количественных параметров использован критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось путем построения таблиц сопряженности и вычисления хи-квадрат (χ^2). Оценка статистической значимости результатов проводилась с 5% уровнем значимости (максимально приемлемой вероятностью отвергнуть верную нулевую гипотезу $\alpha=0,05$). Анализ показателей выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Мейера.

2.3. Методы исследования групп пациентов

Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза и физикального обследования, применения инструментальных и лабораторных методов исследования.

Всем пациентам, поступившим в клинику для оперативного лечения по поводу тимомы или карциномы вилочковой железы, были проведены стандартные клинические и лабораторные исследования: общие анализы крови и мочи; биохимический анализ крови; коагулограмма; исследование крови на наличие вирусов гепатита, ВИЧ - инфицирования, сифилиса; электрокардиография. По необходимости проводили более полное исследование у пациентов с сопутствующей патологией: УЗИ органов брюшной полости, спирометрия, осмотр смежных специалистов и т.д.

В обязательном порядке всем пациентам выполняли МСКТ органов грудной полости, при которой определяли локализацию, размеры, плотность, структуру опухоли, а также ее взаимоотношение с соседними структурами. При подозрении на инвазивный рост новообразования для более четкого определения резектабельности

МСКТ дополняли внутривенным введением контрастного вещества (Оптирей 350-100,0). Исследование проводили на томографах «Brilliance 64» фирмы «Philips», Нидерланды и «Somatom definition flash» фирмы «Siemens», Германия в спиральном режиме сканирования с толщиной среза 3 мм, шагом 2 мм.

В первой группе было 28 (54,9%) женщин и 23 (45,1%) мужчины. Средний возраст больных составил $52,7 \pm 12,6$ лет. Самому молодому пациенту было 28 лет, самому пожилому - 78 лет.

Во вторую группу вошло 6 (37,5%) мужчин и 10 (62,5%) женщин. Возраст больных варьировал от 26 до 65 лет (средний возраст $51,8 \pm 10,1$ лет).

В третью группу включены 38 (48,7%) мужчин и 40 (51,3%) женщин. Средний возраст больных третьей группы достиг $49,0 \pm 12,9$ лет. Самой молодой пациентке было 18 лет, самой пожилой - 81 год.

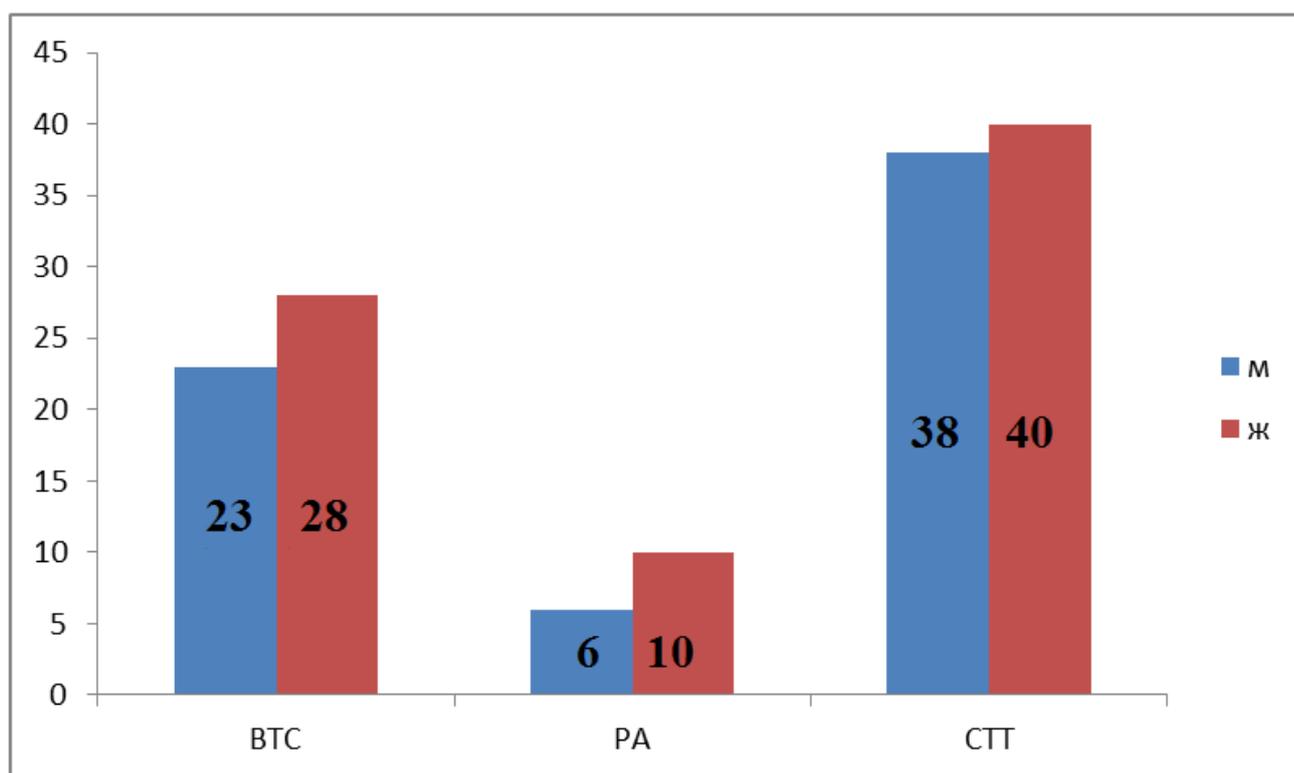


Рис. 2. Распределение больных по полу.

Таблица 3.

Распределение больных по возрасту

Группы больных	Возраст (годы)				
	До 19 лет	20-44 лет	45-59 лет	60-74 лет	Свыше 75 лет
ВТС (n=51)	-	14 27,5%	17 23,3%	19 37,3%	1 1,9%
РА (n=16)	-	4 25%	9 56,25%	3 18,75%	-
СТТ (n=78)	2 2,6%	27 34,6%	35 44,9%	13 16,7%	1 1,2%
Всего (n=145)	2 1,4%	45 31,0%	61 42,1%	35 24,1%	2 1,4%

Как представлено в таблице 3 в группе видеоторакоскопических операций максимальное количество пациентов приходится на пожилой возраст (60-74 лет). В группе робот-ассистированных и «открытых» преобладали больные трудоспособного возраста (45-59 лет). Статистически достоверных различий в показателях возраста пациентов между сравниваемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).

По клиническому течению заболевания пациенты разделены на 3 подгруппы. У одних больных при поступлении были жалобы, указывающие на наличие у них генерализованной миастении. Другие пациенты в анамнезе имели симптомы, связанные с развитием у них компрессионного синдрома средостения. У оставшейся части больных жалоб при поступлении не было, а заболевание выявлено случайно при прохождении планового амбулаторного обследования.

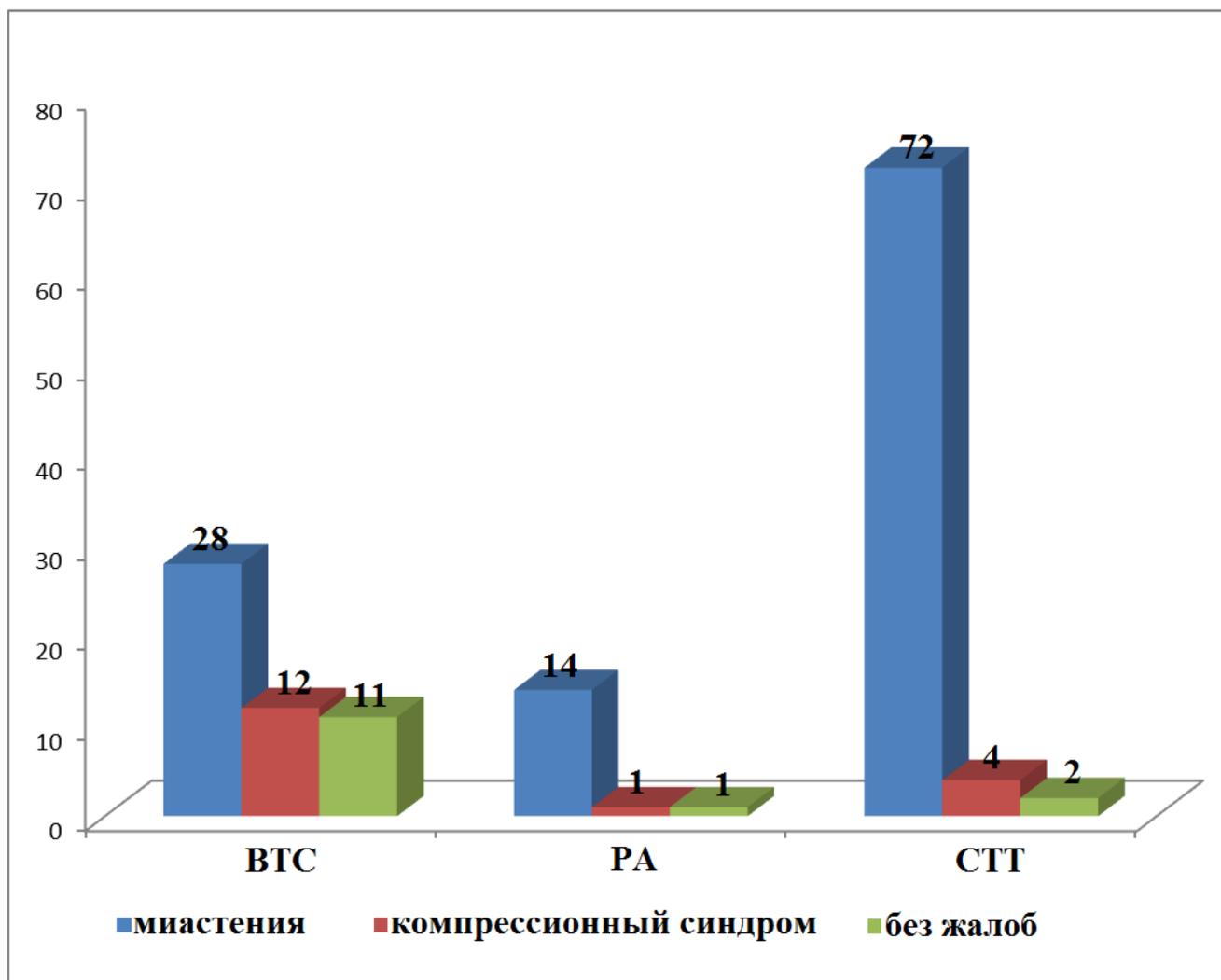


Рис. 3. Клиническая симптоматика.

Из представленного рисунка видно, что во всех группах чаще всего встречались опухоли тимуса, ассоциированные с миастенией, особенно в группе стерно- и торакотомии. От общего числа наблюдений пациентов с генерализованной миастенией было 114 (78,6%), с компрессионным синдромом средостения – 17 (11,7%), с бессимптомным течением – 14 (9,7%). При этом отмечены статистически достоверные различия по клиническому течению заболевания между сравниваемыми группами ($p < 0,05$).

Длительность заболевания до оперативного лечения составила от 1 года до 4 лет. Распределение пациентов по длительности заболевания к моменту хирургического вмешательства представлено в таблице 4.

Таблица 4.

Распределение пациентов по длительности заболевания в группах

Группы больных		Длительность заболевания			
		До года	От 1 до 2 лет	От 2 до 3 лет	От 3 до 4 лет
ВТС (n=51)	Миастения (n=28)	19	8	1	-
	Компрессионный синдром (n=12)	4	6	1	1
	Без жалоб (n=11)	10	1	-	-
РА (n=16)	Миастения (n=14)	13	1	-	-
	Компрессионный синдром (n=1)	-	1	-	-
	Без жалоб (n=1)	1	-	-	-
СТТ (n=78)	Миастения (n=72)	56	13	2	1
	Компрессионный синдром (n=4)	1	2	1	-
	Без жалоб (n=2)	1	1	-	-
Всего (n=145)	Миастения (n=114)	88	22	3	1
	Компрессионный синдром (n=17)	5	9	2	1
	Без жалоб (n=14)	12	2	1	1

Приведенные данные в таблице 4 свидетельствуют, что у большей части пациентов длительность заболевания до хирургического вмешательства была меньше года (n=105), особенно при наличии генерализованной миастении (n=88). Выявленный факт позволяет судить о своевременности поставленного диагноза у этой категории больных. Однако в группе пациентов с компрессионным синдромом переднего средостения максимальное количество операций (n=9) было выполнено в срок от 1 до 2 лет, что свидетельствует о неспецифичности жалоб, а так же об отсутствии настороженности врачей амбулаторного звена в плане

развития новообразований вилочковой железы. Статистический анализ выявил статистически достоверную разницу ($p > 0,05$) по анализируемому критерию.

Больные тимомой и сопутствующей миастенией с целью оценки неврологического статуса предварительно были консультированы сотрудниками Московского миастенического центра. Выполнение оперативного вмешательства у этой категории пациентов проводили только после достижения полной или неполной медикаментозной ремиссии заболевания, а тяжесть клинических проявлений была установлена согласно классификации американского фонда генерализованной миастении (MGFA), где:

1 - изолированная слабость только окулярных мышц, во всех других мышцах сила нормальная;

2А - преобладание умеренной слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого.

2В - преобладание умеренной слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры либо и того и другого.

3А - преобладание средней степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого.

3В - преобладание средней степени слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры либо и того и другого.

4А - преобладание тяжелой степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого.

4В - преобладание тяжелой степени слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры либо и того и другого.

5 - интубация с или без механической вентиляции, кроме случаев обычных послеоперационных вмешательств.

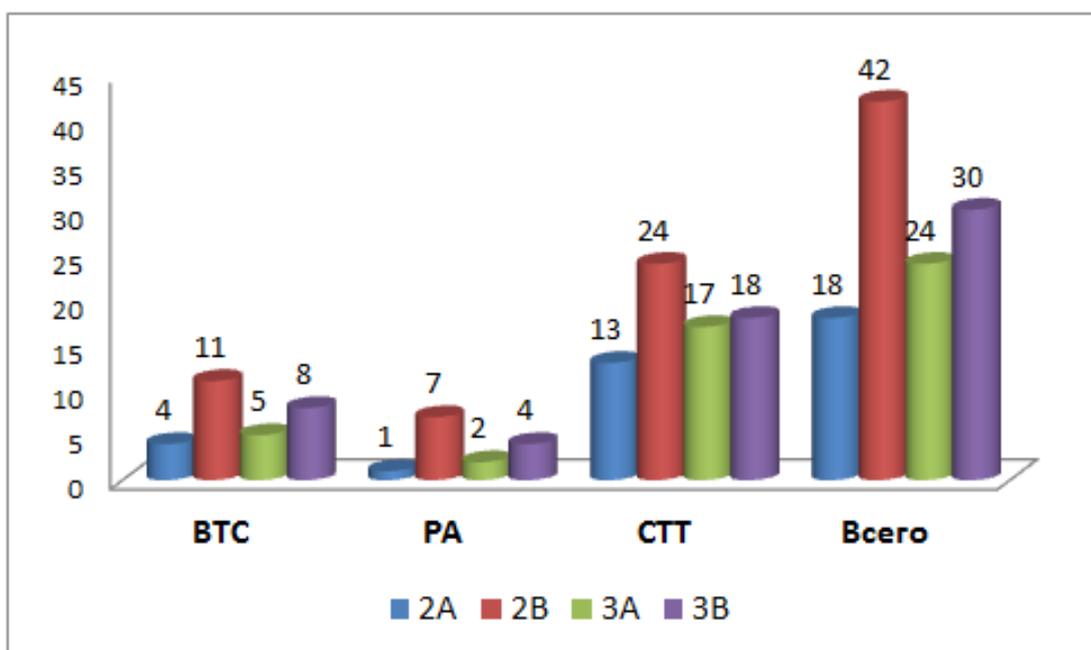


Рис. 4. Распределение в группах по MGFA.

У большинства больных наблюдались умеренная (36,8%) и средняя (26,3%) степень слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры (рис.4). Средний возраст пациентов составил $49,6 \pm 12,8$ лет. Эти показатели соответствуют литературным данным и в очередной раз демонстрируют, что генерализованная миастения при тимоме протекает тяжелее и чаще встречается у лиц молодого или среднего возраста.

Пациенты с клиническими проявлениями компрессионного синдром средостения предъявляли жалобы на чувство сдавления или распираия за грудиной, кашель и одышку, усиливающиеся при физических нагрузках.

Таблица 5.

Клинические проявления при компрессионном синдроме средостения

Группы больных	Основные жалобы		
	Сдавление за грудиной	Кашель	Одышка
BTC (n=12)	10	1	1
PA (n=1)	1	-	-
СТТ (n=4)	3	1	-
Всего (n=17)	14	2	1

У подавляющего большинства больных с компрессионным синдромом переднего средостения были жалобы на чувство сдавления в грудной клетке (табл.5).

Помимо генерализованной миастении и компрессионного синдрома у пациентов встречались другие сопутствующие заболевания, выявленные на догоспитальном этапе. Заболевания сердечно-сосудистой системы были у 24 (16,6%) больных (гипертоническая болезнь, ИБС, аритмии), дыхательной системы – у 16 (11,0%) (пневмосклероз, бронхит, бронхиальная астма), сахарный диабет – у 6 (4,0%), патология щитовидной железы – у 3 (2,1%) (узловой нетоксический зоб, аутоиммунный тиреоидит) (табл.6).

Таблица 6.

Структура сопутствующей патологии*

Нозология	Группы больных			
	ВТС (n=51)	РА (n=16)	СТТ (n=78)	Всего (n=145)
Сердечно-сосудистые заболевания	7	4	13	24
Респираторные заболевания	5	2	9	16
Сахарный диабет	2	1	3	6
Заболевания щитовидной железы	1	-	2	3

* у одного больного может встречаться несколько заболеваний

С целью оценки операционного риска развития осложнений у пациентов применяли шкалу оценки физического статуса, разработанную Американским обществом анестезиологов (American Society of Anaesthesiologists – ASA). Распределение пациентов по степени риска в группах исследования представлено в таблице 7.

Таблица 7.

Распределение пациентов по степени операционного риска (ASA)

Степень	Группы больных			
	ВТС (n=51)	РА (n=16)	СТТ (n=78)	Всего (n=145)
ASA II	39	10	53	102
ASA III	12	6	25	43

Учитывая данные таблицы 7 отмечено, что у 102 (70,3%) пациентов встречалась II степень ASA. По наличию сопутствующих заболеваний и степени операционного риска больные в исследуемых группах достоверно не различались ($p > 0,05$).

Таким образом, пациенты в группах не имели существенных различий по полу, возрасту, срокам от начала заболевания, степени тяжести миастенических проявлений, характеру сопутствующей патологии, что позволяет считать представленные группы однородными и сопоставимыми.

2.4. Методы исследования непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения

Непосредственные результаты хирургического лечения изучались в период послеоперационного нахождения пациентов в стационаре. С этой целью в группах анализу и сравнению были подвергнуты следующие показатели:

- длительность операции;
- объем интраоперационной кровопотери;
- продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации;
- число периоперационных осложнений;
- сроки обезболивания;
- время активизации пациентов;
- объем экссудации по плевральным дренажам;
- длительность дренирования плевральной полости;
- продолжительность заживления ран (день снятия швов);
- косметический эффект (суммарный размер кожных разрезов);
- сроки послеоперационного койко-дня.

Отдаленные результаты оперативного лечения больных в группах отслежены в сроки от 1 года до 5 лет, учитывая специфику данного заболевания. В первую очередь изучали онкологический аспект хирургического вмешательства, что включало в себя отсутствие локального рецидива опухоли, а также роста

внутригрудных и отдаленных метастазов. Для решения этого вопроса в настоящем исследовании пациентам в течение пяти лет ежегодно выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки.

У больных с генерализованной миастенией проводили анализ выраженности и эффективности компенсации миастенических расстройств после операции согласно международной классификации клинических проявлений (G.Keynes) через 12, 36 и 60 месяцев:

- полная безмедикаментозная ремиссия – отсутствие симптомов заболевания длительностью более 1 года без применения специфической терапии (эффект А);
- медикаментозная ремиссия – отсутствие симптомов заболевания либо минимальные проявления на фоне приема поддерживающих доз иммуносупрессивных препаратов (эффект В);
- хорошая компенсация состояния – существенный регресс симптомов и отсутствие прогрессирования болезни на фоне постоянной антихолинэстеразной и/или иммуносупрессивной терапии (эффект С);
- отсутствие эффекта терапии: прогрессирование заболевания, эксацербация симптомов болезни частотой 1 и более раз в год, наличие стойких миастенических проявлений, нарушающих работоспособность и самообслуживание пациентов (эффект D);
- летальный исход, в том числе в течение 30 дней после тимомтимэктомии (эффект E).

2.5. Технические аспекты оперативных вмешательств

Пациентам за 30 минут до операции осуществляли антибиотикопрофилактику путем однократного внутримышечного введения препаратов группы цефалоспоринов. Во всех случаях оперативного лечения применяли эндотрахеальный наркоз.

У больных с генерализованной миастенией антихолинэстеразные препараты обычно отменяли в день операции, так как они могли увеличить продолжительность действия местных анестетиков эфирного типа и сукцинилхолина. Прием гормонов с утра был обязателен для пациентов. При тяжелом течении миастении опиоиды и бензодиазепины в премедикации не применяли из-за риска угнетения дыхательного центра. Индукция анестезии выполняли пропофолом с использованием недеполяризующих миорелаксантов небольшой продолжительности действия (рокуроний, атракурий) в минимальных дозировках. У пациентов с тяжелым и длительным течением генерализованной миастении с неполной медикаментозной компенсацией краниобульбарных нарушений миорелаксанты лучше не применяли. Глубокая ингаляционная анестезия позволяет обеспечить релаксацию, достаточную для интубации трахеи, в том числе и двухпросветной трубкой. Для поддержания анестезии наиболее целесообразно применять ингаляционные анестетики. Перевод на самостоятельное дыхание и экстубацию обычно выполняли на операционном столе. При тяжелом течении миастении с высокой вероятностью продленной искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде, пациента переводили на аппаратном дыхании в реанимацию, где в последующем принимали решение о возможности экстубации.

Основным показанием для вмешательства из срединного доступа являлось наличие опухоли тимуса при отсутствии имплантационных метастазов плевральных полостей и прорастания новообразования на большом протяжении в паренхиму легкого по данным МСКТ органов грудной клетки.

При выполнении ТТЭ посредством переднебоковой торакотомии использовали отдельную вентиляцию легких с помощью двухпросветной интубационной трубки, что позволяло создать необходимое рабочее пространство для манипулирования в плевральной полости и средостении. После вмешательства при тяжелом течении генерализованной миастении пациента

переинтубировали на однопросветную эндотрахеальную трубку с целью перевода на аппаратном дыхании в реанимационное отделение.

Показанием к ТТЭ из торакотомного доступа мы считали пролабирование большей части опухоли в правую или левую плевральную полость, а также наличие рентгенологических признаков прорастания новообразования тимуса в паренхиму легкого, что требовало выполнения атипичной резекции или лобэктомии.

Из 78 пациентов, оперированных «открытым» методом, у 64 (82,1%) была использована срединная стернотомия. У 14 (17,9%) больных была выполнена ТТЭ посредством переднебоковой торакотомии: правосторонняя – 9 (11,5%), левосторонняя – 5 (6,4%). В 41 (52,6%) случае произведена ТТЭ. У 36 (46,2%) пациентов выполнена расширенная ТТЭ, дополненная резекцией пораженных опухолью тимуса соседних органов. У 1 (1,3%) больного произведена циторедуктивная операция, причиной которой послужила инвазия карциномы вилочковой железы в аорту (таб. 8).

Таблица 8.

Характеристика «открытых операций»

Доступ	Вид вмешательства		
	ТТЭ (n=41)	Расширенная ТТЭ (n=36)	Циторедукция (n=1)
Стернотомия (n=64)	37 (47,4%)	26 (33,3%)	1 (1,3%)
Торакотомия (n=14)	4 (5,1%)	10 (12,8%)	-

При расширенной ТТЭ выполнена резекция медиастинальной плевры, перикарда, краевая резекция плечеголовной вены, верхней полой вены, диафрагмального нерва, атипичная резекция легкого, лобэктомия, удаление имплантов опухоли (табл. 9).

Таблица 9.

Характеристика расширенной ТТЭ

Дополнительный объем операции	Доступ		
	Стернотомия (n=33)	Торакотомия (n=15)	Всего (n=48)
Резекция плевры	16	8	24
Резекция перикарда	5	3	8
Краевая резекция ПГВ	2	-	2
Краевая резекция ВПВ	1	-	1
Резекция n. phrenicus	1	-	1
Атипичная резекция легкого	8	2	10
Лобэктомия	-	1	1
Удаление имплантов	-	1	1

* у одного больного может встречаться инвазия в несколько структур

Из представленной таблицы 9 видно, что чаще всего расширенная ТТЭ дополнялась резекцией медиастинальной плевры (50%). При этом у 14 (18%) пациентов из группы «открытых» вмешательств, была выполнена сочетанная резекция органов, что было вызвано поражением опухолью более двух и более анатомических структур.

Миниинвазивные операции выполняли под эндотрахеальным комбинированным наркозом в условиях однологочной вентиляции, как при переднебоковой торакотомии. Следует отметить некоторые отличия анестезиологического обеспечения робот-ассистированной ТТЭ от видеоторакоскопической. Главной особенностью является затрудненный доступ анестезиолога к голове больного после установления «консоли пациента» при роботизированном вмешательстве. Контроль всех параметров жизнедеятельности во время этой операции традиционно проводится по монитору анестезиологического комплекса.

При выборе стороны оперативного вмешательства, прежде всего, учитывали расположение опухоли относительно срединной линии по данным МСКТ или МРТ. Несмотря на это условие, большинство миниинвазивных ТТЭ было выполнено через правую плевральную полость. Это связано с большим пространством в правого гемиторакса и лучшими возможностями для движения манипуляторов, а также тем, что при операции на переднем средостении один из торакопортов вводим в плевральную полость в пятом межреберье по среднеключичной линии. В этом положении при вмешательстве слева эндоскопический инструмент может оказывать давление на сердце, приводя в некоторых позициях к нарушениям сердечной деятельности. Отсутствие тактильной чувствительности при робот-ассистированной ТТЭ не позволяет предотвратить это осложнение.

При видеоторакоскопическом и робот-ассистированном вмешательстве пациента располагали на операционном столе с 30° поворотом на бок, что достигается путем подкладывания валика. Руку со стороны вмешательства помещали над головой больного и фиксировали на держателе (рис. 5).



Рис. 5. Расположение пациента на операционном столе

Во время видеоторакоскопии ТТЭ хирург и ассистент стояли с ипсилатеральной, а медсестра с противоположной стороны от пациента. При выполнении робот-ассистированного вмешательства оператор располагается за

эргономичной «консолью хирурга», в то время как медсестра находится со стороны интерактивных манипуляторов «консоли пациента» для возможности замены инструментов. У медсестры всегда должен быть наготове набор для выполнения экстренной стернотомии или торакотомии (рис. 6).

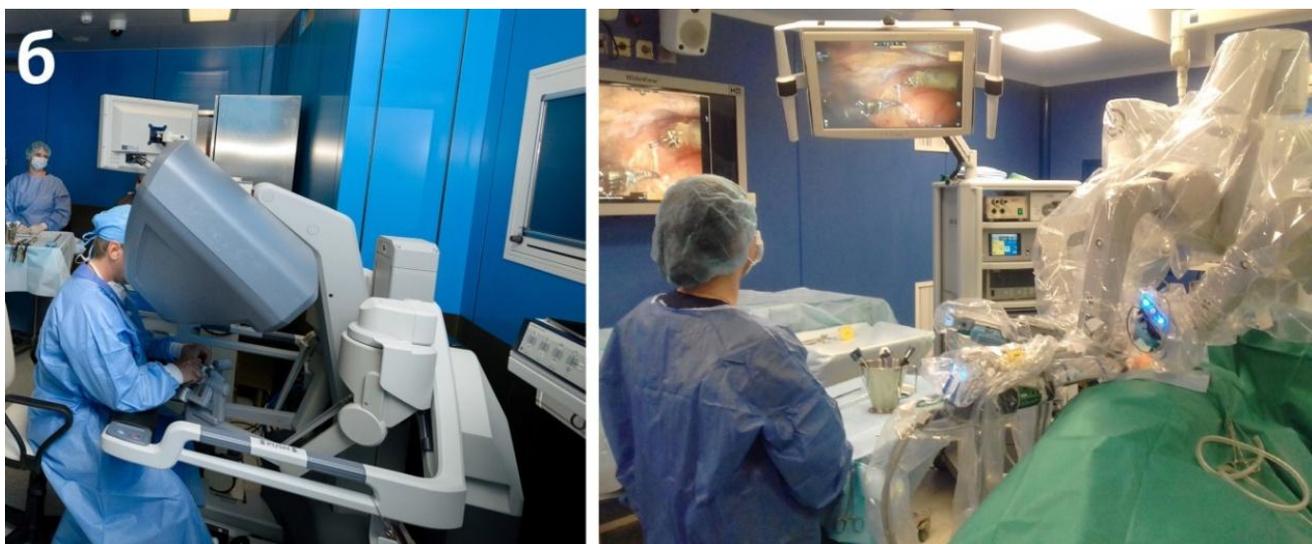
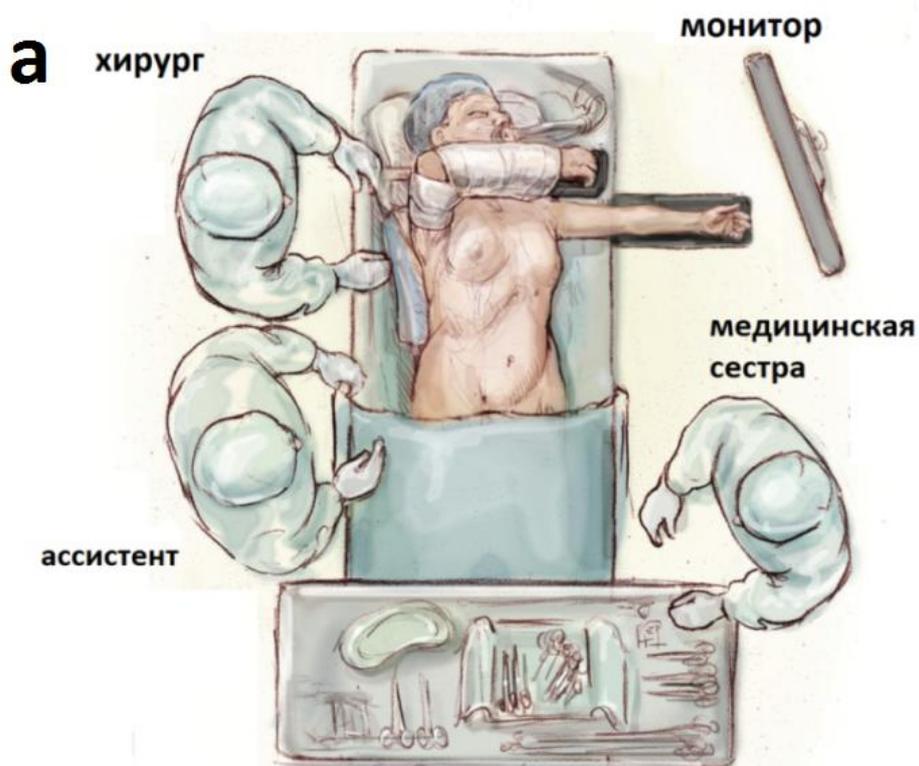


Рис. 6. Расположение оперирующей бригады при ВТС (а) и РА (б) операции.

Для введения инструментов в плевральную полость, как правило, использовали 3 стандартные точки. Первый 10-мм торакопорт для оптической

системы устанавливали в пятом межреберье по передней подмышечной линии. С целью детального осмотра операционного поля использовали камеру со скошенной углом 30 градусов оптикой. Второй 10-мм торакопорт вводили в пятом или шестом межреберье по среднеключичной линии. Этот разрез в некоторых случаях расширяли в конце операции для извлечения макропрепарата. Третий торакопорт размещали в третьем межреберье по средней подмышечной линии. При видеоторакоскопической ТТЭ он был 5-мм, при роботизированной - 10-мм (рис. 7). Расположение портов может меняться в зависимости от предпочтений хирурга, а также могут вводиться дополнительные порты, если затруднены визуализация и рассечение тканей.

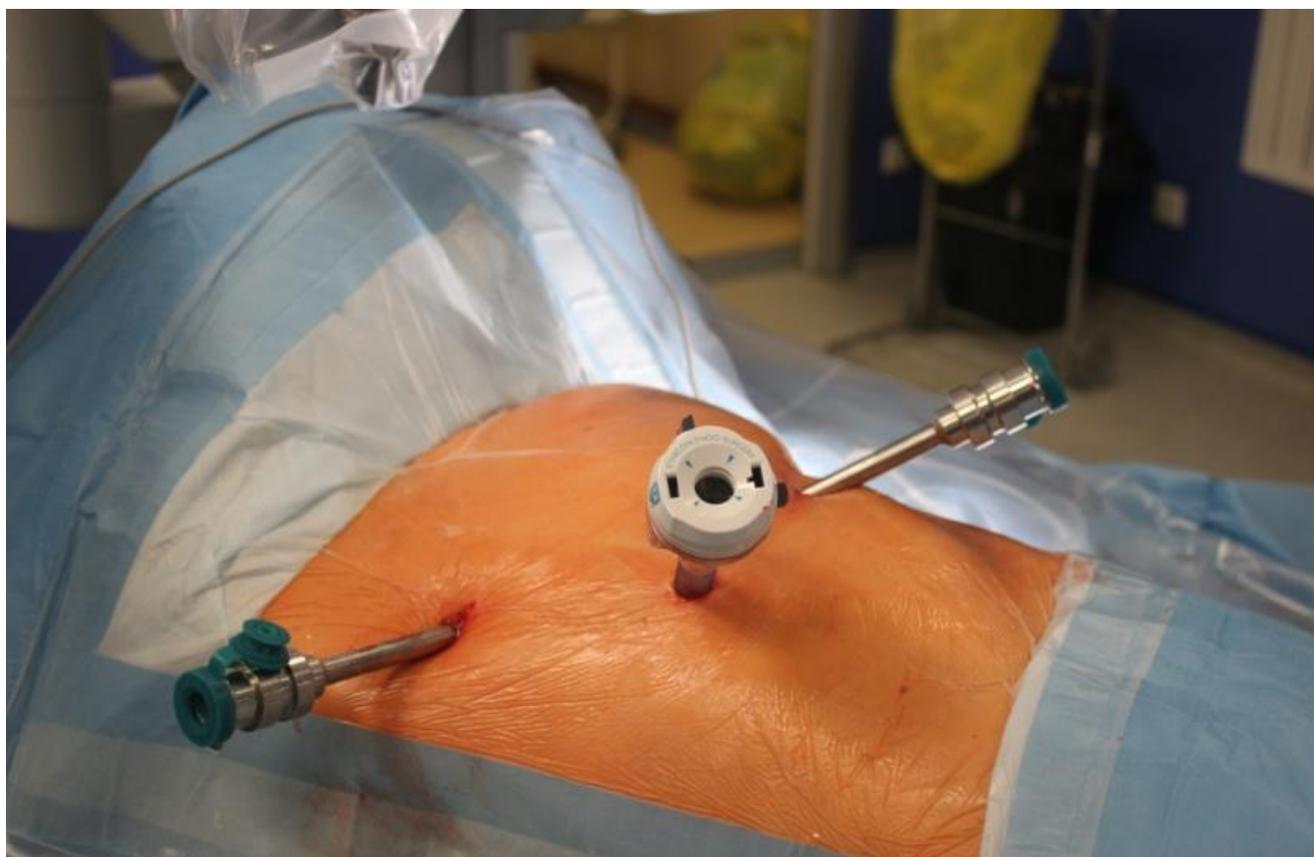


Рис. 7. Расположение портов на теле пациента.

В течение видеоторакоскопического вмешательства мы использовали диссектор Мэриленда, атравматические щипцы Йохана, L-образный электрод, клипатор, аспиратор, контейнер-приемник для извлечения макропрепарата. При робот-ассистированной операции использовали L-образный коагуляционный

крючок, окончатый биполярный зажим технологии «EndoWrist», созданные по образцу человеческого запястья и имеющие объем движений рабочей части в 7 плоскостях.

Первым этапом осуществляли ревизию плевральной полости и средостения с целью выявления опухолевой диссеминации, также оценивали топографо-анатомическое отношение новообразования к органам. Вскрывали медиастинальную плевру под опухолью при помощи L-образного электрода. Новообразование захватывали атравматическим зажимом или диссектором и выделяли с окружающей жировой тканью, отходя от перикарда и грудины, в пространстве между правым диафрагмальным нервом и внутренней грудной веной (рис. 8).

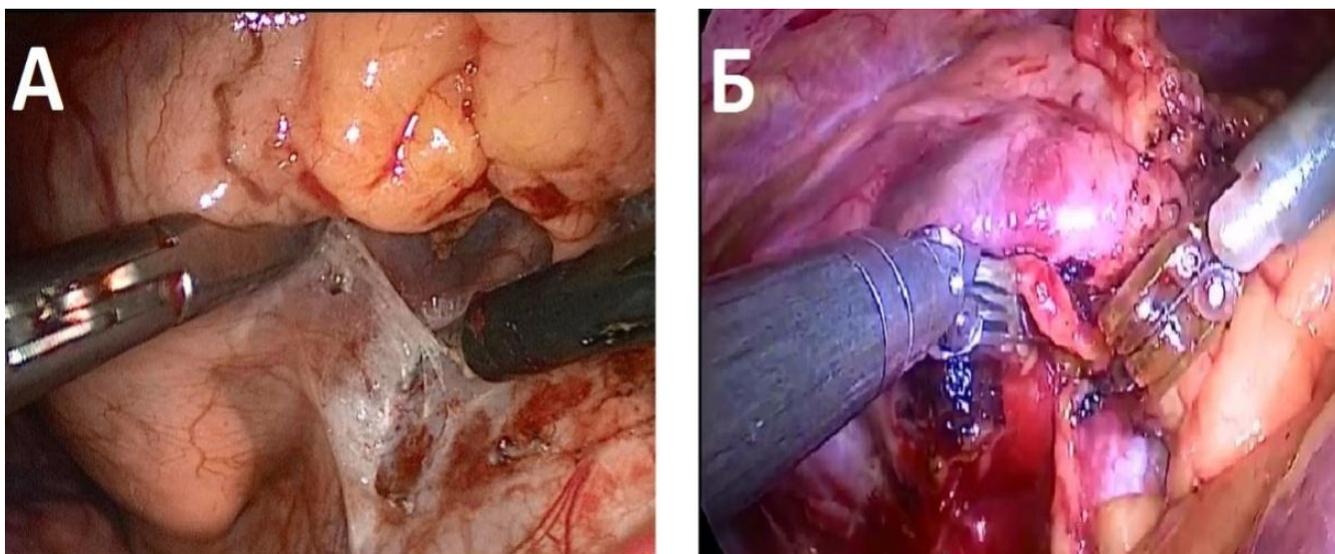


Рис. 8. Отделение опухоли от перикарда: А – ВТС ТТЭ, Б – РА ТТЭ.

Продолжали рассечение тканей вдоль диафрагмального нерва и верхней полой вены до точки слияния с левой плечеголовной веной. Осуществляли тракцию правого верхнего отростка книзу. После чего проходили вдоль и над левой плечеголовной веной, при этом пересекая или клипирюя сосуды, идущие к тимусу.

Левый верхний отросток тимуса выделяли до появления контрлатеральной плевры. Производили рассечение тканей вдоль левого диафрагмального нерва, при этом производили тракцию вилочковой железы вправо, вытягивая оставшиеся

части жировой ткани. При отсутствии с противоположной стороны инвазивного поражения плевры, желательно её сохранить, чтобы предотвратить пролабирования левого легкого на оперативное пространство. После отделения опухоли от окружающих структур, вводили в плевральную полость экстракционный пакет (endobag), помещали в него макропрепарат и извлекали через медиальный разрез (рис.9).

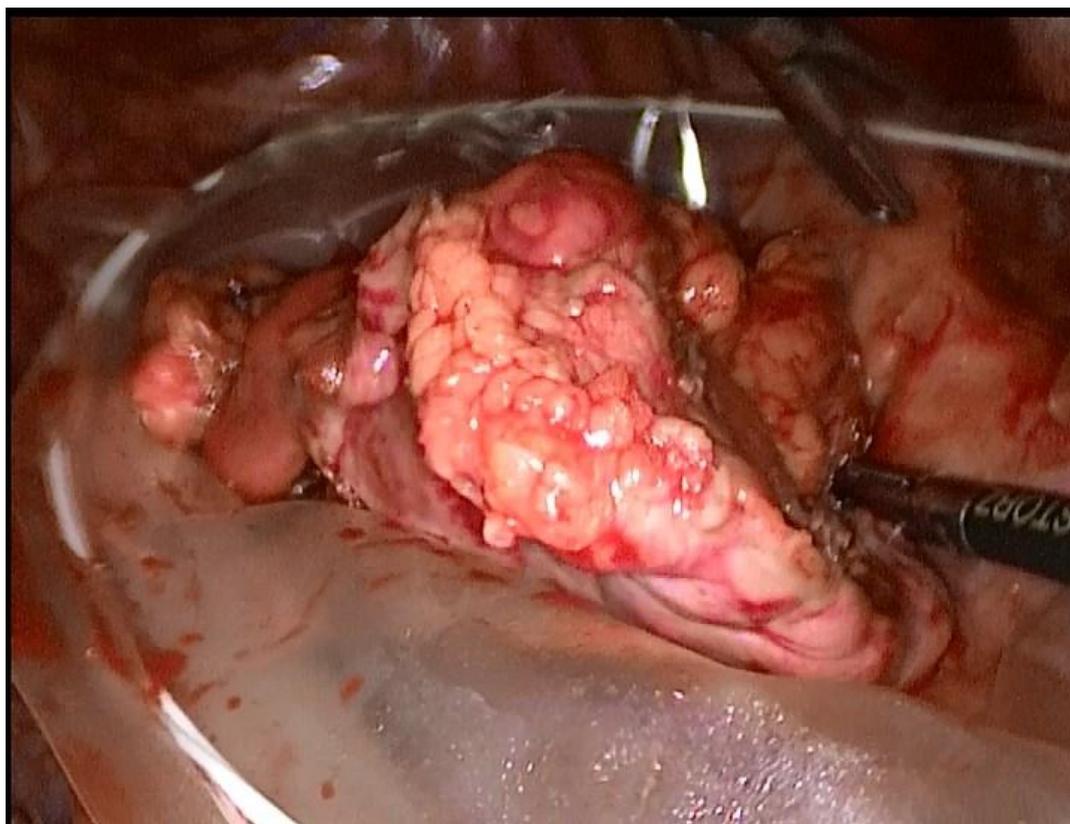


Рис. 9. Извлечение опухоли с помощью экстракционного контейнера.

После извлечения опухоли тщательно резецировали клетчатку переднего средостения для исключения оставления эктопированных долек тимуса. В случаях прорастания опухоли в контралатеральную плевру, перикард производили резекцию этих структур в пределах здоровых тканей. При наличии признаков инвазии в паренхиму легкого, операцию дополняли «атипичной» резекцией этого органа.

Впоследствии производили окончательный гемостаз области операции (рис. 10). Вмешательство заканчивали дренированием плевральной полости через

проколы грудной клетки, где ранее находились торакопорты. Один дренаж устанавливали к верхушке легкого, другой в задний реберно-диафрагмальный синус.

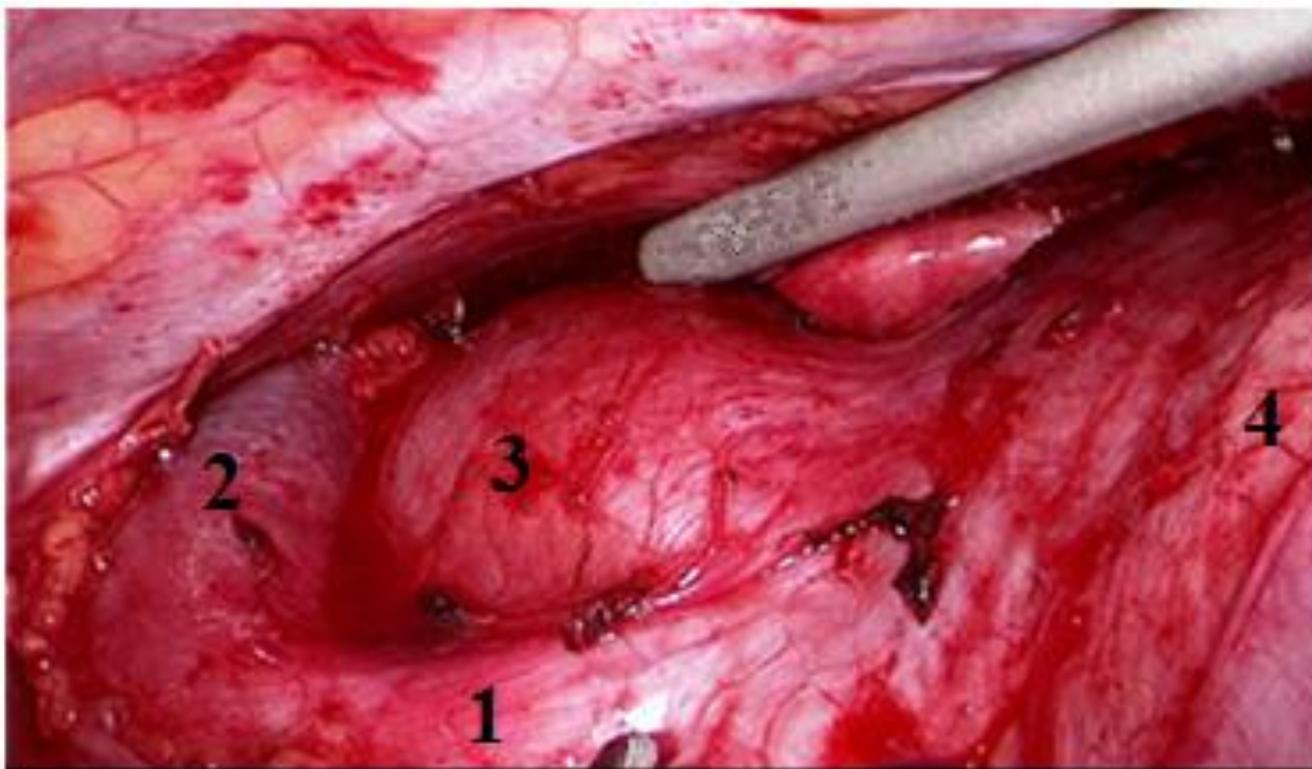


Рис. 10. Конечный вид операционного поля. Видны свободные от клетчатки верхняя полая (1) и левая плечеголовная вены (2), дуга аорты (3), перикард (4).

Из 67 миниинвазивных операций в 56 (83,6%) пациентов нами был использован правосторонний доступ. У оставшихся 11 (16,4%) больных вмешательство было выполнено слева и исключительно с помощью видеоторакоскопической технологии.

В группе видеоторакоскопических вмешательств 38 (56,7%) пациентам выполнена ТТЭ, в 7 (10,5%) случаях - расширенная ТТЭ с резекцией плевры, перикарда, легкого, у 6 (9,0%) больных – циторедуктивная операция. С помощью РХК 11 (16,4%) пациентам выполнена ТТЭ; 4 (6,0%) - расширенная ТТЭ, 1 (1,5%) - циторедуктивная операция. В сравниваемых группах конверсий не было. Несмотря на статистически достоверную разницу по этому признаку от

«открытых» вмешательств, различий в группах миниинвазивных операций не выявлено (таб. 10).

Таблица 10.

Характеристика миниинвазивных операций

Доступ	Вид вмешательства		
	ТТЭ (n=49)	Расширенная ТТЭ (n=11)	Циторедукция (n=7)
ВТС (n=51)	38 (56,7%)	7 (10,5%)	6 (9,0%)
РА (n=16)	11 (16,4%)	4 (6,0%)	1 (1,5%)

Во время миниинвазивной расширенной ТТЭ операцию дополняли резекцией медиастинальной плевры, перикарда и атипичной резекцией легкого (табл. 11).

Таблица 11.

Характеристика расширенной ТТЭ

Дополнительный объем операции	Доступ		
	ВТС (n=11)	РА (n=5)	Всего (n=16)
Резекция плевры	6	4	10
Резекция перикарда	2	1	3
Атипичная резекция легкого	3	-	3

* у одного больного может встречаться инвазия в несколько структур

Как мы видим из таблицы 11, чаще всего при миниинвазивной ТТЭ оперативный объем расширился резекцией медиастинальной плевры 10 (62,5%). У 4 (5,8%) пациентов, оперированных с помощью МИТ, была выполнена сочетанная резекция пораженных опухолью анатомических структур. При этом различия по данному параметру с группой «открытых» операций статистически недостоверны.

Таким образом, нами описаны основные этапы миниинвазивной ТТЭ, которые были сопоставимы со стерно- и торакотомией. При этом стоит выделить такие преимущества РХК над другими методами, как более комфортные условия работы оператора, сидя за удобной консолью; улучшенные движения

инструментов (7 степеней свободы движений и возможность поворота на 360 градусов), что позволяет производить сложные трехмерные движения, обеспечивая безопасную и комфортную препаровку тканей вблизи сосудов, нервов и в отдаленных отделах контрлатерального средостения; высокое разрешение и трехмерное изображение способствует усилению качества изображения операционного поля; устранение тремора рук обеспечивает точность выполняемых визуально-координационных движений. Отмеченные преимущества роботизированной хирургии могут оказаться полезными при выполнении операций по поводу небольших тимом (до 5 см в наибольшем измерении) без инвазии в соседние органы и анатомические структуры, при сложных топографо-анатомических взаимоотношениях, требующих повышенной прецизионности оперирования.

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

3.1. Морфологические характеристики удаленных опухолей тимуса

Важнейшим этапом диагностики являлось патогистологическое исследование, которое проводилось всем пациентам после операции. Применяли стандартный метод парафиновой заливки блоков, после чего проводили окраску гематоксилином и эозином. При патоморфологическом исследовании обязательно оценивали размер, тип, глубину возможной инвазии опухоли и полноту ее удаления. Срезы изучали под цифровым бинокулярным микроскопом. При затруднениях в постановке патоморфологического диагноза выполняли иммуногистохимическое исследование с использованием иммуностейнера Ventana BenchMark ULTRA и антител к: Cytokeratin (Pan) (AE1/AE3 & PCK26), Vimentin (V9); CD45RB/T200/LCA (RP2/18), EMA (E29), CK20, CD5, TTF-1, CD138, S100. Индекс пролиферации определяли на основании экспрессии Ki-67 в ядрах.

Показатели, отражающие распределение пациентов по максимальному размеру опухоли тимуса, представлены на таблице 12.

Таблица 12.

Размер опухоли в группах

Размер	ВТС (n=51)	РА (n=16)	СТТ (n=78)	Всего (n=145)
От 1 до 5 см	31 (60,8%)	13 (81,3%)	48 (61,5%)	92 (63,5%)
От 6 до 9 см	16 (31,4%)	2 (12,5%)	22 (28,2%)	40 (27,6%)
Больше 10 см	4 (7,8%)	1 (6,2%)	8 (10,1%)	13 (9,0%)

В целом в группах чаще всего, в 92 (63,5%) случаях, встречались новообразования вилочковой железы размер которых был в интервале от 1 до 5 см.

Сравнение среднего размера опухоли в группах

Показатель	ВТС	РА	СТТ	Значение p
Средний размер опухоли (см)	5,6±2,9	4,4±2,1	5,7±3,3	p>0,05

В группе видеоторакоскопических операций средний размер тимомы в наибольшем измерении составил 5,6±2,9 см, при этом минимальный размер опухоли тимуса в данной группе равен 2,0 см, максимальный достиг 17,0 см. Средний размер новообразования вилочковой железы в группе робот-ассистированных вмешательств составил 4,4±2,1 см, минимальный размер – 2,0 см, максимальный – 10,0 см. В группе открытых операций средний размер тимомы составил 5,7±3,3 см, минимальный размер – 2,0 см, максимальный – 18,0 см. Статистически достоверных отличий по этому параметру между группами не выявлено (p>0,05).

Несмотря на то, что некоторые зарубежные авторы не советуют удалять тимомы более 5 см в диаметре с помощью МИТ [78, 94, 100], в целом полученные нами данные по этому признаку соответствуют мировому опыту [99, 100, 102, 106, 116].

Средний размер опухоли тимуса у больных генерализованной миастенией был 5,2±2,9 см. У пациентов с компрессионный синдромом средостения средний размер новообразования вилочковой железы составил 9,1±3,2 см. У больных с асимптомным течением заболевания средний размер тимомы был равен 4,6±1,0 см. При этом различия по этому параметру статистически достоверны (p<0,05) и в очередной раз показывают, что появление симптомов генерализованной миастении является фактором ранней диагностики опухолей тимуса и своевременно оказанного лечения у этой категории пациентов.

Показатели, отражающие распределение пациентов в группах в зависимости от полученного гистологического типа опухоли вилочковой железы представлены в таблице 14.

Таблица 14.

Морфологические типы новообразований тимуса

Вид опухоли	Группы больных			
	ВТС (n=51)	РА (n=16)	СТТ (n=78)	Всего (n=145)
Тимома тип А	8 (15,9%)	2 (12,5%)	9 (11,5%)	19 (13,1%)
Тимома тип АВ	9 (17,7%)	1 (6,3%)	12 (15,4%)	22 (15,2%)
Тимома тип В1	13 (25,5%)	3 (28,8%)	24 (30,8%)	40 (27,6%)
Тимома тип В2	12 (23,5%)	6 (37,5%)	24 (30,8%)	42 (29,0%)
Тимома тип В3	5 (9,8%)	4 (25%)	8 (10,3%)	17 (11,7)
Карцинома тимуса	4 (7,8%)	0	1 (1,3%)	5 (3,6%)

В группе видеоторакоскопических операций отмечали преобладание тимом типа В1 (25,5%), в группе робот-ассистированных вмешательств – тимом типа В2(37,5%), в группе «открытых» ТТЭ одинаково часто встречались тимомы типа В1(30,8%) и В2 (30,8%). В целом в группах наиболее распространены были тимомы типа В2, которые выявлены у 42 пациентов (29,0%). На втором месте по частоте были тимомы типа В1, в 40 (27,6%) случаях. Меньше всего встречались тимомы типа С или так называемые карциномы тимуса, которые наблюдали у 5 (3,6%) больных. Такое распределение пациентов по морфологическому критерию опухоли соответствует литературным данным, что хорошо демонстрирует репрезентативность исследования.

Стоит отметить, что большинство тимом (32%), ассоциированных с генерализованной миастенией, имели кортикальноклеточное строение и относились к типу В2. На последнем месте (12%) в этом сравнении были тимомы типа АВ или смешанные (рис. 11). При этом среди них не было карцином вилочковой железы.

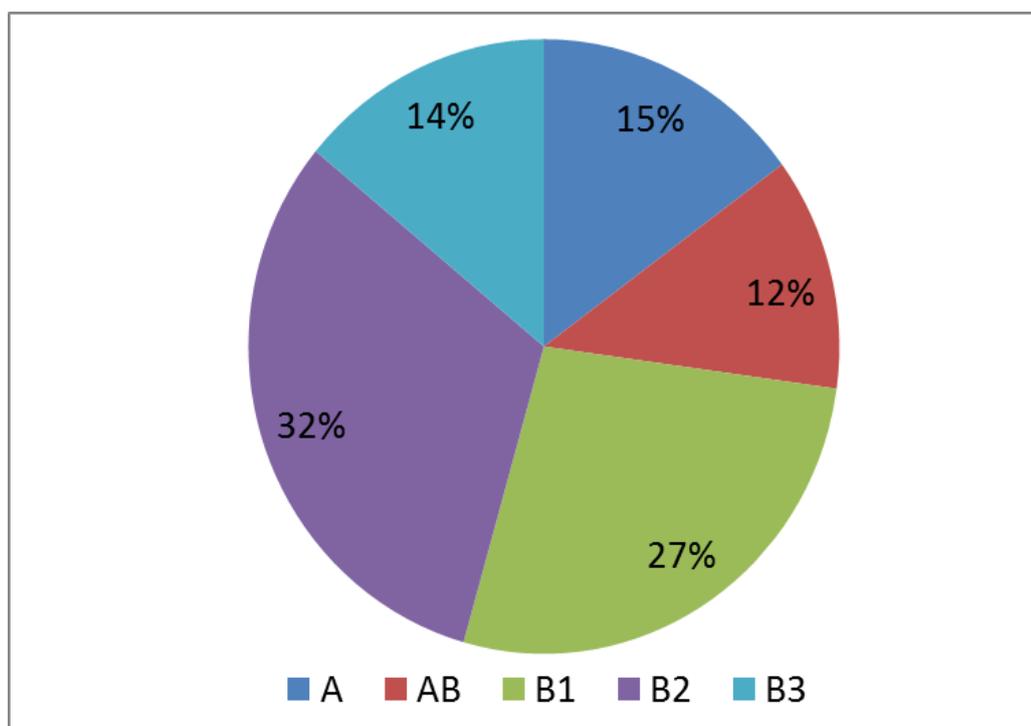


Рис. 11. Распределение тимом, ассоциированных с миастенией.

Распределение больных по стадии опухоли тимуса согласно классификации Masaoka (2008) представлено в таблице 15.

Таблица 15.

Стадия опухоли по Masaoka (2008)

	Группы больных			
	BTC (n=51)	PA (n=16)	CTT (n=78)	Всего (n=145)
I стадия	18 (35,3%)	6 (37,5%)	19 (24,4%)	43 (29,7%)
II A стадия	11 (21,6%)	2 (12,5%)	12 (15,4%)	25 (17,2%)
II B стадия	9 (17,7%)	3 (18,8%)	10 (12,8%)	22 (15,2%)
III A стадия	7 (13,8%)	4 (25%)	32 (41,0%)	43 (29,7%)
III B стадия	5 (9,8%)	1 (6,3%)	4 (5,1%)	10 (6,9%)
IV A стадия	1 (1,9%)	-	1 (1,3%)	2 (1,4%)

В группе видеоторакоскопических и робот-ассистированных операций чаще всего встречали I стадию заболевания, подразумевающую наличие инкапсулированной опухоли без признаков инвазии. В группе «открытых» ТТЭ преобладали новообразования вилочковой железы III A стадии (прорастание в плевру, перикард, легкое, диафрагмальный нерв). Это наблюдение связано с тем, что на этапе освоения МИТ при выявлении рентгенологических признаков инвазии тимомы мы использовали открытый способ удаления опухоли. Статистически значимых различий по этому критерию в группах не отмечено ($p>0,05$).

В общей группе больных I и III A стадия выявлена в одинаковом количестве. На втором месте по частоте была II A стадия с микроскопическими признаками транкапсульной инвазии. Реже всего встречали IV A стадия, то есть наличие опухоли с плевральной диссеминацией.

Распределение пациентов по TNM классификации, предложенной Всемирной Организацией Здравоохранения в 2017 году показано на рисунке 12.

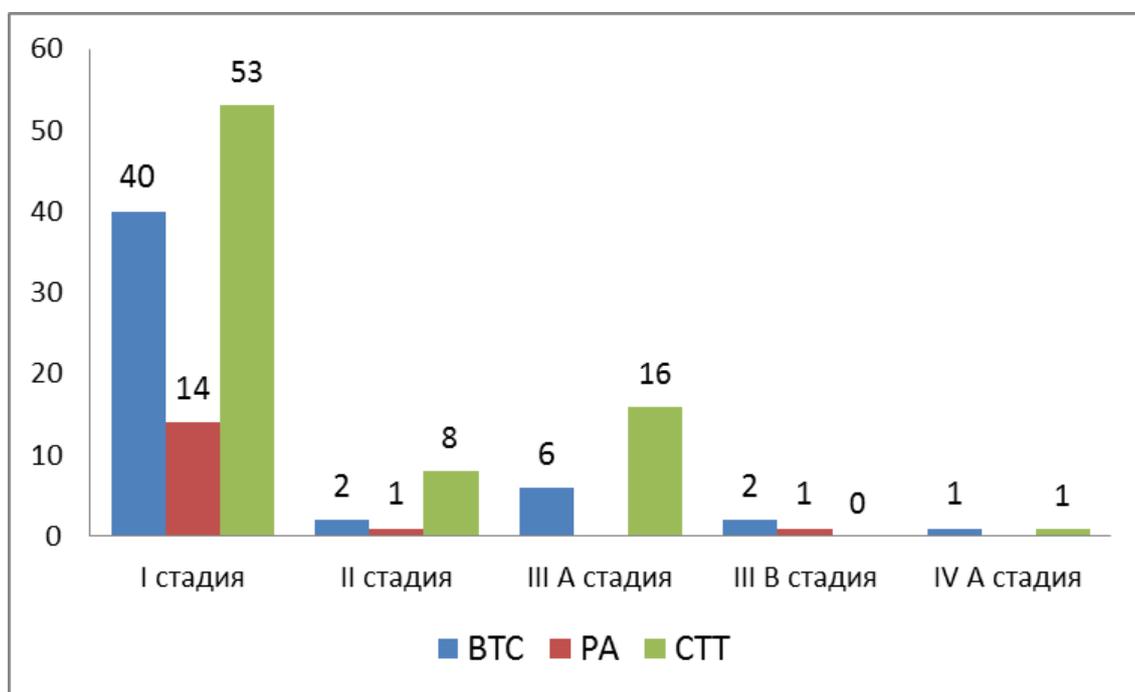


Рис. 12. Распределение больных по TNM (2017).

На представленном рисунке отмечено значительное преобладание в группах I стадии (73,1%) заболевания, которой соответствуют полностью инкапсулированные и инвазивные опухоли, прорастающие в медиастинальную плевру. Новообразования вилочковой железы IV A стадии, имеющие плевральные метастазы, отмечены всего в 2 (1,4%) случаях.

Взаимосвязь морфологического типа и стадии опухоли по TNM отражено в таблице 16.

Таблица 16.

Соотношение гистологического типа и стадии опухоли тимуса.

Гистологический тип	Стадия заболевания				
	I (n=107)	II (n=11)	III A (n=22)	III B (n=3)	IV A (n=2)
A (n=19)	18	-	1	-	-
AB (n=22)	21	1	-	-	-
B1 (n=40)	32	3	5	-	-
B2 (n=42)	32	4	6	-	-
B3 (n=17)	4	3	8	1	1
Карциномы ВЖ (n=5)	-	-	2	2	1

Проведенное распределение позволило установить, что наиболее доброкачественным течением обладают тимомы типа А и АВ, характеризующиеся наличием инкапсулированной опухоли с минимальной выраженностью инвазии. В свою очередь, агрессивный рост опухоли с прорастанием в магистральные сосуды и развитием плевральных метастазов чаще всего встречается у тимом типа В3 и карцином вилочковой железы. При этом, нами выявлена статистически

достоверные различия между типом опухоли и стадией заболевания по TNM ($p < 0,05$).

Таким образом, несмотря на то что, понятие «доброкачественное» и «злокачественное» клиническое течение весьма условны, гистологический тип опухоли является основным фактором, влияющим на стадию заболевания и, как следствие, на объем оперативного вмешательства.

Возможность использования видеоторакоскопической и робот-ассистированной методики при различных размерах опухоли тимуса продемонстрирована в клинических примерах.

Клинический пример №1.

Пациент М., 28 лет, обратился в НМХЦ им. Н. И. Пирогова для оперативного лечения. Считает себя больным с февраля 2014г., когда впервые обратил внимание на нарушение жевания, динамическое опущение левого века, двоение в глазах, затем слабость мышц шеи, проксимальных отделов конечностей, бульбарные нарушения. По месту жительства была диагностирована генерализованная миастения. В Московском Миастеническом центре выставлен диагноз: Миастения, генерализованная форма, с преимущественным вовлечением в процесс краниобульбарной мускулатуры, тяжелое течение (2В), назначен прием Медрола по 16 мг через день. По данным МСКТ ОГК: в переднем средостении определяется новообразование 7,0x5,0x2,0 см.

Пациент направлен в торакальное отделение НМХЦ им. Н. И. Пирогова, где в мае 2014г выполнено видеоторакоскопическое удаление опухоли тимуса. При патоморфологическом исследовании препарата: тимома типа В1 с признаками инвазии капсулы. Послеоперационный период протекал без особенностей. Дренаж из плевральной полости удален на 2 сутки. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на 4 сутки после операции (рис.16).

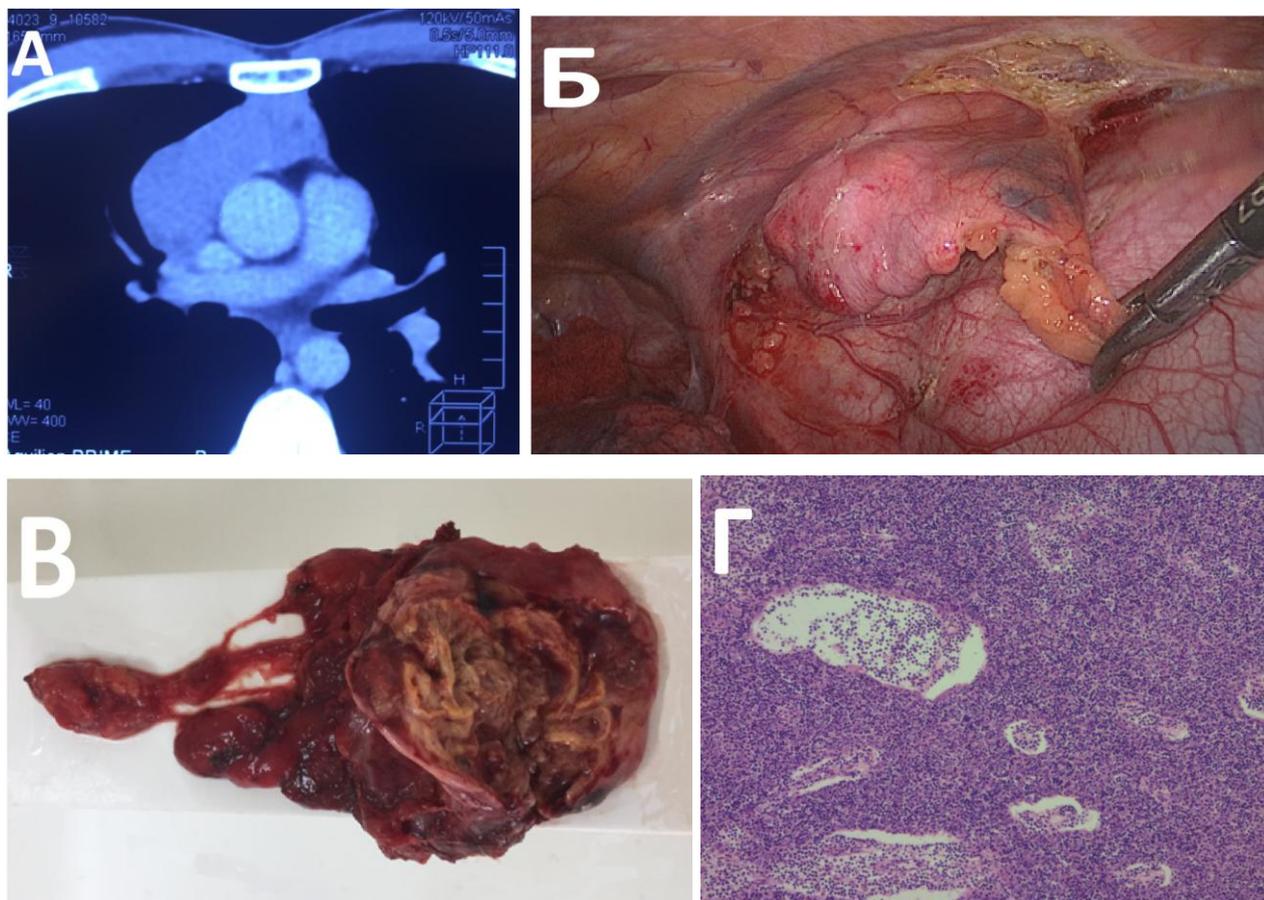


Рис. 13: а — МСКТ грудной полости; б – интраоперационный вид опухоли; в – макропрепарат, г - микропрепарат.

Клинический пример №2.

Пациент О., 40 лет, обратилась в НМХЦ им. Н. И. Пирогова для оперативного лечения с жалобами на периодический кашель, усиливающийся в ночное время. Считает себя больным с декабря 2015г., когда при амбулаторном обследовании после рентгенографии органов грудной клетки выявлено новообразование средостения. По данным МСКТ органов грудной клетки: в области передне-верхнего средостения определяется опухоль неоднородной структуры, размерами 4,2x2,7x5,5 см.

Пациентка направлена в торакальное отделение НМХЦ им. Н. И. Пирогова, где в декабре 2016 г выполнена удаление опухоли тимуса с помощью робот-хирургического комплекса. При патоморфологическом исследовании препарата: тимома типа В2 с признаками инвазии в клетчатку переднего средостения. Послеоперационный период протекал без особенностей. Дренаж из

плевральной полости удален на 2 сутки. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписан на 5 сутки после вмешательства (рис. 17).

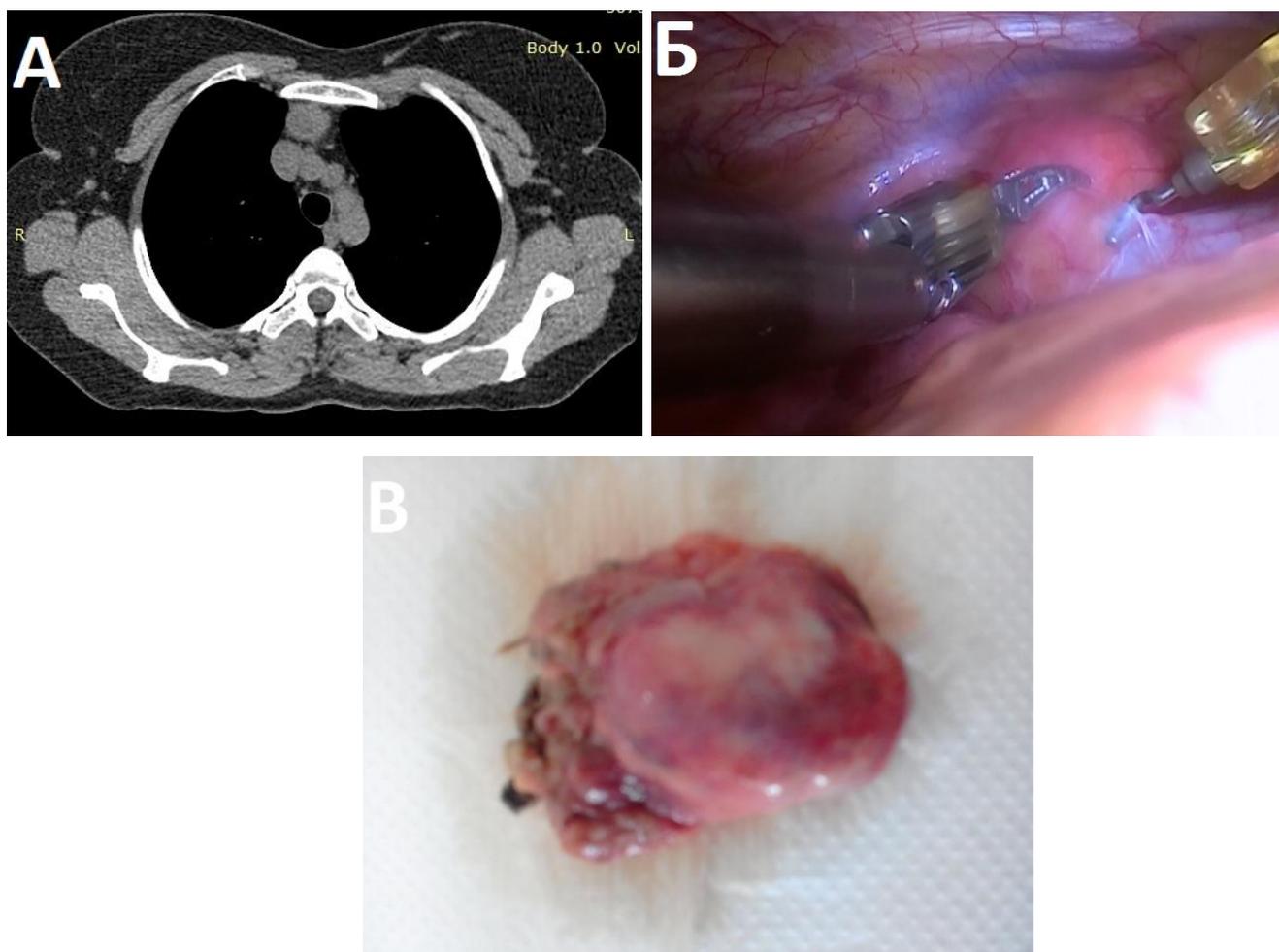


Рис. 14: а — МСКТ грудной полости; б – интраоперационный вид опухоли; в – макропрепарат.

3.2. Длительность операции

Средняя продолжительность вмешательства при «открытом» удалении опухоли составила $91,2 \pm 33,4$ мин (минимальная – 40 мин, максимальная – 165 мин). Среднее время операции в группе видеоторакоскопической ТТЭ было равно $93,6 \pm 25,0$ мин (минимальное – 50 мин, максимальное – 145 мин). Средняя длительность робот-ассистированного вмешательства составила $139,7 \pm 25,1$ мин (минимальная – 100 мин, максимальная – 185 мин). При этом средняя продолжительность докинга или установки консоли пациента роботизированного комплекса «da Vinci» занимала от 10 до 20 минут.

В качестве более точной величины, отражающей время хирургического вмешательства в сравниваемых группах, мы использовали не промежуток времени от первого кожного разреза до наложения последнего шва, а продолжительность основного оперативного этапа. Под этим временным интервалом подразумевали период, начинающийся после выполнения всех подготовительных действий (докинга, установки торакоскопических троакаров, стернотомия или торакотомия) и заканчивающийся извлечением макропрепарата из плевральной полости. Средняя продолжительность основного оперативного этапа в группе «открытой» ТТЭ составила $73,8 \pm 31,8$ мин (минимальная – 26 мин, максимальная - 146 мин), в группе - видеоторакоскопической ТТЭ $82,5 \pm 24,1$ (минимальная – 40 мин, максимальная – 132 мин), в группе робот-ассистированной ТТЭ - $121,1 \pm 23,2$ (минимальная – 90 мин, максимальная – 165 мин) (табл. 17).

Таблица 17.

Длительность операции и основного этапа вмешательства

Показатель	ВТС	РА	СТТ	Значение p
Средняя длительность вмешательства в группах (мин)	$93,6 \pm 25,0$	$139,7 \pm 25,1$	$91,2 \pm 33,4$	$p < 0,05$
Средняя продолжительность основного этапа (мин)	$82,5 \pm 24,1$	$121,1 \pm 23,2$	$73,8 \pm 31,8$	$p < 0,05$

Таким образом, общая длительность вмешательства и основного оперативного этапа были больше в группе робот-ассистированной ТТЭ, а наименьшими эти показатели были в группе «открытых» операций. При этом различия по данным параметрам были статистически достоверны.

На продолжительность хирургического вмешательства влияли следующие факторы: размер и степень инвазивного роста новообразования вилочковой железы, выраженность жировой клетчатки в области переднего средостения. Все

же, по нашему мнению, основной причиной, замедляющей время робот-ассистированного удаления опухоли, был небольшой опыт выполнения этих операций, так как дополнительное время уходило на освоение новой специфической техники движений ручными и ножными манипуляторами. По мере накопления опыта и развитием необходимого навыка у хирурга длительность операции сокращалась и соответствовало времени выполнения видеоторакоскопической ТТЭ (рис. 15).



Рис. 15. Динамика уменьшения времени миниинвазивных операций.

Из представленного рисунка видно, что имеется дальнейшая тенденция к уменьшению продолжительности миниинвазивных способов удаления опухоли тимуса.

3.3. Интраоперационная кровопотеря

Во всех анализируемых группах интраоперационных кровотечений не зафиксировано.

Средний объем кровопотери в группе «открытых» вмешательств составил $120,1 \pm 12,6$ мл (минимальная – 100 мл, максимальная – 150 мл). Средняя величина интраоперационной кровопотери в группе видеоторакоскопической ТТЭ составила $63,9 \pm 8,8$ мл (минимальный – 45 л, максимальный – 85 мл). Средняя

кровопотеря в группе робот-ассистированного удаления опухоли вилочковой железы составила $60,6 \pm 20,3$ мл (минимальная – 35 мл, максимальная – 100 мл). При выполнении миниинвазивной удаления опухоли тимуса конверсий не было.

Таблица 18.

Объем интраоперационной кровопотери

Показатель	ВТС	РАО	СТТ	Значение p
Средняя кровопотеря в группах (мл)	$62,8,6 \pm 8,0$	$52,7 \pm 12,0$	$120,2 \pm 12,6$	$p < 0,05$

С учетом полученных данных, кровопотеря у пациентов, перенесших «открытые» вмешательства, была достоверно больше аналогичного показателя в группах видеоторакоскопических и робот-ассистированных операций ($p < 0,05$). Нами не было выявлено какой-либо статистической разницы по уровню кровопотери между группами миниинвазивных методик ($p > 0,05$). Более высокая кровопотеря при традиционной ТТЭ связана в первую очередь с большим объемом пересечения мягких и костных тканей. Также на этот показатель мог повлиять способ выделения опухоли вилочковой железы. В то время как, при «открытом» вмешательстве препаровка тканей происходит в основном механически, при миниинвазивных вмешательствах выполняют выделение тимомы посредством электрокоагуляции под многократным увеличением, позволяющим видеть мелкие сосуды. К тому же общее число инвазивных опухолей и их средний размер был больше в группе «открытых» операций, что не могло не отразиться на уровне кровопотери.

3.4. Продолжительность пребывания в реанимационном отделении

Среднее время нахождения пациентов в отделении реанимации в группе пациентов, оперированных посредством стернотомии и торакотомии, составил $1,6 \pm 1,5$ суток (минимальное – 1 сут., максимальное – 15 сут.). В группе видеоторакоскопии этот показатель составил $1,1 \pm 0,3$ суток (минимальное – 1 сут.,

максимальное – 3 сут.), в группе робот-ассистированных операций - $1,1 \pm 0,2$ суток (минимальное – 1 сут., максимальное – 2 сут.) (табл. 19).

Таблица 19.

Объем интраоперационной кровопотери

Показатель	ВТС	РА	СТТ	Значение p
Время нахождения в реанимации (сут)	$1,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,2$	$1,6 \pm 1,5$	$p < 0,05$

Среднее время пребывания в отделении реанимации была достоверно больше в группе традиционного удаления опухоли тимуса ($p < 0,05$). Однако следует отметить, что различия по этому параметру между группами миниинвазивных операций были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

3.5. Интра - и послеоперационные осложнения

В исследуемых группах интраоперационных осложнений нами не зафиксировано. Распределение послеоперационных осложнений согласно классификации Clavien-Dindo (2004 г.) показано на рисунке 16.

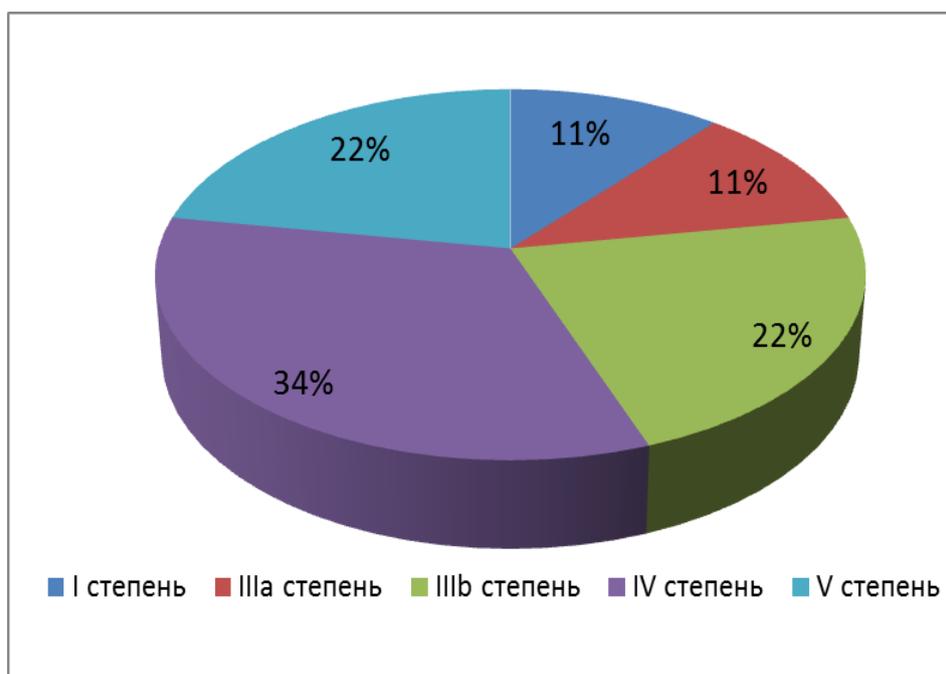


Рис.16. Распределение осложнений по Clavien-Dindo (2004 г.)

При «открытых» вмешательствах у 6 (7,7%) из 78 пациентов были отмечены осложнения в послеоперационном периоде: миастенический криз – 2 наблюдения, внутриплевральное кровотечение – 2 случая, пневмоторакс – 1, фибрилляция предсердий – 1. Самым тяжелым осложнением после операции было возникновение криза у пациентов с сопутствующей тяжелой генерализованной миастенией 3В. У одного больного криз развился на 2 сутки, что потребовало проведение реанимационных мероприятий и повторной интубации с продленной искусственной вентиляции легких до 5 суток. В другом случае криз возник на 3 сутки после вмешательства и потребовал искусственной вентиляции легких до 6 суток. Два эпизода кровотечения в плевральную полость потребовали рестернотомии и остановки кровотечения. Источниками кровотечения в обоих случаях являлись мелкие венозные сосуды в области ложа вилочковой железы. Описанные выше осложнения привели к продлению пребывания больных в реанимационном отделении.

Остальные угрожающие жизни пациентов осложнения были купированы без привлечения реанимационной службы непосредственно в торакальном отделении. По причине развития спонтанного пневмоторакса на 2 сутки после операции больному было выполнено дренирование плевральной полости, продлившееся 5 дней. Консервативное лечение антиаритмическими препаратами фибрилляции предсердий проводилось больному в течение 2 суток до полного прекращения пароксизма.

В группе «открытых» операций было зафиксировано 2 (2,6%) летальных исхода. Первый пациент с генерализованной миастенией 3В умер от дыхательной недостаточности на фоне тяжелой хронической обструктивной болезни легких на 15 сутки после хирургического вмешательства. Вторым больным с миастенией 3А скончался от тромбоэмболии легочной артерии на 6 сутки после операции, несмотря на проводимые профилактические мероприятия.

Послеоперационное течение осложнилось в одном случае (2,0%) после видеоторакоскопического удаления опухоли тимуса в виде ухудшения

миастенического статуса, который потребовал продленной искусственной вентиляции легких до 2 суток, что объясняется тяжелым течением миастении 3В у больного. Летальных исходов не отмечено.

В группе робот-ассистированных вмешательств послеоперационных осложнений и летальных исходов зафиксировано не было (табл. 20).

Таблица 20.

Количество послеоперационных осложнений и летальных исходов

Показатель	ВТС	РА	СТТ	Значение p
Осложнения, n:				p>0,05
Миастенический криз	1	-	2	
Кровотечение	-	-	2	
Аритмия	-	-	1	
Пневмоторакс	-	-	1	
Всего, n(%)	1 (2,0%)	- (0)	6 (7,7%)	
Количество летальных исходов, n(%)	0 (0)	(0)	2 (2,6%)	p>0,05

Несмотря на отсутствие достоверных различий в сравниваемых группах, наибольшее число послеоперационных осложнений и летальных исходов зафиксировано после традиционной ТТЭ. Отсутствие летальных исходов после видеоторакоскопического и робот-ассистированного удаления опухоли тимуса, по нашему мнению, связано с более строгим отбором пациентов для проведения вмешательств в условиях однолегочной вентиляции легких.

Сложность хирургического лечения больных с опухолевой патологией вилочковой железой в сочетании с генерализованной миастенией иллюстрирована в клиническом примере.

Клинический пример №3.

Пациент М., 64 года, госпитализирован в НМХЦ им. Н. И. Пирогова в сентябре 2015 года для оперативного лечения с диагнозом: Новообразование

переднего средостения. Генерализованная миастения, тяжелое течение 3 В. При поступлении предъявлял жалобы на одышку, чувство нехватки воздуха. Считает себя больным с декабря 2015г., когда появились выше указанные жалобы. При обследовании на МСКТ органов грудной клетки: в области переднее-верхнего средостения определяется опухоль неоднородной структуры, размерами 3,0x2,7x2,5 мм. Получал терапию Калимином по 300 мг в сутки.

Больному выполнена видеоторакоскопическая ТТЭ, удалена тимома тип В2, с одиночными фокусами прорастания собственной капсулы опухоли. На 2 сутки после операции у пациента отмечено появление мышечной слабости, затруднение дыхания. По данным электромиографии у больного развилась клиника смешанного криза, которая потребовала повторной интубации и перевод на искусственную вентиляцию легких. Было проведено 3 сеанса плазмафереза. После второго сеанса плазмафереза отмечена положительная динамика, пациент был экстубирован. Переведен в торакальное отделение с рекомендованной дозой приема Калимина по 180 мг в сутки. В связи с осложненным течением послеоперационного периода пациент был выписан из стационара на 13 сутки после вмешательства.

3.6. Время активизации и длительность аналгезии пациента в послеоперационном периоде

Стернотомию и торакотомию относят к вмешательствам, обладающим высокой травматичностью и выраженным болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде (до 3 – х суток), в течение которого прекращается защитное действие анестезии. Миниинвазивные методы ТТЭ обладают несомненным преимуществом, позволяя с первых дней активизировать больных и снизить уровень аналгезии. В связи с этим, пациенты, перенесшие «открытые» вмешательства активизировались не ранее 2-3 ($2,5 \pm 1,7$) суток, тогда как после миниинвазивных операций больных активизировали на 1-2

(видеоторакоскопической метод $1,4\pm 0,5$; робот-ассистированный метод $1,2\pm 0,4$) день.

Для купирования послеоперационной боли у больных наркотические анальгетики не назначали из-за возможности угнетения дыхательного центра. После «открытого» вмешательства мы использовали одно-двукратное назначение Трамадола с последующим переходом на нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые вводили внутримышечно. После миниинвазивного удаления опухоли тимуса с целью анальгезии применяли только НПВС.

В группе «открытых операций» чаще всего пациенты предъявляли жалобы на боль в области основной раны. Средняя продолжительность послеоперационной анальгезии составила $3,7\pm 0,7$ суток (минимальная 3 сут.; максимальная 7 сут.).

У больных, перенесших миниинвазивные операции, основной жалобой была боль в области стояния дренажей, которая значительно уменьшалась после ее удаления. В группе видеоторакоскопической ТТЭ средняя длительность анальгезии составила $1,8\pm 0,9$ суток (минимальная 1 сут., максимальная 3 сут.). Обезболивание после удаления опухоли тимуса с помощью РХК применяли в среднем в течение $1,6\pm 0,8$ суток (минимальная 1 сут., максимальная 3 сут.).

Данные по срокам активизации и продолжительности терапии НПВС в послеоперационном периоде представлены в таблице 21.

Таблица 21.

Сроки активизации и длительность использования НПВС

Показатель	ВТС	РА	СТТ	Значение p
Время активизации пациентов (сут)	$1,4\pm 0,5$	$1,2\pm 0,4$	$2,5\pm 1,7$	$p<0,05$
Средняя продолжительность использования НПВС (сут)	$1,8\pm 0,9$	$1,6\pm 0,8$	$3,7\pm 0,7$	$p<0,05$

Показатели, отражающие сроки активизации и длительности применения НПВС после операции, были достоверно больше в группе «открытой» ТТЭ по сравнению с видеоторакоскопическим и робот-ассистированным способом удаления опухоли ($p < 0,05$). Это обстоятельство можно объяснить меньшим инвазивным воздействием троакаров на мягкие ткани грудной стенки, в то время как при открытых вмешательствах механическая травма возрастает за счет большего суммарного объема пересекаемых мягких и повреждения целостности костной ткани. Также низкая травматичность способствовала более раннему приему жидкости и пищи у пациентов, перенесших миниинвазивные операции. Различия по этим параметрам между группами видеоторакоскопических и роботизированных вмешательств были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

3.7. Объем отделяемого и длительность дренирования области вмешательства

Дренирование средостения или плевральной полости проводилось одной или двумя полихлорвиниловыми трубками. По дренажам определяли характер и объем экссудата. При удалении дренажа учитывали следующие показатели: объем отделяемого не более 100–150 мм за сутки, отсутствие сброса воздуха и интенсивного геморрагического окрашивания экссудата. Непосредственно перед процедурой выполняли контрольное рентгенологическое исследование грудной клетки.

Среднее количество отделяемого по дренажным трубкам в группе «открытых» операций составило $285,8 \pm 61,7$ мл, в группе видеоторакоскопической ТТЭ – $214,4 \pm 52,3$ мл, в группе робот-ассистированной ТТЭ – $203,9 \pm 49,8$ мл.

В группе традиционных вмешательств средняя длительность дренирования в послеоперационном периоде составила $2,1 \pm 0,6$ суток (минимальная 1 сут., максимальная 5 сут.). В группе видеоторакоскопического способа удаления опухоли тимуса – $1,6 \pm 0,7$ суток (минимальная 1 сут., максимальная 4сут.). В

группе робот-ассистированных операций этот показатель был равен $1,4 \pm 0,5$ суток (минимальная 1 сут., максимальная 2 сут.) (табл. №22).

Таблица №22.

Объем отделяемого и сроки дренирования

Показатель	ВТС	РА	СТТ	Значение p
Среднее количество экссудата (мл)	$214,4 \pm 52,3$	$203,9 \pm 49,8$	$285,8 \pm 61,7$	$p < 0,05$
Средняя продолжительность дренирования (сут)	$1,6 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,6$	$p < 0,05$

Средний объем отделяемого и длительность дренирования в послеоперационном периоде были достоверно больше в группе «открытых вмешательств» (табл.20). При этом, различия по вычисленным параметрам между группами видеоторакоскопических и робот-ассистированных операций были статистически недостоверны. Стоит отметить, что технические преимущества миниинвазивных методов позволяют достигнуть лучшего гемостаза. Особенно это проявляется в группе робот-ассистированного метода, где трехмерное изображение способствует повышению качества визуализации операционного поля. В конечном итоге более точная обработка кровеносных и лимфатических сосудов приводит к уменьшению количества экссудата по дренажным трубкам.

3.8. Длительность заживления послеоперационных ран и косметический эффект

Пациентам после миниинвазивных вмешательств швы снимали на 5-7 сутки, тогда как после стернотомии и торакотомии их удаляли не ранее чем на 10-12 сутки.

В группе «открытых» ТТЭ средний срок заживления послеоперационных ран составил $10,7 \pm 0,7$ суток. У пациентов из группы видеоторакоскопического

удаления опухоли тимуса этот показатель был равен $5,7\pm 0,7$ суток, в группе робот-ассистированных операций - $5,4\pm 0,5$ суток.

Учитывая то, что значительная часть пациентов были женщины, не последнее значение имел косметический эффект хирургического лечения. Средняя суммарная длина кожных разрезов (основная рана и контрапертура для дренажа) в группе «открытых» операций составила $11,7\pm 0,8$ см. В группе видеоторакоскопических вмешательств этот показатель составил $6,7\pm 3,2$ см. У группы пациентов, оперированных роботизированным методом, средняя длина разрезов была равна $6,3\pm 2,1$ см (табл. 23).

Таблица 23.

Длительность заживления и суммарный размер послеоперационных ран

Показатель	ВТС	РА	СТТ	Значение p
Средний период заживления ран (сут)	$5,7\pm 0,7$	$5,4\pm 0,5$	$10,7 \pm 0,7$	$p<0,05$
Суммарная длина разрезов (см)	$6,7\pm 3,2$	$6,3\pm 2,1$	$11,7\pm 0,8$	$p<0,05$

Достоверно большее время заживления и суммарный размер послеоперационных ран были отмечены в группе традиционных операций ($p<0,05$). В группе видеоторакоскопических и робот-ассистированных вмешательств эти показатели статистически достоверно не отличались ($p>0,05$). Время заживления послеоперационных ран находилось в прямой зависимости от их размеров. В то время как при миниинвазивных ТТЭ один из кожных разрезов приходится расширять для извлечения макропрепарата, то при выполнении «открытого» вмешательства необходимо проводить рассечение и разведение тканей с целью достижения адекватного хирургического доступа, обеспечивающего условия для основного этапа операции (рис. 17).



Рис. 17. Вид кожных разрезов после «открытой» (а) и миниинвазивной (б) ТТЭ.

3.9 Послеоперационный койко-день

Средняя длительность нахождения пациентов в стационаре после «открытой» операции составила $10,1 \pm 3,6$ суток (минимальная – 5 сут., максимальная – 18 сут.). Средняя продолжительность послеоперационного

периода у больных, перенесших видеоторакоскопическое вмешательство – $6,5 \pm 1,8$ суток (минимальная - 4сут., максимальная – 13 сут.). В группе робот-ассистированного удаления опухоли тимуса средний койко-день после операции составил $6,1 \pm 1,4$ суток (минимальный - 4 сут., максимальный – 8 сут.) (табл. 24).

Таблица №24.

Средняя длительность послеоперационного периода

Показатель	ВТС	РА	СТТ	Значение p
Средний послеоперационный койко-день (сут)	$6,5 \pm 1,8$	$6,1 \pm 1,4$	$10,1 \pm 3,6$	$p < 0,05$

Статистически наибольшая продолжительность послеоперационного периода отмечена у пациентов, перенесших «открытые» вмешательства, что связано с более высоким количеством осложнений у этой группы. Однако различия по этому параметру между группами, оперированных видеоторакоскопическим и роботизированным методом, статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Таким образом, сравнение непосредственных результатов ТТЭ подтверждает преимущества миниинвазивных методов над открытыми вмешательствами. Видеоторакоскопическое и робот-ассистированное удаление опухоли вилочковой железы сопровождаются меньшим хирургическим стрессом, который в конечном итоге приводит к уменьшению кровопотери и экссудации по дренажам, снижению интенсивности болевого синдрома, более легкому течению послеоперационного периода и быстрому восстановлению больных, имея при этом хороший косметический эффект. В тоже самое время отмечено отсутствие очевидных различий по сравниваемым показателям между группами больных, оперированных с использованием МИТ. Полученные результаты свидетельствуют о предпочтительности использования видеоторакоскопического и робот-ассистированного способа в хирургическом лечении опухолей вилочковой железы.

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

4.1 Отдаленные результаты лечения опухолей тимуса

Необходимость радикального удаления новообразований вилочковой железы в возможно более ранние сроки независимо от сопутствующей генерализованной миастении подчеркивается большинством авторов, так как выполнение этого условия обеспечивает наилучшие отдаленные результаты [8, 19, 35, 75, 123].

После радикальной ТТЭ послеоперационная дистанционная лучевая терапия проводилась пациентам, у которых были признаки инвазии опухоли капсулы и соседних тканей, по мелко-протяженной схеме с облучением фракциями по РОД=2 Гр раз в неделю до СОД=40-45 Гр. У больных после циторедуктивной резекции выполнена лучевая терапия с РОД=2 Гр 5 раз в неделю до СОД 60-70 Гр. После «открытого» удаления опухоли тимуса облучение проведено 58 (74,4%) пациентам, после видеоторакоскопического – 33 (64,7%), после робот-ассистированного – 10 (62,5%). Химиотерапевтическое лечение использовалось в комбинации с лучевой терапией у 8 больных после циторедуктивной резекции.

В связи с небольшой давностью выполнения первых миниинвазивных ТТЭ, изучение отдаленных результатов хирургического лечения проведены в сроки от 1 года до 5 лет.

В течение всего послеоперационного периода от различных причин умерло 12 человек. В первый год наблюдения после операции скончалось 4 больных, в период от 1 до 3 лет - 6 пациентов, в период от 3 до 5 лет - 2 больных. Однолетняя общая выживаемость больных после хирургического лечения составила 97,2%, трехлетняя - 92,3%, пятилетняя – 88,9% (рис. 18).

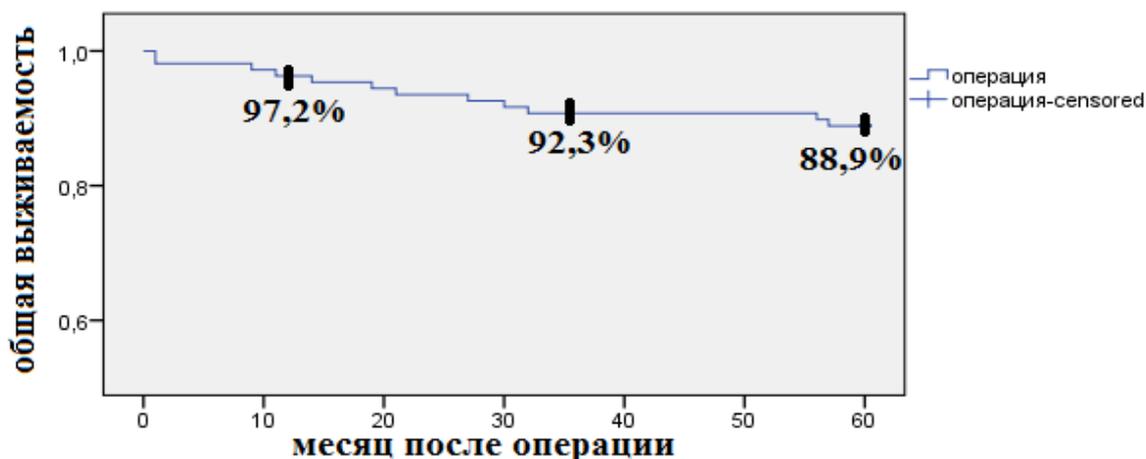


Рис. 18. Кривая общей выживаемости больных по Каплан-Майер после хирургического лечения (событие — смерть).

В группе стернотомии и торакотомии однолетняя общая выживаемость составила 94,9%, трехлетняя - 92,3%, пятилетняя - 89,7%. В группе миниинвазивной ТТЭ однолетняя общая выживаемость достигла 100%, трехлетняя - 92,3%, пятилетняя - 86,7%. Достоверного отличия при анализе общей продолжительности жизни пациентов между группами не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 19).

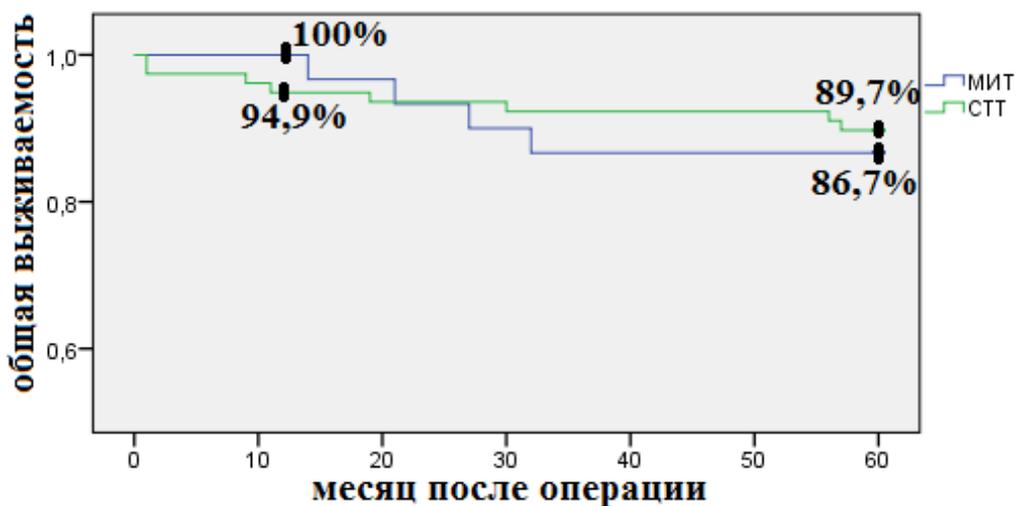


Рис. 19. Кривые общей выживаемости больных по Каплан-Майер в зависимости от метода ТТЭ (событие — смерть): МИТ-миниинвазивные технологии, СТТ – стернотомия и торакотомия

Для более корректной оценки показателей хирургического лечения пациенты были условно разделены на две группы. В первую группу вошли больные, которым выполнено радикальное удаление опухоли тимуса (ТТЭ и расширенная ТТЭ). Вторая группа состояла из пациентов, перенесших циторедуктивную операцию. Такое разделение было не случайно, поскольку способ удаления опухоли оказывает минимальное влияние на течение заболевания у пациентов с нерадикально резецированным новообразованием вилочковой железы. Стандартной методикой обследования пациентов в отдаленном периоде включал опрос, при возможности осмотр, а так же проведение контрольной МСКТ грудной полости в течение 5 лет.

В течение 3-летнего наблюдения из 8 пациентов, которым выполнена циторедуктивная операция, у 7 больных отмечено прогрессирование заболевания, в виде роста остаточной ткани опухоли и появлении внутригрудных метастазов (рис. 20).

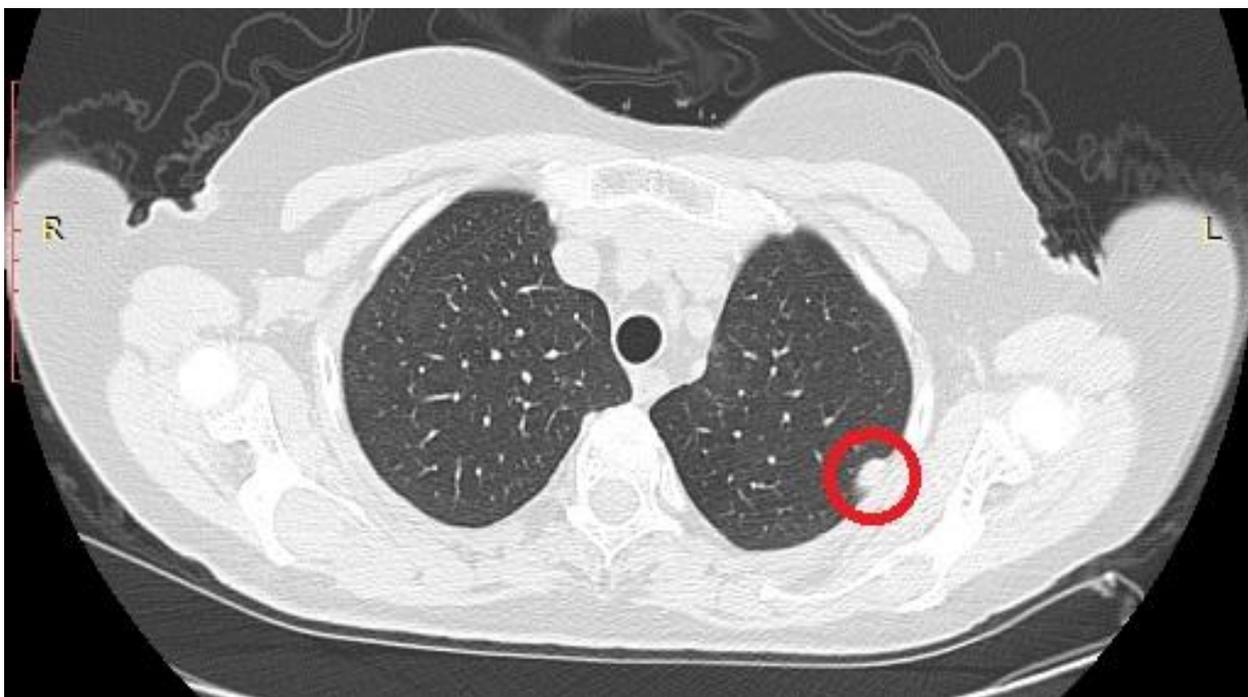


Рис. 20. МСКТ: в левой плевральной полости на париетальной плевре определяется метастаз опухоли тимуса.

Прогрессирование злокачественного роста привело к летальному исходу в 5 случаях. После «открытой» операции через 9 месяцев скончался один больной с плоскоклеточным раком тимуса. Все пациенты, оперированные видеоторакоскопическим методом по поводу плоскоклеточного рака тимуса, также умерли в интервале от 1 года до 3 лет. Прогрессирование без летального исхода отмечено у двух больных с тимомой В2 и В3. Только у 1 пациента, которому было выполнена видеоторакоскопическая резекция инвазивной тимомы типа В3, после проведенного химио-лучевого лечения в течение 4 лет наблюдения отмечена стабилизация онкопроцесса. Однолетняя общая выживаемость пациентов после циторедуктивной операции составила 87,5%, двухлетняя и трехлетняя - 62,5% и 37,5% соответственно.

Анализ отдаленных результатов 137 радикальных ТТЭ с точки зрения онкологического процесса показал отсутствие локорегиональных рецидивов и прогрессирования заболевания у пациентов во всех группах.

В послеоперационном периоде от причин, не связанных с прогрессированием онкопроцесса, за пятилетний срок лет наблюдения умерло 5 больных, которым выполнено удаление опухоли через стернотомный доступ. В 2 случаях летальные исходы были связаны с прогрессированием хронических заболеваний (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких), один пациент умер от острой коронарной патологии. Следует отметить, что все умершие больные были пожилого и старческого возраста (60 лет и старше). Непосредственно от причин, связанных с генерализованной миастенией и ее хирургическим лечением, скончалось 2 пациента. Однолетняя общая выживаемость больных после радикальной операции составила 97,8%, трехлетняя - 95,6%, пятилетняя - 93,2% (рис.21).

При анализе отделенных результатов хирургического лечения установлен достоверно лучший показатель общей продолжительности жизни группы пациентов, которым была выполнена радикальная операция чем циторедуктивное вмешательство ($p \leq 0,05$).

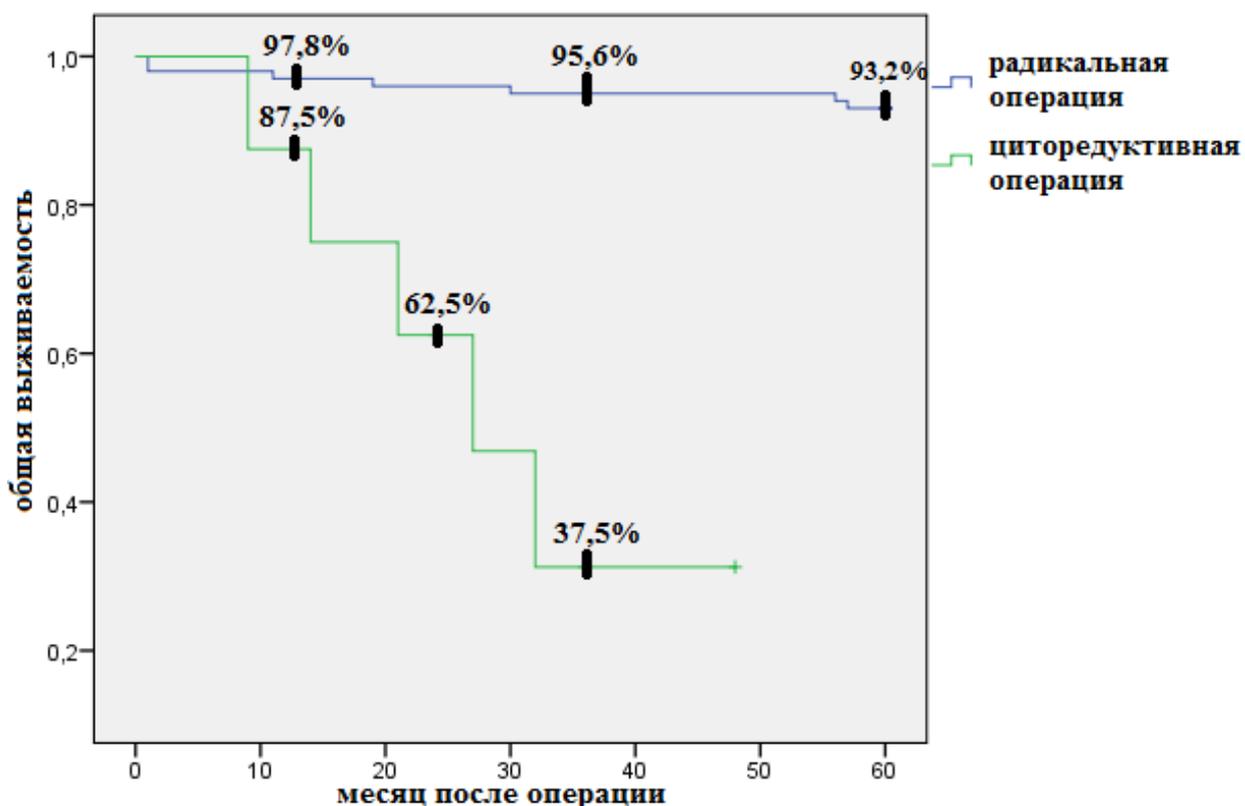


Рис. 21. Кривые общей выживаемости больных по Каплан-Майер в зависимости от радикальности ТТЭ (событие — смерть).

При сравнении радикальных «открытых» операций и миниинвазивных ТТЭ получены следующие показатели. Однолетняя общая выживаемость больных после стернотомии и торакотомии составила 96,1%, трехлетняя - 93,5%, пятилетняя - 90,9%. В связи с отсутствием летальных исходов в течение всего периода наблюдения в группе радикальных миниинвазивных вмешательств этот показатель остался на уровне 100% (рис.22).

В ходе изучения отдельных результатов радикального удаления опухолей тимуса выявлен достоверно лучший показатель общей продолжительности жизни группы пациентов, оперированных при помощи МИТ чем «открытым» методом ($p < 0,05$).

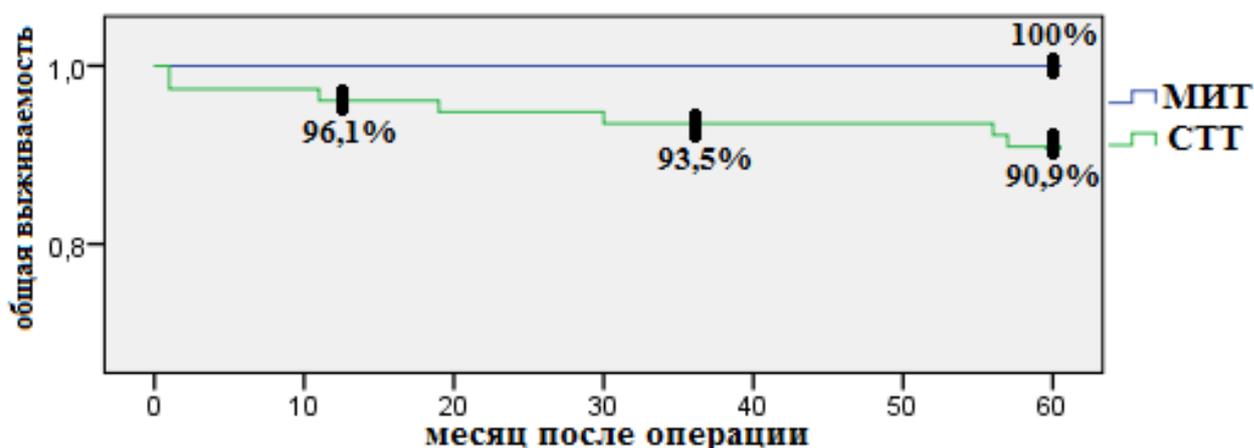


Рис. 22. Кривая общей выживаемости больных по Каплан-Майер после радикальных операций (событие — смерть): МИТ-миниинвазивные технологии, СТТ – стернотомия и торакотомия

Таким образом, наличие статистической достоверности позволяет судить о влиянии способа хирургического лечения на выживаемость больных тимомой. В свою очередь, правильная оценка распространенности онкопроцесса и своевременно выполненное радикальное оперативное вмешательство сводит к минимуму рецидивирование и прогрессирование опухоли. Также не последнее значение на конечный результат лечения оказывает наличие генерализованной миастении и тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и ХОБЛ.

4.2 Отдаленные результаты лечения генерализованной миастении

Положительный эффект хирургического удаления опухоли вилочковой железы в комплексном лечении генерализованной миастении у 70-85% пациентов связан в первую очередь с ликвидацией патологического очага образования специфических антигенов к ацетилхолиновым рецепторам нервно-мышечного синапса и мышечным белкам. Помимо этого происходит уменьшение выработки иммунологически активных гормонов тимуса и перестройка клеточного звена иммунитета. Однако о клинической эффективности операции можно говорить спустя полгода и более поздние сроки, когда в крови уменьшается уровень

антигенов. К сожалению, не у всех больных (10%) наступает должная реакция на ТТЭ.

Успех вмешательства у этой категории пациентов независимо от способа удаления опухоли тимуса во многом зависит от адекватности предоперационной подготовки. К моменту проведения операции у всех больных была достигнута компенсация миастенического статуса, что включало в себя отсутствие дыхательных расстройств и минимальная выраженность бульбарной симптоматики. Компенсация неврологического состояния достигнута приемом антихолинэстеразных препаратов (Калимин), преднизолона (Метипред, Медрол), в редких случаях назначались цитостатики (Циклоспорин, Сандиммун) проводился курсовой плазмаферез (2-4 курса). Таким образом, у 96 (84,2%) пациентов был назначен прием антихолинэстеразных и глюкокортикостероидных препаратов, у 10 (8,7%) – только антихолинэстеразные препараты, 8 больным (7,0%) к вышеуказанной комбинации были добавлены цитостатики. Курсовой плазмаферез перед операций был проведен в 5 (4,4%) случаях.

В течение пятилетнего периода наблюдения непосредственно от причин, связанных с генерализованной миастенией и ее хирургическим лечением, скончалось 4 пациента из 114. Первые 2 больных умерли в раннем послеоперационном периоде, что было описано выше. К концу первого года наблюдения умер еще 1 больной от внутрибольничной пневмонии, развившейся на фоне миастенического криза. Четвертый пациент скончался в течение третьего года наблюдения от криза смешанной этиологии, вызванного нарушением схемы приема антихолинэстеразных и гормональных препаратов. Все перечисленные больные были оперированы «открытым» доступом, имели тимому типа В (В1, В2), ассоциированную с миастенией 3В. На текущий момент однолетняя выживаемость пациентов в этой группе составляет 97,4%, трехлетняя – 96,3%, пятилетняя – 95,7% (рис. 23).

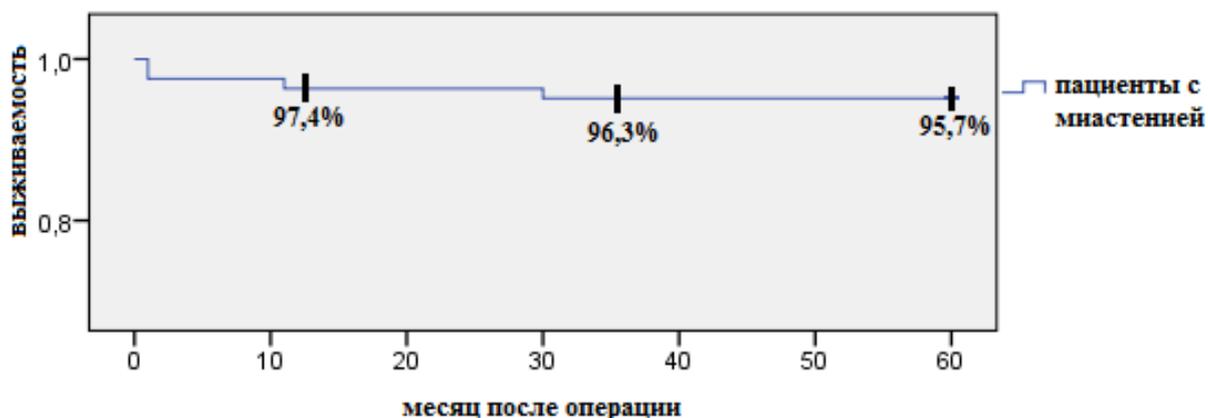


Рис. 23. Кривая выживаемости больных с миастенией по Каплан-Майер (событие — смерть).

В группе стернотомии и торакотомии однолетняя общая выживаемость пациентов с генерализованной миастенией составила 95,8%, трехлетняя - 94,4%, пятилетняя - 94,2%. В группе миниинвазивных операций выживаемость оставалась на уровне 100% в связи с отсутствием летальных исходов в течение всего периода наблюдения (рис. 24).

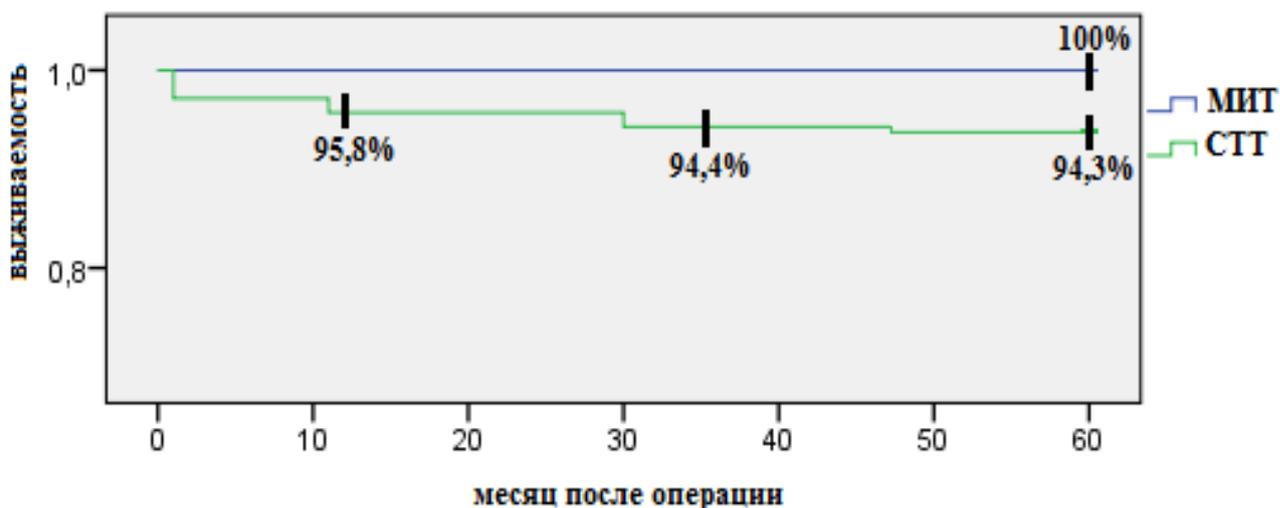


Рис. 24. Кривая выживаемости больных с миастенией по Каплан-Майер (событие — смерть): МИТ-миниинвазивные технологии, СТТ – стернотомия и торакотомия

Показатель выживаемости пациентов после видеоторакоскопических и робот-ассистированных операций выше, чем после «открытых» вмешательств, вне зависимости от морфологического типа опухоли и имеющегося

миастенического статуса (рис.24). Однако, необходимо отметить отсутствие статистически достоверной разницы по этому показателю между этими группами больных ($p \geq 0,05$). С целью более точной оценки эффективности оперативного лечения миастении применена шкала G.Keynes, в ходе которой определялось комбинация и доза препаратов, а так же наличие или отсутствие основных симптомов болезни.

Таблица №25

Отдаленные результаты ТТЭ по шкале Keynes

Эффект	Время после операции					
	Через 12 месяцев		Через 36 месяцев		Через 60 месяцев	
	СТТ (n=72)	МИТ (n=42)	СТТ (n=68)	МИТ (n=38)	СТТ (n=65)	МИТ (n=24)
A	2 (2,8%)	3 (7,1%)	5 (7,4%)	6 (15,8%)	11 (16,9%)	8 (33,3%)
B	4 (5,6%)	6 (14,4%)	8 (11,8%)	11 (28,9%)	19 (29,2%)	11 (45,8%)
C	59 (81,9%)	31 (73,8%)	52 (76,5%)	20 (52,6%)	34 (52,3%)	5 (20,8%)
D	4 (5,6%)	2 (4,7%)	2 (2,9%)	1 (2,6%)	1 (1,5%)	–
E	3 (4,2%)	–	1 (1,5%)	–	–	–

Полученные данные (табл.25) показывают, что к концу первого года наблюдения у пациентов чаще встречался эффект С (отсутствие прогрессирования миастении на фоне приема калимина и гормональных препаратов) 81,9% в группе «открытых» операций и 73,8% после миниинвазивной ТТЭ. Однако на втором месте в группе стерно- и торакотомии были эффект В

(отсутствие симптомов заболевания на фоне приема поддерживающих доз гормональных препаратов) и D (отсутствие эффекта терапии) по 5,6%. В то время как в группе видеоторакоскопического и робот-ассистированного удаления опухоли тимуса на втором месте по частоте был только эффект В (14,4%), При этом отсутствует статистически значимая разница по этим признакам ($p \geq 0,05$) в сравниваемых группах.

К окончанию пятого года наблюдения наиболее благоприятных результатов достигли больные после миниинвазивной ТТЭ, где эффект А и В составили 33,3% и 45,8% соответственно. В группе «открытых» вмешательств по-прежнему в основном наблюдался эффект С (52,3%), тогда как эффект В составил лишь (29,2%). Различия по этим параметрам между группами статистически достоверны ($p \leq 0,05$).

Более высокие результаты хирургического лечения миастении у пациентов, оперированных с помощью миниинвазивных технологий, можно связать с меньшим стрессовым воздействием на организм этих методов удаления опухоли. В свою очередь эмоциональный фон больных играет не последнюю роль в успешности терапии миастении, поэтому менее агрессивные методы из-за снижения выраженности болевого синдрома сокращают риски запуска патогенетической цепи стрессовой реакции. Фактор меньшей хирургической агрессии не только ускоряет восстановление больных после операции, но и оказывает положительное влияние на отдаленные результаты лечения. Изучение отдаленных результатов через год после операции выявило, что у пациентов с эффектом С в двух случаях имеется хронический болевой синдром в области постстернотомного рубца, а у троих больных сохраняются явления парестезии в этом месте. После видеоторакоскопических и робот-ассистированных вмешательств такой симптоматики у пациентов не отмечено. В качестве наглядной иллюстрации успешного лечения больной генерализованной миастений после радикального видеоторакоскопического удаления тимомы приводим в клиническом примере.

Клинический пример №4.

Пациентка С, 26 лет, направлена в НМХЦ им. Н. И. Пирогова для оперативного лечения в ноябре 2014г. для лечения с диагнозом: Тимома, генерализованная миастения 3В. Из анамнеза удалось выяснить, что генерализованная миастения дебютировала около года назад с нарушения речи и затруднения при глотании.

При МСКТ органов грудной клетки в области переднего средостения в проекции вилочковой железы обнаружено образование округлой формы, размерами 3,5х3,0х2,5см. Принимала Метипред по 32 мг через день и Калимин по 60 мг х 3 раза в день. После подготовки пациентки выполнено в РА удаление опухоли с тимусом и клетчаткой переднего средостения. При гистологическом исследовании препарата - смешанная тимома (тип АВ) без признаков инвазии в капсулу. Послеоперационный период протекал без особенностей. Дренаж из плевральной полости удален на 1 сутки после вмешательства. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 6 сутки. К концу 2 года с момента оперативного лечения пациентка полностью отказалась от приема препаратов, а по прошествии еще полутора лет родила здорового ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным современной литературы новообразования вилочковой железы встречаются у лиц обоих полов, независимо от возрастной и этнической принадлежности. Несмотря на свою редкость, опухоли тимуса являются одним из наиболее сложных заболеваний современной медицины, что объясняется многогранностью клинических проявлений, близостью расположения вилочковой железы к жизненно важным органам и тесной связью с нейродвигательной системой [3, 8, 39, 88, 158, 170]. Помимо этого, большинство пациентов относятся к лицам молодого и среднего возраста, что составляет наиболее трудоспособную часть населения. Общая выживаемость при тимомах колеблется в широком диапазоне (59%-78%) и зависит от стадии заболевания, морфологического вида опухоли и сопутствующей патологии. За последние десятилетия этот сложный раздел торакальной хирургии и онкологии ознаменован прогрессом в виде уменьшения числа летальных исходов. К сожалению, анализ отдаленных результатов оперативного лечения подтверждает достаточно высокий уровень рецидивов опухолей тимуса, достигающей 8-30% [45, 55, 58, 91, 96, 99].

Хирургическое удаление новообразований вилочковой железы прошло длинный путь от «открытых» (классических) способов до использования миниинвазивных технологий при выполнении видеоторакоскопических и робот-ассистированных операций [2, 14, 40, 79, 86, 92]. Внедрение новых методик первоначально вызвало большой энтузиазм среди хирургов. На фоне широкого применения видеоторакоскопического способа успехи робот-ассистированной хирургии выглядят скромно. При этом стернотомия и торакотомия не утратили своей актуальности и продолжают использоваться по сей день из-за дороговизны оборудования для миниинвазивных операций, отсутствия специально подготовленного медицинского персонала. Так же, до сих пор не разработан единый стандарт хирургического лечения при этой патологии [21, 32, 46, 73, 162, 168]. Число публикаций на тему хирургического лечения опухолей тимуса недостаточно, и в них высказываются противоположные мнения об

онкологической целесообразности МИТ. По мнению специалистов, не существует «идеального» оперативного способа, которое избавило бы пациентов от рисков прогрессирования и рецидивирования заболевания. Выше изложенное определяет актуальность и заставляет обсуждать проблему хирургического лечения тимом в периодической научной печати и на съездах. Вместе с тем, все исследователи считают доминирующим принципом лечения выполнение радикальной ТТЭ, что заключается в полном удалении новообразования вилочковой железы и клетчатки переднего средостения [11, 9, 25, 172, 176, 183].

В нашей работе проведено ретроспективное исследование, включающее в себя анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с опухолями тимуса, находившихся на лечении в клинике НМХЦ им. Н. И. Пирогова.

Всем больным выполнено хирургическое вмешательство одним из трех методов: открытая операция (стернотомия, торакотомия), видеоторакоскопическая операция, робот-ассистированная операция. В зависимости от способа удаления новообразования вилочковой железы больные были разделены на три группы:

- 1) Группа 1 (видеоторакоскопическая операция) – 51 пациент (35,2%)
- 2) Группа 2 (робот-ассистированная операция) – 16 пациентов (11,0%)
- 3) Группа 3 («открытая» операция) – 78 пациентов (53,8 %)

В первой группе было 28 (54,9%) женщин и 23 (45,1%) мужчины. Средний возраст больных составил $52,7 \pm 12,6$ лет (минимальный - 28 лет, максимальный - 78 лет). Наибольшее количество пациентов (37,3%) приходилось на пожилой возраст (60-74 лет). У 28 (54,9%) больных заболевание сопровождалось генерализованной миастенией, у 12 (23,5%) – компрессионным синдромом средостения, у 11 (21,6%) – асимптомное течение. Сопутствующие заболевания выявлены у 15 (29,4%) пациентов. В этой группе 38 (56,7%) пациентам выполнена ТТЭ, в 7 (10,5%) случаях - расширенная ТТЭ с резекцией плевры, перикарда, легкого, у 6 (9,0%) больных – циторедуктивная операция. Перехода на конверсию

не было. Средний размер удаленной опухоли в наибольшем измерении составил $5,6 \pm 2,9$ см, при этом минимальный размер в этой группе был равен 2,0 см, максимальный достиг 17,0 см. По морфологическому строению отмечалось преобладание тимом типа B1 (25,5%). Чаще всего встречали I стадию заболевания по Masaoka и TNM (2017).

Во вторую группу вошло 6 (37,5%) мужчин и 10 (62,5%) женщин. Возраст больных варьировал от 26 до 65 лет, средний возраст составил $51,8 \pm 10,1$ лет). Отмечено преобладали больных трудоспособного возраста (56,25 %). У 14 (87,5%) пациентов опухоли тимуса были ассоциированы с генерализованной миастенией, у 1 (6,25%) – компрессионным синдромом средостения, у 1 (6,25%) было асимптомное течение заболевания. К 7 (43,8%) больных были выявлены сопутствующие заболевания, из которых чаще всего встречалась сердечно-сосудистая патология. С помощью роботизированного хирургического комплекса Da Vinci 11 (16,4%) пациентам выполнена ТТЭ; 4 (6,0%) - расширенная ТТЭ, 1 (1,5%) - циторедуктивная операция. Конверсий не было. Средний размер удаленной опухоли тимуса в группе робот-ассистированных операций составил $4,4 \pm 2,1$ см, минимальный размер – 2,0 см, максимальный – 10,0 см. По гистологическому критерию в этой группе чаще встречались тимомы тип B2 (37,5%). Так же как и в группе видеоторакоскопических операций отмечалось преобладание I стадии заболевания по Masaoka и TNM (2017).

В третьей группе находилось 38 (48,7%) мужчин и 40 (51,3%) женщин, средний возраст которых достигал $49,0 \pm 12,9$ лет. Самой молодой пациентке было 18 лет, самой пожилой - 81 год. У 72 (92,3%) больных опухоль тимуса была ассоциирована с генерализованной миастенией, у 4 (5,1%) – компрессионным синдромом средостения, у 2 (2,6%) – асимптомное течение. У 27 (34,4%) пациентов выявлена сопутствующая патология, большая часть которой относилась к заболеваниям сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Срединная стернотомия была использована у 64 (82,1%) больных. У 14 (17,9%) пациентов выполнено удаление новообразования вилочковой железы посредством

переднебоковой торакотомии: правосторонняя – 9 (11,5%), левосторонняя – 5 (6,4%). В 41 (52,6%) случае произведена ТТЭ. У 36 (46,2%) пациентов выполнена расширенная ТТЭ, дополненная резекцией пораженных опухолью тимуса соседних органов. У 1 (1,3%) больного произведена циторедуктивная операция. В группе «открытых» вмешательств средний размер тимомы составил $5,7\pm 3,3$ см, минимальный размер – 2,0 см, максимальный – 18,0 см. По морфологическому виду в одинаковом соотношении встречались тимомы типа В1(30,8%) и В2 (30,8%). По стадии заболевания преобладали новообразования ВЖ III А стадии (прорастание в плевру, перикард, легкое, диафрагмальный нерв) по Masaoka. Однако при пересчете на классификацию TNM (2017) преобладала I стадия заболевания (69,5%).

По результатам исследования выявлено, что длительность заболевания до хирургического вмешательства была меньше всего в группе больных с сопутствующей генерализованной миастенией, чем в группе пациентов с компрессионным синдромом средостения. Статистический анализ выявил достоверную разницу ($p>0,05$) по анализируемому критерию. Данное наблюдение показывает, что появление симптомов генерализованной миастении является фактором ранней диагностики опухолей тимуса и своевременно оказанного лечения у этой категории пациентов.

По результатам исследования также установлено, что у большинства больных наблюдались умеренная (36,8%) и средняя (26,3%) степень слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры. Средний возраст пациентов составил $49,6\pm 12,8$ лет. Выявленные показатели соответствовали литературным данным и подчеркивали то, что генерализованная миастения при тимомах протекает тяжелее и чаще встречается у лиц молодого или среднего возраста.

Изучение морфологического строения опухолей вилочковой железы показало, что наиболее распространёнными были тимомы типа В2, которые выявлены у 42 пациентов (29,0%). На втором месте по частоте встречаемости

были тимомы типа В1, в 40 (27,6%) случаях. Меньше всего было карцином тимуса, которые обнаружены у 5 (3,6%) больных.

Помимо этого в нашем исследовании было установлено, что средний размер опухоли вилочковой железы у больных генерализованной миастенией ($5,2 \pm 2,9$ см) был достоверно меньше чем при компрессионном синдроме средостения ($9,1 \pm 3,2$ см). У пациентов с асимптомным течением заболевания средний размер тимомы был равен $4,6 \pm 1,0$ см.

Проведенный нами анализ подтверждает повсеместное мнение о том, что большинство опухолей, ассоциированных с генерализованной миастенией, имеет кортикальноклеточное строение относятся к группе тимом типа В. Чаще всего мы встречали тимомы типа В2 (32%), реже всего (12%) тимомы типа АВ или смешанные опухоли вилочковой железы. При этом в случаях наличия карцином тимуса клинических проявления миастении не отмечено.

Согласно клинической классификации опухолей вилочковой железы по Masaoka I и III А стадия заболевания выявлена одинаково часто, по 43 (29,7%) случая соответственно. На втором месте по частоте была II А стадия, обнаруженная у 25 (17,2%) пациентов. Реже всего встречалась IV А стадия заболевания, которая была отмечена лишь у 2 (1,4%) больных.

По международной классификации TNM (2017) выявлено значительное преобладание в группах I стадии (73,1%) заболевания, которой соответствуют полностью инкапсулированные и инвазивные опухоли тимуса, прорастающие в медиастинальную плевру. Новообразования вилочковой железы IV А стадии, имеющие плевральные метастазы, отмечены всего в 2 (1,4%) случаях.

При анализе взаимосвязи между гистологическим видом опухоли и стадией заболевания было установлено, что наиболее доброкачественным течением обладают тимомы типа А и АВ. В свою очередь, агрессивный рост чаще всего встречается у тимом типа В3 и карцином вилочковой железы. Это наблюдение позволяет подтвердить широко бытующее мнение о влиянии морфологического

вида новообразования на стадию заболевания и, как следствие, на объем оперативного вмешательства.

В ходе изучения непосредственных результатов операций было выявлено, что общая длительность вмешательства и основного оперативного этапа достоверно больше в группе робот-ассистированной ТТЭ, а наименьшими эти показатели были в группе стернотомии и торакотомии. Нами были установлены факторы, влияющие на время операции. К ним относились размер и степень инвазивного роста опухоли, выраженность жировой клетчатки в области переднего средостения. При робот-ассистированных вмешательствах основным фактором был небольшой опыт выполнения этой методики. Однако с накоплением опыта наблюдается тенденция к уменьшению длительности миниинвазивных операций.

Оценка интраоперационной кровопотери и продолжительности пребывания в реанимационном отделении выявила достоверно меньший уровень этих показателей у пациентов, оперированных миниинвазивными способами. Статистической разницы между группами видеоторакоскопических и робот-ассистированных вмешательств по этим показателям не отмечено. Более выраженную кровопотерю при стернотомии и торакотомии можно связать с техническими особенностями выделения опухоли и с тем, что в этой группе число инвазивных тимом и их средний размер был больше чем в группах миниинвазивных операций.

В группе «открытой» ТТЭ у 6 пациентов были послеоперационные осложнения, 2 больных констатирован летальный исход. При этом в группе миниинвазивных вмешательства отмечен 1 случай послеоперационного осложнения после видеоторакоскопии, что, по нашему мнению, связано с более строгим отбором пациентов для проведения вмешательств под однолегочной вентиляцией легких. Несмотря на это, нами не зафиксировано статистически значимых отличий по этим критериям между группами.

Пациенты комфортнее переносили миниинвазивное удаление опухоли тимуса, так как сроки активизации и длительности применения НПВС после операции, были достоверно больше в группе «открытой» методики. Различия между группами видеоторакоскопических и роботизированных вмешательств по этим параметрам были статистически недостоверны. При миниинвазивном удалении опухоли травматичность ограничивается воздействием троакаров на мягкие ткани грудной стенки. При открытых вмешательствах механическая травма возрастает за счет большего суммарного объема пересекаемых мягких и повреждения целостности костной ткани.

Менее болезненному периоду восстановления также способствовало снижение объема отделяемого и как следствие длительность дренирования в послеоперационном периоде при миниинвазивном удалении опухоли. Технические преимущества видеоторакоскопических и робот-ассистированных операций, которые отсутствуют при выполнении стернотомии и торакотомии, позволяют достигнуть лучшего гемостаза, что приводит к уменьшению количества экссудата по дренажным трубкам.

В настоящее время косметический эффект хирургического лечения имеет не последнее значение. В группе миниинвазивных вмешательств длительность заживления и суммарный размер послеоперационных ран был достоверно меньше «открытого» метода. Это обстоятельство способствовало достижению хорошего косметического эффекта, особенно у женщин молодого и среднего возраста.

При анализе продолжительности пребывания в стационаре на основе срока госпитализации со дня операции до готовности к выписке нами были выявлены статистически значимые различия. Наибольшее время послеоперационного периода было у пациентов, перенесших «открытые» вмешательства. Видеоторакоскопический и робот-ассистированный методы по этому критерию статистически не отличались.

При изучении отдаленных результатов хирургического лечения пациенты были условно разделены на две группы. В первую группу вошли больные,

которым выполнено радикальное удаление опухоли тимуса (ТТЭ и расширенная ТТЭ). Вторая группа состояла из пациентов, перенесших циторедуктивную операцию. Стандартной методикой обследования пациентов в отдаленном периоде включал опрос, при возможности осмотр, а так же проведение контрольной МСКТ грудной полости в течение 5 лет.

После циторедуктивной операции у 7 из 8 пациентов отмечено прогрессирование злокачественного роста, приведшее к летальному исходу в 5 случаях. После «открытой» операции пациент с плоскоклеточным раком тимуса умер в течение первого года. Больные, оперированные видеоторакоскопическим методом по поводу плоскоклеточного рака вилочковой железы, скончались в интервале от 1 года до 3 лет. Прогрессирование без летального исхода отмечено у двух пациентов с тимомой В2 и В3. У 1 больного с инвазивной тимомой типа В3 после нерадикальной операции и химио-лучевого лечения в течение 4 лет отмечена стабилизация онкопроцесса. Однолетняя выживаемость пациентов после циторедуктивной операции составила 87,5%, двухлетняя и трехлетняя - 62,5% и 37,5% соответственно.

При анализе отделенных результатов 137 радикальных ТТЭ нами не выявлено локорегионарных рецидивов и прогрессирования заболевания у пациентов во всех группах. При анализе отделенных результатов хирургического лечения установлен достоверно лучший показатель общей продолжительности жизни группы пациентов, которым была выполнена радикальная операция чем циторедуктивное вмешательство ($p < 0,05$).

При сравнении радикальных операций выявлен достоверно лучший показатель общей продолжительности жизни группы пациентов, оперированных при помощи МИТ чем «открытым» методом ($p < 0,05$).

Сравнение отдаленных результатов хирургического лечения генерализованной миастении в течение пятилетнего периода не выявило статистически достоверной разницы между группами больных ($p > 0,05$). Из 114 пациентов в течение 5 лет наблюдения умерло 4, которым было выполнено

удаление опухоли тимуса «открытым» доступом. Скончавшиеся больные имели тимому типа В (В1, В2), ассоциированную с миастенией 3В. На текущий момент однолетняя выживаемость оперированных пациентов с миастенией составляет 97,4%, трехлетняя – 96,3%, пятилетняя – 95,7%.

Для более точной оценки отдаленных результатов проведен анализ оперативного лечения у больных с тимомой по критериям Keynes. К концу первого года наблюдения у пациентов после «открытого» вмешательства чаще встречался эффект С, который отмечен 81,9% случаев. На втором месте в группе стернотомии и торакотомии в равном количестве были представлены эффект В и D (по 5,6%). В группе миниинвазивной ТТЭ после первого года наблюдения эффект С был выявлен у 73,8% пациентов. Однако на втором месте по частоте был только эффект В (14,4%). При этом статистически значимые различия по этим критериям в сравниваемых группах нами не выявлены ($p > 0,05$). Стоит отметить, что через год после операции двух больных с эффектом С беспокоил хронический болевой синдром в области постстернотомного рубца, а у троих пациентов сохранялись явления парестезии в этой области.

К окончанию пятого года наблюдения у пациентов после миниинвазивной ТТЭ эффект А и В составили 33,3% и 45,8% соответственно. В то время как в группе «открытых» операций по-прежнему чаще встречался эффект С (52,3%), а эффект В составил лишь (29,2%). На этот раз статистические различия по этим параметрам между группами оказались достоверными ($p < 0,05$).

Видеоторакоскопические и робот-ассистированные методики обладают преимуществами над традиционной торакальной хирургией, что обеспечивает более высокие результаты оперативного лечения опухоли тимуса и генерализованной миастении. Выполнение ТТЭ из миниинвазивного доступа позволяет избежать большого разреза грудной стенки, и тем самым уменьшить стрессовое воздействие хирургического вмешательства на организм. Применение современных эндоскопических и роботизированных технологий позволяют улучшить визуализацию операционного поля, повысить прецизионность

вмешательства путем более тщательной диссекции мелких сосудистых и нервных структур, уменьшить вероятность возникновения кровотечения и осложнений. Фактор меньшей хирургической агрессии не только ускоряет восстановление больных после операции, но и оказывает положительное влияние на отдаленные результаты лечения. Анализ полученных результатов свидетельствует об безопасности и высокой клинической эффективности торакоскопической и робот-ассистированной ТТЭ в лечении больных новообразованиями вилочковой железы и миастении.

Таким образом, на основании анализа результатов хирургического лечения 145 больных тимомы разработан алгоритм, определяющий технологию тимомтимэктомии.

На догоспитальном этапе всем пациентам при подозрении на опухоль тимуса показано выполнение МСКТ органов грудной клетки, по которой определяется распространенность онкологического процесса. При отсутствии признаков инвазивного роста опухоли (T1aN0M0) целесообразно выполнение миниинвазивной ТТЭ (видеоторакоскопической или робот-ассистированной). Благодаря прецизионности оперирования в условиях небольшого рабочего пространства переднего средостения робот-ассистированная методика имеет преимущества перед торакоскопическим вмешательством при небольших размерах опухоли (не более 5 см). Если выявлены признаки распространения новообразования на смежные анатомические структуры, больным показано МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением для определения инвазии в магистральные сосуды. При выявлении инвазии тимомы в плевру, перикард или легочную паренхиму (T1bN0M0, T2N0M0, T3N0M0) операцией выбора служит видеоторакоскопическая расширенная ТТЭ.

Наличие прорастания новообразования вилочковой железы в грудную стенку, плечеголовые и верхнюю полую вены, экстраперикардальные отделы аорты, легочных артерий и вен (T3N0M0, T4N0M0), что требует выполнение лобэктомии, пневмонэктомии, резекции магистральных сосудов, а в некоторых

случаях их протезирование, сводит к нулю успешность миниинвазивных методов хирургического лечения. В этих случаях первым этапом предпочтительно выполнение диагностической ВТС, по итогам которой определяется возможность выполнения радикальной операции. При нерезектабельности опухоли или наличии внутригрудной диссеминации тимомы (T4N0M0, T(любая)N(1,2)M(1a,1b)), что не позволит выполнить радикальную операцию, проведение ВТС вмешательства служит способом выбора для циторедуктивного удаления или выполнения биопсии новообразования. При возможности выполнить радикальную ТТЭ наиболее оптимальным доступом является стернотомия или торакотомия, позволяющие выполнить расширенное комбинированное удаление опухоли наиболее абластично. Показания к миниинвазивным вмешательствам могут изменяться в процессе накопления опыта выполнения видеоторакоскопических и робот-ассистированных ТТЭ (рис. 25).

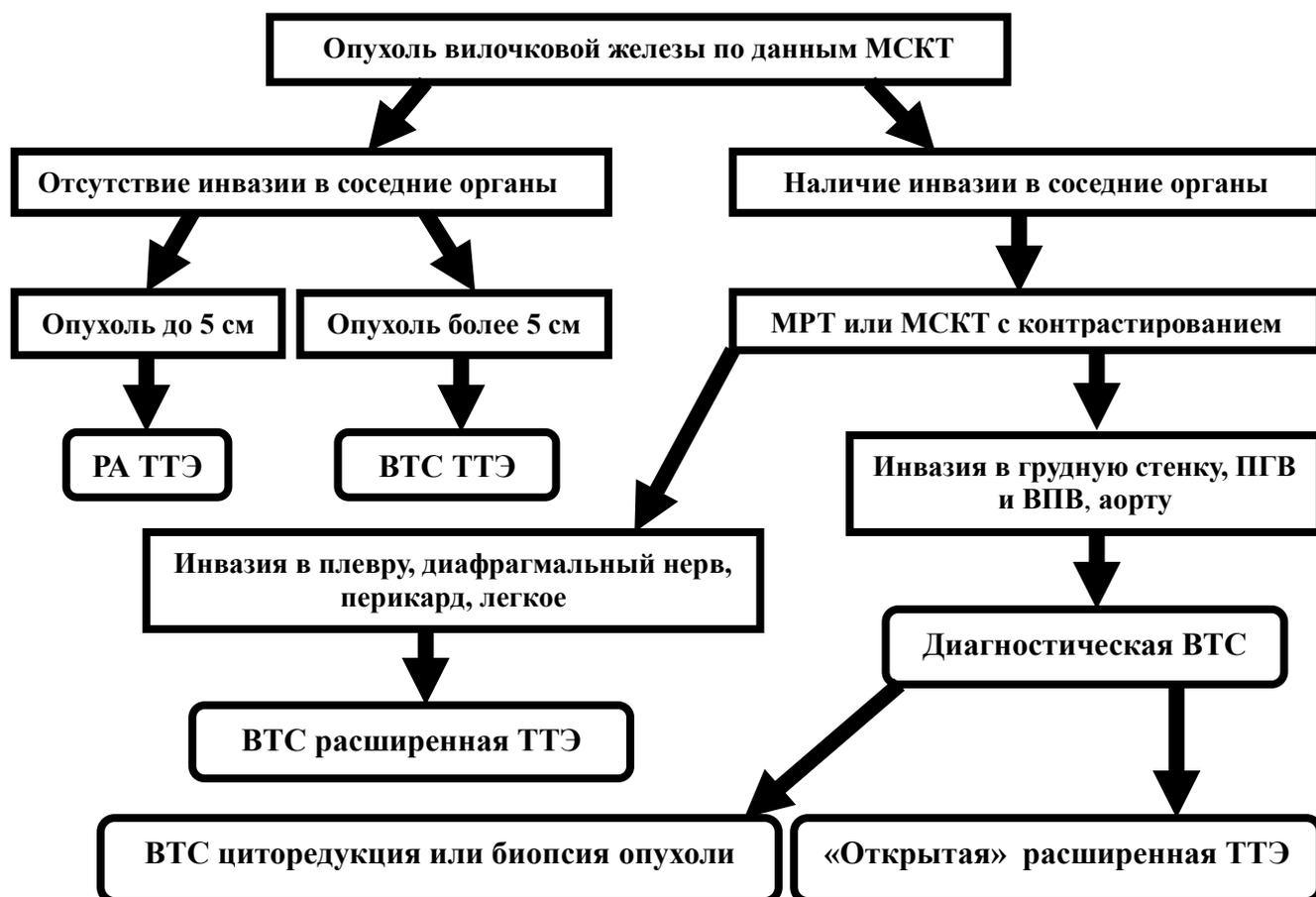


Рис. 25. Алгоритм хирургического лечения пациентов с опухолью тимуса

ВЫВОДЫ

1. Миниинвазивная (видеоторакоскопическая и робот-ассистированная) ТТЭ является безопасным методом хирургического лечения пациентов с новообразованиями вилочковой железы, ассоциированных с генерализованной миастенией и без неё. Объем удаленной вилочковой железы с опухолью и окружающей жировой клетчаткой при миниинвазивных методиках аналогичен ТТЭ, выполненной из стернотомного или торакотомного доступов.

2. Сравнительный анализ непосредственных результатов ТТЭ показал преимущества миниинвазивных вмешательств над «открытым» способом удаления опухолей тимуса. Применение МИТ позволяет снизить число осложнений, уменьшить интенсивность послеоперационной боли, сократить период пребывания больных в реанимационном отделении и стационаре. Непосредственные результаты видеоторакоскопических и робот-ассистированных ТТЭ сопоставимы, полученные различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

3. Миниинвазивные способы удаления опухоли вилочковой железы при радикальных операциях достоверно увеличивают сроки общей выживаемости пациентов в отдаленном периоде по сравнению с «открытыми» вмешательствами. Пятилетняя общая выживаемость пациентов после миниинвазивных методов ТТЭ составила 100%, после «открытого» удаления опухоли – 90,9% ($P < 0,05$).

4. Миниинвазивные операции способствуют улучшению отдаленных результатов хирургического лечения больных опухолями тимуса, ассоциированных с миастенией. Миниинвазивная ТТЭ позволяет облегчить коррекцию миастенических расстройств, обеспечивает уменьшение объема потребления антихолинэстеразных и глюкокортикостероидных препаратов. Достоверное превосходство видеоторакоскопического и робот-ассистированного метода над «открытым» способом выявлено к пятому году наблюдения. К этому времени эффект А и В после миниинвазивной ТТЭ составили 33,3% и 45,8% соответственно. В группе «открытых» вмешательств в основном наблюдался эффект С (52,3%), тогда как эффект В составил лишь (29,2%).

5. При отсутствии признаков инвазивного роста опухоли (T1aN0M0) целесообразно выполнение миниинвазивной ТТЭ (ВТС или РА). При выявлении инвазии тимомы в плевру, перикард или легочную паренхиму (T1bN0M0, T2N0M0, T3N0M0) операцией выбора служит ВТС расширенная ТТЭ. Наличие прорастания новообразования вилочковой железы в грудную стенку, плечеголовые и верхнюю полую вены, экстраперикардальные отделы аорты, легочных артерий и вен (T3N0M0, T4N0M0) служит показанием для выполнения диагностической ВТС, по итогам которой определяется возможность выполнения радикальной операции посредством стернотомии или торакотомии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хирургическое вмешательство является приоритетным методом лечения пациентов с опухолями тимуса. Выполнение видеоторакоскопической и робот-ассистированной ТТЭ целесообразно при отсутствии достоверных признаков инвазии опухоли тимуса в жизненно важные структуры средостения по данным МСКТ. Благодаря прецизионности оперирования в условиях ограниченного рабочего пространства переднего средостения робот-ассистированная методика имеет преимущества перед видеоторакоскопическим вмешательством при тимомах, размер которых составляет не более 5 см в наибольшем измерении. При подозрении на прорастание опухоли в магистральные сосуды средостения лучше использовать «открытый» метод хирургического вмешательства. У больных с нерезектабельными новообразованиями вилочковой железы следует выполнять видеоторакоскопическую операцию с целью определения гистологического типа опухоли.

2. Больным с тимомами без миастенического синдрома показано возможно более раннее оперативное вмешательство. У больных с сопутствующей генерализованной миастенией оперативное вмешательство стоит проводить при достижении компенсации миастенических расстройств.

3. Наиболее оптимальной позицией пациента на операционном столе при видеоторакоскопическом и робот-ассистированном вмешательстве является положение с 30° поворотом на бок, что достигается путем подкладывания валика и фиксацией руки со стороны операции над головой больного. Торакопорты следует вводить в пятом межреберье по передней подмышечной линии, в пятом по среднеключичной линии и третьем по задней подмышечной линии.

4. «Правосторонний доступ» при миниинвазивном методе удаления новообразования обеспечивает хорошую подвижность инструментов и снижает риск контактного давления инструментов на сердце, что связано с большим

пространством правого гемиторакса. «Левосторонний доступ» оправдан при значительном пролабировании опухоли тимуса в левую плевральную полость.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдалова, О.В. Современные методы лучевой диагностики при поражении вилочковой железы у больных генерализованной миастенией / О.В. Абдалова, С.А. Кондрашин, П.С. Ветшев, Л.И. Ипполитов, А.С. Фатьянова // Радиология-практика. - № 3. – 2008. – С. 4-15.
2. Аблицов, Ю.А. Видеотехнологии в торакальной хирургии / Ю.А. Аблицов, С.Б. Кашеваров, В.И. Василяшко, А.Ю. Аблицов, С.С. Орлов, Н.О. Травин // Вестник НМХЦ им. Н.И.Пирогова. – 2007.- Т. 2.- №1.- С. 100-101.
3. Александров, О.А. Тимомы (обзор литературы) / О.А. Александров, А.Б. Рябов, О.В. Пикин // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16. - №4. – С. 76–83.
4. Алексеева, Т.М. Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста (обзор литературы) / Т.М. Алексеева, В.Д. Косачев, А.Н. Халмурзина // Нервно-мышечные болезни. – 2016. – Т.6.- №3. – С.10-16.
5. Ветшев, П.С. Антитела к титину у больных миастенической и немиястенической тимомой / П.С. Ветшев, А.Г. Санадзе, Д.В. Сиднев, Л.И. Ипполитов, В.А. Животов, А.Ю. Аблицов // Хирургия. – 2007. – № 6. - С.53-56.
6. Ветшев, П.С. Генерализованная миастения / П.С. Ветшев, И.Х. Ипполитов, А.В. Курочкин // Врач. - 1995. - № 7. - С.2-6.
7. Ветшев, П.С. Нейроэндокринные опухоли тимуса / П.С. Ветшев, А.И. Ипполитов, Н.Н. Савенкова // Хирургия. - 2001. - № 3. - С. 60–63.
8. Ветшев, П.С. Опухоли тимуса у больных миастенией / П.С. Ветшев, О.С. Шкроб, И.Х. Ипполитов, О.В. Заратьянц, А.Б. Пономарев, Г.М. Мясников // Неврологический журнал. - 1998. - № 4. - С. 32–35.
9. Ветшев, П.С. Роль компьютерной томографии и сцинтиграфии в диагностике состояния вилочковой железы у больных генерализованной миастенией / П.С. Ветшев, С.А. Кондрашин, О.В. Абдалова, Л.И. Ипполитов, А.С. Фатьянова // Вестник НМХЦ им. Н.И.Пирогова. – 2009.- Т. 4.- №1.- С. 14-19.

10. Ветшев, П.С. Теломераза: новые возможности дифференциальной диагностики новообразований эндокринных желез и тимуса / П.С. Ветшев, А.И. Глухов, Л.И. Ипполитов, Д.В. Жуликов, И.И. Быков, О.В. Зимник // Вестник НМХЦ им. Н.И.Пирогова. – 2007.- Т. 2.- №1.- С. 28-31.
11. Ветшев, П.С. Хирургическое лечение тимом у больных генерализованной миастенией / П.С. Ветшев, Л.И. Ипполитов, Д.М. Меркулова, В.А. животов, А.Б. Пономарев // Хирургия. – 2003. – № 10. – С.15-20.
12. Вишневский А.А. Хирургия грудной стенки / А.А. Вишневский, С.С. Рудаков, О.Н. Миланов. – Москва: ВИДАР, 2005. – С. 301.
13. Давыдов, М.И. Тимомы с инвазией верхней полой вены и опухолевым тромбозом правого предсердия - вариант операции / М.И. Давыдов, Ю.В. Белов, С.С. Герасимов // Хирургия. – 2013. - №7. – С. 49-51.
14. Дзидзава, И.И. Сравнительный анализ «открытых» и видеоторакоскопических вмешательств при опухолях вилочковой железы / И.И. Дзидзава, И.В. Дмитроченко, Б.Н. Котив, Е.Е. Фуфаев, Д.А. Ясюченя, К.С. Трофименко, А.А. Аполлонов // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – Т. 2. - №69. – С. 27-32.
15. Завадовская, В.Д. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом в диагностике опухолевых процессов в легких и средостении / В.Д. Завадовская, А.П. Куражов, О.Ю. Килина, О.Ю., И.Э. Гербек, З.А. Маевская, М.А. Зоркальцев // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57. - №5. – С. 58-65.
16. Зайратьянц, О.В. Кортикальноклеточные тимомы с преобладанием клеток - «нянек» у больных миастенией / О.В. Зайратьянц, П.С. Ветшев, И.В. Попова, И.Х. ипполитов, Л.И. Воронов // Архив патологии. - 1991. - № 1. - С. 15–20.
17. Зайратьянц, О.В. Опухоли вилочковой железы / О.В. Зайратьянц, Г.А. Галил-Оглы, П.С. Ветшев [и др.] // Архив патологии. - 2002. - № 5. - С. 51–59.

18. Казакевич, В.И. Использование ультразвукового исследования в определении местного распространения опухолей средостения / В.И.Казакевич // Онкология. – 2013. - №3. – С. 20 – 25.
19. Калинин А. П. Хирургическая эндокринология / А.П. Калинин, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшев // М.-СПб.: Питер, 2004. – 462 с.
20. Карпов О.Э. Инновационные технологии в хирургии и медицинской реабилитации / О.Э. Карпов, П.С. Ветшев, Д.А. Махнев Д.А., С.А. Епифанов, В.Д. Даминов, А.А. Зуев, П.Д. Кузьмин // Вестник НМХЦ им. Н.И.Пирогова. – 2016.- Т. 11.- №3.- С. 24-31.
21. Колесников П.Г. Диагностика и лечение тимом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.Г. Колесников. – Москва, 2011 – 22 с.
22. Кондратьев А.В. Клинические и патофизиологические аспекты видеоторакоскопической тимэктомии в хирургическом лечении генерализованной миастении : Дис. ... д-ра. мед. Наук / А.В. Кондратьев – Москва, 2006. – 229 с.
23. Косачев, В.Д. Отдаленные результаты хирургического лечения миастении / В.Д. Косачев, Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8. - №3. – С. 19 – 23.
24. Кохан, Е.П. Послеоперационные медиастиниты. Диагностика и лечение / Е.П. Кохан, А.С. Александров // Хирургия. – 2011. – № 9. – С. 22 – 26.
25. Кузин, М.И. Диагностическая и лечебная тактика при опухолевом поражении вилочковой железы у больных миастенией / М.И. Кузьмин, О.С. Шкроб, Ф.И.Тодуа, П.С. Ветшев, А.Л. соколов, И.Х. Ипполитов, И.В. Попова, О.В. Зайратьянц // Хирургия. - 1988. - № 11. С. 72–77.
26. Кузин М.И. Сравнительная оценка методов диагностики поражений вилочковой железы / М.И. Кузин, О.С. Шкроб, П.С. Ветшев [и др.] // Хирургия. - 1993. - № 5. - С. 3–5.
27. Кузьменко, Л.Г. Современный взгляд на роль тимуса в живом организме и его участие в вакцинальном процессе у детей раннего возраста / Л.Г.

Кузьменко, Н.М. Киселева // Клиническая патофизиология. – 2016. - № 3. – С. 104-114.

28. Курганов, И.А. Роль и место малоинвазивных хирургических технологий в лечении заболеваний вилочковой железы / И.А. Курганов, Д.Ю. Богданов // Эндоскопическая хирургия. – 2013. - №6. – С. 49-54.

29. Лебединский, К.М. Тимэктомия у больных с миастенией: история анестезиологической тактики / К.М. Лебединский // Вестник хирургии. – 2006. - №2. – С. 110-113.

30. Маринов Д.Т. Трансторакальная пункция как метод выбора для морфологической верификации новообразований средостения в амбулаторных условиях / Д.Т. Маринов, Б.Е. Полоцкий, К.К. Лактионов, Д.И. Юдин, А.Г. Маргарян, А.К. Аллахвердиев, П.Б. Назлиев // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.- 2015.- Т. 26. - №1. - С. 55-58.

31. Мачаладзе З.О. Опухоли средостения (дифференциальная диагностика и лечение): Дис. ... доктора медицинских наук / З.О. Мачаладзе - Москва, 2008. – 500 с.

32. Никишов, В.Н. Использование торакоскопического доступа при операциях на вилочковой железе / В.Н. Никишов, Е.И. Сигал, В.П. Потанин, Р.Е. Сигал // Медицинский альманах. – 2010. - №3. – С. 63-66.

33. Никишов, В.Н. Торакоскопия в хирургическом лечении миастении / В.Н. Никишов, Е.И. Сигал, В.П. Потанин, Р.Г. Хамидуллин, А.М. Сигал // Практическая медицина. – 2011. - Т. 49. - №2. - С. 92-95.

34. Панфёрова, Т. Р. Ультразвуковая диагностика эктопированной ткани тимуса в щитовидной железе у детей / Т.Р. Панфёрова, А.Л. Никулина, И.Н. Серебрякова // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2. - №2. – С. 109-114.

35. Паршин, В.Д. Операция по поводу гигантской злокачественной тимомы с прорастанием легочного ствола, левого легкого и перикарда / В.Д. Паршин, Ю.В. Белов, Д.В. Базаров, Р.Н. Комаров, В.А. Гулешов // Хирургия. – 2012. - №6. – С. 51-53.

36. Петрук, Н.Н. К вопросу о топографо-анатомических особенностях тимуса у детей / Н.Н. Петрук // Вестник СурГУ. Медицина. – 2010. - №4. – С. 38-41.

37. Пикин, О.В. Циркулярная резекция верхней полой вены без протезирования у больных с опухолью средостения, осложненной синдромом медиастинальной компрессии / О.В. Пикин, А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, В.А. Глушко, В.И. Казакевич, А.М. Амиралиев, Д.А. Вурсол, О.Н. Кирсанова // Онкохирургия. – 2013. - №2. – С. 60-66.

38. Пищик В.Г. Новообразования средостения: принципы дифференциальной диагностики и хирургического лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Г. Пищик. – Санкт-Петербург, 2008. - 30 с.

39. Полоцкий, Б.Е. Новообразования вилочковой железы / Б.Е. Полоцкий, З.О. Мачаладзе, М.И. Давыдов, С.Г. Малаев, А.И. Карселадзе, Н.А.Савёлов // Сибирский онкологический журнал. – 2008. - №1. – С. 75-84.

40. Прохоров, А.В. Результаты лечения пациентов с опухолями тимуса / А.В. Прохоров, М.Н. Шепетько, И.Н. Лабунец // Новости хирургии. – 2012. - №1. – С. 89-92.

41. Проценко, Е.С. Анализ структуры заболеваемости патологии вилочковой железы в харьковском регионе / Е.С. Проценко, Н.А. Ремнева, А.О. Пономарев // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. - 2006. - № 13. - С. 14-18.

42. Разумовский, А.Ю. Торакоскопические операции при солидных образованиях грудной полости у детей. А.Ю. Разумовский, А.В. Гераськин, А.Б. Алхасов, В.Е. Рачков, З.Б. Митупов, Е.В. Феоктистова, О.С. Геодакян, А.С. Задвернюк // Хирургия. – 2012. - №3. – С. 11-17.

43. Разумовский, А.Ю. Торакоскопическое удаление вилочковой железы при миастении у детей / А.Ю. Разумовский, А.Б. Алхасов, З.Б. Митупов, А.Г. Санадзе, Д.В. Сиднев, Д.Н. Даллакян, С.В. Смирнова // Хирургия. – 2013. - №3. – С. 55-60.

44. Романова, Т.В. Оценка эффективности тимэктомии у пациентов с миастенией / Т.В. Романова, М.Ю. Белякова, С.Ю. Пушкин, А.П. Решетов // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. – Т.5. - №2.- С. 234-237.
45. Санадзе, А.Г. Миастения и миастенические синдромы / А.Г. Санадзе // Москва: Литтерра, 2012. – 255с.
46. Сигал, А.М. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении в опухолевой патологии вилочковой железы / А.М. Сигал, Е.И. Сигал, М.В. Бурмистров, В.Н. Никишов, В.П. Потанин, Р.Е. Сигал // Онкохирургия. – 2011. – Т.3. - №2. – С. 60-61.
47. Сигал, Е.И. Результаты видеоторакоскопической тимэктомии у пациентов с миастенией в сочетании с опухолевой патологией вилочковой железы / Е.И. Сигал, Р.Е. Сигал, А.М. Сигал, М.В. Бурмистров, В.П. Потанин // Поволжский онкологический вестник. – 2015. - №2. – С. 11-17.
48. Сиротина, О.Б. Визуальная диагностика опухолей тимуса у детей / О.Б. Сиротина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. - №2. – С. 115-121.
49. Скворцов, М.Б. Итоги и клинические результаты использования тимэктомии при лечении миастении / М.Б. Скворцов, Н.В. Шинкарев // Сибирский медицинский журнал. – 2009. - № 5. – С. 61-72.
50. Скворцов, М.Б. Тимэктомия – обоснование и ее роль в лечении миастении / М.Б. Скворцов, Н.В. Шинкарев // Сибирский медицинский журнал. – 2009. - № 3. – С. 15-23.
51. Скобелев, В.А. Сочетание двух опухолей средостения различного генеза в младенческом возрасте / В.А. Скобелев, М.П. Разин // Вятский медицинский вестник. – 2015. - №1. – С. 28-29.
52. Смирнова, М.П. Особенности состояния иммунной системы у больных с разными формами миастении и гистологическими изменениями в вилочковой железе / М.П. Смирнова, Л.Н. Кузьмина // Медицинский журнал. – 2015. - №3. – С. 128-130.

53. Терехина, О.Г. Результаты хирургического лечения миастении / О.Г. Терехина, Л.И. Волкова, И.Я. Мотус // Уральский медицинский журнал. – 2014. - №9. – С. 81-84.
54. Тюрин, И.Е. Дифференциальная диагностика новообразований средостения / И.Е. Тюрин, С.Ю. Евграфова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2010. - №4. – С. 16-22.
55. Фатьянова А.С. Отдаленные результаты хирургического лечения генерализованной миастении при опухолевом поражении вилочковой железы): Дис. ... кандидата медицинских наук / А.С. Фатьянова - Москва, 2009. – 124 с.
56. Харнас, С.С. Прогнозирование результатов хирургического лечения генерализованной миастении при опухолевом поражении вилочковой железы / С.С. Харнас, Л.И. Ипполитов, А.С. Фатьянова // Хирургия. – 2009. - №7. – С. 47-54.
57. Харченко В.П. Болезни вилочковой железы / В.П. Харченко, Д.С. Саркисов, П.С. Ветшев, Г.А. Галил-оглы, О.В. Заиратьянц. – Москва: Триада-Х, 1998. – 232 с.
58. Харченко, В.П. Лечение тимом ассоциированных с миастенией / В.П. Харченко, В.Д. Чхиквадзе, П.Г. Колесников, С.В. Гончаров, О.А. Ядиков // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. - 2011. - Т. - 2. - № 11. - С. 14.
59. Черноусов, А.Ф. Хирургия АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной опухоли тимуса / А.Ф. Черноусов, В.Д. Паршин, Н.С. Кузнецов, С.С. Харнас, Л.И. Ипполитов, Г.В. Полунин, Е.А. Добрева, В.В. Крылов, Н.В. Латкина // Хирургия. – 2015. – № 4. – С.58-61.
60. Чикинев, Ю.В. Диагностика и лечение опухолей средостений / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, О.Ю. Аникеева, Е.С. Половников, А.С. Кудрявцев, И.В. Беркасова, Г.Н. Чагин // Сибирский научный медицинский журнал. - 2014. - Т. - 34. - № 4. - С. 109-114.

61. Чхиквадзе, В.Д. Критерии прогноза 5-летней выживаемости у больных с опухолями вилочковой железы/ В.Д. Чхиквадзе, П.Г. Колесников, С.В. Гончаров // Вестник РУДН, серия Медицина. - 2011. - № 4. - С. 70-75.
62. Шевченко, Ю.Л. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в оценке эффективности тимэктомии у больных с генерализованной миастенией / Ю.Л. Шевченко, П.С. Ветшев, А.Г. Санадзе, А.Ю. Аблицов, Д.В. Сиднев, С.И. Дедаев, Б.А. Магомедов // Вестник НМХЦ им. Н.И.Пирогова. – 2011.- Т. 6.- №4.- С. 15-19.
63. Шевченко, Ю.Л. От Леонардо Да Винчи к роботу «Да Винчи» / Ю.Л. Шевченко // Вестник НМХЦ им. Н.И.Пирогова. – 2012.- Т. 7.- №1.- С. 15-20.
64. Шевченко, Ю.Л. Отдалённые результаты хирургического лечения тимом у больных генерализованной миастенией / Ю.Л. Шевченко, П.С. Ветшев, А.Г. Санадзе, О.В. Абдалова, Д.В. Сиднев, А.С. Фатьянова, А.И. Ипполитов // Хирургия. – 2007. – № 10. – С.36-43.
65. Шевченко, Ю.Л. Робототехника в хирургии – истоки, реалии, перспективы / Ю.Л. Шевченко, О.Э. Карпов, П.С. Ветшев, И.В. Степанюк // Вестник НМХЦ им. Н.И.Пирогова. – 2008.- Т. - 3.- №2.- С. 72-76.
66. Шевченко, Ю.Л. Сорокалетний опыт хирургического лечения генерализованной миастении / Ю.Л. Шевченко, П.С. Ветшев, Л.И. Ипполитов, В.А. Животов, А.С. Фатьянова // Хирургия. – 2004. – № 5. – С.32-38.
67. Шкроб, О.С. Отдаленные результаты хирургического лечения миастении при опухолевых поражениях вилочковой железы / О.С. Шкроб, Б.М. Гехт, П.С. Ветшев, Д.И. Шагал, И.Х. Ипполитов, А.Л., Соколов, О.А. Дриго // Хирургия. - 1987. - № 11. - С. 121–125.
68. Шкроб, О.С. Тимомы с миастеническим синдромом / О.С. Шкроб, П.С. Ветшев, И.Х. Ипполитов, О.В. Зайратьянц, А.Б. Пономарев // Хирургия. – 1998. – № 6. – С.95-99.
69. Шкроб, О.С. Тридцатилетний опыт хирургического лечения больных генерализованной миастенией / О.С. Шкроб О.С., П.С. Ветшев, И.Х. Ипполитов // Хирургия. – 1994. – № 5. – С.13-17.

70. Шулутко А.М. Эндоскопическая торакальная хирургия / А.М. Шулутко, А.А. Овчинников, О.О. Ясногородский, И.Я. Мотус. - Москва: Медицина, 2006. – 387 с.

71. Щербакова, Н.И. Причины, факторы риска, клинические предикторы развития кризов у больных миастенией / Н.И.Щербакова, М.А. Пирадов, Е.М. Павлова, Ю.В. Рябинкина, В.Н. Пирогов, Г.Т. Гуркина, В.Н. Закутняя, Д.В. Сергеев, Л.Б. Кистенев, А.А. Хорошун, Н.Г. Савицкая, В.А. Рудниченко, И.Г. Ретинская, Э.В. Павлов // Неврологический журнал. – 2013. -№2. – С. 11-19.

72. Яблонский, П.К. Торакоскопические операции при новообразованиях средостения / П.К. Яблонский, В.Г. Пищик, С.М. Нуралиев, М. А. Атюков, А. С. Петров // Вестник Санкт-Петербургского Университета. - 2008. -№2. - С. 119-127.

73. Agasthian, T. Can invasive thymomas be resected by video-assisted thoracoscopic surgery? / T. Agasthian //Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. - 2011. – N. 19. - С.225-227.

74. Aragaki, M. Paraneoplastic extralimbic encephalitis associated with thymoma: a case report / M. Aragaki, Y. Iimura, K. Teramoto, N. Sato, K. Hirose, N. Hasegawa // Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2015. - Vol. – 21, N. 4. – P. 399–402.

75. Attaran, S. Does surgical debulking for advanced stages of thymoma improve survival? / S. Attaran, M. Acharya, J.R. Anderson, P.P. Punjabi // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2012. – Vol. – 15. – P. 494–497.

76. Augustin, F. Video-assisted thoracoscopic surgery versus robotic-assisted thoracoscopic surgery thymectomy / F. Augustin, T. Schmid, M. Sieb, P. Lucciarini, J. Bodner // The Annals of Thoracic Surgery. – 2008. – Vol. – 85. – P. 768–711.

77. Batirel, H. F. Minimally invasive techniques in thymic surgery: a worldwide perspective / H.F. Batirel // Journal of Visualized Surgery. – 2018. – Vol. – 4, N. 7. – P. 1-4.

78. Bleetman, D. Video-assisted thoracoscopic thymectomy / D. Bleetman, D. West, E. Teh, E. Internullo // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2015. – Vol. – 4, N. 6. – P. 556-557.

79. Bulkley, G.B. Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis / G.B. Bulkley, K.N. Bass, G.R. Stephenson, M. Diener-West, S. George, P.A. Reilly, R.R. Baker, D.B. Drachman // *Annals of Surgery*. – 1997. – Vol. – 226, N. 3. – P. 324-335.

80. Caronia, F. Bilateral thoracoscopic thymectomy using a novel positioning system / F. Caronia, A. Fiorelli, A.L. Monte // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. - 2014. – Vol. – 22, N. 9. – P. 1135-1137.

81. De Perrot, M. Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis / M. de Perrot, J. Liu, V. Bril, K. McRae, A. Bezjak, S.H. Keshavjee // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. – 74, N. 5. – P. 1658-1662.

82. Deeb, M.E. Expanded indications for transcervical thymectomy in the management of anterior mediastinal masses / M.E. Deeb, C.J. Brinster, J. Kucharzuk, J.B. Shrager, L.R. Kaiser // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2001. – Vol. – 72. – P. 208–211.

83. Detterbeck, F.C. 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 / F.C. Detterbeck, K. Stratton, D. Giroux, H. Asamura, J. Crowley, C. Falkson, P.L. Filosso, A.A. Frazier, G. Giaccone, J. Huang, J. Kim, K. Kondo, M. Lucchi, M. Marino, E.M. Marom, A.G. Nicholson, M. Okumura, E. Ruffini, P.V. Schil // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2014. – Vol. - 9, N. 9. – P. 65-72.

84. Donoiu, I. Invasive thymoma / I. Donoiu, R.I. Radu, A. Giuca, M. Popescu, D.D. Ionescu // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2010. – Vol. – 51, N. 3. – P. 573-575.

85. Filosso, P.L. Thymoma and the increased risk of developing extrathymic malignancies: a multicentre study / P. L. Filosso, C. Galassi, E. Ruffini, S. Margaritora,

L. Bertolaccini, C. Casadio, M. Anile, F. Venuta // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. – 44. – P. 219–224.

86. Friedant, A.J. Minimally invasive versus open thymectomy for thymic malignancies: systematic review and meta-analysis / A.J. Friedant, E.A. Handorf, S. Su, W.J. Scott // *Journal of Thoracic Oncology*. - 2016. - Vol.-11, N. 1. - P. 30-38.

87. Fukushima, T. Successful salvage chemotherapy with amrubicin for invasive thymoma associated with myasthenia gravis / T. Fukushima, D. Gomi, T. Kobayashi, N. Sekiguchi, A. Sakamoto, S. Sasaki, T. Koizumi // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2014. - Vol.-44, N. 11. - P. 1120-1122.

88. Girard, N. Thymic epithelial tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / N. Girard, E. Ruffini, A. Marx, C. Faivre-Finn, S. Peters // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. – 26, N. 5. – P.40–55.

89. Hamaji, M. A meta-analysis of debulking surgery versus surgical biopsy for unresectable thymoma / M. Hamaji, F. Kojima, M. Omasa, T. Sozub, T. Satob, F. Chena, M. Sonobe, H. Date // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. – 47. – P. 602–607.

90. He, Z. Surgical approaches for stage I and II thymoma-associated myasthenia gravis: feasibility of complete video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) thymectomy in comparison with trans-sternal resection / Z. He, Q. Zhu, W. Wen, H. Xu, H. Li // *The Journal of Biomedical Research*. – 2013. – Vol. – 27, N. 1. – P. 62-70.

91. Hess, N. R. Minimally invasive versus open thymectomy: a systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes / N.R. Hess, I.S. Sarkaria, A. Pennathur, R.M. Levy, N.A. Christie, J.D. Luketich // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2016. – Vol. – 5, N. 1. – P. 1-9.

92. Hirai, K. Video-assisted thoracoscopic thymectomy (VAT-T) with lateral thoracotomy for stage II and III thymoma / K. Hirai, T. Ibi, R. Bessho, K. Koizumi, K. Shimizu // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2013. – Vol. – 19. – P. 79–82.

93. Huang, J. A new staging system for thymoma—will it improve outcomes? / J. Huang // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2015. - Vol. - 151, N. 1. - P. 20–22.
94. Huang, P. Experience with the “da Vinci” robotic system for early-stage thymomas: Report of 23 cases / P. Huang, B. Ye, Y. Yang, J.C Tantai, H. Zhao // *Thoracic Cancer*. – 2014. – Vol. – 5. – P. 325–329.
95. Huang, P. Solitary metastasis to the breast after complete resection of encapsulated type AB thymoma: a case report / P.W. Huang, K.M. Chang // *Journal of Medical Case Reports*. – 2015. – Vol. – 9. – P. 1-5.
96. Jukna, A. Inside the mediastinum: the morphological spectrum and stages of thymic tumours / A. Jukna, M. Jasa, M. Mezvevere, A. Vanags, I. Strumfa // *Acta chirurgica latvensis* . – 2016. – Vol. – 16, N. 1. – P. 3-8.
97. Jung, W. Primary intrapulmonary thymoma presenting as a solitary pulmonary nodule / W. Jung, C.H. Kang, Y.T. Kim, I.K. Park // *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2017. – Vol. - 50, N. 1. – P. 54-58.
98. Kaba, E. Role of surgery in the treatment of Masaoka stage IVa thymoma / E. Kaba, B. Ozkan, S. Erus, S. Duman, B. Cimenoglu, A. Toker // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2017. - Vol. – 24, N 1. – P. 6-12.
99. Kaufman, A.J. Minimally invasive thymectomy for thymoma: does surgical approach matter or is it a question of stage? / A.J. Kaufman, R.M. Flores // *Journal of Thoracic Disease*. - 2016. - Vol. - 8, N. 12. - P. 1711-1714.
100. Kimura, T. The oncological feasibility and limitations of video-assisted thoracoscopic thymectomy for early-stage thymomas / T. Kimura, M. Inoue, Y. Kadota, H. Shiono, Y. Shintani, T. Nakagiri, S. Funaki, N. Sawabata, M. Minami, M. Okumura // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. – 44, N 3. – P. 214–218.
101. Kinoshita, T. Pulmonary metastasis from encapsulated cervical ectopic type A thymoma / T. Kinoshita, J. Yoshida, G. Ishii, K. Aokage, T. Hishida, K. Nagai // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2012. – Vol. – 94. – P. 141-142.

102. Kneuertz, P.J. Robotic thymectomy is feasible for large thymomas: a propensity-matched comparison / P.J. Kneuertz, M.K. Kamel, B.M. Stiles, B.E. Lee, M. Rahouma, A. Nasar, N.K. Altorki, J.L. Port // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. – 104, N. 5. – P. 1673-1673.

103. Kondo, K. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposals for the N and M Components for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors / K. Kondo, P.V. Schil, F.C. Detterbeck, M. Okumura, K. Stratton, D. Giroux, H. Asamura, J. Crowley, C. Falkson, P.L. Filosso, G. Giaccone, J. Huang, J. Kim, M. Lucchi, M. Marino, E.M. Marom, A.G. Nicholson, E. Ruffini // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2014. – Vol. - 9, N. 9. – P. 81-87.

104. Kondo, K. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan / K. Kondo, Y. Monden // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2003. – Vol. – 76. – P. 878-885.

105. Leuzzi, G. Multimodality therapy for locally advanced thymomas: A propensity score-matched cohort study from the European Society of Thoracic Surgeons Database / G. Leuzzi, G. Rocco, E. Ruffini, I. Sperduti, F. Detterbeck, W. Weder, F. Venuta, D.V. Raemdonck, P. Thomas, F. Facciolo // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. - Vol. - 151, N. 1. – P. 47–57.

106. Li, Y. Left-sided approach video-assisted thymectomy for the treatment of thymic diseases / Y. Li, J. Wang // *World Journal of Surgical Oncology* - 2014. - Vol. 12, N. 1. - P. 1-7.

107. Li, X. Preoperative misdiagnosis analysis and accurate distinguish intrathymic cyst from small thymoma on computed tomography / X. Li, X. Han, W. Sun, M. Wang, G. Jing, X. Zhang // *Journal of Thoracic Disease*. - 2016. - Vol. - 8, N. 8. - P. 2086-2092.

108. Likaj, E. Necrotic thymoma with cardiac compression in a young lady / E. Likaj, A. Kacani, S. Dumani, D. Hasi, A. Alia, A. Kenga, L. Dibra, A. Refatllari // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2013. – Vol. – 8, N. 1. – P. 29.

109. Liu, H.C. Primary thymic carcinoma / H.C. Liu, W.H. Hsu, Y.J. Chen, Y.J. Chan, Y.C. Wu, B.S. Huang, M.H. Huang // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. – 73. – P. 1076-1081.

110. Lo, C.M. Thymectomy for myasthenia gravis: Video-assisted versus transsternal / C.M. Lo, H.I. Lu, M.J. Hsieh, S.S. Lee, J.P. Chang // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2014. – Vol. – 113, N. 10. – P. 722-726.

111. Loscertales, J. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for the treatment of myasthenia gravis / J. Loscertales, J. A. Jarne, M. Congregado // *Archivos de Bronconeumologia*. -2004. – Vol. – 40, N. 9. – P. 409-413.

112. Luo, T. The clinical features, diagnosis and management of recurrent thymoma / T. Luo, H. Zhao, X. Zhou // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. - 2016. - Vol. - 11, N. 140. - P. 1-7.

113. Lushina, N. Outpatient video-assisted thoracoscopic thymectomy in an octogenarian / N. Lushina, C.F. Hynes, M.B. Marshall // *Journal of Visualized Surgery*. – 2016. – Vol. – 2, N. 168. – P. 1-3.

114. Manoly, I. Early and mid-term outcomes of trans-sternal and video-assisted thoracoscopic surgery for thymoma / I. Manoly, R.N. Whistance, R. Sreekumar, S. Khawaja, J.M. Horton, A.Z. Khan, G. Casali, J.A. Thorpe , K. Amer, E. Woo // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. – 45, N. 6. - P. 187-193.

115. Margaritora, S. Single-centre 40-year results of redo operation for recurrent thymomas / S. Margaritora, A. Cesario, G. Cusumano, F. Lococo, V. Porziella, E. Meacci, A. Evoli, P. Granone // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. – 2011. – Vol. – 40. - P. 894-900.

116. Marulli, G. Multi-institutional experience of robotic thymectomy for thymoma / G. Marulli, J. Maesse, F. Melfi, T.A. Schmid, M. Keijzers, O. Fanucchi, F. Augustin, G.M. Comacchio, A. Mussi, M. Hochstenbag, F. Rea // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2016. – Vol. – 5, N. 1. – P. 18-25.

117. Marulli, G. Surgical treatment of recurrent thymoma: is it worthwhile? / G. Marulli, S. Margaritora, M. Lucchi, G. Cardillo, P. Granone, A. Mussi, F. Carleo, E.

Perissinotto, F. Rea // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. – 49. – P. 327–332.

118. Marulli, G. Video-assisted thoracic surgery (Vats) for recurrent thymoma / G. Marulli, G.M. Comaccio, F. Rea // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2015. – Vol. – 4, N. 6. – P. 540-544.

119. Marx, A. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the thymus / A. Marx, J.K.C. Chan, J.M. Coindre, F. Detterbeck, N. Girard, N.L. Harris, E.S. Jaffe, M.O. Kurrer, E.M. Marom, A.L. Moreira, K. Mukai, A. Orazi, P. Ströbel // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2015. – Vol. - 10, N. 10. – P. 1383-1395.

120. Masaoka, A. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages / A. Masaoka, Y. Monden, K. Nakahara, T. Tanioka // *Cancer*. – 1981.- Vol. – 48, N. 11. - P.2485-2492.

121. Matilla, J.R. Thymic minimally invasive surgery: state of the art across the world—Europe / J. R. Matilla, W. Klepetko, B. Moser // *Journal of Visualized Surgery*. – 2017. – Vol. – 3, N. 70. – P. 1-6.

122. Mehran, R. Surgical treatment of thymoma / R. Mehran, R. Ghosh, D. Maziak, K. O'Rourke, F. Shamji // *Canadian Journal of Surgery*. – 2002. - Vol. 45, N. 1. – P. 25-30.

123. Melfi, F. Ten-year experience of mediastinal robotic surgery in a single referral centre / F. Melfi, O. Fanucchi, F. Davini, A. Viti, M. Lucchi, M.C. Ambrogi, A. Mussi // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2012. – Vol. – 41. – P. 847–851

124. Mineo, T.C. Thoracoscopic thymectomy in autoimmune myasthenia: results of left-sided approach / T.C. Mineo, E. Pompeo, T.E. Lerut, G. Bernardi, W. Coosemans, I. Nofroni // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2000. – Vol. – 69. - P.1537-1541.

125. Mussi, A. Robotic extended thymectomy for early-stage thymomas / A. Mussi, O. Fanucchi, F. Davini, M. Lucchi, A. Picchi, M.C. Ambrogi, F. Melfi // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2012. - Vol. - 41, N. 4. – P. 43–47.

126. Nicholson, A.G. The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project: proposals for the T component for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors / A.G. Nicholson, F.C. Detterbeck, M. Marino, J. Kim, K. Stratton, D. Giroux, H. Asamura, J. Crowley, C. Falkson, P.L. Filosso, G. Giaccone, J. Huang, K. Kondo, M. Lucchi, E.M. Marom, M. Okumura, E. Ruffini, P.V. Schil // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2014. – Vol. - 9, N. 9. – P. 73-80.

127. Nose, N. Port-site implantation of type a Masaoka stage I thymoma after video-assisted thoracic surgery: a case report / N. Nose, K. Higuchi, E. Chosa, T. Ayabe, M. Tomita, K. Nakamura // *Journal of Surgical Case Reports*. – 2016. – N. 9. – P. 1-3.

128. Ogawa, K. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma / K. Ogawa, T. Uno, T. Toita, H. Onishi, H. Yoshida, Y. Kakinohana, G. Adachi, J. Itami, H. Ito, S. Murayama // *Cancer*. – 2002. – Vol. – 94, N. 5. – P. 1405-1413.

129. Özkan, B. Catastrophes during video-assisted thoracoscopic thymus surgery for myasthenia gravis / B. Özkan, A. Toker // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. - 2016. - Vol. -23, N. 3. - P. 450-453.

130. Parzen, J.S. Survival after subsequent non-Hodgkin's lymphoma and non-smallcell lung cancer in patients with malignant thymoma / J.S. Parzen, J.E. Bates, M.T. Milano, S. Dhakal // *Journal of Thoracic Disease*. – 2016. – Vol. - 8, N. 12. – P. 3605-3613.

131. Pennathur, A. Comparison of surgical techniques for early-stage thymoma: Feasibility of minimally invasive thymectomy and comparison with open resection / A. Pennathur, I. Qureshi, M.J. Schuchert, R. Dhupar, P.F. Ferson, W.E. Gooding, N.A. Christie, S. Gilbert, M. Shende, O. Awais, J.S. Greenberger, R. J. Landreneau, J.D. Luketich // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2011. – Vol. - 141, N. 3. – P. 694- 701.

132. Perrot, M. Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis / M. Perrot, J. Liu, V. Bril // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. – 74, N. 5. – P. 1658-1662.

133. Petersen, R. J. Video-assisted thoracoscopic thymectomy using 5-mm ports and carbon dioxide insufflation // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2016. – Vol. – 5, N. 1. – P. 51-55.

134. Pfister, W.A. Thymomectomy by minimally invasive surgery. Comparative study videosurgery versus robot-assisted surgery / W.A. Pfister, J.M. Baste, N. Piton, M. Bubenheim, J. Melki , A. Wurtz, C. Peillon // *Revue des Maladies Respiratoires*. – 2017. – Vol. - 34, N. 5.- P. 544-552.

135. Qu, Y. Preoperative CT findings of thymoma are correlated with postoperative Masaoka clinical stage / Y. Qu, G. Liu, H. Shi, M. Liao, G. Yang, Z. Tian // *Academic Radiology*. – 2013 - Vol. - 20, N. 1. – P. 66-72.

136. Raica, M. Head and neck: Thymus: Thymoma: an overview / M. Raica, D. Ribatti // *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. – 2013. – Vol. – 17, N. 3. - P. 221-228.

137. Raza, A. Video-assisted thoracoscopic surgery versus sternotomy in thymectomy for thymoma and myasthenia gravis / A. Raza, E. Woo // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. - 2016. - Vol. 5, N. 1. - P. 33-37.

138. Razek, A. Diffusion-weighted MR imaging in thymic epithelial tumors: correlation with World Health Organization classification and clinical staging / A. Razek, A. A. Khalek, M. Khairy // *Radiology*. – 2014. – Vol. – 273, N. 1. – P. 268-275.

139. Rea, F. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours / F. Rea, G. Marulli, R. Girardi, L. Bortolotti, A. Favaretto, A. Galligioni, F. Sartori // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. - 2004. - Vol. – 26, N. 2. - P. 412–428.

140. Romeo, V. Correlative imaging in a patient with cystic thymoma: CT, MR and PET/CT comparison / V. Romeo, A. Esposito, S. Maurea, L. Camera, P.P. Mainenti, G. Palmieri, C. Buonerba, M. Salvatore // *Polish Journal of Radiology*. – 2015. – Vol. – 80. – P. 22-26.

141. Rowse, P.G. Minimally invasive thymectomy: the Mayo Clinic experience / P.G. Rowse, A.C. Roden, F.M. Corl, M.S. Allen, S.D. Cassivi, F.C. Nichols, K.R. Shen,

D.A. Wigle, S.H. Blackmon // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. - 2015. - Vol. 4, N. 6. - P. 519-526.

142. Ruffié, P. Epithelial tumours of the thymus / P. Ruffié, G. Gory-Delabaere, B. Fervers, J.F. Regnard, M. Resbeut // *British Journal of Cancer*. – 2001. – Vol. – 84, N. 2. – P. 51–54.

143. Ruffini, E. Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathogenic features, treatment and outcome / E. Ruffini, M. Mancuso, A. Oliaro, C. Casadio, A. Cavallo, R. Cianci, P.L. Filosso, M. Molinatti, C. Porrello, N. Cappello, G. Maggi // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1997. – Vol. – 113, N. 1. – P. 55-63.

144. Sakamoto, M. Survival after extended thymectomy for thymoma / M. Sakamoto, T. Murakawa, C. Konoeda, Y. Inoue, K. Kitano, A. Sano, M. Fukayama, J. Nakajima // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2012. – Vol. – 41, N. 3 – P. 623–627

145. Sano, A. Thymoma with ring calcification / A. Sano, M. Kawashima // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. – 98, N. 8. – P. 2202-2204.

146. Scagliori E. Conflicting or complementary role of computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET)/CT in the assessment of thymic cancer and thymoma: our experience and literature review / E. Scagliori, L. Evangelista, A. Panunzio, F. Calabrese, N. Nannini, R. Polverosi, F. Pomerri // *Thoracic Cancer*. - 2015. – Vol. – 6, N. 4. – P. 433-442.

147. Scarci, M. Uniportal video-assisted thoracic surgery thymectomy / M. Scarci, A. Pardolesi, P. Solli // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. - 2015. - Vol. 4, N. 6. - P. 567-570.

148. Schneiter, D. Minimally invasive resection of thymomas with the da Vinci Surgical System / D. Schneiter, S. Tomaszek, P. Kestenholz, S. Hillinger, I. Opitz, I. Inci, W. Weder // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. - 2013. - Vol. - 43, N. 2. - P. 288-292.

149. Seo, D.H. Multiple thymoma with myasthenia gravis / D.H. Seo, S. Cho / The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2017. – Vol. - 50, N. 1. – P. 68-70.
150. Seong, Y.W. Early clinical outcomes of robot-assisted surgery for anterior mediastinal mass: its superiority over a conventional sternotomy approach evaluated by propensity score matching / Y. W. Seong, C. H. Kang, J.W. Choi, H. Kim, J.H. Jeon, I.K. Park, Y.T. Kim // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2014. – Vol. – 45, N. 3. – P. 68–73.
151. Shapiro, M. Surgical approaches for stage IVA thymic epithelial tumors / M. Shapiro, R.J. Korst // Frontiers in oncology. – 2014. – Vol. – 3, N. 332. – P. 1-5.
152. Shen, C. Cavernous hemangioma of thymus misdiagnosed as thymoma: a case report / C. Shen, Y. Liang, H. Xu, L. Liu, G. Che // Wourld Journal of surgical Oncology. – 2014. – Vol. – 12, N. 13. – P. 1-4.
153. Shen, Y. CT staging and preoperative assessment of resectability for thymic epithelial tumors / Y. Shen, Z. Gu, J. Ye, T. Mao, W. Fang, W. Chen // Journal of Thoracic Disease. - 2016. - Vol. 8, N. 4. – P. 646-655.
154. Sivarajah, M. Robotic-assisted resection of a thymoma after two previous sternotomies / M. Sivarajah, B. Weksler // Annals of Thoracic Surgery. – 2010. – Vol. – 90, N. 2. – P. 668-670.
155. Song, Y. Increased frequency of thymic T follicular helper cells in myasthenia gravis patients with thymoma / Y. Song, L. Zhou, F. Miao, G. Chen, Y. Zhu, X. Gao, Y. Wang, L. Pang, C. Zhao, X. Sun, Z. Chen // Journal of Thoracic Disease. - 2016. - Vol. 8, N. 3. – P.314-322.
156. Sonobe, M. Thymoma. Analysis of prognostic factors / M. Sonobe, M. Nakagawa, M. Ichinose, N. Ikegami, M. Nagasawa, T. Shindo // The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2001. – Vol. – 49, N. 1. – P. 35–41.
157. Speisky, D. Hepatic metastasis of thymoma: case report and immunohistochemical study / D. Speisky, M. T. G. de Davila, F. Vigovich, J. Mendez, R.

Maurette, M.G. Ejarque, J.C. Spina, A. Iotti, P. Dezanzo // *Ecancer*. - 2016. – Vol. 10. N. 693. – P. 1-6.

158. Sumiyama, Y. Thymoma / Y.Sumiyama, Y. Yoshida // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2004. - Vol. 10, N. 6. – P.321-323.

159. Suster, S. Problem areas and inconsistencies in the WHO classification of thymoma / S. Suster, C.A. Moran // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2005. – Vol. – 22, N. 3. – P. 188-197.

160. Tajima, S. A case report of sclerosing thymoma of the anterior mediastinum: an exceedingly rare morphology / S. Tajima, K. Koda // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2015. – Vol. – 8, N. 4. – P. 4233-4237.

161. Tassi V. Could thymectomy be a reasonable option for non-myasthenic thymoma patients? / V. Tassi, S. Ceccarelli, C. Zannori, A. Gili, N. Daddi, G. Bellezza, S. Ascani, A.M. Liberati, F. Puma // *Journal of Thoracic Disease*. - 2017. - Vol. 9, N. 10. – P. 3817-3824.

162. Terra, R.M. Thymic minimally invasive surgery: state of the art across the world: Central-South America / R.M. Terra // *Journal of Visualized Surgery*. – 2017. – Vol. – 3, N. 124. – P. 1-4.

163. Thomas, C.R. Thymoma: state of the art / C.R. Thomas, C.D. Wright, P.J. Loehrer // *Journal of Clinical Oncology*. -1999. - Vol. - 17, N. 7. – P. 2280-2289.

164. Toker, A. Standardized definitions and policies of minimally invasive thymoma resection / A. Toker // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2015. – Vol. – 4, N. 6. – P. 535-539.

165. Tseng, Y.C. Is thymectomy necessary in nonmyasthenic patients with early thymoma? / Y.C.Tseng, C.C. Hsieh, H.Y. Huang, C.S. Huang, W.H. Hsu, B.S. Huang, M.H. Huang, H.S. Hsu// *Journal of Thoracic Oncology*. – 2013. – Vol. - 8, N. 7. – P. 952-958.

166. Turaka, A. Radiation Therapy for Patients with Thymoma: When, Where and How? / A. Turaka // Nuclear Medicine & Radiation Therapy. – 2014. – Vol. – 5, N. 3. – P. 1-2.

167. Venuta, F. Thymoma and thymic carcinoma / F. Venuta, M. Anile, D. Diso, D. Vitolo, E.A. Rendina, T. D. Giacomo, F. Francioni, G.F. Coloni // European Journal of cardio-thoracic Surgery. – 2010. - Vol. - 37, N. 1. – P. 13-25.

168. Weaver, H. Uniportal subxiphoid video-assisted thoracoscopic approach for thymectomy: a case series / H. Weaver, J.M. Ali, L. Jiang, C. Yang, L. Wu, G. Jiang, G. Aresu // Journal of Visualized Surgery. – 2017. – Vol. - 3, N. 169. – P. 1- 5.

169. Wilkins, E.W. Role of staging in prognosis and management of thymoma / E.W. Wilkins, H.C. Grillo, J.G. Scannell, A.C. Moncure, D.J. Mathisen // The Annals of Thoracic Surgery. – 1991. - Vol. - 51, N. 6.– P. 888–892.

170. Wright, C.D. Management of thymomas / C.D. Wright // Critical Reviews in Oncology / Hematology. – 2008, Vol. – 65, N. 2. – P. 109–120.

171. Xie, A. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systemetic review / A. Xie, R. Tiahjiono, K. Phan, T.D. Yan // Annals of Cardiothoracic Surgery. – 2015. – Vol. – 4, N. 6. – P. 495-508.

172. Xie, X. Left- and right-sided video-assisted thoracoscopic thymectomy exhibit similar effects on myasthenia gravis / X. Xie, X. Gan, B. Chen, Z. Shen, M. Wang, H. Zhang, X. Xu, J. Chen // Journal of Thoracic Disease. – 2016. – Vol. – 8, N. 1. – P. 124-132.

173. Xu, C. Long-Term Outcomes of Recurrent Thymoma / C. Xu, Q. Feng, Z. Hui, C. Fan, Y. Zhai, Y. Chen, H. Zhang, Z. Xiao, J. Liang, D. Chen, Z. Zhou, M. Zheng, X. Wang, L. Wang, J. He // Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine. – 2016. - Vol. – 6, N. 5. – P.1-6.

174. Ye, B. Video-assisted thoracoscopic surgery versus robotic-assisted thoracoscopic surgery in the surgical treatment of Masaoka stage I thymoma / B. Ye, J.C Tantai, W. Li, X.X. Ge, J. Feng, M. Cheng, H. Zhao // World Journal of Surgical Oncology. - 2013. - Vol. - 11, N. 157. – P. 1-5.

175. Yen, Y.T. Factors predicting recurrence and postrecurrence survival in completely resected thymic carcinoma / Y.T. Yen, W.W. Lai, K.W. Chang, K.C. Chang, S.C. Lee, S.H. Lin, M.H. Wu, Y.L. Tseng // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2014. - Vol. - 97, N. 4.– P. 1169–1175.

176. Yu, L. Thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis with and without thymoma: a single-center experience / L. Yu, X. Zhang, S. Ma, F. Li, Y. Zhang // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2013. - Vol. – 93, N. 1. – P. 240 – 244.

177. Yuan, Z.Y. Comparative study of video-assisted thoracic surgery versus open thymectomy for thymoma in one single center / Z.Y. Yuan, G.Y. Cheng, K.L. Sun, Y.S. Mao, J. Li, Y.G. Wang, D.L. Wang, S.G. Gao, Q. Xue, J.F. Huang, J.W. Mu // *Journal of Thoracic Disease*. - 2014. - Vol. - 6, N. 6. - P. 726-733.

178. Zhang, G. Bilateral video-assisted thoracoscopic thymectomy for Masaoka stage IIIA thymomas / G. Zhang, W. Li, Y. Chai, M. Wu, B. Zhao, J. Fan, S. Zhang, G. Shen // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. – Vol. - 63, N. 3. – P. 206-211.

179. Zhang, H. A case of anterior mediastinitis and bilateral multiple lung abscesses occurring after trans-subxiphoid video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for thymoma with myasthenia gravis / H. Zhang, Y. Geng, Y. Zheng, Y. Wang // *Journal of Thoracic Disease*. - 2016. - Vol. - 8, N. 9. - P. 970-974.

180. Zhao, Y. The correlation of morphological features of chest computed tomographic scans with clinical characteristics of thymoma / Y. Zhao, H. Chen, J. Shi, L. Fan, D. Hu, H. Zhao // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. - 2015. - Vol. – 48, N. 5. - P. 698–704.

181. Zhou, D. The effectiveness of postoperative radiotherapy in patients with completely resected thymoma: a meta-analysis / D. Zhou, X.F. Deng, Q.X. Liu, H. Zheng, J.X. Min, J.G. Dai // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2016. - Vol. - 101, N. 1.– P. 305–310.

182. Zieliński M. Resection of thymomas with use of the new minimally-invasive technique of extended thymectomy performed through the subxiphoid-right

video-thoracoscopic approach with double elevation of the sternum / M. Zielinski, W. Czajkowski, P. Gwozdz, T. Nabiałek, A. Szlubowski, J. Pankowski // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. – 44, N. 2. – P. 113–119.

183. Zieliński M. Subxiphoid video-assisted thorascopic thymectomy for thymoma / M. Zieliński, M. Rybak, M. Wilkojc, E. Fryzlewicz, T. Nabialek, J. Pankowski // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2015. – Vol. - 4, N. 6. – P. 564-566.