

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**БУТЕНКО ГАЛИНА РОМАНОВНА**

**СОВРЕМЕННАЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА  
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – Онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук

**Савостикова Марина Владимировна**

Москва — 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Эпидемиология эпителиальных опухолей вилочковой железы.....	10
1.2. Особенности эмбриогенеза и строения вилочковой железы.....	11
1.3. Классификация эпителиальных опухолей вилочковой железы.....	12
1.4. Клиническая диагностика эпителиальных опухолей вилочковой железы.....	17
1.5. Морфологическая диагностика эпителиальных опухолей вилочковой железы.....	19
1.5.1. Гистологическая диагностика.....	20
1.5.2. Иммуногистохимическая диагностика.....	22
1.5.3. Цитологическая диагностика.....	24
1.6. Лечение и факторы прогноза эпителиальных опухолей вилочковой железы.....	29
1.7. Заключение.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Характеристика материала исследования.....	33
2.2. Цитологический метод исследования.....	35
2.3. Иммуноцитохимический метод исследования.....	36
2.4. Методы статистического анализа данных.....	39
ГЛАВА 3. ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	41
3.1. Цитоморфологическая характеристика тимом .....	41
3.1.1. Цитоморфологическая характеристика тимомы тип А.....	41
3.1.2. Цитоморфологическая характеристика тимомы тип АВ... ..	47
3.1.3. Цитоморфологическая характеристика тимомы тип В1.....	52
3.1.4. Цитоморфологическая характеристика тимомы тип В2.....	59
3.1.5. Цитоморфологическая характеристика тимомы тип В3.....	64
3.2. Цитоморфологическая характеристика карцином и нейроэндокринных опухолей вилочковой железы.....	71

ГЛАВА 4. ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	76
4.1. Иммуноцитохимические исследования тимомы типов А, АВ.....	76
4.2. Иммуноцитохимические исследования тимом типов В.....	78
4.3. Иммуноцитохимические исследования карцином и нейроэндокринных опухолей вилочковой железы.....	82
ГЛАВА 5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТИМОМ.....	85
5.1. Дифференциальная цитологическая диагностика тимомы тип А.....	85
5.2. Дифференциальная цитологическая диагностика тимом типов В.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Эпителиальные опухоли вилочковой железы (тимомы, карциномы, нейроэндокринные опухоли) являются самыми частыми (47%) новообразованиями переднего средостения у взрослых [28, 101]. Тимомы считаются редкими опухолями, заболеваемость в мире составляет от 2,2 до 3,2 на миллион населения в год [26 44, 101]. Фактическая заболеваемость может быть выше, поскольку тимомы без инвазии ранее расценивались как доброкачественные новообразования и могли не учитываться в канцеррегистрах [32]. Тимомы включают в себя группу злокачественных органоспецифичных опухолей, которые в зависимости от морфологического строения подразделяются на типы А, АВ, В1, В2, В3 и редкие формы [101]. Тимомы, как правило, имеют низкий или умеренный потенциал злокачественности, склонны к местному распространению и редко метастазируют. Рак вилочковой железы характеризуется быстрым ростом, прорастанием в окружающие органы средостения, ранним появлением имплантационных, лимфогенных и гематогенных метастазов [111, 112]. Нейроэндокринные опухоли вилочковой железы более агрессивны, чем их аналоги в легких и других органах. Прогноз неблагоприятный из-за склонности к местным рецидивам и отдаленному метастазированию [37]. По данным Европейского общества торакальных хирургов (ESTS) среди эпителиальных опухолей тимуса отмечается рост заболеваемости карциномами с 9% до 28%, нейроэндокринными опухолями с 2% до 15% [84].

Для морфологической верификации опухолей вилочковой железы в дооперационном периоде приоритетное значение имеют малоинвазивные методы диагностики. Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем компьютерной томографии или ультразвука позволяет быстро и наименее травматично получить материал для цитологического исследования. Однако выраженная вариабельность морфологического строения тимом, сходство их

микроскопических признаков с другими новообразованиями средостения (лимфомами, мезенхимальными, нейроэндокринными, герминогенными опухолями) нередко вызывают затруднения при интерпретации полученного материала и приводит к ошибочной диагностике этих новообразований [14, 17, 24, 106, 107, 108].

### **Степень разработанности темы**

Метод цитологической диагностики опухолей вилочковой железы не используется в полной мере в сравнении с новообразованиями других локализаций. Это связано со слабой изученностью темы и, соответственно, недостаточным опытом цитопатологов в диагностике данных опухолей [24, 106, 108, 118]. Возможности цитологической диагностики опухолей вилочковой железы в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (2004) рассматриваются лишь в немногих работах зарубежных авторов [14, 85, 108]. В отечественной цитологии опухоли тимуса изучались более 40 лет назад [8]. В тот период времени к тимомам относили все опухоли, развивающиеся в вилочковой железе. Не проводились исследования по иммуноцитохимической диагностике тимом. В работах зарубежных цитопатологов некоторые иммунофенотипические характеристики тимом представлены на гистологических препаратах [12, 14].

Таким образом, не решены следующие вопросы цитологической диагностики опухолей вилочковой железы:

- не изучены цитологические признаки разных морфологических типов тимом и возможности их цитологической диагностики в соответствии с современной международной классификацией (2015 г.);
- не определены критерии дифференциальной цитологической диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы с другими новообразованиями переднего средостения;
- не изучены возможности использования иммуноцитохимического метода в уточнении диагноза данных опухолей;

- цитологическая диагностика опухолей вилочковой железы не освещена в отечественной литературе.

### **Цель исследования**

Улучшить морфологическую диагностику эпителиальных опухолей вилочковой железы путем разработки цитоморфологических и иммуноцитохимических критериев.

### **Задачи исследования**

1. Разработать цитоморфологические критерии тимом типов А, АВ, В1, В2, В3.
2. Изучить иммунофенотипические особенности эпителиальных опухолей вилочковой железы.
3. Изучить цитологические характеристики нейроэндокринных опухолей и плоскоклеточного рака вилочковой железы.
4. Определить цитоморфологические и иммуноцитохимические критерии дифференциальной диагностики тимом с морфологически сходными новообразованиями переднего средостения.

### **Научная новизна**

Определены и систематизированы цитоморфологические признаки тимом типов А, АВ, В1, В2, В3 в соответствии с ВОЗ классификацией опухолей вилочковой железы (2015).

Предложен оптимальный набор антител для иммуноцитохимической диагностики тимом.

Определены цитоморфологические и иммуноцитохимические критерии дифференциальной диагностики тимом с морфологически сходными новообразованиями переднего средостения, основными из которых являются двухкомпонентность опухоли, наличие незрелых Т-лимфоцитов (ТdT+, CD99+, CD1a+), эпителиальных клеток CD20+ в тимомах А и АВ, иммунофенотипом AE1/AE3+, CK19+, p63+, CD5-, CD117- в тимомах типов В.

В целом результаты работы расширяют возможности цитологической диагностики опухолей вилочковой железы и открывают перспективы для дальнейшего поиска, направленного на повышение качества морфологической диагностики новообразований средостения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении при исследовании материала пункции и проведении интраоперационной диагностики опухолей вилочковой железы.

Использование разработанных в настоящей работе критериев позволило повысить чувствительность цитологической диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы с 63,3% до 89,1%, специфичность – с 56,2% до 78,6%, точность – с 60% до 86,3%, прогностическую ценность положительного результата – с 73% до 91,7%, прогностическую ценность отрицательного результата с 42,1% до 73,3%.

Внедрение в цитологическую практику разработанных критериев улучшит результаты цитологической диагностики данных опухолей в онкологических учреждениях. Морфологическая верификация новообразований вилочковой железы в амбулаторных условиях будет способствовать сокращению сроков обследования больного и адекватному планированию лечебной тактики.

Полученные в работе данные могут быть использованы для теоретической и практической подготовки специалистов по цитологической диагностике, а также при составлении учебных пособий.

### **Методы и методология исследования**

Основой данного научного исследования явился анализ проспективного материала 152 пациентов с новообразованиями переднего средостения, обследованных и леченных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период 2003-2018 гг. В исследование включены 78 больных с эпителиальными опухолями вилочковой железы, среди которых было 67 тимом, 6 карцином, 5

НЭО. Для разработки критериев дифференциальной диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы изучены клинические и морфологические данные 74 новообразований переднего средостения (лимфомы, герминогенные опухоли, бронхогенные и перикардальные кисты, метастатические опухоли). Проведены цитологические исследования материала пункционной биопсии, а также приготовлены и изучены отпечатки с опухоли при исследовании операционного материала. С целью определения дополнительных критериев дифференциальной диагностики выполнены иммуноцитохимические исследования 43 новообразований средостения.

Результаты цитологической диагностики оценивали по общепринятым стандартизованным тестам оценки метода: чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 Ru.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. На основании проведенных исследований установлены характерные цитологические признаки тимом типов А, АВ, В1, В2, В3, что позволило повысить чувствительность, специфичность, точность метода цитологической диагностики.

2. При цитологической диагностике тимом рекомендуется иммуноцитохимическое исследование для верификации эпителиального и лимфоцитарного компонентов.

3. Цитологическая диагностика эпителиальных опухолей вилочковой железы, основанная на характерных цитоморфологических и иммуноцитохимических признаках, позволяет дифференцировать их с морфологически сходными новообразованиями переднего средостения: лимфомами, мезенхимальными, нейроэндокринными, герминогенными, метастатическими опухолями.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Представленные в работе теоретические положения, методические подходы, выводы и рекомендации основаны на анализе значительного объема материала обследования пациентов и результатов проведенных цитологических и иммуноцитохимических исследований с применением современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем материала (152 пациента) и его качество, с учетом редкости патологии, являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Достоверность представленных данных подтверждается также актом проверки первичного материала.

Материалы диссертационных исследований изложены в 8 научных работах, из них 3 статьи опубликовано в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Основные положения диссертации представлены и обсуждены на V, VI, VII съездах Ассоциации клинических цитологов России (2003, 2005, 2017 гг.), 29-м Европейском конгрессе цитологии (2003г.), Пленуме Ассоциации клинических цитологов России (2008г.), 3-м Конгрессе Российского общества онкопатологов (2018 г.). Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в работу специалистов цитологической лаборатории отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в работу лаборатории онкоцитологии Центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления Делами Президента РФ, в учебный процесс Ассоциации клинических цитологов России, в учебный процесс Российского общества онкопатологов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология эпителиальных опухолей вилочковой железы

Эпителиальные опухоли вилочковой железы составляют около половины (47%) новообразований переднего средостения у взрослых [28, 101]. Тимомы относят к редким опухолям, заболеваемость в мире составляет от 2,2 до 3,2 на миллион населения в год [26 44, 101], в Европе – 1,7 на миллион населения в год [86]. Фактическая заболеваемость может быть выше, поскольку тимомы без инвазии расценивались как доброкачественные опухоли и могли не учитываться в канцеррегистрах [32]. Тимомы могут встречаться в любом возрасте (7-89 лет) с пиком заболеваемости между 55-65 годами [100]. Дети и молодые взрослые болеют крайне редко. Тимомы одинаково часто встречаются у мужчин и женщин, с небольшим преобладанием среди заболевших женщин старшей возрастной группы [35]. По гистологическому типу чаще встречаются тимомы типов АВ и В2 (в среднем около 27,5% и 26% соответственно), тимома А – самый редкий тип (11,5%), тип В1 составляет примерно – 17%, тип В3 – 16% [59, 109]. Исследователи отмечают, что средний возраст пациентов с тимомами А и АВ несколько выше, чем с тимомами В1-В3 (60 против 52). Рак тимуса по данным разных авторов насчитывает от 5 до 22% всех эпителиальных опухолей вилочковой железы [96, 110, 112]. Средний возраст пациентов – около 60 лет. Наиболее часто встречается плоскоклеточный рак – примерно 70% всех случаев [101]. По данным Европейского общества торакальных хирургов (ESTS) среди эпителиальных опухолей тимуса отмечается рост заболеваемости карциномами с 9% до 28%, нейроэндокринными опухолями (НЭО) с 2% до 15% [84].

Этиология эпителиальных опухолей вилочковой железы неизвестна. Исследователями не отмечено никакой связи развития тимом с факторами внешней среды или питанием. В исследовании Р. Cavalcante с соавторами показано, что вирус Эпштейн-Барра обычно присутствует в В-клеточном инфильтрате тимомы у пациентов с миастенией, что указывает на влияние вируса Эпштейн-Барра в В-клеточно-опосредованную аутореактивность [22]. Описаны

единичные случаи заболевания тимомой после лучевого воздействия, ВИЧ-инфекции и трансплантации органов [32]. Возможно, небольшую роль играют генетические факторы риска. Отмечены редкие семейные случаи тимомы, а также при синдроме Линча, множественной эндокринной неоплазии 1 типа [100].

## **1.2. Особенности эмбриогенеза и строения вилочковой железы**

Вилочковая железа – один из центральных (первичных) органов иммунной системы, в котором из клеток-предшественников дифференцируются различные субпопуляции Т-лимфоцитов. В тимусе формируется иммунная толерантность путем удаления аутореактивных тимоцитов и дифференцировкой Т-регуляторов, которые контролируют иммунный ответ на периферии [1, 2, 3, 69].

В эмбриогенезе человека вилочковая железа закладывается на четвертой неделе внутриутробного развития, раньше других лимфоидных и эндокринных органов. Развивается билатерально из третьего и четвертого глоточных карманов и содержит элементы, производные всех трех зародышевых листков [2, 35, 69]. В первые недели эмбрионального развития правая и левая части вилочковой железы мигрируют в передне-верхнее средостение. В результате такой миграции эктопическая ткань тимуса или эктопическая тимома может встречаться в любом месте вдоль этого пути. В начале развития тимус является чисто эпителиальным органом, а с 10-й недели из печени и костного мозга плода в тимус мигрируют малые лимфоциты, формируя таким образом дольковое строение железы [38]. После образования коркового и мозгового вещества тимус продолжает быстро расти и достигает своего наибольшего веса при рождении – около 15-20 г. Максимальный объем и вес вилочковая железа набирает в пубертатный период (около 40 г), после чего подвергается прогрессирующей возрастной инволюции. Инволюция обусловлена уменьшением количества лимфоцитов при относительной сохранности эпителия, в результате чего образуются маленькие островки преимущественно веретенообразных эпителиальных клеток с небольшим количеством лимфоцитов в окружении жировой ткани [69].

Вилочковая железа, как правило, состоит из двух долей, покрытых соединительнотканной капсулой, от которой отходят перегородки, разделяющие ее паренхиму на дольки размерами 0,2-0,5 мм. Кортикальную зону, на периферии дольки составляют плотно расположенные незрелые Т-лимфоциты в тесной связи с немногочисленными эпителиальными клетками. В медуллярной зоне преобладают эпителиальные клетки с небольшим количеством более зрелых Т-лимфоцитов. Эпителиальные клетки вилочковой железы продуцируют гормоны: а-, в-тимозины, тимулин, тимопоэтины и другие. Выделено более 40 различных биологически активных веществ, которые продуцируются клетками тимуса [2]. В центре медуллярной зоны тимуса находятся структуры из концентрически расположенных эпителиальных клеток, получившие название телец Гассалья [3, 61, 69]. Функции и строение телец Гассалья мало изучены. Считалось, что они состоят из ороговевших клеток, аналогичных чешуйкам эпидермиса и не выполняют значимых функций. В последние годы тельца Гассалья привлекают внимание морфологов и клиницистов, поскольку выявлена их роль в патогенезе сахарного диабета 1 типа, ревматоидного артрита, аутоиммунного тиреоидита, рассеянного склероза, и других заболеваний. В исследовании А.Г. Беловешкина [1] показано, что на разных стадиях развития телец Гассалья в их состав могут входить эпителиальные клетки I и II типа, дендритные клетки разной степени зрелости, макрофаги, миелоидные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, нейроэндокринные клетки. С помощью телец Гассалья происходит процесс синтеза, мобилизации и передачи дендритным клеткам тканеспецифических аутоантигенов для презентации тимоцитам с целью формирования иммунной толерантности.

### **1.3. Классификация эпителиальных опухолей вилочковой железы**

Клеточная гетерогенность структуры тимуса объясняет морфологическое разнообразие опухолей, развивающихся в этом органе. Новообразования, развивающиеся или дифференцирующиеся по направлению к клеточным компонентам вилочковой железы, включают [100]:

- эпителиальные опухоли (тимомы, карциномы, нейроэндокринные опухоли);
- герминогенные опухоли,
- лимфоидные опухоли,
- гематопоэтические опухоли,
- мезенхимальные опухоли.

Длительное время большинство опухолей, исходящих из тимуса, обозначали общим названием – тимомы. Однако этот термин не отражал многообразие опухолей, их гистогенез, а указывал лишь на происхождение новообразования из ткани тимуса. В 1976 году J. Rosai и соавт. высказали предположение, что «определение тимомы должно ограничиться только новообразованиями из эпителиальных клеток тимуса, независимо от наличия или отсутствия лимфоидного компонента или обилия последнего» [81]. На протяжении многих десятилетий вопросы происхождения тимом и их классификация являлись предметом дискуссий. Было предложено около 20 классификаций, основанных на различных критериях. Трудности вызваны тем, что тимомы содержат целый ряд структурных признаков и типов клеток, которые сложно учесть в клеточно-структурной классификации и связать с нормальными эпителиальными клетками тимуса. К тому же существовало две научные школы в решении этой проблемы. Одни специалисты полагали, что цитоархитектоника тимом настолько неоднородна и непредсказуема, что не может служить основой для классификации, а патологи должны в своем заключении отмечать только наличие инвазии и распространения опухоли [94]. Другие считали, что клеточно-структурные признаки могут быть положены в основу воспроизводимой классификации, а патологи могут и должны определять морфологический тип опухоли, статус капсулы и границ [61, 66, 81].

Впервые широко используемую гистологическую классификацию тимом предложили в 1961 году Bernatz и соавт. [20], в которой тимомы разделялись в соответствии с преобладающим типом клеток: преимущественно веретенклеточные, преимущественно лимфоцитарные, преимущественно

эпителиальные и преимущественно смешанные. Классификация не давала прогностической информации о подтипах тимом.

G. Levine, J. Rosai [81] разделяли тимомы по наличию или отсутствию инвазии – доброкачественные (неинвазивные) и злокачественные (инвазивные). Злокачественные подразделялись на тип I (без / с минимальной атипией) и тип II (с умеренной / выраженной атипией). Тип II рассматривался как рак тимуса. Эта классификация также была клинической.

Гистогенетическую классификацию тимом предложили в 1985 году M. Marino, H. Muller-Hermelink и соавт. [61]. Группа специалистов, длительное время изучавшая нормальный тимус и наблюдавшая большое число тимом, пришла к выводу, что гетерогенность тимом не бесконечна и существуют воспроизводимые признаки, напоминающие цитологические особенности и закономерности роста нормальных типов эпителиальных клеток вилочковой железы. Основу классификации составило представление о происхождении эпителиальных клеток тимуса из двух зародышевых листков – светлых клеток кортикальной зоны (из эктодермы) и темных клеток медуллярной зоны (из энтодермы). Выделялось 5 подтипов тимом: медуллярные, смешанные, преимущественно кортикальные, кортикальные и высокодифференцированный рак тимуса. Классификация коррелировала с прогнозом, но ее воспроизводимость и прогностическая ценность также вызывала споры.

Упрощенную схему классификации эпителиальных опухолей тимуса предложили S. Suster и C. A. Moran [94]. Авторы рекомендовали рассматривать тимомы потенциально злокачественными опухолями и классифицировать их, как и другие злокачественные новообразования, на три категории: высокодифференцированные (тимомы), умеренно дифференцированные (атипические тимомы) и низкодифференцированные (рак тимуса). Но эта чрезмерно упрощенная схема не была поддержана большинством экспертов, поскольку не имела четких определяющих критериев и не отражала сложное морфологическое строение тимом.

Отечественные исследователи Г.А. Галил-Оглы и соавт. [2] использовали

ультраструктурное сходство клеток опухоли с клетками неизменной вилочковой железы и выделяли 8 ультраструктурных типов эпителиальных клеток (четыре из которых принадлежат кортикальной зоне и четыре – медуллярной). Различали тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой, кортико-медуллярной дифференцировкой, медуллярно-клеточной дифференцировкой. Использование данной классификации осложнялось тем, что для верификации типа тимомы в большинстве случаев требовалось электронно-микроскопическое исследование.

В 1999 году группа экспертов Всемирной Организации Здравоохранения под руководством J. Rosai предложила новую компромиссную классификацию, основанную на цитоморфологических характеристиках опухолевых клеток [82]. Выделены две большие группы тимом, в зависимости от того, какую форму имеют опухолевые эпителиальные клетки: веретенообразную, вытянутую (тип А) или округлую, полигональную (тип В). По степени лимфоидной инфильтрации и атипии эпителиальных клеток тип В разделялся на три подтипа: В1, В2 и В3. Тимомы, которые содержат участки из веретенообразных клеток (типа А) и богатый лимфоцитами компонент типа В отнесены к типу АВ. Тимомой тип С в классификации обозначался высокодифференцированный рак тимуса. Считалось, что тимомы типов А и АВ клинически доброкачественные, типы В1-В3 имеют низкий потенциал злокачественности, тип С – высокой степени злокачественности.

В пересмотренной классификации ВОЗ третьей редакции (2004) [100] рак вилочковой железы был выделен из тимом в отдельную группу как новообразования, не являющиеся органоспецифичными опухолями тимуса. В группу карцином включали также нейроэндокринные опухоли. В классификации было дано определение тимом и карциномы вилочковой железы. Тимомы – это опухоли, которые возникают из эпителиальных клеток или дифференцируются в направлении эпителиальных клеток тимуса, независимо от наличия и относительного количества неопухолевых лимфоцитов. Злокачественный потенциал тимом либо отсутствует, либо низкий или умеренный. Рак вилочковой

железы – опухоль с выраженными цитологическими признаками атипии, почти постоянной инвазивностью и отсутствием органоспецифичных (тимусо-подобных) признаков.

В дальнейшем, с накоплением данных о молекулярно-генетических особенностях и биологическом поведении тимом, в новой четвертой редакции ВОЗ классификации эпителиальных опухолей вилочковой железы (2015) тимомы отнесены к злокачественным новообразованиям (морфологические коды ICD-O: тимома тип А – 8581/3, тимома тип АВ – 8582/3, тимома тип В1 – 8583/3, тимома тип В2 – 8584/3, тимома тип В3 – 8585/3) [101].

Рак вилочковой железы включает группу злокачественных эпителиальных опухолей, в которой выделены следующие гистологические типы: плоскоклеточный рак, базалоидный рак, мукоэпидермоидный рак, лимфоэпителиомоподобный рак, светлоклеточный рак, саркоматоидный рак, папиллярная аденокарцинома, рак тимуса с признаками аденокистозноподобного рака, муцинозная аденокарцинома, аденокарцинома БДУ, NUT карцинома, недифференцированный рак. К редким формам рака вилочковой железы отнесены железистоплоскоклеточный рак, гепатоидный рак, рак тимуса, БДУ. НЭО вилочковой железы выделены из группы карцином в отдельную группу и разделяются на карциноидные опухоли (типичный и атипичный карциноид), крупноклеточный нейроэндокринный рак, мелкоклеточный рак [101].

Для определения стадии тимом Международная группа по изучению злокачественных опухолей тимуса (International Thymic Malignancy Interest Group) рекомендует [44] использовать классификацию стадий А. Masaoka и соавт. [62] в модификации Y. Shimosato, K. Mukai 1997г. [89]:

I – макроскопически и микроскопически полностью инкапсулированная опухоль;

IIa – микроскопически определяемая транскапсулярная инвазия опухоли;

b – макроскопически определяемая инвазия опухоли в тимическую или окружающую жировую ткань, или тесное прилегание опухоли к медиастинальной плевре или перикарду, но без инвазии в них;

III – макроскопически определяемая инвазия в окружающие органы (перикард, крупные сосуды или легкие);

IVa – плевральные или перикардальные метастазы;

b – лимфогенные или гематогенные метастазы.

#### **1.4. Клиническая диагностика эпителиальных опухолей вилочковой железы**

Клиническая диагностика медиастинальных новообразований довольно трудна. Средостение сравнивают с «ящиком Пандоры», полным сюрпризов для специалистов по торакальной патологии [30]. Это обусловлено большим гистогенетическим многообразием опухолей, развивающихся в средостении, сходством их клинических и рентгенологических проявлений, отсутствием патогномичных симптомов, а также анатомическими особенностями этой области [5, 35, 103]. Средостение содержит ряд органов, структур и плюрипотентных клеток, которые могут стать источником развития патологических процессов: вилочковую железу, лимфатические узлы, эктопическую ткань щитовидной и паращитовидной желез, ганглии, мягкие ткани. В переднем средостении чаще локализуется тимомы, лимфомы, герминогенные опухоли, за груди́нные опухоли щитовидной и паращитовидной желез; в центральном – лимфомы, перикардальные и бронхогенные кисты, метастатические опухоли; в заднем средостении – нейрогенные опухоли, бронхогенные кисты [1, 5, 6, 9, 79, 103, 106, 107].

Тимомы, как правило, локализуются в переднем средостении, редко – в других его отделах. Возможны эктопические варианты локализации соответственно путям миграции эмбриональной закладки тимуса: мягкие ткани шеи, дно полости рта, щитовидная и околощитовидная железы, среднее средостение, легкие, плевра [33, 34, 76, 97, 114, 117, 118]. Клинические проявления тимом определяются их размерами, характером роста, эндокринной активностью. Примерно у 30% больных они протекают бессимптомно, выявляются случайно при лучевых методах исследования по поводу других

причин [9, 28]. При увеличении размеров опухоли может появляться боль в грудной клетке, кашель, диспноэ [5, 7]. Нередко наблюдается сочетание тимомы с паранеопластическими синдромами, среди которых преобладают аутоиммунные заболевания: генерализованная миастения, аутоиммунные гемоцитопении, коагулопатии, системная красная волчанка, прогрессирующий системный склероз, тиреоидит Хашимото, полимиозит и другие [19, 65, 104]. От 25% до 40 % тимом сочетаются с миастенией [23, 43, 45, 111]. Миастения (Myasthenia Gravis) – это аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью разных групп поперечно-полосатых мышц с нарушением произвольных движений, дыхания, глотания, дизартрией. Патогенез миастении связан с повреждением ацетилхолиновых рецепторов в нервно-мышечных синапсах поперечно-полосатых мышц специфическими аутоантителами, что нарушает нервно-мышечную передачу [2, 72]. Миастения чаще наблюдается при тимоммах типов АВ, В1, В2 [87].

Тимомы – медленно растущие опухоли, с потенциалом местного распространения, поздними рецидивами, редким метастазированием. Если наблюдаются метастазы, чаще они локализуются в плевре, перикарде, диафрагме. В литературе описаны единичные случаи метастазов тимомы в спинной мозг [11].

Знание рентгенологических признаков, точной локализации и клинических данных являются важными факторами, которые необходимо учитывать в дифференциальной диагностике тимом. Пациенты с медиастинальной лимфомой, как правило, значительно моложе (30-40 лет), чем пациенты с эпителиальными опухолями вилочковой железы (50-60 лет). Медиастинальная лимфома характеризуется более высокой агрессивностью, инвазивным ростом с распространением на смежные органы и развитием синдрома компрессии верхней полой вены. Лимфома часто сопровождается симптомами, не характерными для тимом – ночная потливость, лихорадка, потеря веса, недомогание. Злокачественные герминогенные опухоли встречаются, главным образом, у молодых мужчин. Исследование уровня сывороточных маркеров (хорионического

гонадотропина человека, альфа-фетопротеина и других) используется для уточнения диагноза герминогенных опухолей

Компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием обладает наибольшей информативностью из лучевых методов обследования новообразования вилочковой железы, предоставляя информацию о размере опухоли, характеристиках плотности, взаимоотношении с соседними органами и крупными сосудами, наличии метастазов в плевральной полости и диафрагме [5, 9, 86]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) более полезна при наличии кистозных изменений и кровоизлияний в опухоли. Выполнение МРТ позволяет также отличить сосудистые структуры средостения и сосудистые аномалии от опухоли [7]. При изучении рентгенологических признаков разных типов тимом было отмечено, что гладкие контуры больше характерны для тимомы тип А, тогда как отсутствие капсулы, неровные контуры, лимфаденопатия предполагают рак тимуса [35, 38]. Плевральные метастазы крайне редки при тимоме А и АВ, кальцинаты чаще встречаются при тимомах типов В, однако часто наблюдается перекрытие признаков. По данным F. Лососо и соавторов, использование комбинированного метода позитронной эмиссионной томографии и компьютерной томографии (18F-FDG-PET/CT) позволяют дифференцировать тимомы низкого риска (А, АВ, В1) от тимом высокого риска (В2, В3) и рака тимуса [57].

### **1.5. Морфологическая диагностика эпителиальных опухолей вилочковой железы**

Несмотря на расширение возможностей топической диагностики наиболее важным для выбора тактики лечения и определения прогноза является морфологическая верификация диагноза [3, 6, 7, 26, 28]. С целью получения материала для морфологической диагностики используют медиастиноскопию, торакотомию, видеоторакоскопию, тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) эндоскопическую ультрасонографию с ТАБ, толстоигольную биопсию, [1, 9, 59, 68]. Медиастиноскопия, торакоскопия и видеоторакоскопия дают

возможность визуализировать опухоль, определить ее распространенность, связь с окружающими структурами средостения, осуществить прицельную биопсию ее различных участков для морфологического исследования [5, 7]. Однако эти методы довольно травматичны и могут сопровождаться рядом осложнений.

Толстоигольная и тонкоигольная биопсии – минимально инвазивные и экономичные методы для морфологической диагностики опухолей тимуса [1, 17, 68]. Применение новых возможностей эндоскопических методов (эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной пункцией) позволяет получить материал для цитологического исследования из недоступных для других методов областей [6].

### **1.5.1. Гистологическая диагностика**

Характерными гистологическими признаками тимом являются [3, 81]:

- фиброзная капсула;
- фиброзные перегородки, отходящие от капсулы и разделяющие опухоль на дольки разной величины и формы;
- инфильтрация паренхимы опухоли незрелыми и зрелыми Т-лимфоцитами, разной степени выраженности;
- расширенные периваскулярные пространства, ограниченные слоем опухолевых клеток в виде муфт, палисадообразных структур, розеток;
- кисты и участки микрокистозной дегенерации.

При гистологическом исследовании тимомы А в опухоли отчетливо выражена дольковая структура с наличием толстых фиброзных перегородок. Опухолевые эпителиальные клетки веретенообразной, вытянутой формы с овальным ядром и плохо различимыми или неразличимыми ядрышками. Клетки формируют пучки и тяжи, идущие в разных направлениях, и напоминают рисунок «муара», а также могут строить железистоподобные и розеткоподобные структуры. Тимомы типа А – опухоль без или с небольшим количеством незрелых Т-лимфоцитов. Если в опухоли имеются участки лимфоидной инфильтрации,

составляющие более 10 % опухолевой ткани с умеренной инфильтрацией, она должна классифицироваться как тип АВ [101, 115].

Основным критерием гистологической диагностики тимомы АВ является наличие в опухоли участков, имеющих строение тимомы типа А с минимально выраженной лимфоидной инфильтрацией и участков типа В, богатых лимфоцитами [100]. Все гистологические признаки тимомы типа А могут наблюдаться в А-компоненте тимомы АВ. Тяжи и пучки веретенообразных эпителиальных клеток располагаются вокруг или внутри лимфоцитарных узелков (компонент, подобный типу В). Опухолевые клетки компонента В чаще представлены клетками небольших размеров с округлыми или овальными светлыми ядрами, мелкозернистым хроматином и слабозаметными ядрышками. Лимфоидная инфильтрация очаговая или диффузная.

Тимому типа В1 также называют органоидной, поскольку опухоль имеет сходство со строением нормальной коры тимуса (органоидная дольковая архитектура). Опухолевый эпителиальный компонент слабо заметный среди большого количества неопухолевых Т-лимфоцитов. Эпителиальные клетки небольших размеров, округлой формы, не формируют группы и пласты. Лимфоидный компонент составляют преимущественно зрелые лимфоциты. Могут присутствовать макрофаги, создавая картину «звездного неба», а также светлые зоны медуллярной дифференцировки, которые состоят из неплотно расположенных лимфоцитов [3]. Структуры типа телец Гассалья могут наблюдаться, но в меньшем количестве, чем в нормальной медуллярной зоне. В половине случаев опухоль полностью инкапсулирована, крайне редко инвазирует плевру, перикард, крупные сосуды.

При гистологическом исследовании тимомы типа В2 определяются дольки крупных размеров, с тонкими перегородками. На некоторых участках структура напоминает нормальную кору тимуса. Опухолевые эпителиальные клетки полигональной формы, крупных размеров. Формируют палисадообразные структуры вокруг периваскулярных пространств и вдоль перегородок. Эпителиальные клетки при тимоме В2, как правило, располагаются в небольших

группах, но могут встречаться большие группы и сливающиеся пласты. Мелкие эпидермоидные структуры, сходные с абортивными тельцами Гассалья, могут наблюдаться примерно в 25% случаев тимомы В2. Описаны случаи тимомы В2 с очень большим количеством телец Гассалья [39]. Тимомы В2 характеризуются большей степенью злокачественности, чем тимомы типа В1, но меньшей агрессивностью, чем тимомы В3. Часто наблюдается инвазия, в 5-15% случаев является нерезектабельной. Иногда в тимоме В2 встречаются очаги тимомы В3 [101]. Это «лимфоцитарно-бедные» участки с наличием опухолевых эпителиальных клеток меньших размеров, с неровными ядрами, менее выраженными ядрышками и четкими клеточными границами. Такие случаи классифицируются как комбинированная В2/В3 тимомы.

Опухолевые клетки тимомы типа В3 формируют дольки, которые разделены толстыми фиброзными и гиалинизированными прослойками. Эпителиальные клетки полигональной формы с легкой или умеренной атипией [26]. В некоторых случаях встречаются участки с более высокой степенью атипии и анаплазией клеток. Лимфоцитов небольшое количество. Опухоль часто инвазирует капсулу, медиастинальную клетчатку, соседние органы средостения.

Рак вилочковой железы характеризуется выраженными признаками атипии опухолевых клеток [100, 110]. Наиболее часто встречается плоскоклеточный рак, составляет около 70% от всех карцином. Крайне редко карцинома сочетается с тимомой [71]. В карциномах и НЭО тимуса отсутствуют органоспецифичные признаки, их морфологические характеристики не отличаются от аналогов в других органах [37, 46, 54].

### **1.5.2. Иммуногистохимическая диагностика**

Большинство эпителиальных опухолей тимуса не требует иммуногистохимического исследования для подтверждения диагноза, однако в некоторых случаях возникают вопросы при дифференциальной диагностике микроскопически сходных опухолей [101]. Типичные ситуации – это отличие

тимомы А от других веретенчаточных опухолей, или отличие тимомы В1 от лимфом.

Опухолевые эпителиальные клетки тимомы А позитивны к кератинам АЕ1, р63, СК20. Часто отмечается экспрессия опухолевыми эпителиальными клетками маркера CD20 [26, 31, 101]. Может наблюдаться очаговая экспрессия BCL-2, ЕМА. TdT+ незрелые лимфоциты в тимоме А единичные. В опухоли присутствует также небольшое количество CD3+Т-лимфоцитов. CD20+ В-лимфоциты, как правило, отсутствуют.

Экспрессия цитокератинов в тимоме АВ подобна таковой в тимоме тип А. CD20+ опухолевые клетки наблюдаются как в А, так и В-компонентах [31]. Лимфоцитарный компонент составляют CD3+ Т-клетки, большинство из которых незрелые (TdT+). В-лимфоциты обычно отсутствуют. Фибробласто-подобные вытянутые клетки положительны к виментину и ЕМА.

Эпителиальные опухолевые клетки тимомы типа В1 положительны к СК19, антителам АЕ1/АЕ3 и негативны к СК20, CD5, CD20. Почти во всех случаях отмечается экспрессия эпителиальными клетками р63 и PAX8 [101]. Незрелые Т-лимфоциты экспрессируют маркеры кортикальной дифференцировки (TdT+, CD1a+, CD3+, CD4+, CD8+), лимфоциты медуллярных островков преимущественно зрелые (CD3+, TdT-, CD1a-) [26, 100, 115]. Могут присутствовать немногочисленные CD20+ В-лимфоциты.

При тимоме В2 присутствует значительно больше кератин-позитивных эпителиальных клеток, чем при тимоме В1. Эпителиальные клетки находятся в тесной связи с пролиферирующими незрелыми Т-лимфоцитами (TdT+), Ki67-около 90%.

Опухолевые клетки тимомы В3 также позитивны к СК 19, СК5/6, СК7, р63, PAX8 и негативны к СК20, TTF1, CD20, CD5, CD117. Незрелые TdT+ Т-лимфоциты присутствуют в более чем 95% случаев. Чувствительность СК 19, TdT, CD1a для тимомы В3 были 100%, 93,8%, 87,5%, специфичность CD1a - 100%, TdT – 95%. [92]. В тимоммах типов В2 и В3 определяется экспрессия PD-L1, [40, 41].

При раке вилочковой железы часто наблюдаются выраженные признаки атипии опухолевых клеток, но в ряде случаев тимомы В3 и рак тимуса могут иметь сходные гистологические признаки, что затрудняет дифференциальную диагностику, особенно в скудном материале биопсии [115]. В опухолевых клетках карциномы вилочковой железы выявляется экспрессия маркеров CD5 и CD117, которая не характерна для тимом [26, 50, 91]. В исследовании X.-Y. Su et al. специфичность маркеров CD5 и CD117 для плоскоклеточной карциномы тимуса была 100% [92].

Большинство НЭО вилочковой железы экспрессируют нейроэндокринные маркеры синаптофизин, хромогранин А. Экспрессия хромогранина выявляется в 70-90%, синаптофизина – в 70% опухолей [101].

### **1.5.3. Цитологическая диагностика**

Метод цитологической диагностики опухолей вилочковой железы не используется в полной мере в сравнении с новообразованиями других локализаций. Это связано со слабой изученностью темы, ограниченностью литературы по цитоморфологическим признакам опухолей тимуса, недостаточным опытом цитопатологов в диагностике данных редких опухолей [98, 106, 118]. К тому же адекватность материала, имеющего первостепенное значение для точного цитологического диагноза тимомы, зависит от мастерства специалиста, выполняющего пункцию [108]. Совершенствование методик ТАБ под контролем компьютерной томографии, ультразвука, эндоскопической ультрасонографии позволяет быстро и наименее травматично получить адекватный материал для цитологического исследования [6, 77]. Однако интерпретация полученного материала нередко вызывает затруднения в связи с большим объемом дифференциально-диагностического поиска, включая многочисленные первичные и метастатические опухоли переднего средостения [14, 17, 24, 106, 107, 108]. Цитологические критерии диагностики опухолей вилочковой железы не изучены. Опыт исследования цитоморфологических признаков тимом довольно ограничен. В зарубежной литературе имеются работы

по цитологической диагностике эпителиальных опухолей тимуса, но в большинстве из них используются устаревшие классификации Bernatz (1961) и Muller-Hermelink (1985) [15, 88].

S. Z. Ali, Y. S. Erozan [15] ретроспективно исследовали 20 случаев тимом. Авторы обращают внимание на трудности, связанные с путаницей и несогласованностью терминологии, используемой в разных классификациях тимом и невозможностью предсказать их биологическое поведение. В работе представлены цитологические признаки преимущественно лимфоцитарной, преимущественно эпителиальной, преимущественно веретенчатой тимомы. Авторами подчеркивается, что в цитологическом препарате тимомы лимфоцитарный компонент может быть скудный и привести к ошибочному диагнозу метастатической карциномы. С другой стороны, эпителиальная природа опухоли может быть пропущена в материале с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией и ошибочно диагностировано лимфопролиферативное заболевание. Обращается особое внимание на важность определения подтипа тимомы, поскольку преимущественно эпителиальная тимома имеет более агрессивное течение, чем другие подтипы.

D.C. Chehieng и соавт. [24] считают, что тонкоигольная биопсия – эффективный диагностический метод исследования опухолей средостения. Авторы изучили материал аспирационной пункции тимом у 31 пациента. Точный цитологический диагноз тимомы возможен, если выявляются две популяции клеток: эпителиальные и лимфоидные. В работе проведено исследование цитологических признаков тимом в соответствии с классификациями Bernatz (1961) и Muller-Hermelink (1985).

В работе украинских авторов Т.Н. Тугановой с соавт. [10] представлены цитологические признаки лимфоидных, эпителиальных, лимфоэпителиальных, и так называемых «гранулематозных тимом». Опухоли, которые ранее ошибочно относили к «гранулематозным тимомам», являются лимфомой Ходжкина, развивающейся в вилочковой железе [2, 81].

Возможности цитологической диагностики тимом, согласно современной классификации ВОЗ, рассмотрены только в единичных работах зарубежных авторов. Р. Wakely [106, 108] обращает внимание, что тонкоигольная биопсия мало используется для диагностики опухолей тимуса в связи с недостаточной изученностью темы, а точность цитологической диагностики тимом зависит от опыта цитопатолога. В работе автор приводит описание цитологических признаков разных типов тимом и подчеркивает, что цитологическая картина зависит от того, из какого участка получен материал (лимфоидного или эпителиального). Обращается внимание на нередкие ошибки в диагностике тимом, связанные с неадекватным материалом и сходством микроскопической картины разных типов тимом с другими новообразованиями средостения. Автор считает, что дифференцировать гистологические типы тимом по материалу тонкоигольной биопсии крайне затруднительно. Если цитопатолог может по материалу тонкоигольной пункции установить точный диагноз тимомы, это имеет большое клиническое значение для дальнейшего лечения пациента.

H.S. Ryu и соавт. [85] придерживаются мнения, что адекватный цитологический материал позволяет установить тип тимомы в соответствии с классификацией ВОЗ. В работе описаны цитологические признаки тимом А, АВ и типов В на основании изучения 15 наблюдений тимом и 3 карцином. Используются такие параметры, как количество лимфоцитов, характеристики опухолевых клеток, расположение клеток в препарате, наличие характерных артефактов («crush artifacts»). Из-за небольшого числа наблюдений не характеризуются тимомы внутри группы В (В1, В2, В3).

Исследователи указывают на трудности и «подводные камни» в цитологической диагностике новообразований вилочковой железы [90, 106, 108]. Спектр дифференциального диагноза тимом должен включать неходжкинские лимфомы, лимфому Ходжкина, лимфоидную гиперплазию, мезенхимальные, нейроэндокринные, герминогенные опухоли, рак тимуса, а также метастатические новообразования. Микроскопическая картина тимомы А может напоминать мезенхимальные опухоли (особенно солитарную фиброзную опухоль),

синовиальную саркому, лейомиоматозные, нейрогенные опухоли [26, 42, 47, 102, 116]. Аспираты тимомы В1 могут содержать плотные популяции лимфоцитов и напоминать картину лимфомы. Точная дифференциальная диагностика тимомы и лимфомы в дооперационном периоде крайне важна, поскольку позволяет избежать непоказанного оперативного вмешательства при лимфомах [15]. Тимому В3 необходимо дифференцировать с герминогенными, нейроэндокринными опухолями, карциномой тимуса [25, 53, 80, 88]. Вследствие микроскопического сходства тимом В3 с семиномой, карциноидом морфологи ранее ошибочно описывали их как тимому семинозного типа и тимому карциноидного типа [2]. В тимоме типа В3 могут выявляться цитоморфологические признаки атипии опухолевых клеток, что приводит к гипердиагностике рака [14].

Трудности дифференциальной диагностики также возникают при наличии кистозного материала, который получают при пункции тимомы с кистозной дегенерацией, а также и при других медиастинальных новообразованиях (тератоме, перикардиальной, бронхогенной кисте). Необходимо помнить, что тимома может локализоваться в области шеи (соответственно пути миграции при эмбриональном развитии). В литературе описаны случаи ошибочной интерпретации материала аспирационной пункции эктопической цервикальной тимомы как доброкачественных или злокачественных новообразований щитовидной железы, лимфопролиферативных заболеваний [55, 97, 98, 118].

Работы по цитологическим исследованиям карцином вилочковой железы крайне редки. Имеются описания отдельных случаев плоскоклеточного рака тимуса, аденокарциномы, светлоклеточного рака [46, 54]. В работе М.Т. Moonim и соавт. [64] описаны 3 случая тимомы и 1-й карциномы тимуса, диагностированные при эндоскопической ультрасонографии с тонкоигольной пункцией.

Исследований по использованию иммуноцитохимического метода в цитологической диагностике опухолей тимуса практически нет. В. А. Alexiev и соавт. [12] анализирует материал аспирационных пункций 7 случаев тимом с описанием иммунофенотипических признаков данных опухолей по

гистологическим препаратам. В других работах иммунофенотипы опухолей вилочковой железы описаны по препаратам толстоигольной биопсии или технологии «cell bloc» [14, 88]. S.Z. Ali, E.S. Erozan [15] приводят результаты иммуноцитохимических реакций на обесцвеченных препаратах, первично окрашенных по Papanicolaou. Авторы отмечают интенсивную положительную реакцию опухолевых эпителиальных клеток тимом с цитокератинами, ЕМА. В лимфоцитарном компоненте наблюдали экспрессию общего лейкоцитарного антигена (CD45), Т-клеточных маркеров (CD3, UCHL-1).

Крайне мало данных об эффективности цитологической диагностики тимом по материалу ТАБ. Это связано с небольшими сериями наблюдений и отсутствием в большинстве работ информации о подтверждении цитологического диагноза послеоперационным гистологическим исследованием [108]. По данным Н.С. Shin, R.L. Katz [88] чувствительность цитологической диагностики тимом составила 86%, прогностическая ценность положительного результата – 100% при исследовании 16 тимом. В. Alexiev и соавт. [12] также демонстрируют прогностическую ценность положительного результата 100%, чувствительность – 71 % в серии из 7 наблюдений. В исследовании F.J.S.Templo [98] чувствительность цитологической диагностики тимом составила 81,2% (16 наблюдений). А. Marcus и соавт. [60] считают цитологический метод достаточно эффективным в диагностике новообразований средостения: чувствительность и специфичность метода для всех медиастинальных опухолей составила 78% и 98%, для тимом – 87% и 94% соответственно.

В отечественной цитопатологии возможности метода в диагностике опухолей вилочковой железы исследовались более 40 лет назад цитологами Московского НИИ им. П.А. Герцена Н. И. Никитиной и К.А. Агамовой. Авторы обобщили свой опыт диагностики медиастинальных новообразований в методических рекомендациях «Цитологический метод в диагностике опухолей средостения» [8]. В тот период времени разные по гистогенезу опухоли, развивающиеся в вилочковой железе, считались тимомами. В работе приведено описание цитограмм доброкачественных тимом (опухолей, морфологически

сходных с гиперплазией тимуса) и злокачественных тимом (разных по гистогенезу опухолей – карцином, лимфоретикулосарком, лимфоэпителиом, сарком). До настоящего времени мы не встретили других публикаций отечественных авторов по цитологической диагностике опухолей вилочковой железы. Вопросы диагностики новообразований средостения не освещены в книгах и руководствах по цитологической диагностике опухолей.

### **1.6. Лечение и факторы прогноза эпителиальных опухолей вилочковой железы.**

Основной метод лечения тимом – максимально полная резекция опухоли [28, 86, 95, 105]. Адекватным объемом операции считается тимомтимэктомия – полное удаление опухоли вместе со всей тканью вилочковой железы, жировой клетчаткой и лимфоузлами переднего средостения. Расширенные операции выполняются при инвазии опухоли в органы и анатомические структуры средостения (удаление или резекция плевры, перикарда, легкого, диафрагмы, стенки магистральных сосудов). В настоящее время успешно применяются минимально инвазивные высокотехнологичные хирургические методы лечения тимом с использованием видеоассистированной торакальной хирургии (VATS), робот-ассистированной торакоскопической хирургии [16, 29, 73, 78].

Рецидивы у пациентов с I стадией болезни встречаются крайне редко, лучевая терапия в этих случаях не показана при условии полной резекции опухоли [58]. Роль лучевой терапии при полной резекции опухоли II стадии дискутируется. Однако при II стадии тимом типов В2 и В3 лучевая терапия должна рассматриваться, поскольку значительно увеличивает 5-летнюю выживаемость [21]. Применяемые дозы – от 40 до 60 гр. При III стадии тимом и карцином неоадьювантная лучевая терапия используется для достижения хирургической резектабельности опухоли [99, 120]. Послеоперационная лучевая терапия применяется при наличии остаточной опухоли. В последние годы публикуются данные о применении протонной терапии при лечении

распространенных стадий тимом и карцином тимуса, в которых сообщается о более низкой ее токсичности в сравнении с лучевой терапией [63, 113].

Химиотерапия рекомендуется пациентам с распространенной болезнью в III, IV стадиях, а также при лечении рецидивной опухоли [36]. Предоперационная или послеоперационная химиотерапия применяется для снижения хирургического риска [49]. Наиболее эффективными считаются режимы в цисплатин-антрациклин или цисплатин-этопозид комбинациях и рекомендуются, как химиотерапия первой линии в лечении распространенной стадии тимомы или карциномы вилочковой железы [18, 67].

Классификация ВОЗ эпителиальных опухолей тимуса получила широкое признание в качестве воспроизводимой и клинически значимой классификации. Потенциал злокачественности тимом слабый или умеренный. Рак вилочковой железы характеризуется быстрым ростом, прорастанием в окружающие органы средостения, ранним появлением имплантационных, лимфогенных и гематогенных метастазов [52, 112]. Многие исследователи подтверждают, что гистологический тип тимомы является важным прогностическим фактором. Тимомы типов А, АВ, В1 имеют более благоприятный прогноз, чем типы В2 и В3 [23, 72, 93, 111].

З. О. Мачаладзе и соавт. [7] при оценке влияния гистологического типа тимомы на результаты лечения установили, что достоверно более благоприятные результаты лечения достигнуты при тимомах типа А, АВ и В1. Безрецидивная 10-летняя выживаемость в этих группах составила около 90%, при тимомах В2 и В3 – около 54%.

По данным исследования Международной группы по изучению злокачественных опухолей тимуса (ITMIG), проведенном на ретроспективном анализе данных более 4000 тимом из малых и крупных клиник Азии, США и Европы, 90% тимом типа А диагностируются в стадии I-II, 38% тимом В3 – в стадии III [109]. В ранних стадиях полная и радикальная резекция может быть легко выполнена с благоприятным прогнозом [51]. Опухоли, инвазирующие легкие, крупные сосуды или перикард имеют большую вероятность R1 или R2

резекции и высокий риск рецидива, и соответственно, плохой прогноз [70]. Рецидивы при тимоме I, II, III стадий встречались в 3%, 16%, 26% случаев соответственно [7]. 5-летняя безрецидивная выживаемость для ранних стадий составляет 98,8%, для распространенных – 59,8% [96]. Частота рецидивов тимомы после полной резекции составила 0% для типа А, 4,5% для типа АВ, 8,5% для типа В1, 18,1% для типа В2 и 28,6% для типа В3, что свидетельствует о важном значении гистологической классификации ВОЗ в прогнозировании рецидивов тимом [72]. Карциноид тимуса протекает более агрессивно, чем карциноид других локализаций. Практически все карциноиды тимуса являются атипичными [100]. Прогноз плохой из-за склонности к местным рецидивам и метастазированию.

Таким образом, стадия, статус резекции и гистологический тип опухоли являются наиболее важными прогностическими факторами для эпителиальных опухолей вилочковой железы.

### **1.7. Заключение**

Тимомы представляют собой гетерогенную группу эпителиальных опухолей и демонстрируют широкую вариабельность морфологического строения. Из группы новообразований с пограничным потенциалом злокачественности с 2015 года тимомы отнесены в раздел злокачественных опухолей. Сходство клинико-рентгенологических признаков эпителиальных опухолей тимуса с другими новообразованиями средостения, трудность морфологической верификации являются основными причинами лечебно-диагностических ошибок, и иногда, причиной выбора неадекватной лечебной тактики, несвоевременного начала лечения. В дооперационном периоде для морфологической верификации опухолей вилочковой железы приоритетное значение имеет тонкоигольная аспирационная биопсия, как быстрый, малоинвазивный и экономичный метод исследования.

Проведенный анализ литературы показал, что до настоящего времени не решены следующие вопросы цитологической диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы:

- не изучены цитологические признаки разных морфологических типов тимом и возможности их цитологической диагностики в соответствии с классификацией ВОЗ;
- не определены критерии цитологической дифференциальной диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы с другими опухолями переднего средостения;
- не изучены возможности использования иммуноцитохимического метода в уточнении диагноза опухолей вилочковой железы;
- цитологическая диагностика данных опухолей не освещена в отечественной литературе.

Таким образом, разработка цитоморфологических и иммуноцитохимических критериев диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы являются актуальной проблемой современной науки и практической онкологии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2. 1. Характеристика материала исследования

Материалом данного научного исследования послужил анализ проспективного материала 152 пациентов с новообразованиями переднего средостения, обследованных и леченных в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период 2003-2018 гг. В исследование включены 78 больных с эпителиальными опухолями вилочковой железы: 67 пациентов с тимоматами (тип А - 9, тип АВ - 23, тип В1 - 14, тип В2 - 11, тип В3 – 10), 6 – с карциномами; 5 – с НЭО (таблица 1). Возраст пациентов колебался от 48 до 76 лет (средний возраст  $59,5 \pm 14$  лет). Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,6.

**Таблица 1** – Распределение пациентов и цитологических исследований по гистологическому типу эпителиальных опухолей вилочковой железы

Гистологический тип опухоли	Число больных		Число цитологических исследований	
	абс.	%	Тонкоигольная аспирационная биопсия	Отпечатки с опухоли
Тимома тип А	9	11,54	41	43
Тимома тип АВ	23	29,49	85	74
Тимома тип В1	14	17,95	62	48
Тимома тип В2	11	14,10	46	34
Тимома тип В3	10	12,82	37	38
Рак	6	7,69	26	19
Нейроэндокринные опухоли	5	6,41	23	28
<b>Итого</b>	<b>78</b>	<b>100,00</b>	<b>320</b>	<b>284</b>

Для разработки критериев дифференциальной диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы с морфологически сходными новообразованиями изучены клинические и морфологические данные 74 пациентов с опухолями

переднего средостения (таблица 2): лимфомы – 19, герминогенные опухоли - 9 , солитарная фиброзная опухоль – 5, бронхогенные и перикардиальные кисты – 8, гиперплазия лимфоузлов – 7, метастатические опухоли - 26. Во всех случаях диагноз подтвержден гистологическим исследованием.

**Таблица 2** – Распределение пациентов и цитологических исследований по гистологическому типу новообразований переднего средостения

<b>Гистологический тип опухоли</b>	<b>Число больных</b>	<b>Число цитологических исследований</b>
Лимфомы	19	62
Герминогенные опухоли:	9	41
<i>семинома</i>	3	11
<i>зрелая тератома</i>	6	30
Солитарная фиброзная опухоль	5	26
Бронхогенные и перикардиальные кисты	8	37
Гиперплазия лимфоузлов	7	22
Метастатические опухоли	26	84
<i>Аденокарцинома легкого</i>	6	20
<i>НЭО легкого</i>	5	17
<i>Мелкклеточный рак легкого</i>	10	34
<i>Рак щитовидной железы</i>	3	10
<i>Рак молочной железы</i>	1	3
<b>Итого</b>	<b>74</b>	<b>272</b>

С целью определения дополнительных критериев дифференциальной диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы выполнено иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование 43 новообразований средостения. Из них 18 тимом (тип А – 2, тип АВ – 5, тип В1 – 4, тип В2 – 3, тип В3 – 4), рак вилочковой железы – 2, НЭО – 2, лимфомы – 8, солитарная фиброзная опухоль – 2, метастатические опухоли – 11 (аденокарцинома легкого – 3, мелкоклеточный рак легкого – 3, НЭО легкого – 2, рак щитовидной железы – 2, рак молочной железы – 1).

Всего выполнено 1152 исследования: ТАБ – 592, отпечатки и соскобы с опухоли – 284, ИЦХ исследования – 276.

## 2.2. Цитологический метод исследования

В 152 случаях проведено цитологическое исследование материала тонкоигольной аспирационной биопсии опухоли (592 препарата). У 38 пациентов выполняли исследование операционного материала: готовили мазки-отпечатки и соскобы с разных участков опухоли (284 препарата). У всех больных диагноз был верифицирован при гистологическом исследовании. Гистологическая структура опухоли определялась в соответствии с классификациями Всемирной Организации Здравоохранения (Pathology and genetics of Tumours of the lung, pleura, thymus and heart, 2004; WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, 2015). В модифицированной классификации (2015) тимомы А, АВ, В1, В2, В3 отнесены к злокачественным новообразованиям (коды ICD-O изменены на /3 для злокачественных опухолей). В тексте диссертации морфологические коды указаны в соответствии с классификацией ВОЗ 2015 года.

Цитологические препараты окрашивали по методу Паппенгейма:

1. Высушенные на воздухе мазки помещали в фиксатор эозин метиленовый синий Май-Грюнвальда.
2. Через 3-4 минуты краску смывали водопроводной водой.
3. Препараты помещали в рабочий раствор азура и эозина (0,1%).
4. Через 10-12 минут краску смывали водопроводной водой.

Микроскопическое исследование проводили в световом микроскопе при увеличении x100, x200, x400 и x1000 с использованием масляной иммерсии.

На малых увеличениях (x100, x200) отмечали:

- качество полученного материала (адекватность, сохранность клеток);
- клеточность мазка (многоклеточный, отдельные скопления, изолированные клетки);
- фон препарата (элементы периферической крови, воспаления, фиброза, межклеточное вещество);
- расположение клеток и наличие структур (пласты, пучки, розетки, тканевые фрагменты и др.);

- форму клеток (полигональная, вытянутая, веретенообразная, округлая) и их размер (крупные, средние, мелкие),
- размер цитоплазмы (широкая, умеренная, узкая) и ее контуры (четкие, нечеткие).

При увеличении  $\times 400$  и  $\times 1000$  оценивали детальные характеристики ядер, ядрышек, цитоплазмы, наличие полиморфизма и атипии клеток. Для этого использовали общепринятые критерии цитологической диагностики:

- увеличение размеров клеток, разнообразие их формы;
- увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения;
- изменение формы и структуры ядра (неровные контуры, гиперхромия);
- гипертрофия, неправильная форма ядрышек;
- наличие атипичных митозов.

### **2.3. Иммуноцитохимический метод исследования**

С целью определения иммуноцитохимических критериев дифференциальной диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы проведены ИЦХ исследования 43 новообразований переднего средостения. ИЦХ исследования выполняли на дооперационном или интраоперационном материале, подготовленном методом жидкостной цитологии (142 препарата) или на стандартных мазках (134 препарата). Для приготовления препаратов по методу жидкостной цитологии материал помещали в микропробирку, содержащую 800 мкл специальной питательной среды. Препараты готовили с помощью цитоцентрифуги Cytospin-3 (Shandon, UK). Материал центрифугировали в режиме 1000 об/мин в течение 5 минут. Контроль качества проводили окрашиванием двух препаратов рутинным методом по Паппенгейму. При наличии в мазках достаточного материала (200-300 клеток) выполняли ИЦХ исследование на неокрашенных препаратах.

Использовали следующие моноклональные мышинные и кроличьи антитела (таблица 3).

**Таблица 3 – Антитела для иммуноцитохимического исследования**

Название антитела	Клон	Вид антител	Разведение	Производитель
CD1a	EP3622	Моноклон мышинные	1:25-1:100	Cell Marque
CD3	MRQ-39	Моноклон кроличьи	1:100-1:500	Cell Marque
CD5	4C7	Моноклон мышинные	1:10-1:50	Cell Marque
TdT	EP266	Моноклон кроличьи	1:50-1:200	Cell Marque
CD20	L26	Моноклон мышинные	1:100-1:500	Cell Marque
CD34	QBEnd/10	Моноклон мышинные	1:50-1:200	Cell Marque
CD117	YR145	Моноклон кроличьи	1:100-1:500	Cell Marque
CK5/6	D5&16B4	Моноклон мышинные	1:50-1:200	Cell Marque
CK7	OV-TL12/30	Моноклон мышинные	1:100-1:500	Cell Marque
CK19	A53-B/A2.26	Моноклон мышинные	1:100-1:500	Cell Marque
Cytokeratin cocktail AE1&AE3	AE1/AE3	Моноклон мышинные	1:100-1:500	Cell Marque
Synaptophysin	MRQ-40	Моноклон кроличьи	1:100-1:500	Cell Marque
Chromogranin A	LK2H10	Моноклон мышинные	1:100-1:500	Cell Marque
TTF1	8G7G3/1	Моноклон мышинные	1:100-1:500	Cell Marque
Thyroglobulin	2H11+6E1	Моноклон мышинные	1:100-1:500	Cell Marque
Calcitonin	SP17	Моноклон кроличьи	1:100-1:500	Cell Marque
Vimentin	EP21	Моноклон кроличьи	1:50-1:200	Cell Marque
GATA3	L50-823	Моноклон мышинные	1:100-1:500	Cell Marque
CD4	4B12	Моноклон мышинные	готовые	Dako
CD8	C8/144B	Моноклон мышинные	готовые	Dako
p63	DAK-p63	Моноклон мышинные	1:50	Dako
Estrogen receptor $\alpha$	1D5	Моноклон мышинные	1:35	Dako
CD99	12E7	Моноклон мышинные	готовые	Spring

Выбор антител в каждом случае проводили с учетом иммуногистохимических исследований и данных литературы [12, 26, 31, 91, 92, 100, 101, 110, 115]. Для диагностики эпителиальных клеток тимом и карцином вилочковой железы использовали антитела к белку р63, цитокератинам 19, 5/6, 7, AE1/AE3 (коктейль из кератиновых антител широкого спектра действия: антитело AE1 реагирует с кислыми кератинами I типа 10, 14, 15, 16, 19; AE3 реагирует с основными кератинами II типа 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8), CD5 и CD117 (экспрессия в клетках карциномы тимуса). Для исследования лимфоцитов и степени их дифференцировки использовали антитела к CD3, CD4, CD8, CD5, CD99, CD1a, TdT, CD20. Для исследования веретенообразных клеток использовали антитела к CD20 (экспрессия в веретенообразных эпителиальных клетках тимомы A и AB), CD34, Vimentin (экспрессия в клетках солитарной фиброзной опухоли). Для определения нейроэндокринной дифференцировки использовали общие нейроэндокринные маркеры Chromogranin A, Synaptophysin. Для определения органопринадлежности метастатических опухолей использовали антитела к TTF1, Thyroglobulin, Calcitonin, Estrogen receptor  $\alpha$ , GATA3.

При проведении ИЦХ исследований использовали иммуногистостейнер BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems). Применяли стандартный протокол проведения ИЦХ реакций. Для визуализации реакции антиген-антитело использовали стрептавидин-биотиновую тест-систему LSAB2 и EnVision (DAKO). Подсчет результатов реакции проводили в полях зрения, содержащих максимальное число положительно окрашенных клеток при увеличениях микроскопа  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ . Оценку ИЦХ реакции проводили полуколичественным методом с учетом интенсивности окрашивания и количества антиген-позитивных клеток. ИЦХ реакцию оценивали, как негативную (0) – при отсутствии реакции, слабопозитивную (1+) – при наличии менее 10% окрашенных клеток, умеренную (2+) – более 10% клеток средней интенсивности окраски и выраженную (3+) – более 50% интенсивно окрашенных клеток. Во всех наблюдениях диагноз был подтвержден при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании.

## 2.4. Методы статистического анализа результатов

Результаты цитологической диагностики оценивали по общепринятым стандартизованным тестам оценки метода: чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата. Чувствительность (SN) – способность метода достоверно определять наличие данного заболевания у лица, его имеющего в действительности. Специфичность (SPC) – способность метода достоверно определять отсутствие данного заболевания у пациента. Точность (ACC) – способность метода выявить данное заболевание в группе больных с различными заболеваниями. Прогностическая ценность положительного результата (PPV) определяется вероятностью получения положительного результата у больного человека. Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) определяется вероятностью получения ошибочного отрицательного результата. Расчет показателей проводился с помощью специальной таблицы «2x2» (таблица 4).

**Таблица 4** – Результаты оценки достоверности диагностического теста

Результат применения изучаемого метода	Заболевание	
	Есть	Нет
Положительный результат	Истинноположительные a	Ложноположительные b
Отрицательный результат	Ложноотрицательные c	Истинноотрицательные d

Расчет показателей проводили по формулам:

$$SN = a / (a+c) \times 100,$$

$$SPC = d / (d+b) \times 100,$$

$$ACC = a + d / a + c + b + d \times 100$$

$$PPV = a / (a+b),$$

$$NPV = d / (d+c),$$

где a – истинноположительные результаты, b – ложноположительные, c – ложноотрицательные, d – истинноотрицательные.

Критерием достоверности был результат гистологического исследования,

проведенного на операционном или биопсийном материале.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 Ru.

## ГЛАВА 3. ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 3.1. Цитоморфологическая характеристика тимом

Проанализированы клинические и морфологические данные 67 пациентов с тимомами. Проведено 271 цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем КТ или ультразвука, а также готовили отпечатки и соскобы с опухоли при исследовании операционного материала – 237 исследований.

#### 3.1.1. Цитоморфологическая характеристика тимомы тип А

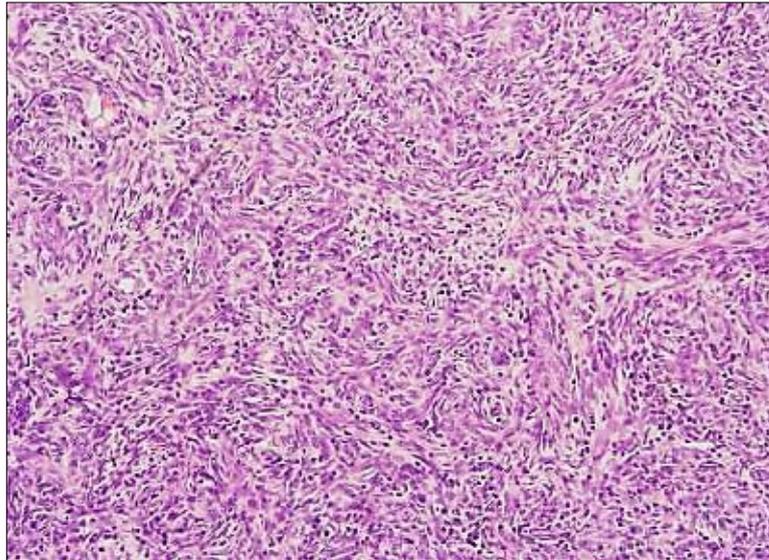
Цитологическое исследование проводилось 9 больным с тимомой тип А (Таблица 5). Возраст пациентов был от 53 до 78 лет, средний возраст  $63,8 \pm 11,5$  лет. Все опухоли локализовались в переднем средостении.

**Таблица 5** – Характеристика больных с тимомой тип А

Тип опухоли	Код МКБ-О	Число наблюдений	Процент от всех тимом	Число исследований	Пол		Средний возраст, лет
					М	Ж	
Тимома тип А	8581/3	9	11,5%	84	1	8	$63,8 \pm 11,5$

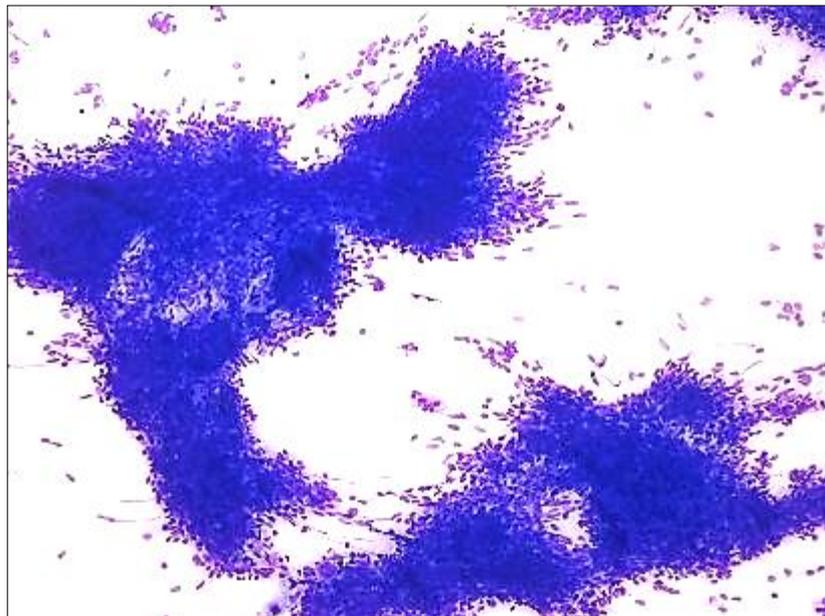
Проанализировано 84 цитологических препарата: 41 исследование тонкоигольной аспирационной биопсии, а также выполнены отпечатки и соскобы с разных участков опухоли при интраоперационном исследовании у 5 пациентов (43 препарата).

При гистологическом исследовании тимома А состоит преимущественно из веретенообразных и вытянутых эпителиальных клеток с небольшим числом лимфоцитов. Опухолевые клетки формируют разнонаправленные тяжи и пучки, создавая так называемый муаровый рисунок (Рисунок 1).



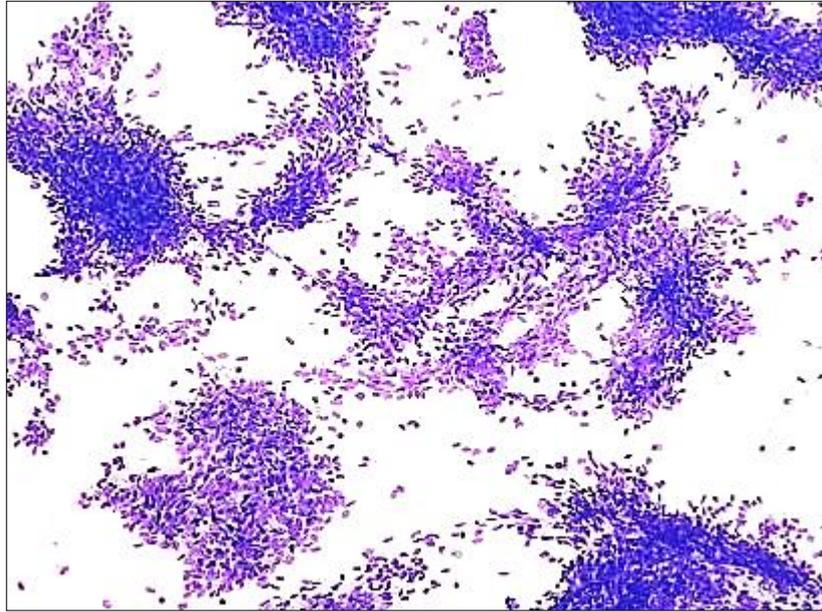
**Рисунок 1** – Тимома тип А. Веретенообразные клетки, формирующие разнонаправленные тяжи, небольшое количество лимфоцитов. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 100$

В цитологическом материале аспирационной пункции преобладают клетки вытянутой и веретенообразной формы, располагающиеся преимущественно в скоплениях, и небольшая часть разрозненно. Характерно наличие довольно плотных скоплений, в которых клетки просматриваются только по периферии скопления (Рисунок 2).

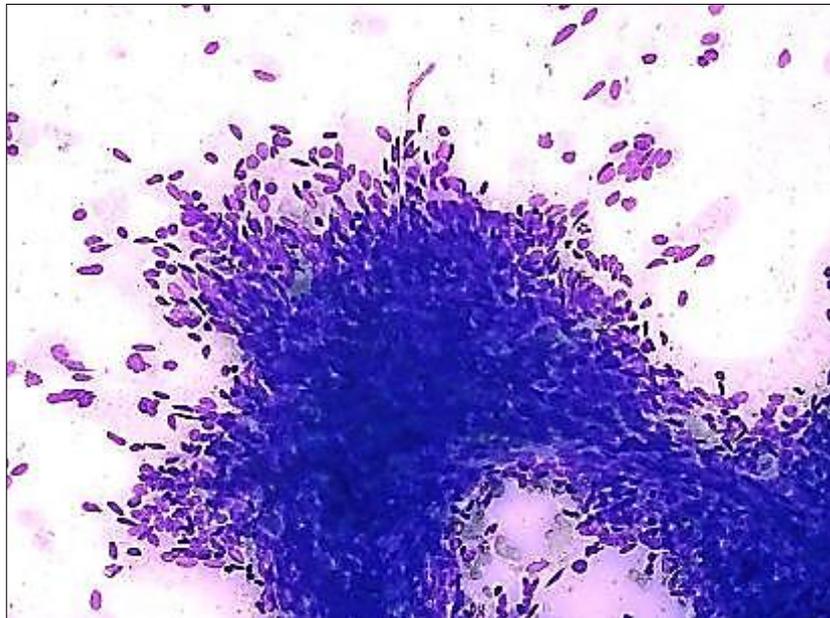


**Рисунок 2** – Тимома тип А. Веретенообразные эпителиальные клетки в плотных скоплениях, единичные лимфоциты. Окраска по Паппенгейму увеличение  $\times 100$

Как и в гистологических, в цитологических препаратах сохраняется особенность расположения опухолевых клеток – в виде структур, ориентированных в разных направлениях (Рисунок 3), пучков (Рисунок 4).



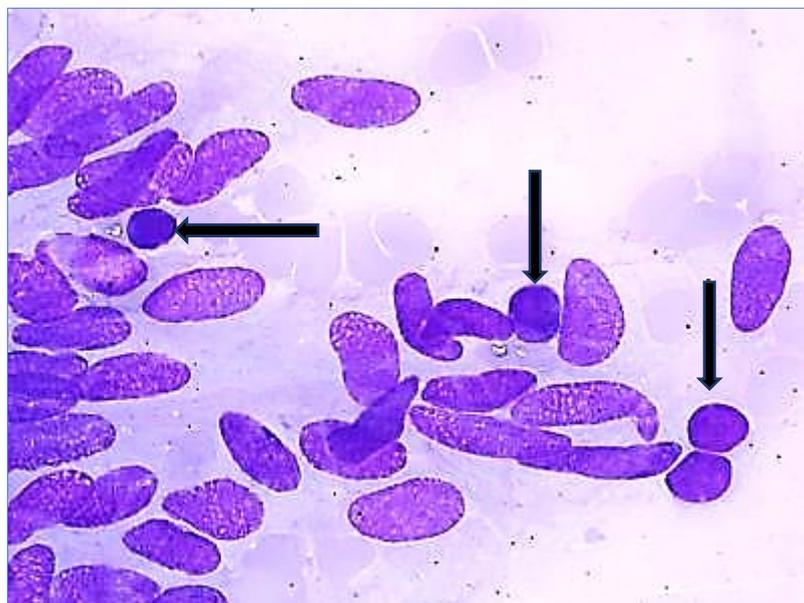
**Рисунок 3** – Тимома тип А. Структуры из веретенообразных клеток, ориентированных в разных направлениях. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 100$



**Рисунок 4** – Тимома тип А. Веретенообразные клетки формируют разнонаправленные пучки. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$

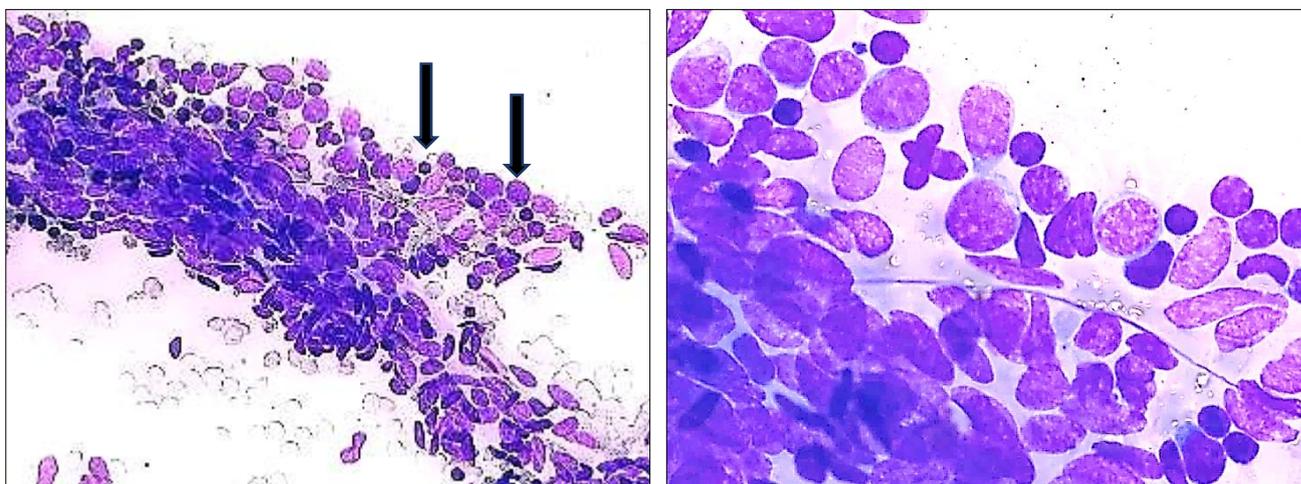
Ядра опухолевых клеток вытянутой и веретенообразной формы, с

мелкозернистым хроматином. В некоторых из них видны мелкие светлые ядрышки. Цитоплазма светлая, с нечеткими границами, в изолированных клетках чаще отсутствует (Рисунок 5).



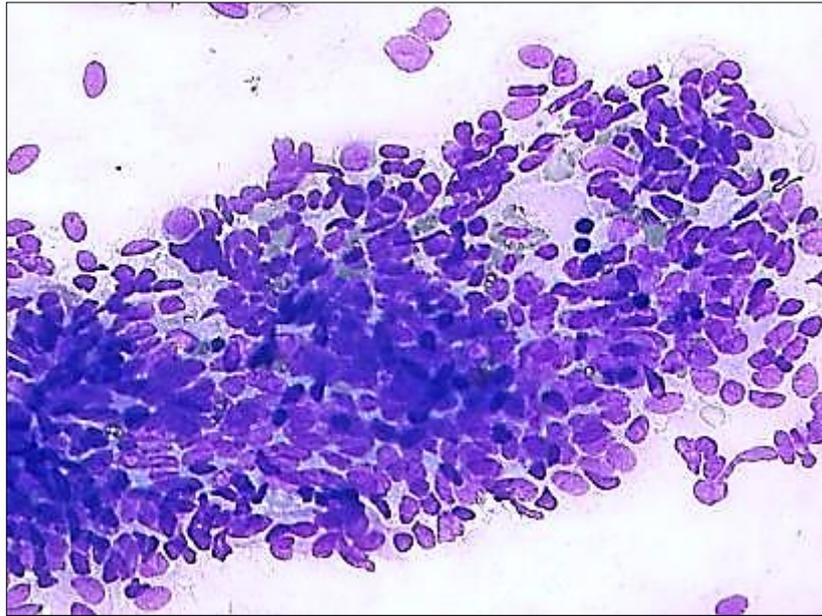
**Рисунок 5** – Тимома тип А. Клетки с вытянутыми и веретенообразными ядрами, нечеткой цитоплазмой и единичные лимфоциты (стрелки). Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 1000$

Лимфоцитов при тимоме А немного, чаще они располагаются в тесной связи с эпителиальными клетками (Рисунки 6, 7) и внутри эпителиальных структур (Рисунок 8). Лимфоциты разной степени зрелости, с преобладанием зрелых форм.



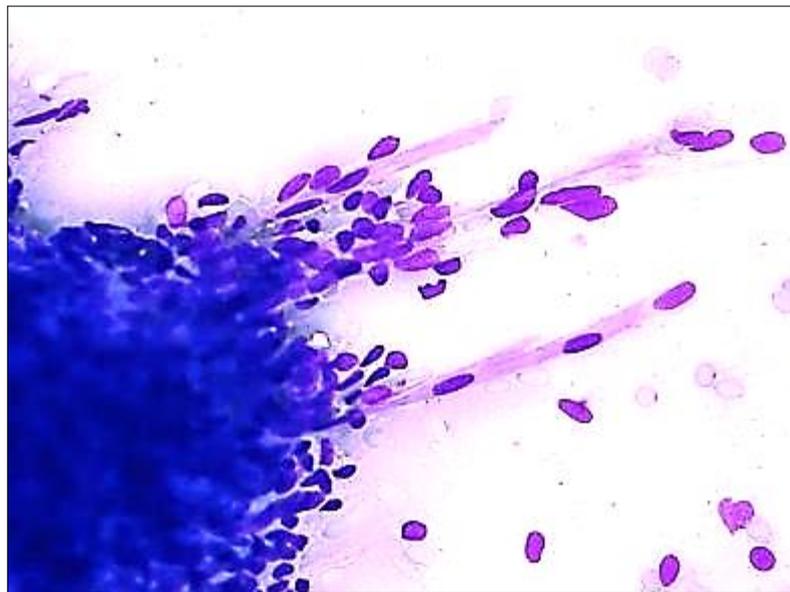
**Рисунок 6** – Тимома тип А. Скопление веретенообразных клеток в тесной связи с лимфоцитами (стрелки). Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

**Рисунок 7** – Тимома тип А. Тот же препарат, увеличение  $\times 1000$



**Рисунок 8** – Тимома тип А. Лимфоциты внутри эпителиальной структуры. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

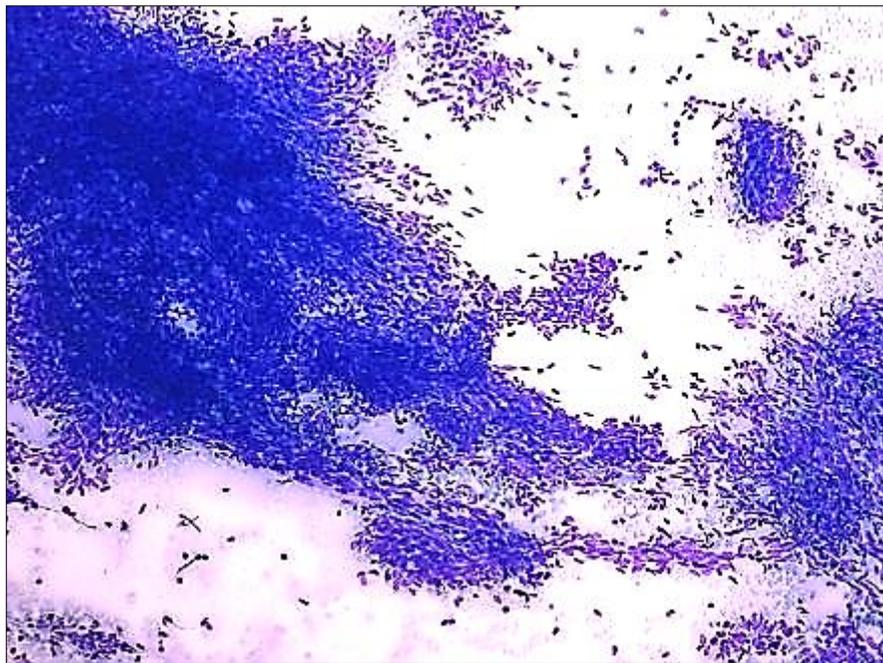
В препаратах часто встречались фрагменты сосудов линейной формы, выходящие за пределы структур опухолевых клеток (Рисунок 9).



**Рисунок 9** – Тимома тип А. Фрагменты сосудов линейной формы. Окраска по Паппенгейму увеличение  $\times 200$

В цитограммах отпечатков с опухоли отмечали многочисленные скопления веретенообразных клеток. Фон препаратов составляли изолированные

эпителиальные клетки и небольшое количество лимфоцитов разной степени зрелости (Рисунок 10).



**Рисунок 10** – Тимома тип А. Многочисленные веретенообразные эпителиальные клетки в больших скоплениях и разрозненно, немного лимфоцитов. Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму увеличение  $\times 100$

В результате проведенных исследований выявлены следующие основные цитоморфологические диагностические критерии тимомы тип А:

- преобладают веретенообразные опухолевые клетки – веретенноклеточный тип цитограммы;
- небольшое количество лимфоцитов разной степени зрелости с преобладанием зрелых форм;
- опухолевые клетки располагаются в плотных скоплениях, разнонаправленных структурах и пучках;
- ядра клеток вытянутой и веретенообразной формы, с мелкозернистым хроматином, слабо заметным мелким ядрышком;
- наличие лимфоцитов в структурах опухолевых клеток.

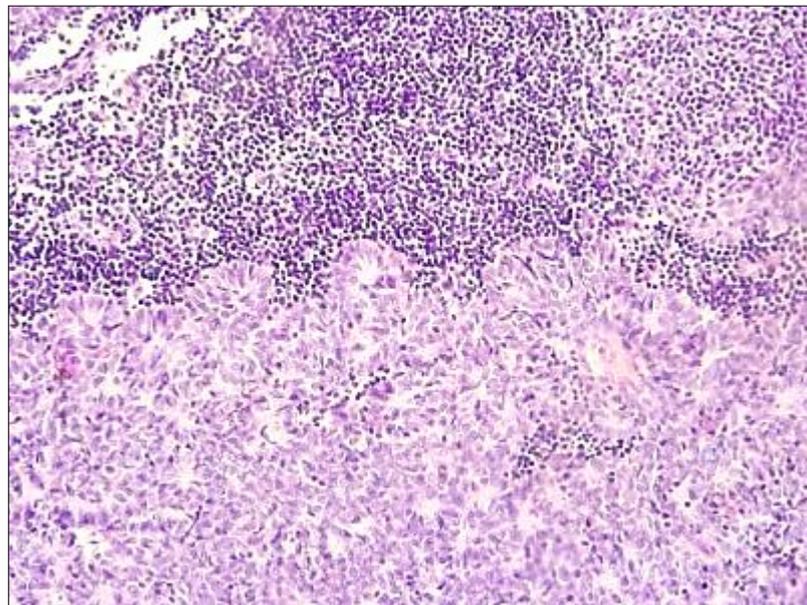
### 3.1.2. Цитоморфологическая характеристика тимомы тип АВ

Тимома АВ – самый частый тип (23 наблюдения). Проанализированы 159 препаратов: материал тонкоигольной аспирационной биопсии – 85 исследований, соскобы и отпечатки с опухоли при операционном исследовании – 74 препарата. Пациенты были в возрасте от 48 до 76 лет, (средний возраст  $59,3 \pm 14$  лет). Все опухоли находились в переднем средостении. Характеристика больных представлена в таблице 6.

**Таблица 6** – Характеристика больных с тимомой тип АВ

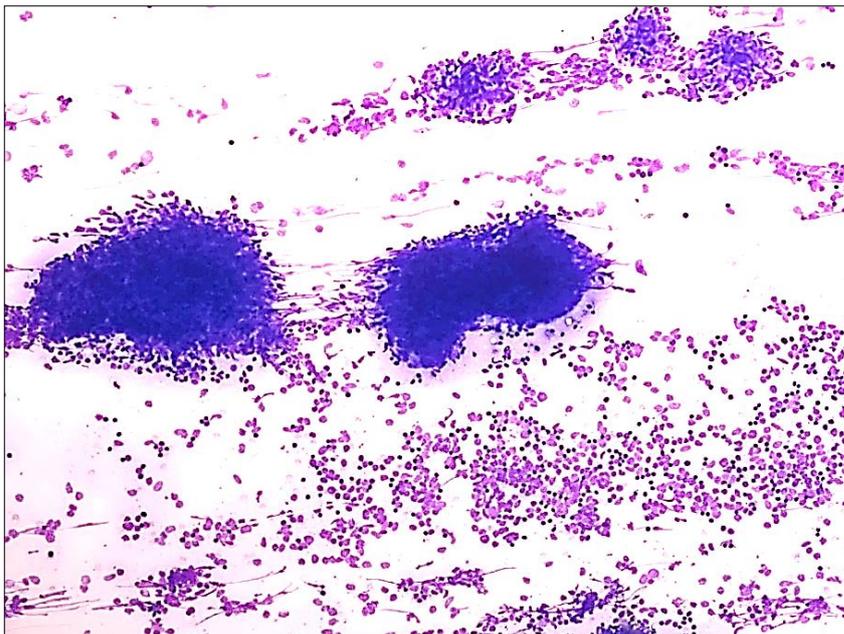
Тип опухоли	Код МКБ-О	Число наблюдений	Процент от всех тимом	Число исследований	Пол		Средний возраст, лет
					М	Ж	
Тимома тип АВ	8582/3	23	29,5	159	8	15	$59,3 \pm 14$

В гистологических препаратах тимома АВ состоит из веретенноклеточного компонента типа А и богатого лимфоцитами компонента (типа В), в котором присутствует значительная популяция незрелых Т-лимфоцитов (Рисунок 11).



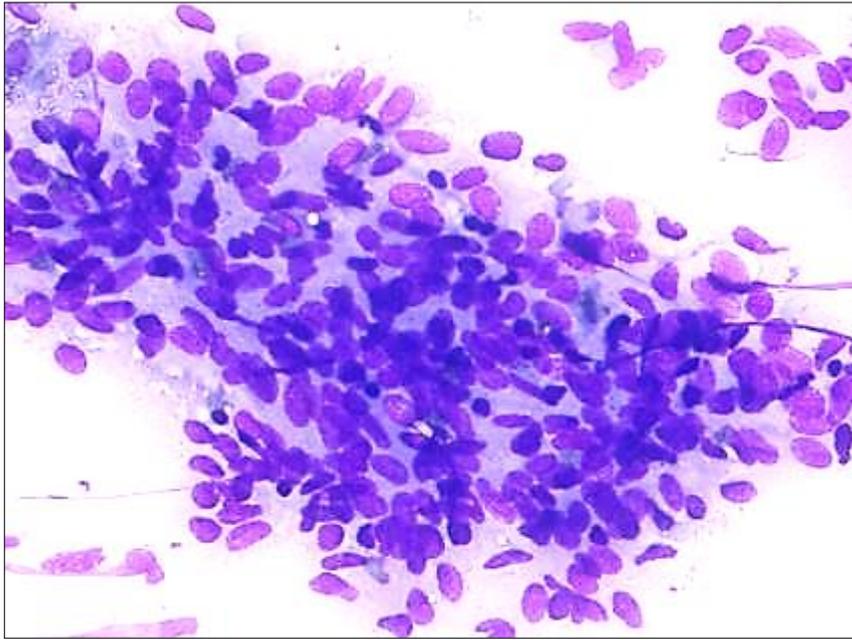
**Рисунок 11** – Тимома тип АВ. Веретенноклеточный компонент (в нижней части препарата), участок с большим числом лимфоцитов (в верхней части препарата). Окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 100$

В цитogramмах тимомы тип АВ хорошо выражены два компонента: эпителиальные клетки веретенообразной формы и лимфоциты (Рисунок 12).

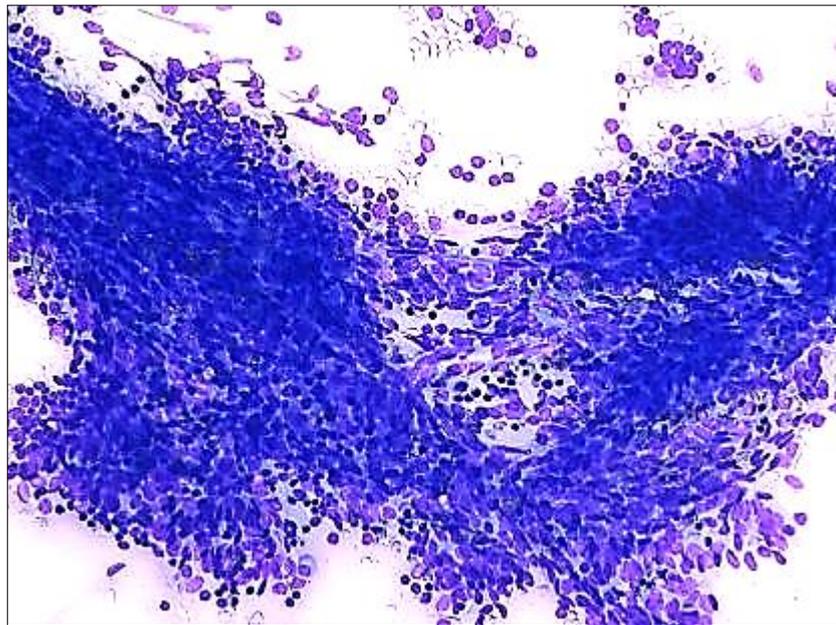


**Рисунок 12** – Тимома тип АВ. Скопления эпителиальных клеток и многочисленные лимфоциты разной степени зрелости. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 100$

Опухолевые клетки располагаются в плотных скоплениях, часто встречаются тканевые фрагменты с межклеточным веществом в виде тонких волокон. Цитоморфологические признаки эпителиальных клеток сходны с клетками тимомы А. Ядра – вытянутой и овальной формы, с мелкозернистым хроматином, и мелкими светлыми ядрышками (Рисунок 13). Цитоплазма в изолированных клетках чаще отсутствует, в группах клеток – сливается. Основным отличием от тимомы тип А является наличие большого количества лимфоцитов, которые составляют фон препарата, а также присутствуют в структурах опухолевых клеток (Рисунок 14).

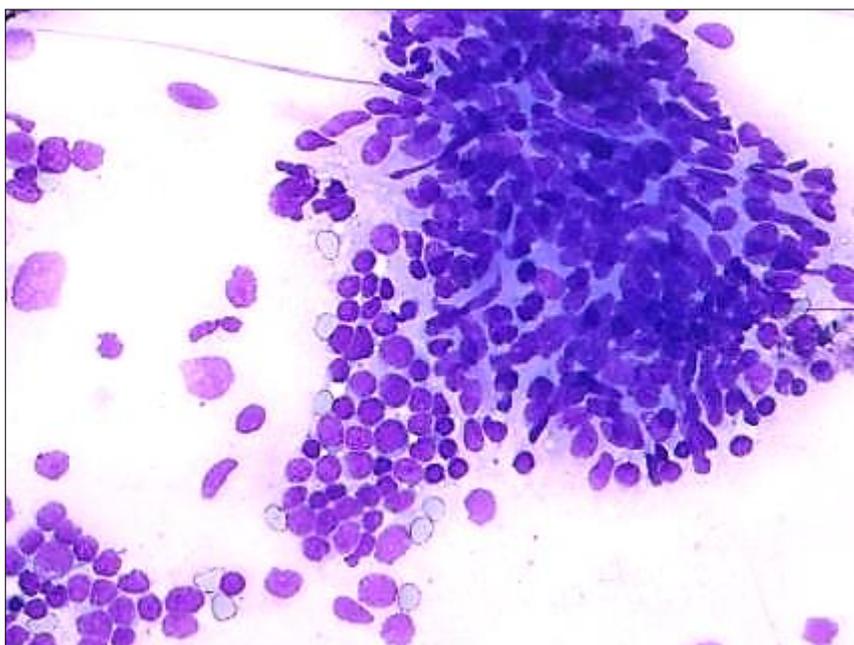


**Рисунок 13** – Тимома тип АВ. Вытянутые и овальные опухолевые клетки с мелкозернистым хроматином ядер, цитоплазмой без четких границ. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

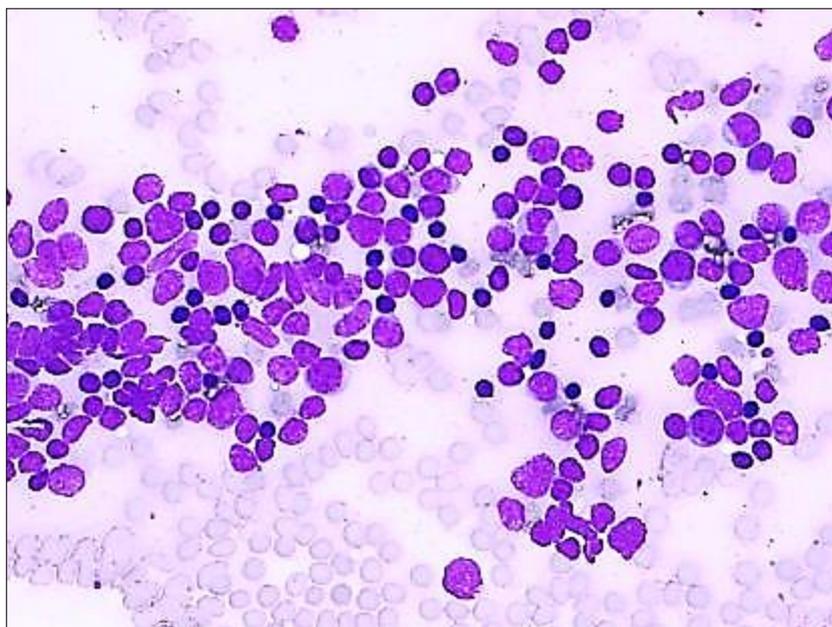


**Рисунок 14** – Тимома тип АВ. Много лимфоцитов внутри структур опухолевых веретенообразных клеток. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$

Лимфоцитарный компонент составляют зрелые и незрелые лимфоциты (Рисунок 15), много очень мелких лимфоцитов (диаметром менее эритроцита) с резко гиперхромным ядром и неразличимой структурой хроматина (Рисунок 16).

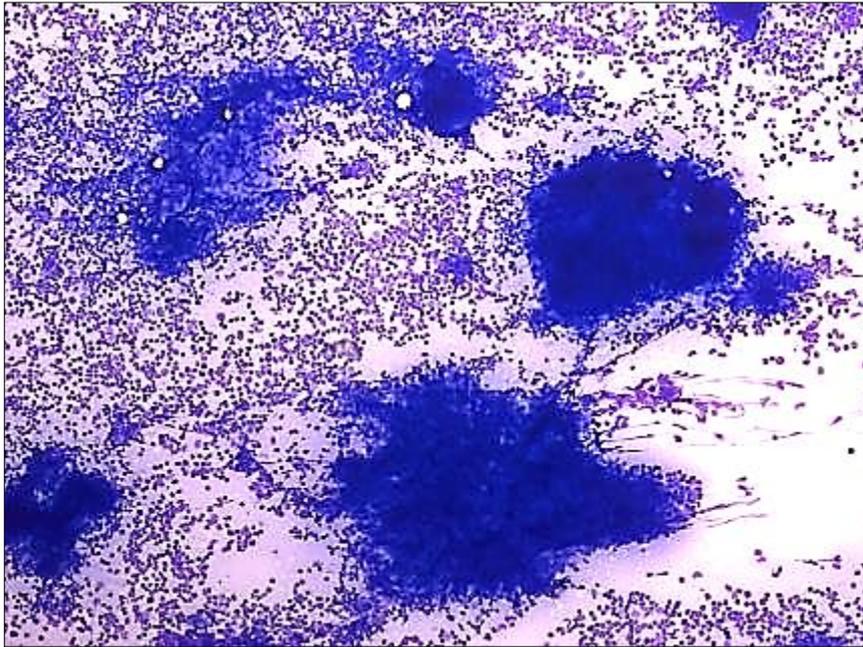


**Рисунок 15** – Тимома тип АВ. Структура опухолевых клеток, зрелые и незрелые лимфоциты. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

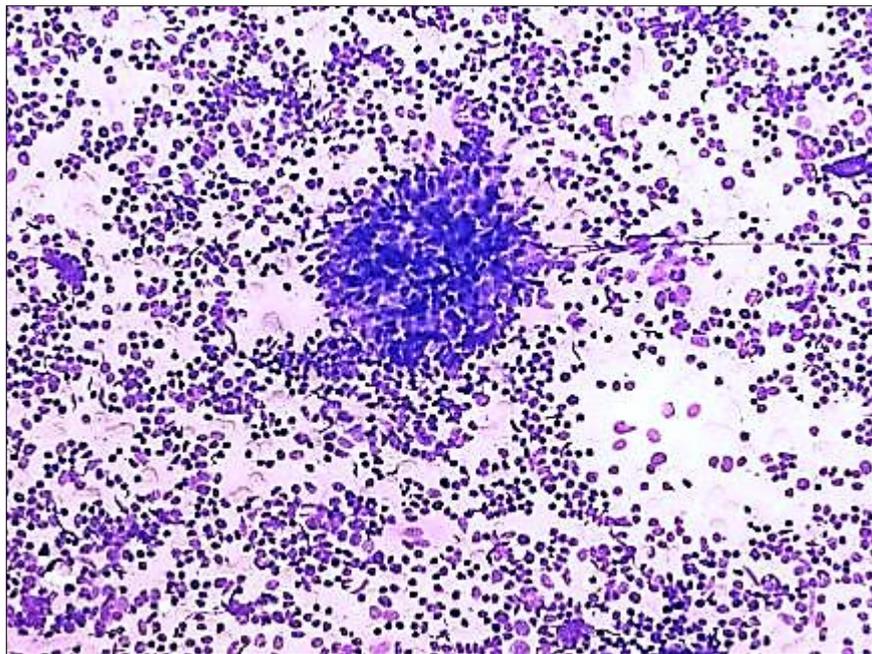


**Рисунок 16** – Тимома тип АВ. Лимфоциты разной степени зрелости, много мелких лимфоцитов с гиперхромным ядром и неразличимой структурой хроматина. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

В отпечатках с опухоли наблюдали скопления и группы веретенообразных опухолевых клеток на фоне многочисленных лимфоцитов (Рисунки 17, 18).

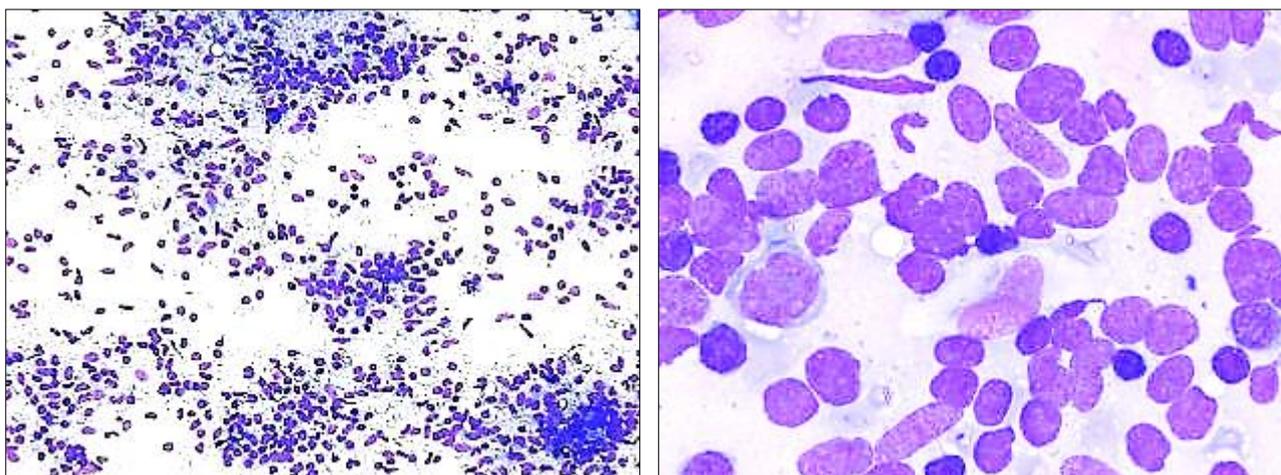


**Рисунок 17** – Тимома тип АВ. Плотные скопления веретенообразных клеток на фоне многочисленных лимфоцитов. Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 100$



**Рисунок 18** – Тимома тип АВ. Группа веретенообразных клеток на фоне многочисленных лимфоцитов и изолированных веретенообразных клеток. Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$

На отдельных участках преобладали изолированные веретенообразные опухолевые клетки на фоне лимфоцитов (Рисунок 19, 20).



**Рисунок 19** – Тимома тип АВ. Разрозненное расположение веретенообразных клеток среди лимфоцитов. Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$

**Рисунок 20** – Тимома тип АВ. Тот же препарат, увеличение  $\times 1000$

В результате проведенного исследования выявлены следующие цитоморфологические диагностические критерии тимомы тип АВ:

- веретенообразные эпителиальные клетки и большое число лимфоцитов – смешанный тип цитограммы;
- опухолевые клетки в плотных скоплениях, пучках и разрозненно;
- многочисленные зрелые и незрелые лимфоциты составляют фон препаратов и присутствуют в эпителиальных структурах;
- плотные тканевые фрагменты с межклеточным веществом в виде тонких волокон.

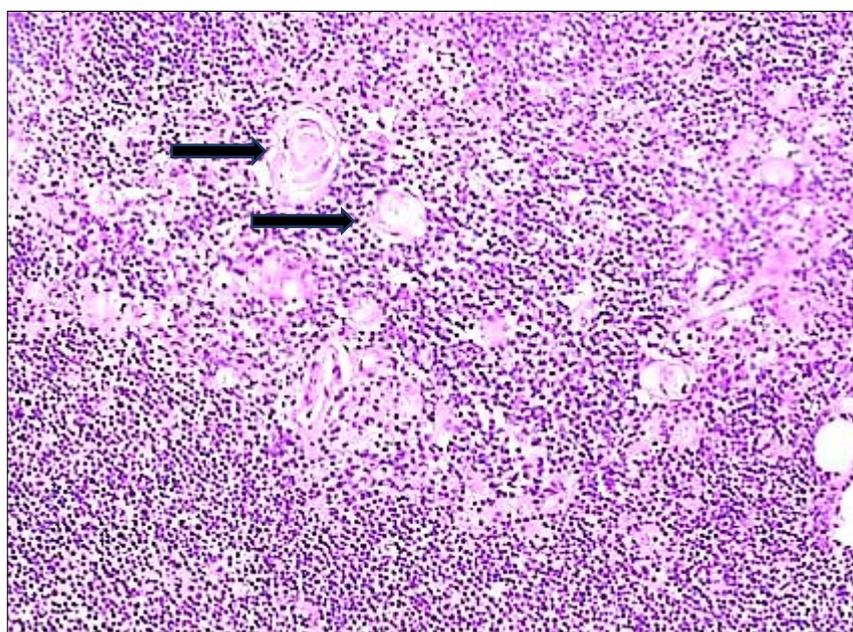
### 3.1.3. Цитоморфологическая характеристика тимомы тип В1

Этот тип тимомы наблюдали у 14 пациентов. Материал получен при ТАБ – 62 препарата, при исследовании операционного материала – 48 препаратов. Возраст пациентов был от 52 до 75 лет (средний возраст  $62,8 \pm 11,5$  лет). Все опухоли локализовались в переднем средостении. Характеристика пациентов представлена в таблице 7.

**Таблица 7** – Характеристика больных с тимомой тип В1

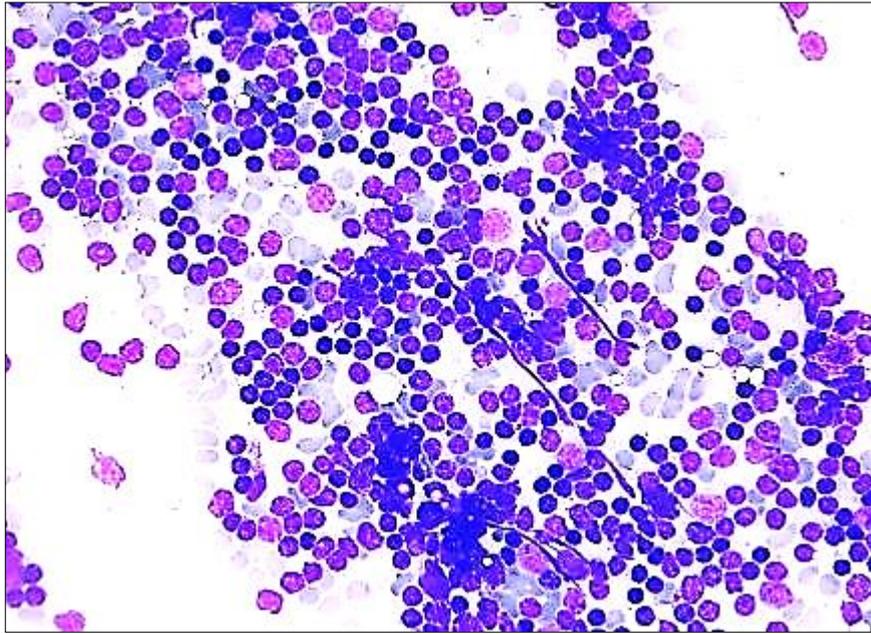
Тип опухоли	Код МКБ-О	Число наблюдений	Процент от всех тимом	Число исследований	Пол		Средний возраст, лет
					М	Ж	
Тимома тип В1	8583/3	14	18	110	3	11	62,8±11,5

При гистологическом исследовании тимомы В1 имеет сходство с нормальным тимусом. В препаратах обнаруживают изолированные эпителиальные клетки, не формирующие скопления и располагающиеся в плотном окружении незрелых лимфоцитов. Нередко встречаются тельца Гассалья (Рисунок 21).



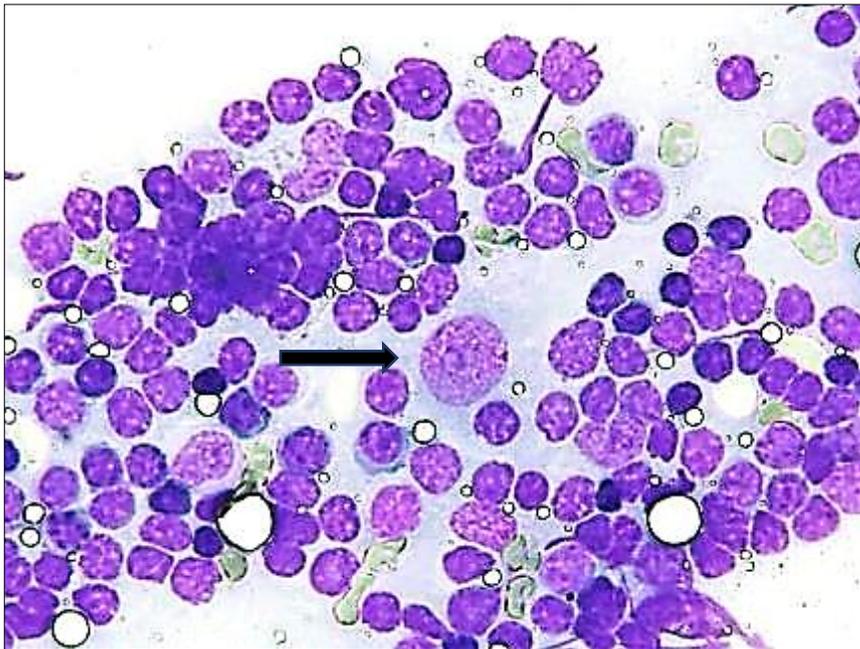
**Рисунок 21** – Тимома тип В1. Гистологический препарат: единичные эпителиальные клетки среди многочисленных лимфоцитов, структуры типа телец Гассалья (стрелки). Окраска гематоксилин-эозином, увеличение x100.

Адекватный материал тонкоигольной аспирационной пункции при тимоме типа В1 всегда многоклеточный. Цитограмма состоит преимущественно из лимфоцитов разной степени зрелости. Преобладают зрелые формы, характерно наличие очень мелких лимфоцитов (диаметром менее эритроцита) с резко гиперхромным ядром и неразличимой структурой хроматина (Рисунок 22).

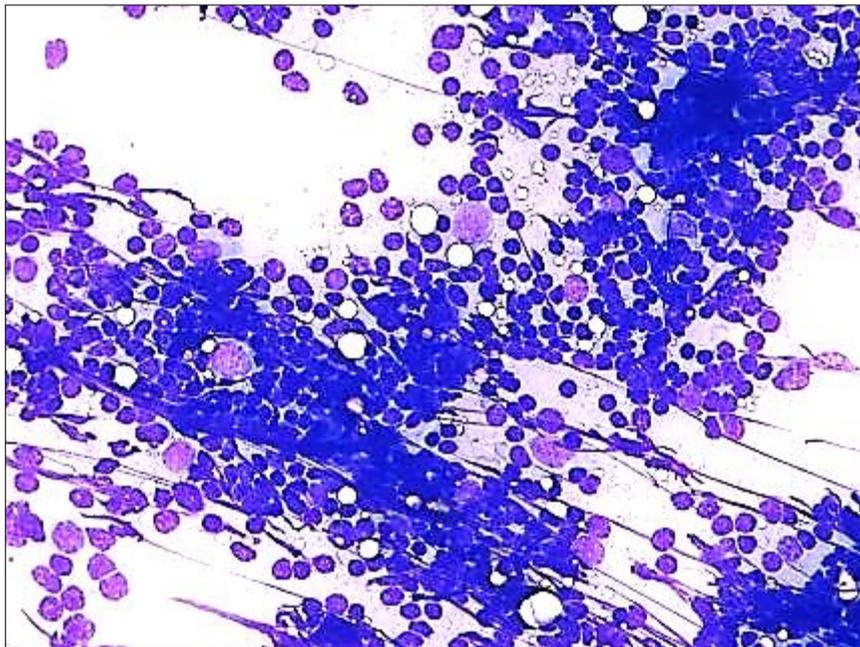


**Рисунок 22** – Тимома тип В1. Лимфоциты разной степени зрелости. Преобладают зрелые формы, много мелких лимфоцитов с гиперхромным ядром. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

В цитограмме довольно много незрелых лимфоцитов – крупных и средних размеров, с округлыми ядрами, глыбчатым хроматином, узкой базофильной цитоплазмой. Среди многочисленных лимфоцитов встречаются только единичные эпителиальные клетки небольших размеров, полигональной формы (Рисунок 23). Ядра округлые, с ровными четкими контурами, мелкозернистым хроматином и мелким ядрышком, чаще расположенным центрально. Цитоплазма клеток – умеренных размеров, светло-базофильная, с нечеткими границами. В материале пункции редко удается обнаружить эпителиальные клетки. Чаще цитограмма представлена только лимфоидным компонентом (Рисунок 24).



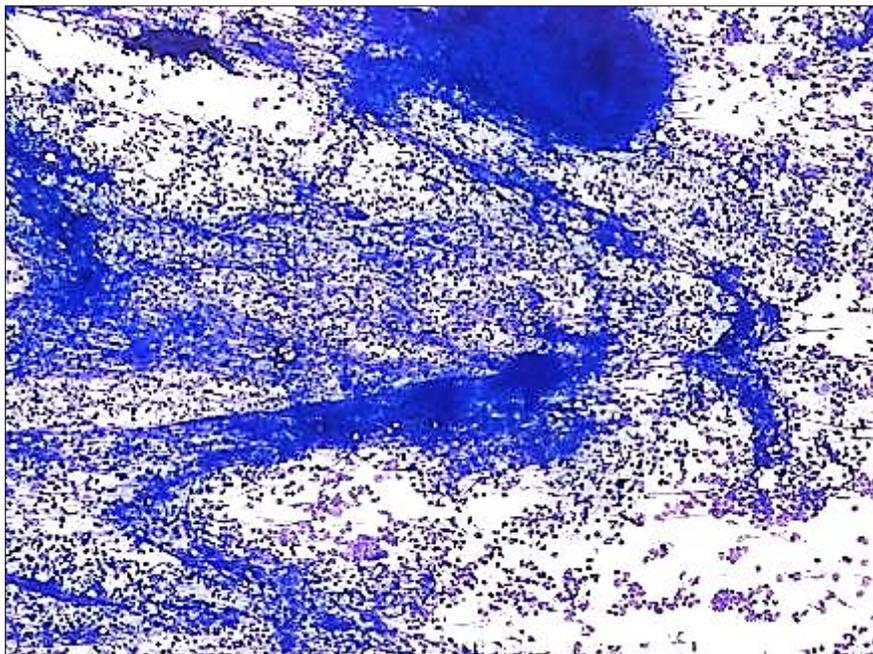
**Рисунок 23** – Тимома тип В1. Лимфоциты разной степени зрелости, единичная эпителиальная клетка с мелким ядрышком (стрелка). Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 1000$ .



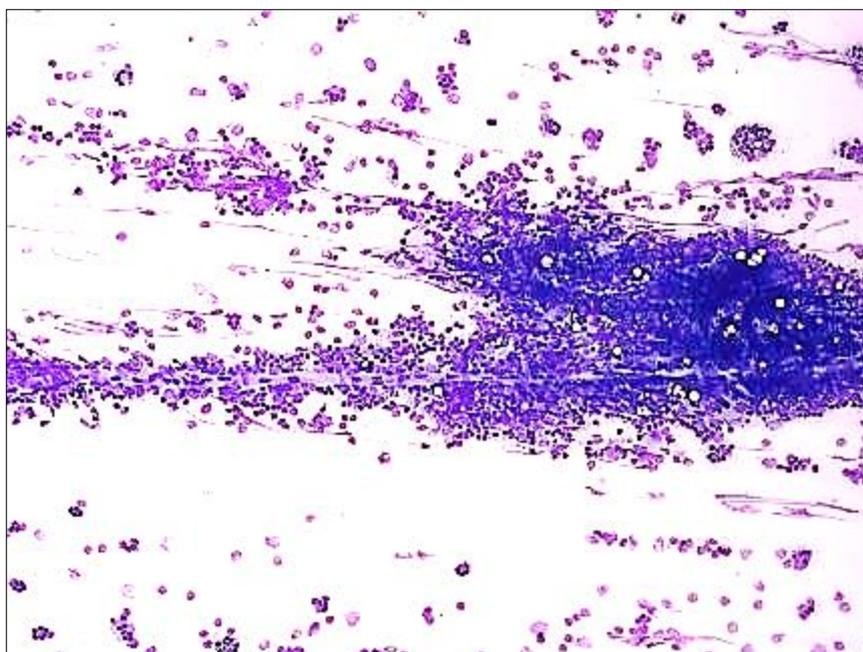
**Рисунок 24** – Тимома тип В1. Лимфоцитарный компонент, эпителиальные клетки отсутствуют. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

Практически во всех случаях тимом В1 в циторамах присутствовали плотные тканевые фрагменты с междуточным веществом в виде тонких волокон

(Рисунок 25). Часто встречались фрагменты сосудов, в муфтообразном окружении лимфоцитов (Рисунок 26).



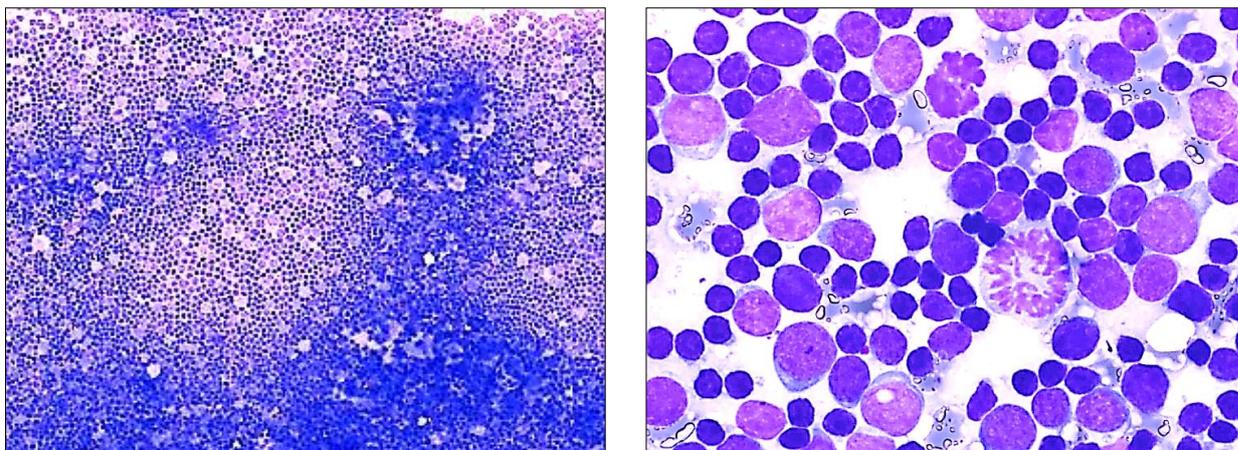
**Рисунок 25** – Тимома тип В1. Характерный феномен тимомы – тканевые фрагменты с межучочным веществом в виде тонких волокон. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 100$



**Рисунок 26** – Тимома тип В1. Фрагмент сосуда в окружении лимфоцитов. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$

В отпечатках с опухоли наблюдали характерную картину – многочисленные лимфоциты разной степени зрелости, располагающиеся более и менее плотными

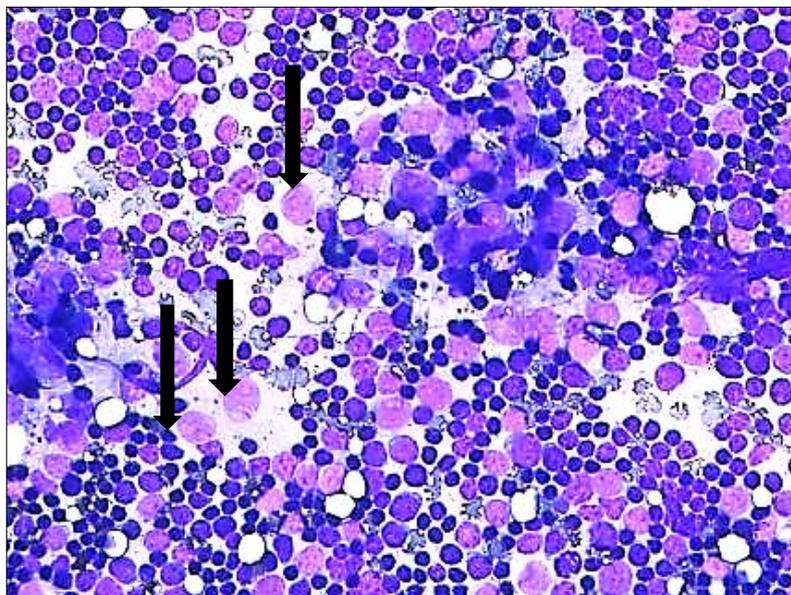
полями, создавая в препаратах темные и светлые участки (Рисунок 27). Отмечали много митозов, хорошо заметных при большом увеличении (Рисунок 28).



**Рисунок 27** – Тимома тип В1. Плотное расположение лимфоцитов разной степени зрелости. Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$ .

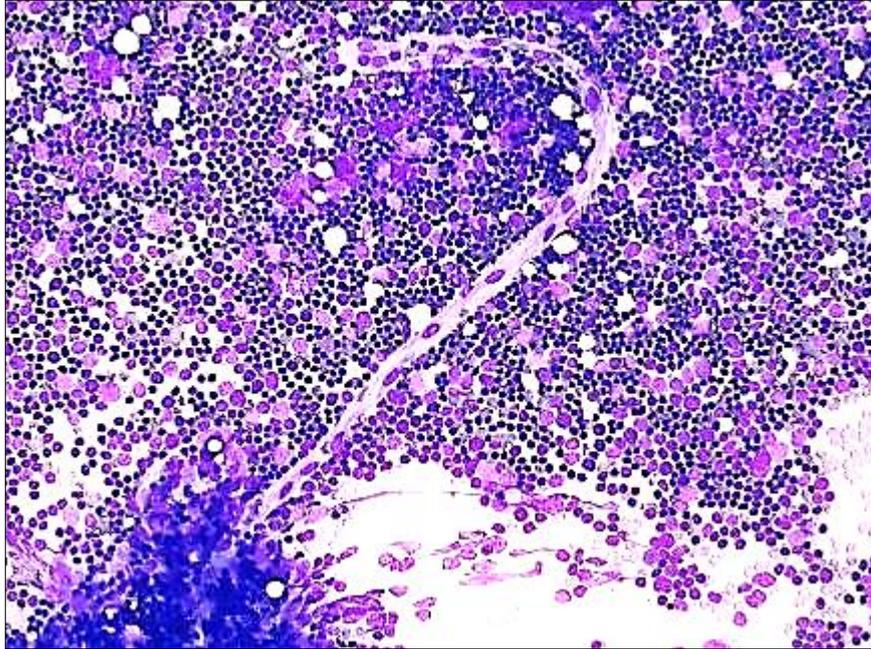
**Рисунок 28** – Тимома тип В1. Митозы, увеличение  $\times 1000$

В отпечатках выявляли больше эпителиальных клеток, чем в материале пункции. Клетки полигональной формы, с широкой светлой цитоплазмой, располагаются изолированно, иногда в группах по 2-3 клетки (Рисунок 29).

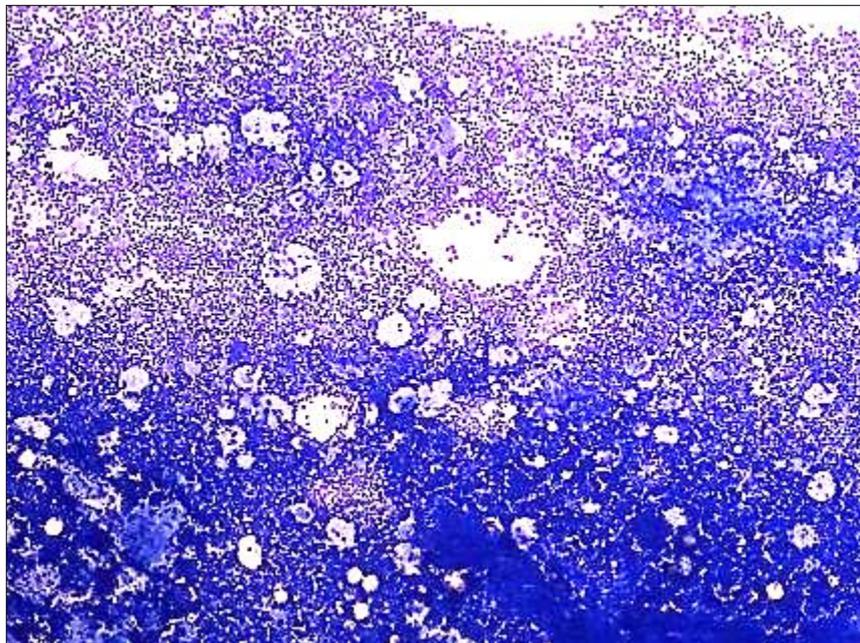


**Рисунок 29** – Тимома тип В1. Полигональные эпителиальные клетки среди многочисленных лимфоцитов (стрелки). Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

Часто обнаруживали фрагменты сосудов (Рисунок 30). На отдельных участках на фоне лимфоцитов отмечалось много макрофагов – картина «звездного неба» (Рисунок 31).

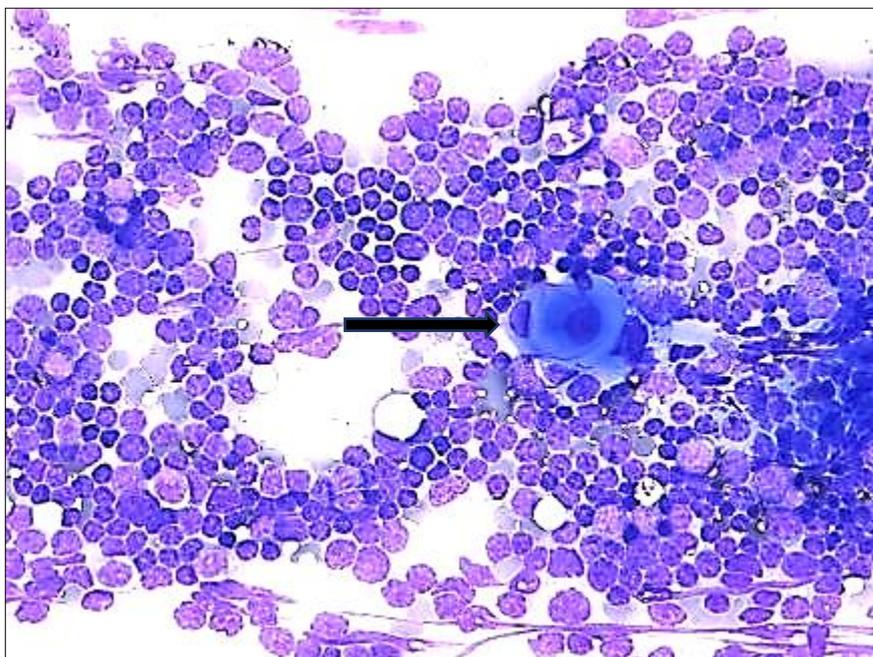


**Рисунок 30** – Тимома тип В1. Фрагмент сосуда среди лимфоцитов. Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$



**Рисунок 31** – Тимома тип В1. Много макрофагов на фоне лимфоцитов (картина «звездного неба»). Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 100$

В цитологических препаратах отпечатков с опухоли иногда наблюдались структуры типа телец Гассалья – концентрические структуры из эпителиальных клеток с признаками ороговения (Рисунок 32).



**Рисунок 32** – Тимома тип В1. Концентрическая структура из клеток с признаками ороговения среди лимфоцитов (стрелка). Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

В результате проведенного исследования определены следующие основные цитоморфологические диагностические критерии тимомы тип В1:

- преобладают зрелые и незрелые лимфоциты (лимфоцитарный тип цитограммы);
- единичные эпителиальные клетки полигональной формы с округлым ядром, мелкозернистым хроматином, небольшим ядрышком, умеренной цитоплазмой с нечеткими границами;
- тканевые фрагменты с межклеточным веществом в виде тонких волокон.

#### **3.1.4. Цитоморфологическая характеристика тимомы тип В2**

Цитологическое исследование проведено 11 пациентам с тимомой тип В2: ТАБ – 46 исследований, соскобы и отпечатки с опухоли при операционном

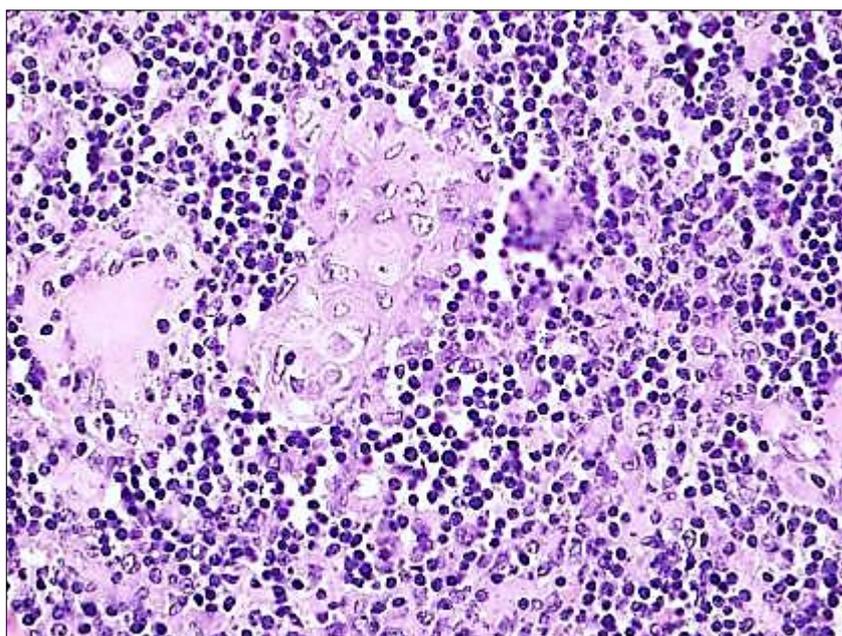
исследовании – 34 препарата. Характеристика больных представлена в таблице 8.

**Таблица 8** – Характеристика больных с тимомой тип В2

Тип опухоли	Код МКБ-О	Число наблюдений	Процент от всех тимом	Число исследований	Пол		Средний возраст, лет
					М	Ж	
Тимома тип В2	8584/3	11	14,1	80	4	7	60,4±9

Среди пациентов было 7 женщин и 4 мужчины, в возрасте от 52 до 70 лет (средний возраст 60,4±9 лет). Все опухоли локализовались в переднем средостении.

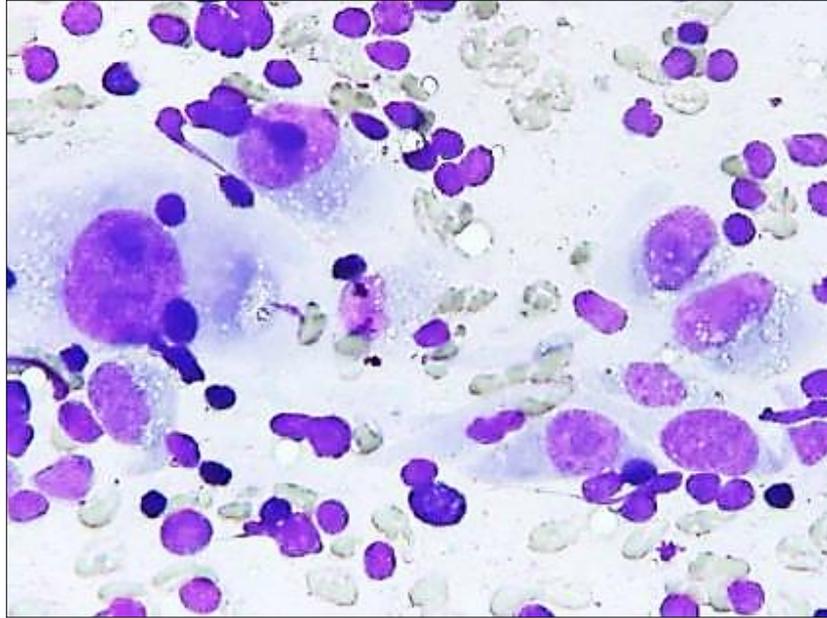
Гистологически тимома тип В2 представлена небольшими группами эпителиальных клеток в окружении многочисленных лимфоцитов. Плотность эпителиальных клеток значительно больше, чем в тимоме В1 или нормальном тимусе (Рисунок 33).



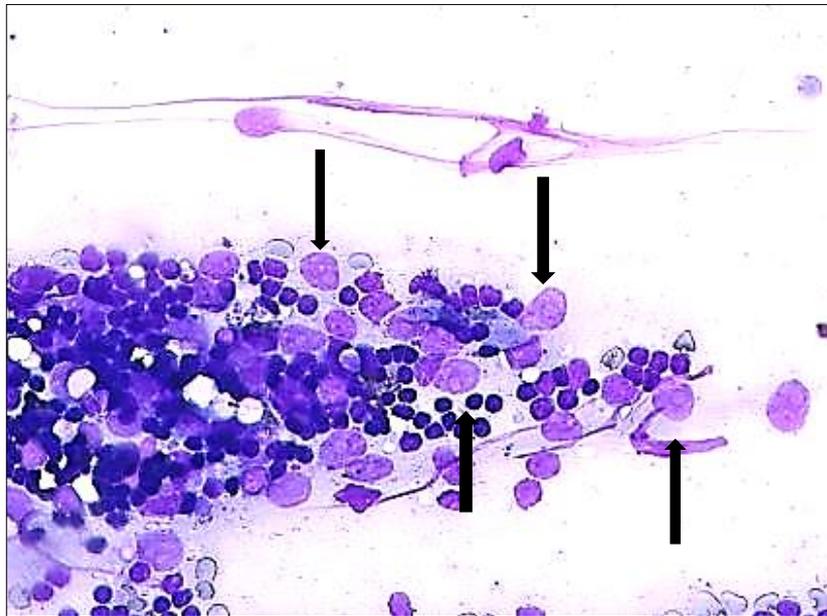
**Рисунок 33** – Тимома тип В2, гистологический препарат. Группы эпителиальных клеток полигональной формы среди лимфоцитов. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение ×200

В цитологических препаратах на фоне лимфоцитов разной степени зрелости встречаются эпителиальные клетки средних или крупных размеров полигональной формы с округлыми ядрами.

Клетки располагаются небольшими скоплениями и группами (Рисунок 34). В большинстве ядер видны ядрышки, чаще расположенные центрально (Рисунок 35).



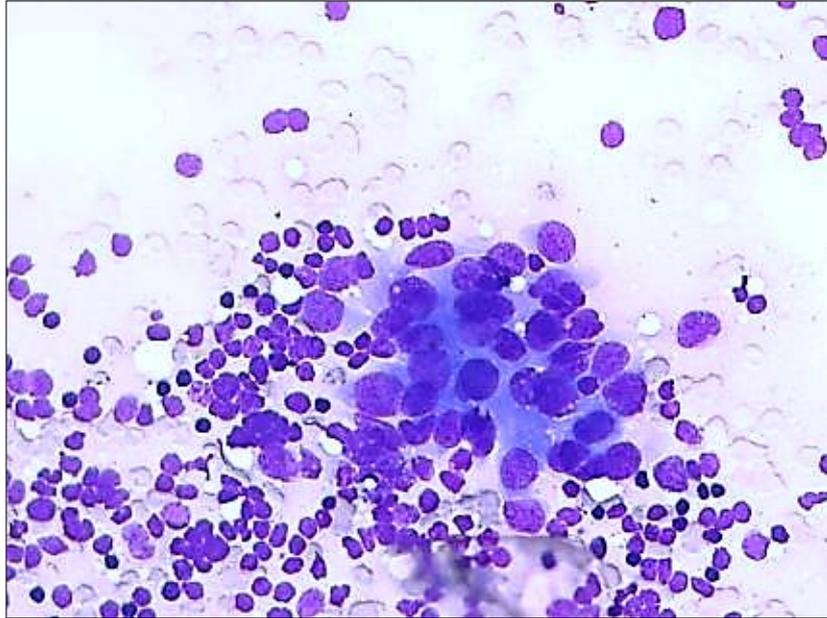
**Рисунок 34** – Тимома тип В2. Группа эпителиальных клеток крупных размеров полигональной формы. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 1000$



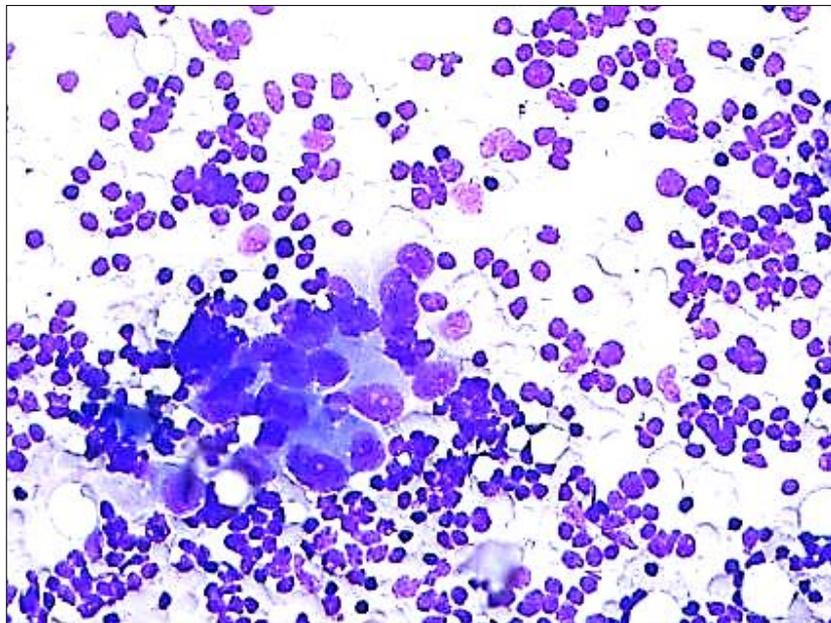
**Рисунок 35** – Тимома тип В2. Среди лимфоцитов видны эпителиальные клетки (стрелки) с центральными ядрышками. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

Цитоплазма клеток средних размеров или широкая, с нечеткими границами. В некоторых случаях отмечали признаки слабой атипии, которые выражались в

неровных контурах ядерной мембраны, небольшом напластовании клеток друг на друга (Рисунки 36, 37).

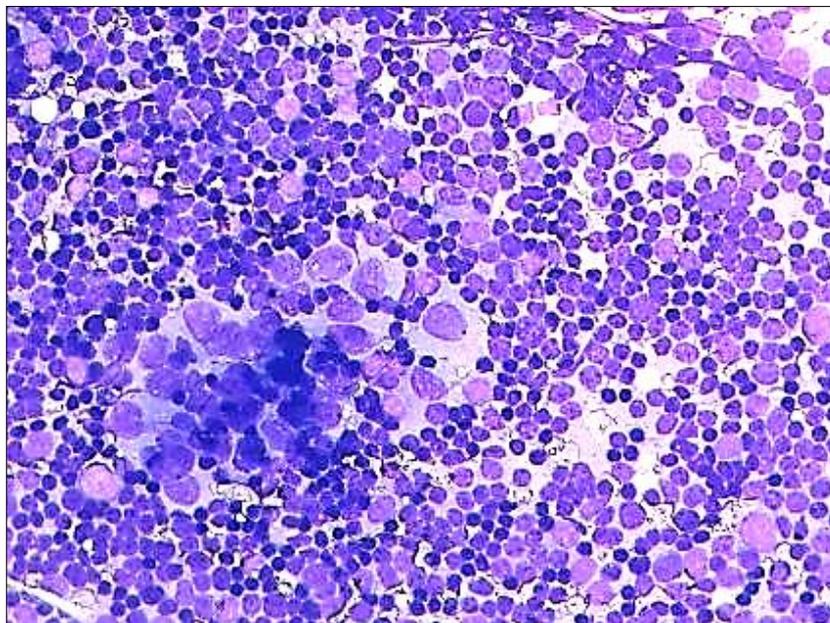


**Рисунок 36** – Тимома тип В2. На фоне лимфоцитов группа эпителиальных клеток средних размеров со слабой атипией ядер. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$

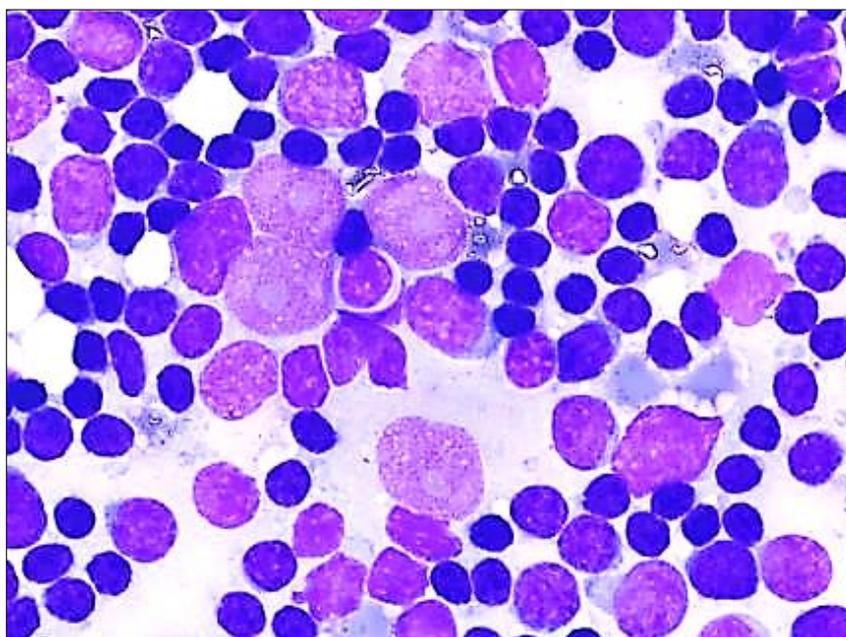


**Рисунок 37** – Тимома тип В2. Группа эпителиальных клеток полигональной формы среди лимфоцитов разной степени зрелости. Ядра с неровными контурами, видны центральные ядрышки. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$

В цитограммах отпечатков с опухоли среди большого количества лимфоцитов разной степени зрелости наблюдали группы эпителиальных клеток полигональной формы (Рисунок 38). В большинстве опухолевых клеток видны крупные, центрально расположенные ядрышки (Рисунок 39).

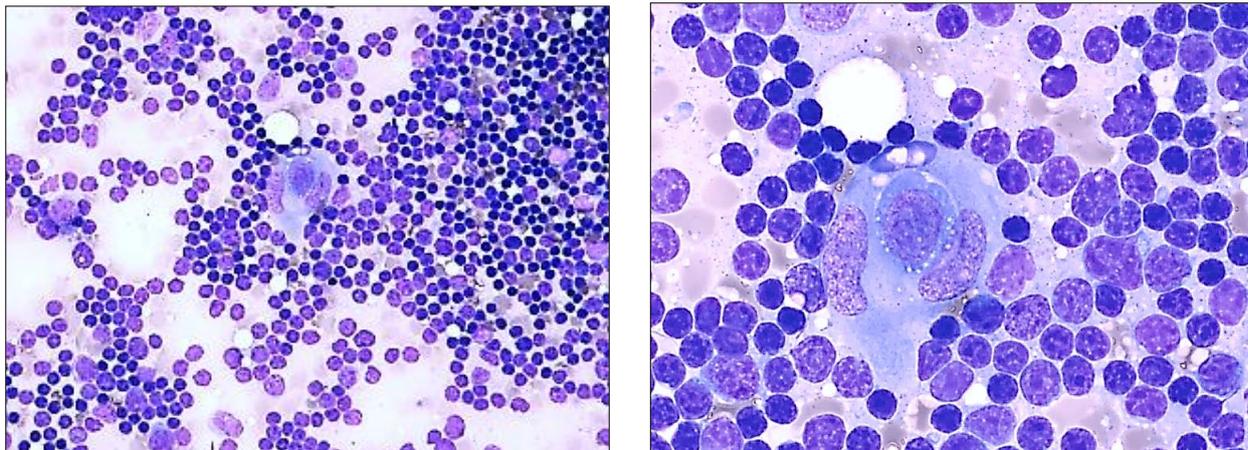


**Рисунок 38** – Тимома тип В2. Группа опухолевых клеток среди многочисленных лимфоцитов разной степени зрелости. Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$



**Рисунок 39** – Тимома тип В2. Группа эпителиальных клеток с крупными центральными ядрышками. Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 1000$

В отпечатках с опухоли встречались структуры типа телец Гассала (Рисунки 40, 41).



**Рисунок 40** – Тимома тип В2. Структура типа тельца Гассала среди лимфоцитов. Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму,  $\times 400$ .

**Рисунок 41** – Тимома тип В2. Тот же препарат, увеличение  $\times 1000$

Таким образом, выявлены следующие основные цитоморфологические диагностические критерии тимомы тип В2:

- небольшие группы эпителиальных клеток на фоне лимфоцитов – смешанный тип цитограммы;
- опухолевые клетки полигональной формы, с округлым ядром, мелкозернистым хроматином, центральным ядрышком;
- встречаются эпителиальные клетки с признаками слабой атипии;
- много зрелых и незрелых лимфоцитов.

### 3.1.5. Цитоморфологическая характеристика тимомы тип В3

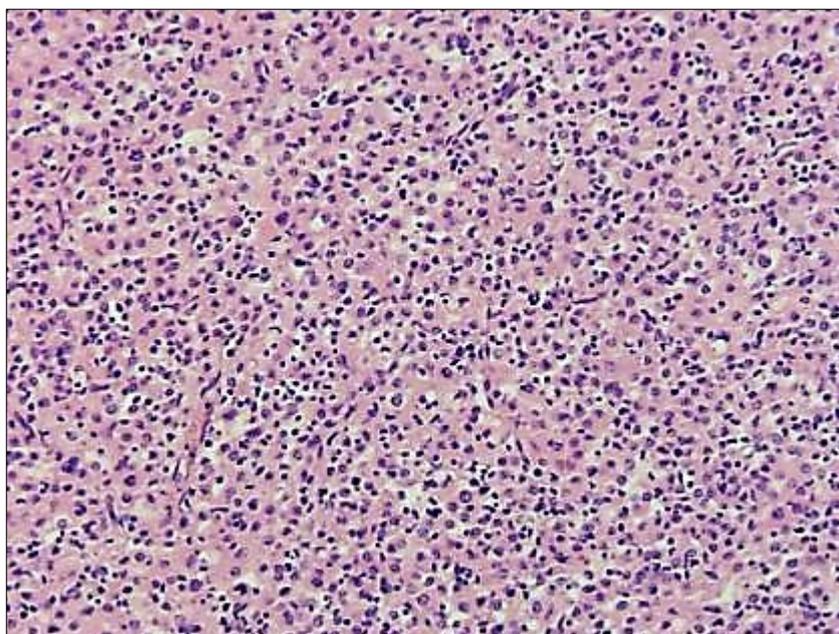
Этот тип тимомы представлен 10 наблюдениями. Проведено 75 исследований (37 исследований ТАБ отпечатки с опухоли при интраоперационном исследовании – 38). Характеристика больных представлена в таблице 9.

**Таблица 9** – Характеристика больных с тимомой тип В3

Тип опухоли	Код МКБ-О	Число наблюдений	Процент от всех тимом	Число исследований	Пол		Средний возраст, лет
					М	Ж	
Тимома тип В3	8585/3	10	12,8	75	6	4	55,9±13

Среди пациентов было 6 мужчин и 4 женщины, возраст больных колебался от 49 до 74 лет (средний возраст 55,9±13лет). Все опухоли локализовались в переднем средостении.

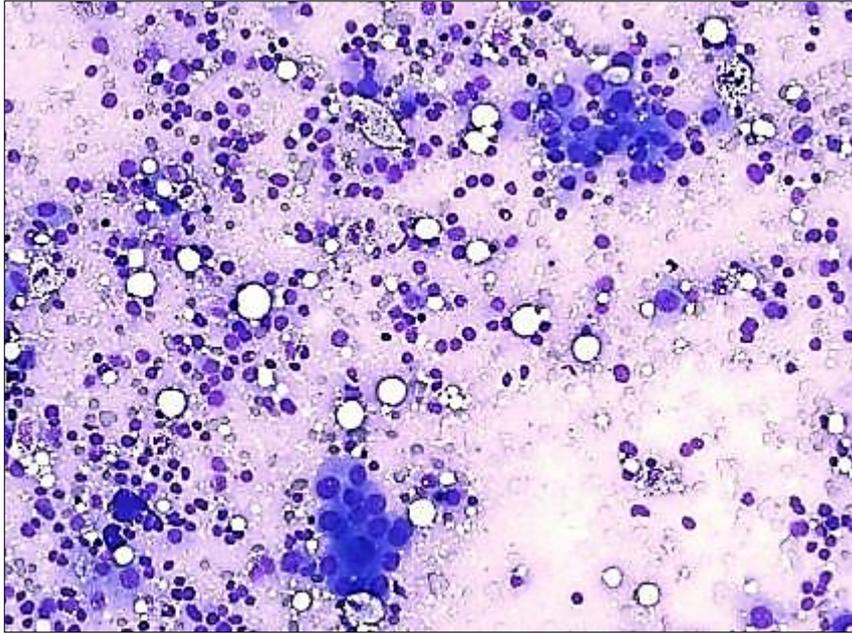
При гистологическом исследовании опухоль состоит из полигональных эпителиальных клеток с легкой или умеренной атипией и небольшого числа незрелых лимфоцитов (Рисунок 42).



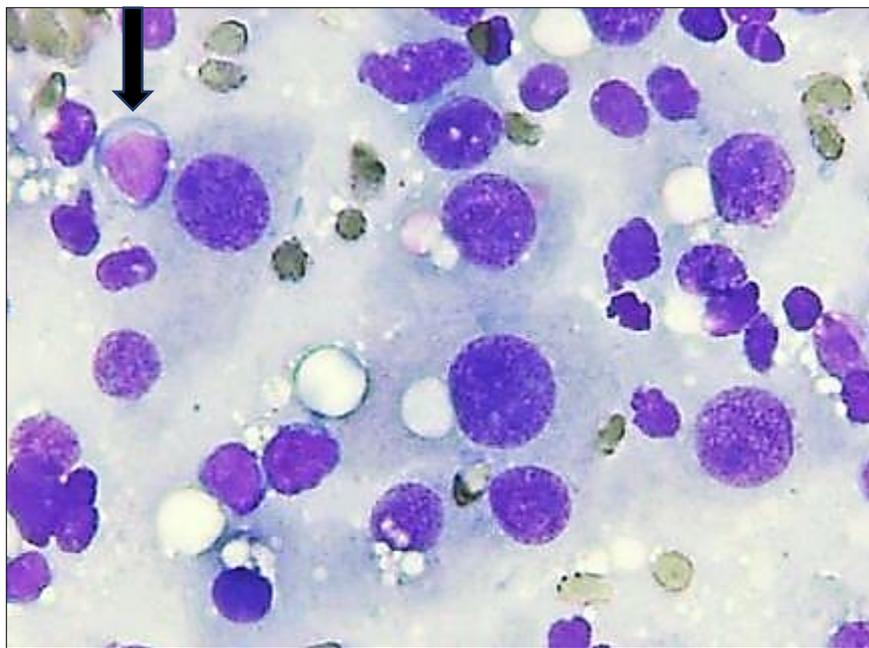
**Рисунок 42** – Тимома тип В3, гистологический препарат. Преобладают полигональные эпителиальные клетки, небольшое количество лимфоцитов. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение x100

В цитологических препаратах заметно преобладает эпителиальный компонент. Опухолевые клетки полигональной формы, располагаются разрозненно и группами (Рисунок 43). Чаще присутствуют эпителиальные клетки с крупными округлыми ядрами. Хроматин зернистый, в большинстве ядер видны крупные центрально расположенные ядрышки. Цитоплазма светлая, умеренных

размеров, чаще с нечеткими границами (Рисунок 44). Лимфоцитов немного, но присутствуют зрелые и незрелые формы

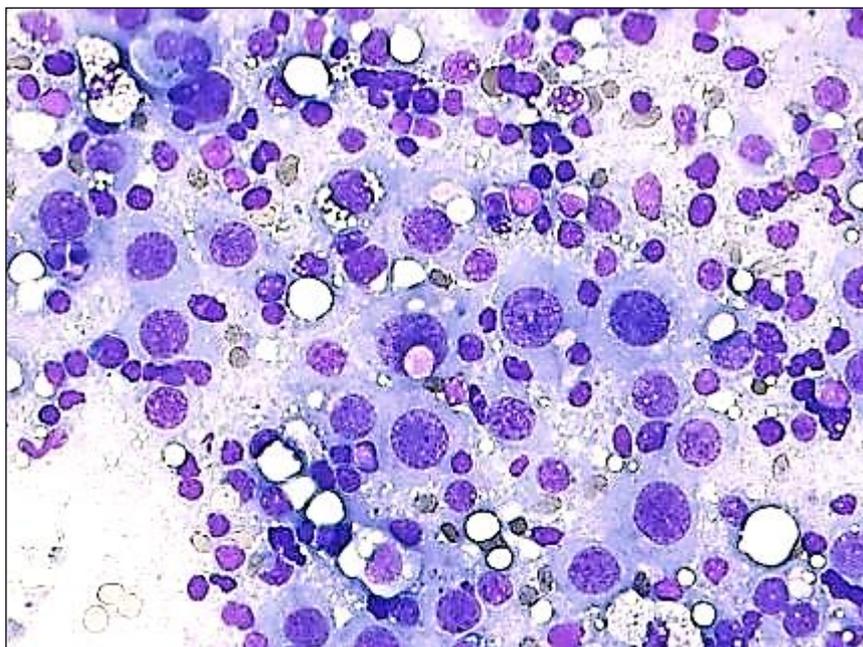


**Рисунок 43** – Тимома тип В3. Эпителиальные клетки в группах и разрозненно, небольшое число лимфоцитов. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$ .

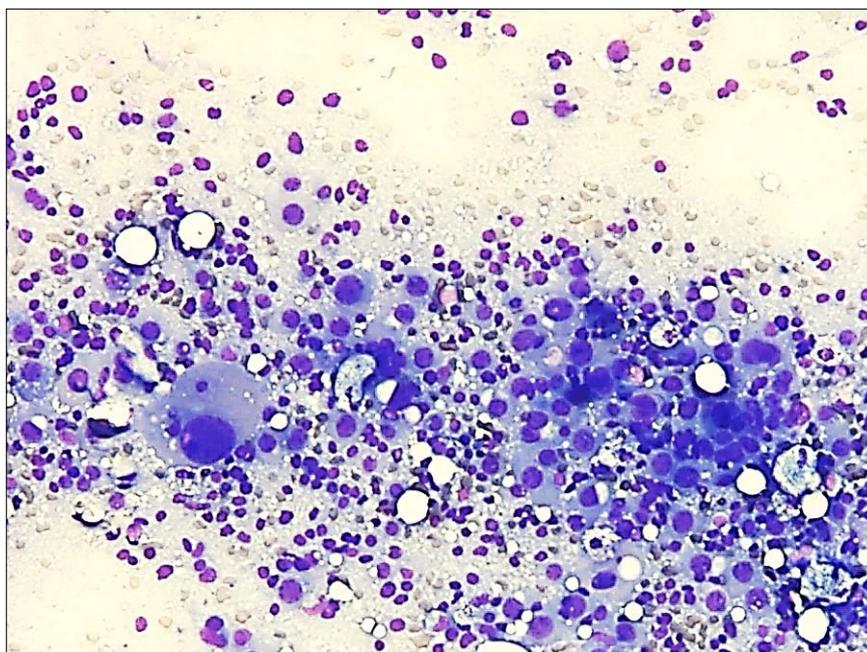


**Рисунок. 44** – Тимома тип В3. Крупные эпителиальные клетки полигональной формы, широкой цитоплазмой с нечеткими границами; видны незрелые лимфоциты (стрелка) с базофильной цитоплазмой. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

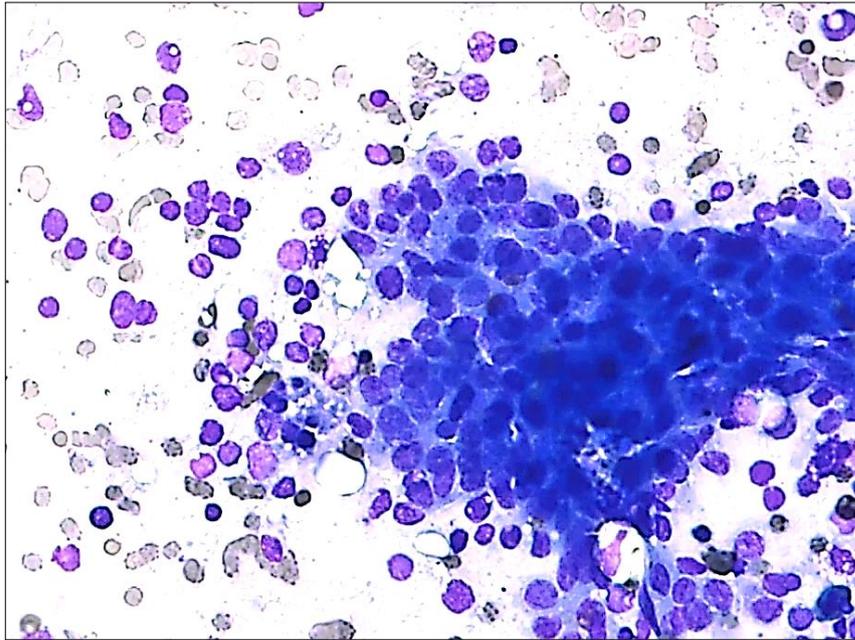
Нередко отмечались признаки умеренной атипии клеток, которые проявлялись увеличением размеров и неровными контурами ядер (Рисунок 45, 46), нагромождением клеток друг на друга (Рисунки 47, 48).



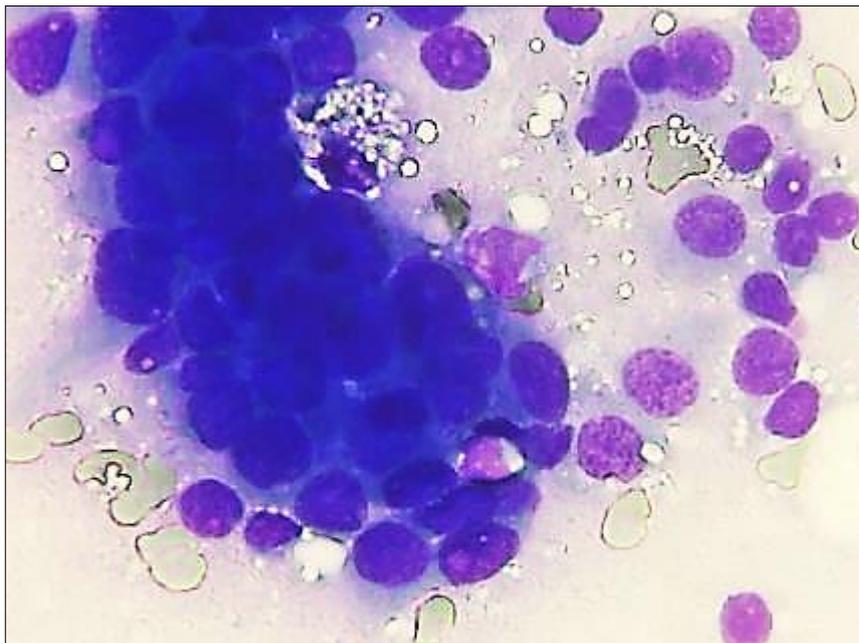
**Рисунок 45** – Тимома тип В3. Крупные эпителиальные клетки с умеренной атипией, зрелые и незрелые лимфоциты. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$



**Рисунок 46** – Тимома тип В3. Опухолевые клетки с умеренной атипией, отдельные с очень крупными ядрами. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$

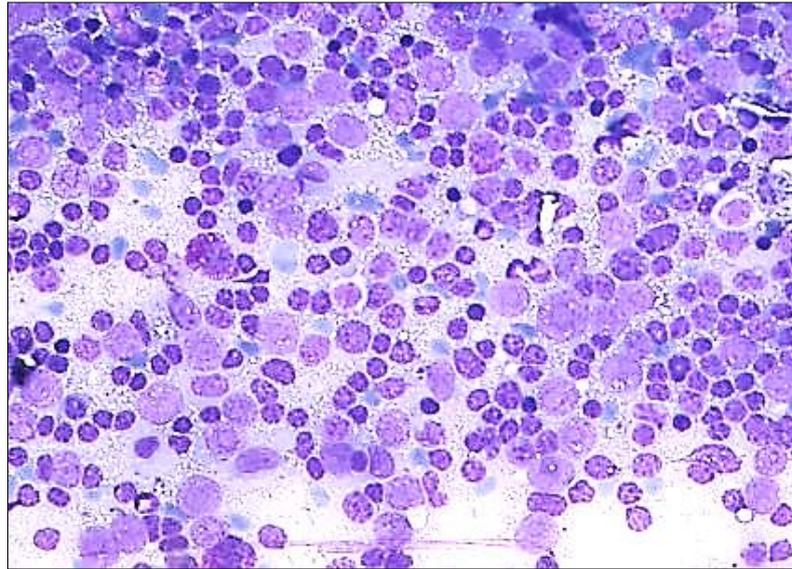


**Рисунок 47** – Тимома тип В3. Скопление опухолевых клеток с нагромождением ядер. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$

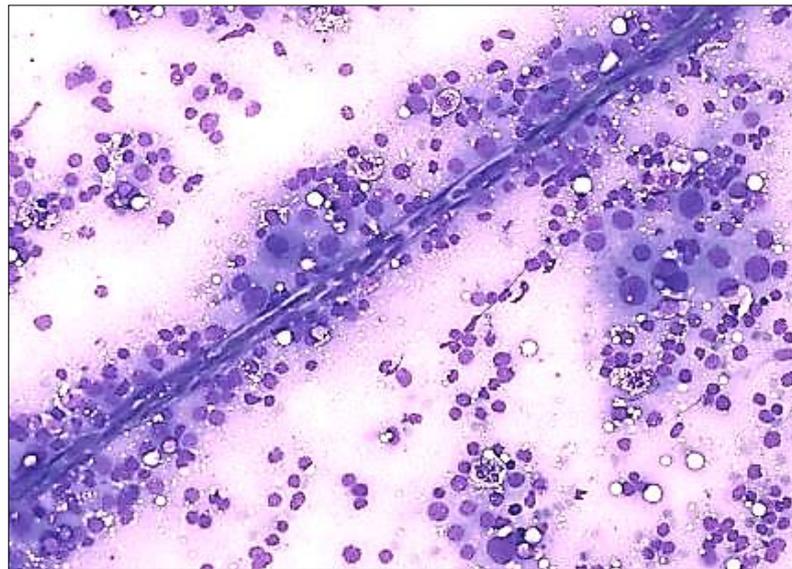


**Рисунок 48** – Тимома тип В3. Группа опухолевых клеток средних размеров с нагромождением ядер, видны ядрышки. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

В отпечатках с опухоли преобладали полигональные эпителиальные клетки с умеренной атипией среди небольшого количества лимфоцитов. Ядра опухолевых клеток крупных размеров с крупными центрально расположенными ядрышками (Рисунок 49). Часто наблюдали фрагменты сосудов (Рисунок 50).



**Рисунок 49** – Тимома тип В3. Многочисленные разрозненные эпителиальные клетки с крупными центральными ядрышками. Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$



**Рисунок 50** – Тимома тип В3. Фрагмент сосуда, среди лимфоцитов и эпителиальных клеток. Отпечаток с опухоли. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 100$

В результате исследования выявлены следующие основные цитоморфологические диагностические критерии тимомы тип В3:

- преобладает эпителиальный компонент (эпителиоидный тип цитогаммы);
- опухолевые клетки полигональной формы, крупных и средних размеров с крупным центрально расположенным ядрышком;

- встречаются клетки с признаками умеренной атипии;
- лимфоцитов мало, однако присутствуют зрелые и незрелые формы.

В результате проведенного исследования сформированы цитоморфологические диагностические критерии тимом (таблица 10).

**Таблица 10** – Цитоморфологические диагностические критерии тимом

Цитологический признак	Тимомы				
	Тип А	Тип АВ	Тип В1	Тип В2	Тип В3
<b>Тип цитограммы</b>	Веретено-клеточный	Смешанный (веретенообразные эпителиальные клетки и лимфоциты)	Лимфоцитарный	Смешанный (полигональные эпителиальные клетки и лимфоциты)	Эпителиоидный
<b>Форма опухолевых клеток</b>	Веретенообразная, вытянутая	Веретенообразная, овальная	Полигональная	Полигональная	Полигональная
<b>Количество эпителиальных клеток</b>	Большое	Умеренное	Единичные	Умеренное	Большое
<b>Количество лимфоцитов</b>	Небольшое	Большое	Большое	Большое	Небольшое
<b>Расположение опухолевых клеток</b>	Плотные разнонаправленные структуры, пучки	Плотные разнонаправленные структуры, пучки	Разрозненные клетки	Небольшие группы	Группы, скопления, иногда с нагромождением, разрозненные клетки
<b>Цитоплазма</b>	С нечеткими границами, в изолированных клетках чаще отсутствует	С нечеткими границами, в изолированных клетках чаще отсутствует	Умеренная, с нечеткими границами	Умеренная, с нечеткими границами	Умеренная или широкая, чаще с нечеткими границами
<b>Форма и контуры ядер</b>	Вытянутая, веретенообразная с ровными контурами	Веретенообразная, овальная, с ровными контурами	Округлая с ровными контурами	Округлая, чаще с ровными контурами	Округлая, с ровными или слегка неровными контурами
<b>Структура хроматина</b>	Мелкозернистая	Мелкозернистая	Мелкозернистая	Мелкозернистая	Крупнозернистая

<b>Ядрышки</b>	Мелкие, не- выраженные	Мелкие, не- выраженные	Мелкие, центрально расположены	Чаще крупные, центрально расположены	Крупные, центрально расположены
----------------	---------------------------	---------------------------	--------------------------------------	---	---------------------------------------

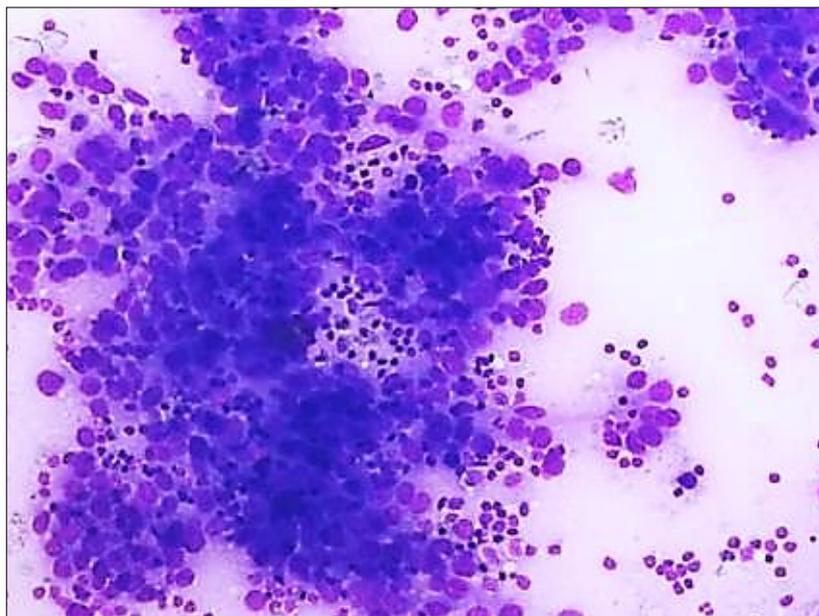
### 3.2. Цитоморфологическая характеристика карцином и нейроэндокринных опухолей вилочковой железы

Изучено 6 карцином и 5 нейроэндокринных опухолей вилочковой железы (Таблица 11). Материал для цитологического исследования получен при ТАБ – 49 препаратов, при исследовании операционного материала – 47 препаратов. Все опухоли находились в переднем средостении. Средний возраст пациентов с плоскоклеточной карциномой тимуса – 54,3 года, с нейроэндокринными опухолями – 60,4 года.

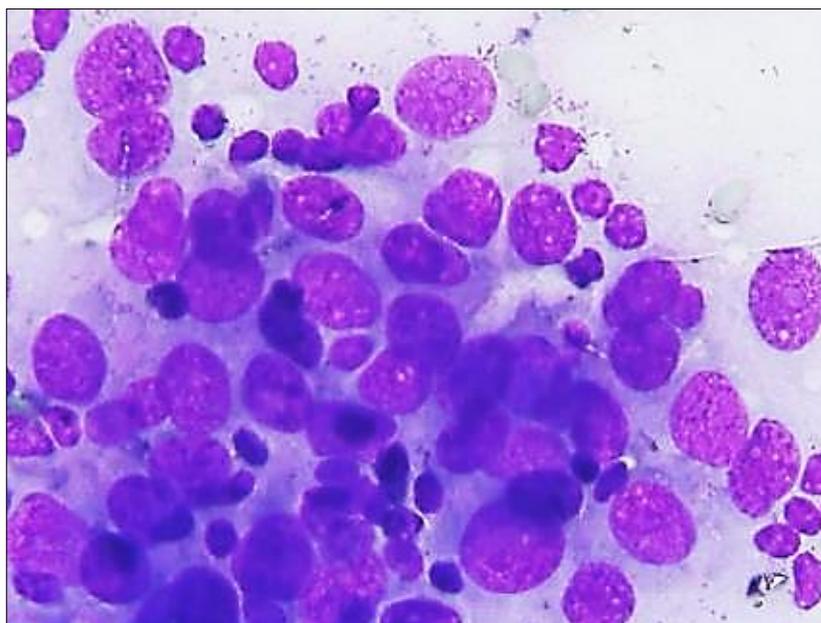
**Таблица 11** – Характеристика больных с карциномами и НЭО вилочковой железы

Тип опухоли	Число наблюдений	Пол		Средний возраст, лет
		М	Ж	
Плоскоклеточный рак	5	4	1	54,3±7,5
Аденокарцинома	1	1	0	54
Нейроэндокринные опухоли	5	3	2	60,4±9,5

Цитологические признаки плоскоклеточного рака вилочковой железы неспецифичны, такие же, как и в других органах. Опухолевые клетки располагаются в пластах и бесструктурных скоплениях (Рисунок 51). Отмечаются выраженные признаки атипии клеток: ядра крупных размеров, с неровными контурами, грубым хроматином, одним или несколькими ядрышками (Рисунок 52). Цитоплазма клеток чаще плотная, иногда видны признаки ороговения. Наблюдается лимфоидная инфильтрация, однако незрелые лимфоциты отсутствуют.



**Рисунок 51** – Плоскоклеточный рак тимуса. Скопления опухолевых клеток с выраженными признаками атипии. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$

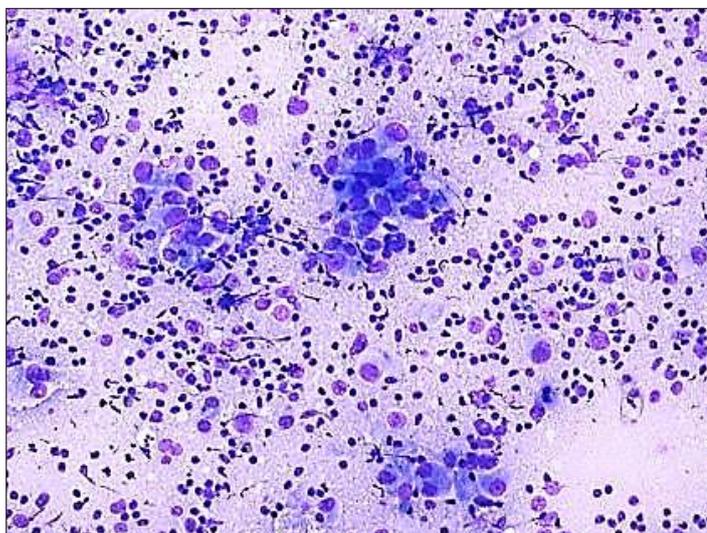


**Рисунок 52** – Плоскоклеточный рак тимуса. Крупные полиморфные ядра, зрелые лимфоциты. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

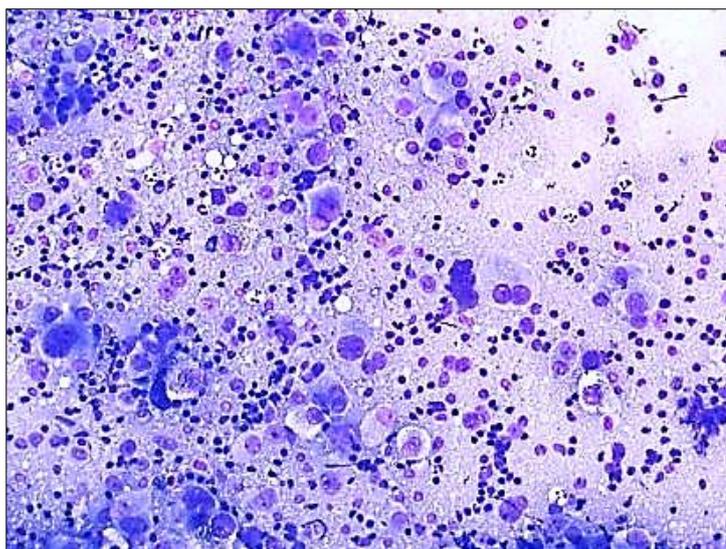
Цитоморфологические признаки плоскоклеточного рака тимуса:

- опухолевые клетки с выраженными признаками атипии: полиморфные ядра с неровными контурами, грубым хроматином, одним или несколькими ядрышками;
- в лимфоидном компоненте отсутствуют незрелые лимфоциты.

Аденокарцинома вилочковой железы встречается крайне редко [46, 48, 71]. Мы располагаем одним наблюдением гистологически подтвержденной аденокарциномы вилочковой железы у мужчины 54 лет. В цитограмме среди зрелых лимфоидных элементов обнаружены крупные опухолевые клетки, располагающиеся изолированно, небольшими группами и в виде железистоподобных структур (Рисунок 53). Ядра крупных размеров, эксцентрично расположенные, с темными ядрышками, встречались двухъядерные клетки (Рисунок 54).

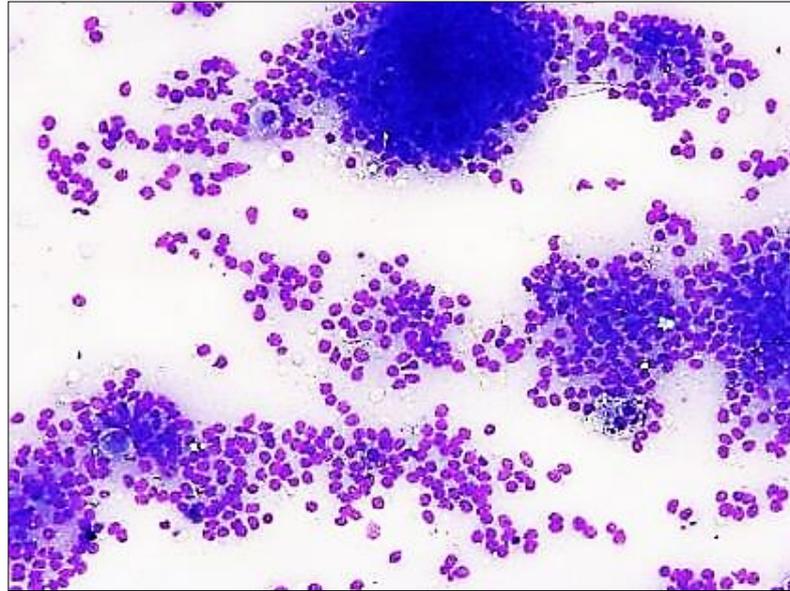


**Рисунок 53** – Аденокарцинома тимуса. Железистые структуры и изолированные опухолевые клетки на фоне зрелых лимфоцитов. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$

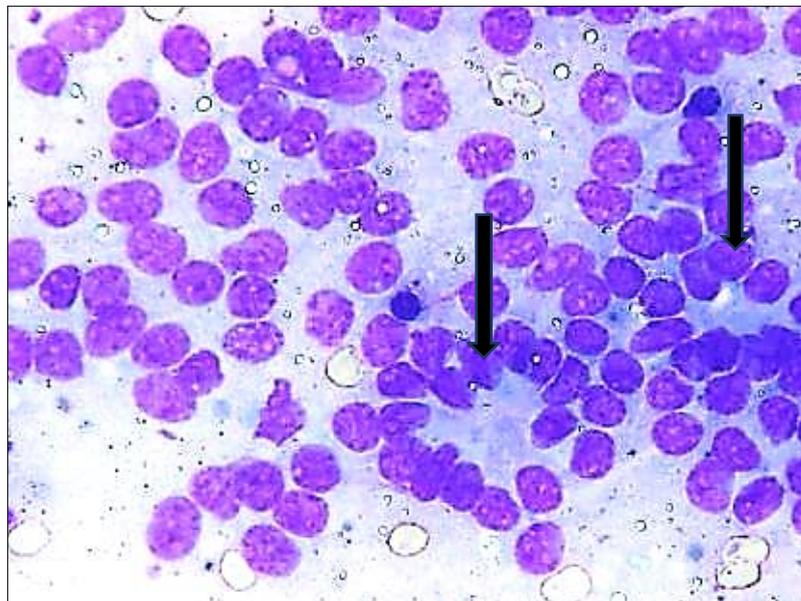


**Рисунок 54** – Аденокарцинома тимуса. Изолированные клетки с эксцентричными ядрами, двухъядерные клетки, зрелые лимфоциты. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$

В цитограммах НЭО вилочковой железы клетки располагаются преимущественно в рыхлых скоплениях (Рисунок 55), формируют псевдожелезистые, розеткоподобные структуры (Рисунок 56). Ядра округлой, овальной формы с характерным неравномерно зернистым хроматином (по типу «соль-перец») и мелкими светлыми ядрышками.

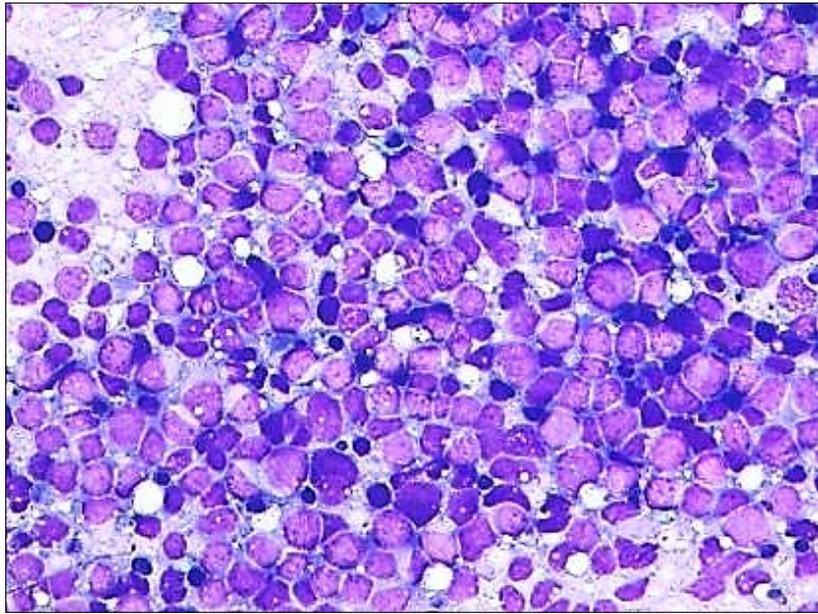


**Рисунок 55** – Нейроэндокринная опухоль тимуса. Округлые клетки, расположенные в рыхлых скоплениях и разрозненно. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$



**Рисунок 56** – Нейроэндокринная опухоль тимуса. Клетки с зернистым хроматином, светлыми ядрышками, розеткоподобные структуры (стрелки). Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

Цитоморфологические признаки мелкоклеточного рака вилочковой железы не отличаются от его аналога в легких. Опухолевые клетки небольших размеров с узкой цитоплазмой. Ядра округлой, овальной формы, со смазанной структурой хроматина, наличием «фасеток» на соседних ядрах из-за плотного их расположения. Ядрышки, как правило, неразличимы (Рисунок 57).



**Рисунок 57** – Мелкоклеточный рак тимуса. Округлые клетки мелких размеров со смазанной структурой хроматина. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$ .

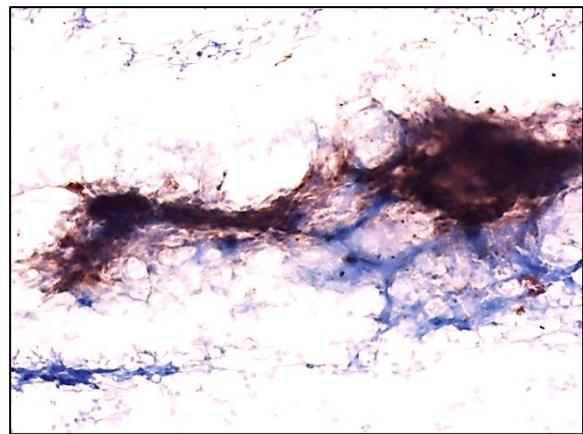
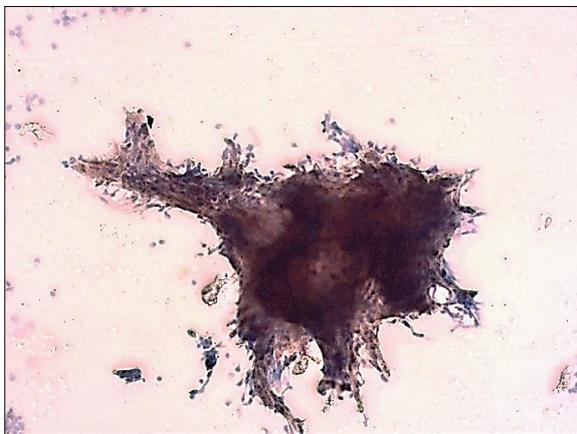
Таким образом, НЭО вилочковой железы имеют цитологические признаки нейроэндокринной дифференцировки и не отличаются от НЭО других локализаций.

## ГЛАВА 4. ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для определения дополнительных диагностических критериев эпителиальных опухолей вилочковой железы выполнены ИЦХ исследования в 18 наблюдениях тимом (тип А – 2, тип АВ – 5, тип В1 – 4, тип В2 – 3, тип В3 – 4), 2 карцином, 2 нейроэндокринных опухолей. Использовали антитела к СК5/6, СК7, СК19, АЕ1/АЕ3, р63, CD5, CD117, CD1а, CD3, CD4, CD8, CD99, TdT, CD20, Synaptophysin, Chromogranin A.

### 4.1. Иммуноцитохимические исследования тимом типов А, АВ

Согласно данным литературы, в веретенообразных эпителиальных клетках тимомы А и АВ определяется экспрессия маркера CD20 [26, 31, 101]. В нашем исследовании в двух наблюдениях тимомы А и 5 наблюдениях тимом АВ выявлена экспрессия CD20 в веретенообразных клетках (Рисунки 58, 59, 60).

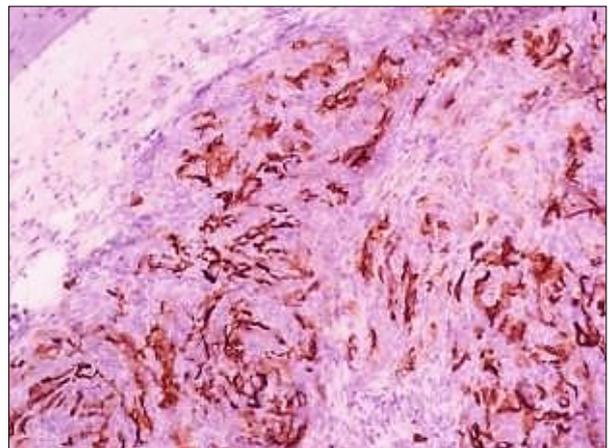
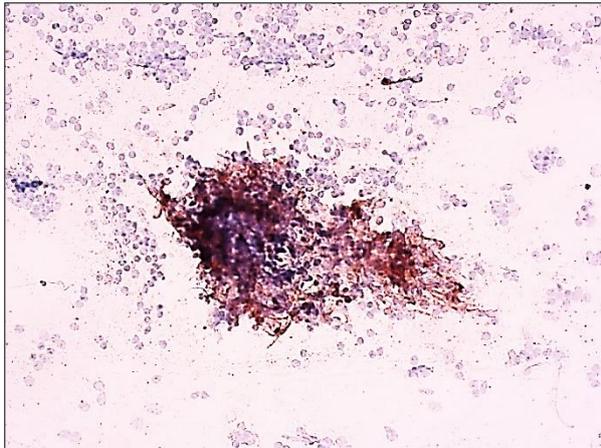


**Рисунок 58** – Тимома тип А. Экспрессия CD20 в скоплении эпителиальных веретенообразных клеткок, x200.

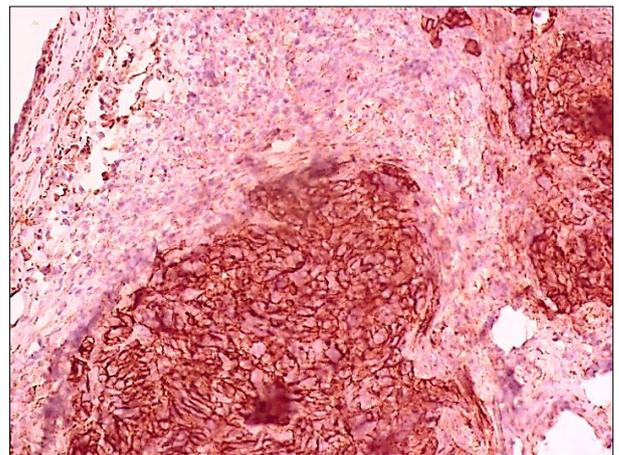
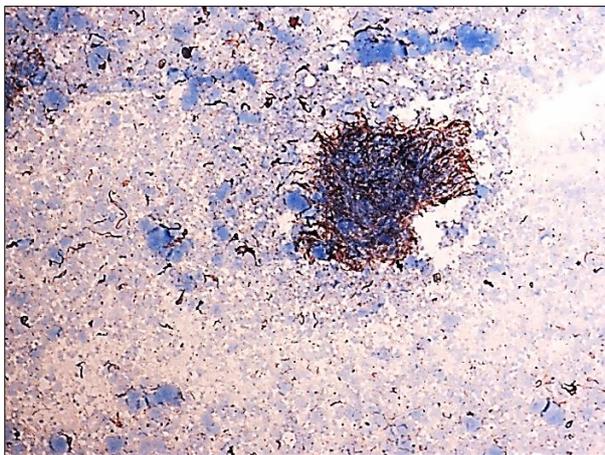
**Рисунок 59** – Тимома тип АВ. Экспрессия CD20 в скоплении эпителиальных веретенообразных клеткок, x200.

При ИЦХ исследовании тимом А и АВ в веретенообразных клетках также определялась экспрессия панцитокератинов АЕ1/АЕ3 (Рисунок 62), цитокератинов 19 (Рисунок 64). При исследовании лимфоцитарного компонента определялась экспрессия CD3 (Рисунок 66), TdT (Рисунок 68). Отмечено

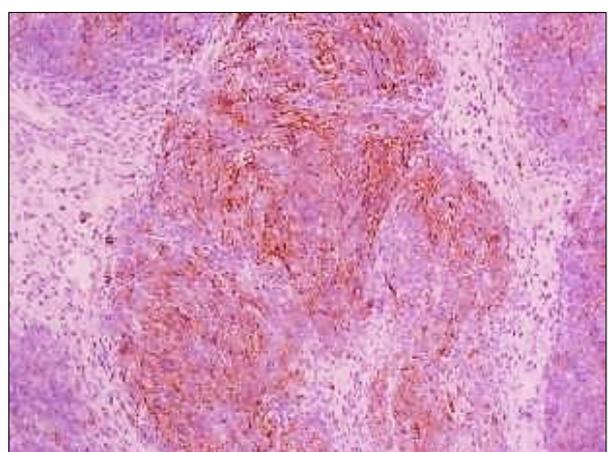
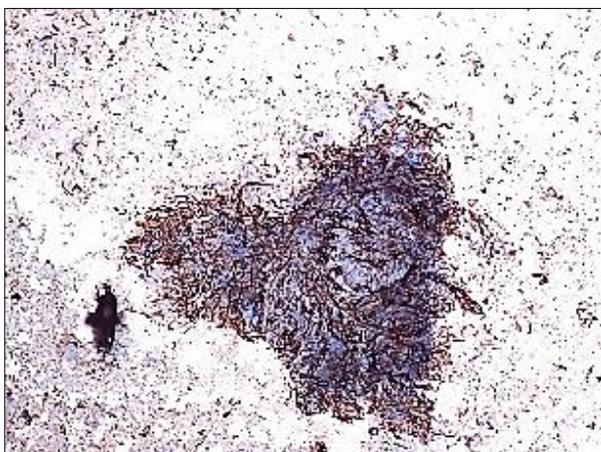
соответствие реакций в цитологических и в гистологических (Рисунки 61, 63, 65, 67, 69) препаратах.



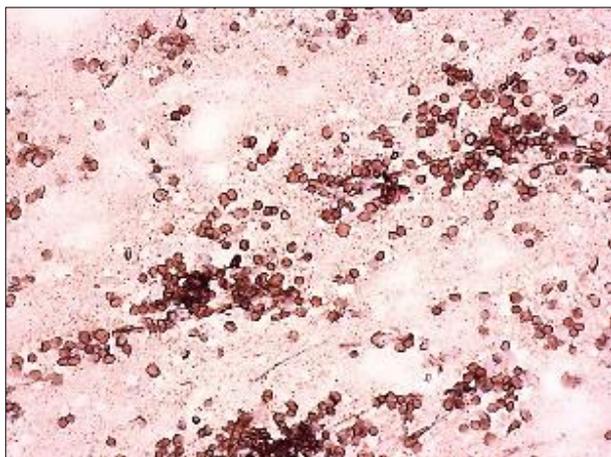
**Рисунок 60, 61** – Тимома тип АВ. Экспрессия CD20 в эпителиальных клетках, цитологический препарат,  $\times 200$



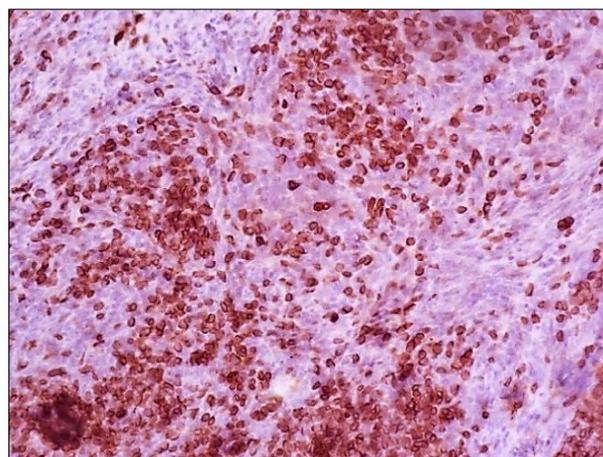
**Рисунок 62, 63** – Тимома тип АВ. Экспрессия AE1/AE3, цитологический препарат,  $\times 100$



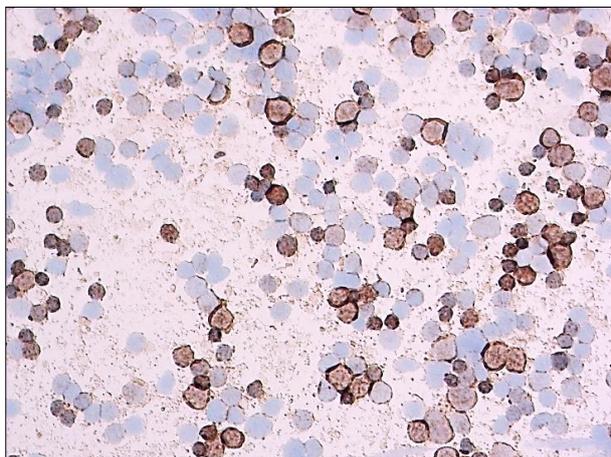
**Рисунок 64, 65** – Тимома тип АВ. Экспрессия СК19, цитологический препарат,  $\times 100$



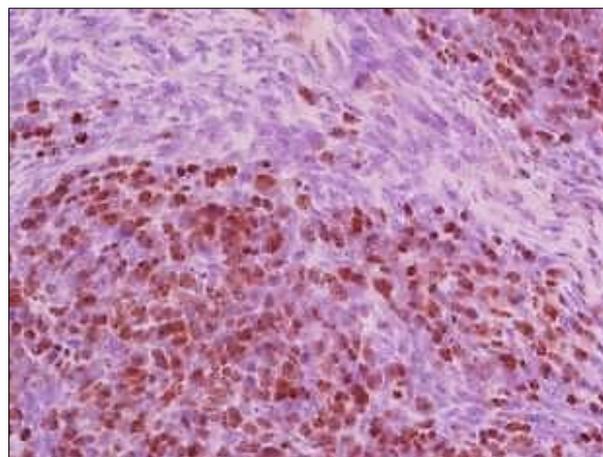
**Рисунок 66** – Тимома тип АВ. Экспрессия CD3 в лимфоцитах, цитологический препарат  $\times 200$



**Рисунок 67** – Тимома тип АВ. Экспрессия CD3 в лимфоцитах, гистологический препарат,  $\times 200$



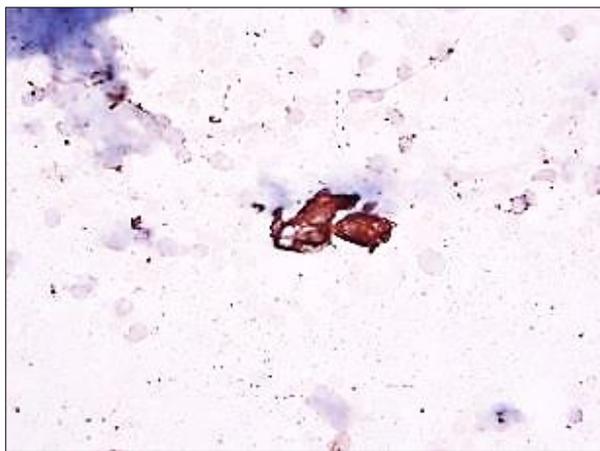
**Рисунок 68** – Тимома тип АВ. Экспрессия TdT в лимфоцитах, цитологический препарат,  $\times 400$



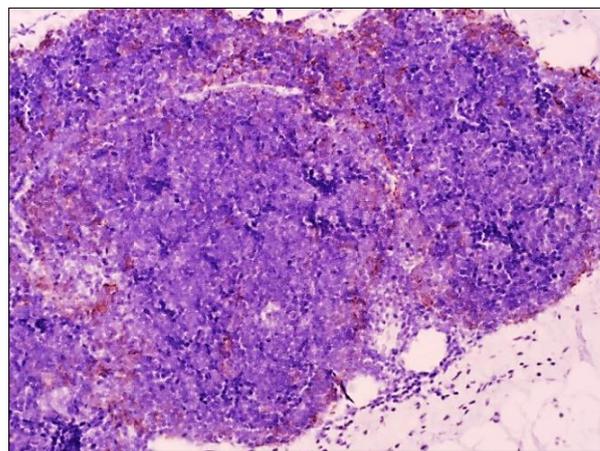
**Рисунок 69** – Тимома тип АВ. Экспрессия TdT в лимфоцитах, гистологический препарат  $\times 200$

#### 4.2. Иммуноцитохимические исследования тимом типов В

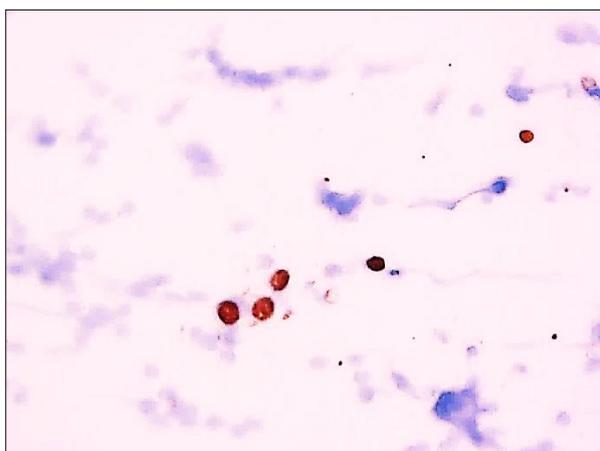
Материал аспирационной пункции тимомы В1 представлен, как правило, лимфоцитами разной степени зрелости. Единичные эпителиальные клетки трудно обнаружить в обильном лимфоцитарном компоненте. Визуализировать их удастся с помощью иммуноморфологического исследования. При ИЦХ и ИГХ исследованиях тимом В1 определялись немногочисленные эпителиальные клетки, экспрессирующие СК19 (Рисунки 70, 71), р63 (Рисунки 72, 73).



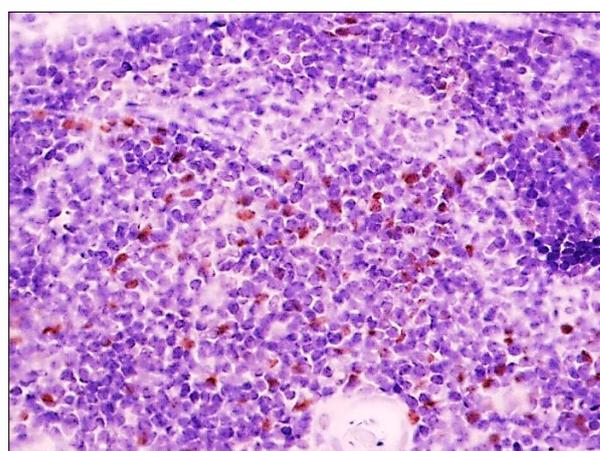
**Рисунок 70** – Тимома В1. Экспрессия СК19 в эпителиальных клетках, цитологический препарат, х400



**Рисунок 71** – Тимома В1. Экспрессия СК19 в эпителиальных клетках, гистологический препарат, х100

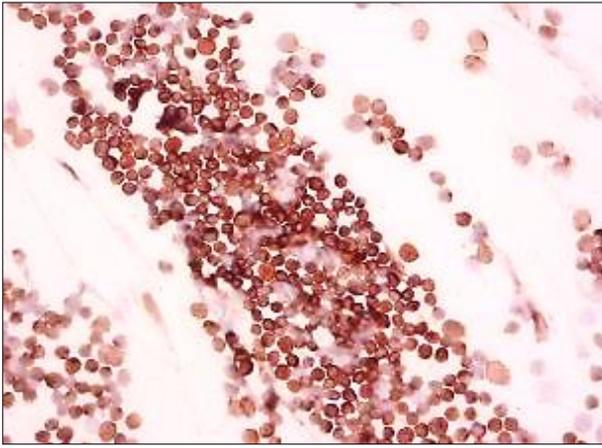


**Рисунок 72** – Тимома В1. Экспрессия Р63, цитологический препарат, х400

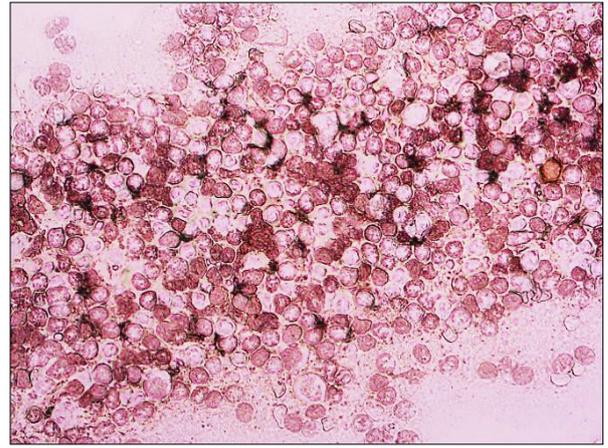


**Рисунок 73** – Тимома В1. Экспрессия Р63, гистологический препарат, х200

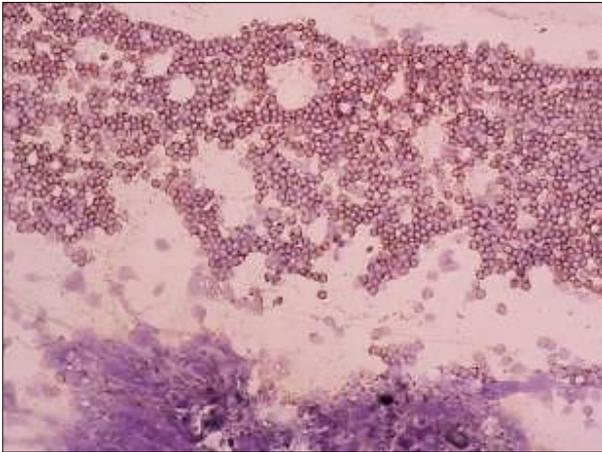
В лимфоцитах наблюдалась позитивная реакция с CD3, CD99, CD1a, TdT, CD4, CD8 (Рисунки 74 – 78). Присутствовали только единичные CD20+ В-лимфоциты (Рисунок 79).



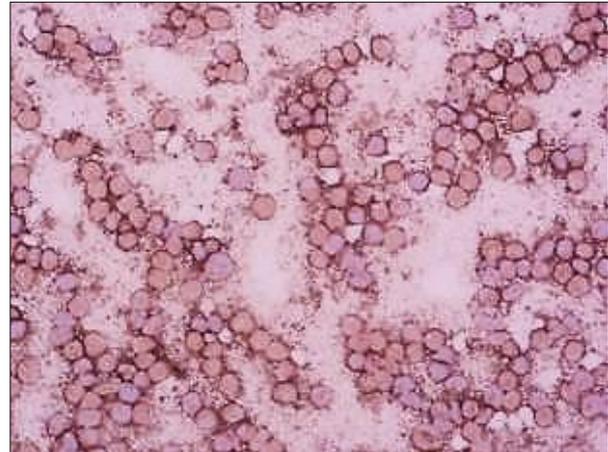
**Рисунок 74** – Тимома V1. Экспрессия CD3 в лимфоцитах,  $\times 400$



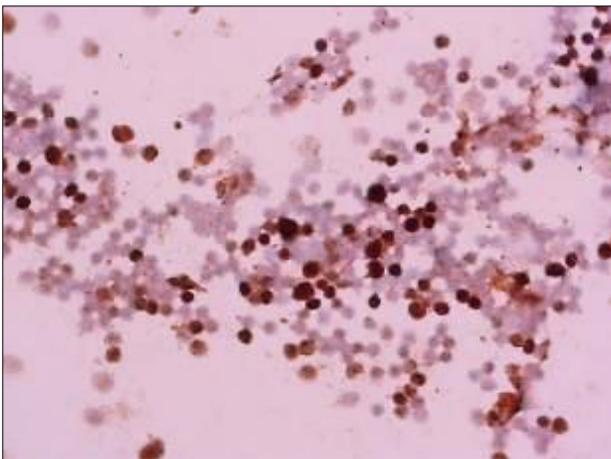
**Рисунок 75** – Тимома V1. Экспрессия CD99 в лимфоцитах,  $\times 400$



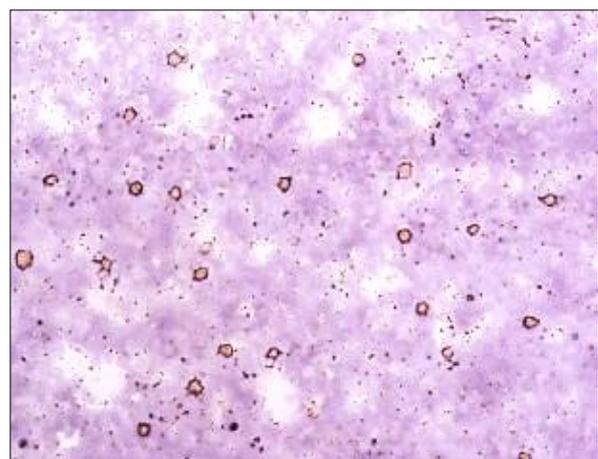
**Рисунок 76** – Тимома V1. Экспрессия CD8 в лимфоцитах,  $\times 200$



**Рисунок 77** – Тимома V1. Экспрессия CD1a в лимфоцитах,  $\times 400$

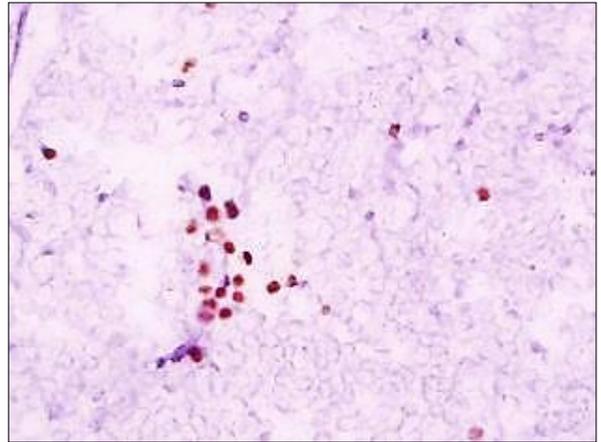
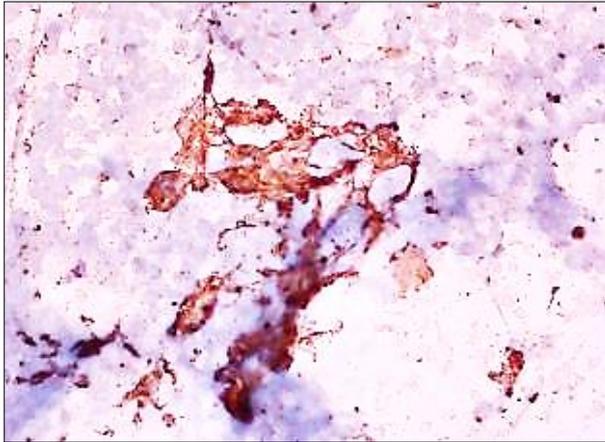


**Рисунок 78** – Тимома V1. Экспрессия TdT в лимфоцитах,  $\times 200$



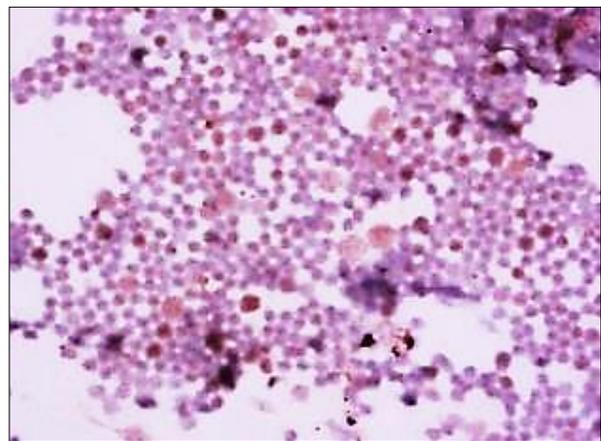
**Рисунок 79** – Тимома V1. Экспрессия CD20 в лимфоцитах,  $\times 200$

При ИЦХ исследовании тимомы тип В2 определялось значительно больше кератинпозитивных клеток, чем при тимоме тип В1. Эпителиальные клетки экспрессировали AE1/AE3, CK19 (Рисунок 80), p63 (Рисунок 81). В лимфоцитах отмечалась экспрессия CD3, TdT (Рисунки 82, 83).



**Рисунок 80** – Тимома В2. Экспрессия CK19 в группе эпителиальных клеток, ×400

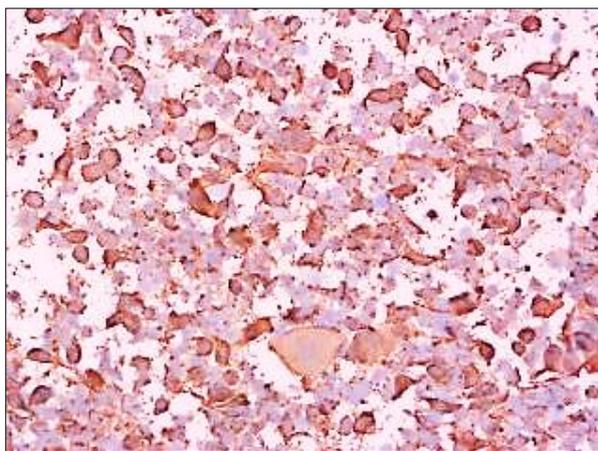
**Рисунок 81** – Тимома В2. Экспрессия p63 в ядрах эпителиальных клеток, ×200



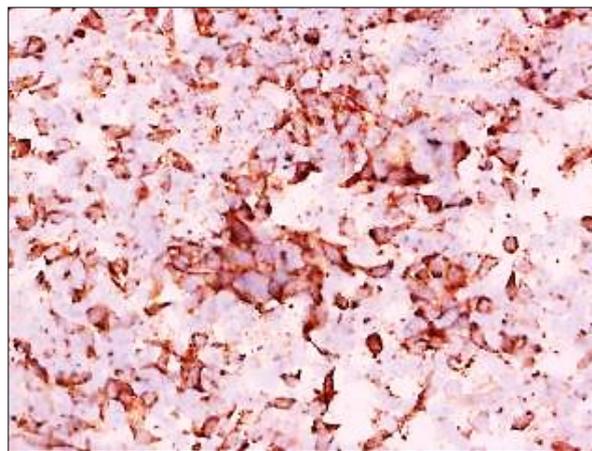
**Рисунок 82** – Тимома В2. Экспрессия CD3 в лимфоцитах, ×400

**Рисунок 83** – Тимома В2. Экспрессия TdT в лимфоцитах, ×400

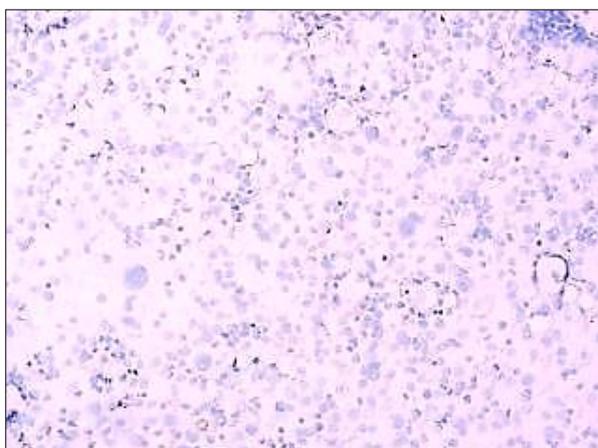
В 4-х наблюдениях тимомы тип В3 опухолевые клетки, преобладающие в препаратах, экспрессировали CK 19, CK5/6 (Рисунки 84, 85). Реакция с CD117 и CD5 в эпителиальных клетках была негативная (Рисунки 86, 87).



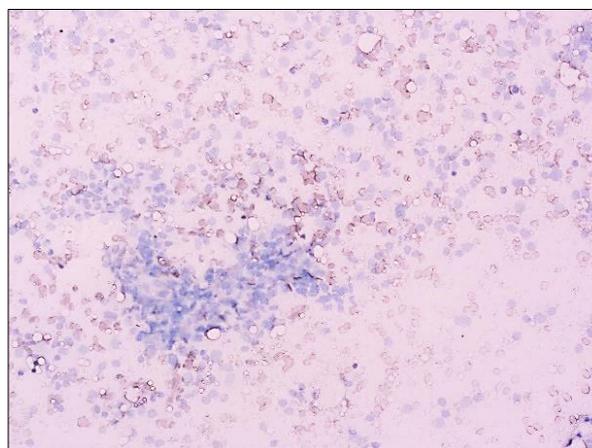
**Рисунок 84** – Тимома В3. Экспрессия СК19 в опухолевых клетках, ×400



**Рисунок 85** – Тимома В3. Экспрессия СК5/6 в опухолевых клетках, ×400



**Рисунок 86** – Тимома В3. Отсутствие экспрессии CD117 в опухолевых клетках, ×200

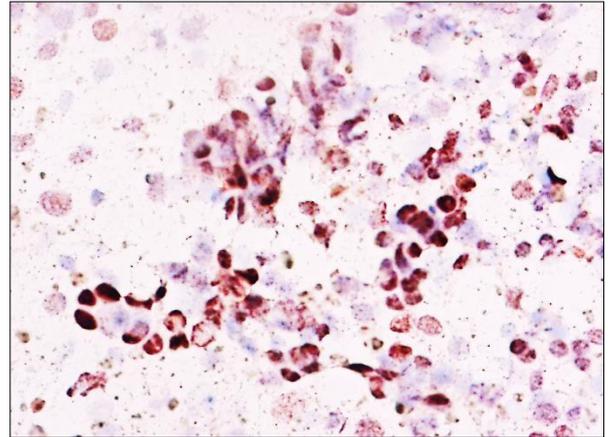
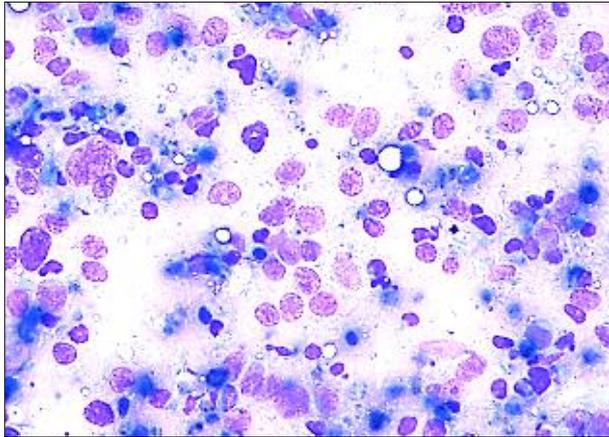


**Рисунок 87** – Тимома В3. Отсутствие экспрессии CD5 в опухолевых клетках (экспрессия в лимфоцитах), ×200

#### **4.3. Иммуноцитохимические исследования карцином и нейроэндокринных опухолей вилочковой железы**

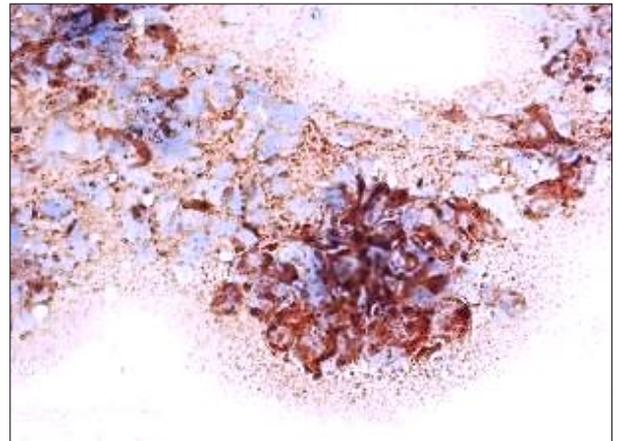
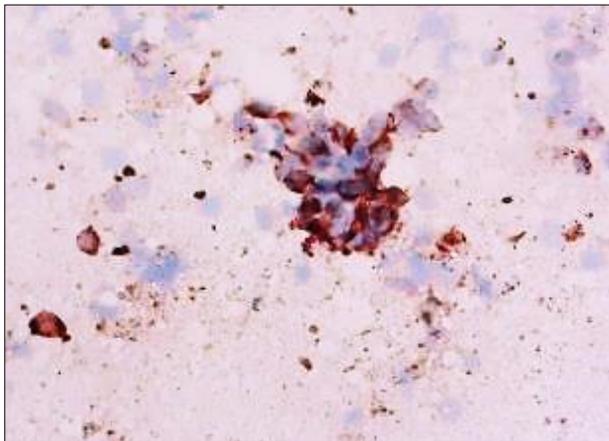
Цитологическое исследование проводилось 5-ти пациентам с плоскоклеточной карциномой вилочковой железы, в двух наблюдениях выполняли ИЦХ исследование. В цитограмме отмечались признаки атипии опухолевых клеток, дегенеративные изменения (Рисунок 88). Как и в тимомах, наблюдалась экспрессия СК19, АЕ1/АЕ3, СК5/6, р63 (Рисунок 89). Однако, в

опухолевых клетках плоскоклеточного рака вилочковой железы выявлена экспрессия маркеров CD5 и CD117 (Рисунки 90, 91), которые были негативны в тимоме тип В3. По данным литературы экспрессия CD5 и CD117 наблюдается в 80-100% случаев плоскоклеточного рака тимуса и не характерна для тимом [91, 92, 101].



**Рисунок 88** – Плоскоклеточный рак тимуса. Разрозненные опухолевые клетки с крупными ядрышками. Окраска по Паппенгейму,  $\times 400$ .

**Рисунок 89** – Плоскоклеточный рак тимуса. Экспрессия p63,  $\times 400$



**Рисунок 90** – Плоскоклеточный рак тимуса. Экспрессия CD5,  $\times 400$ .

**Рисунок 91** – Плоскоклеточный рак тимуса. Экспрессия CD117,  $\times 400$ .

При ИЦХ исследовании нейроэндокринных опухолей вилочковой железы определялась экспрессия общих нейроэндокринных маркеров – хромогранина А, синаптофизина. Результаты ИЦХ исследования эпителиальных опухолей вилочковой железы представлены в таблице 12.

**Таблица 12** – Иммуноцитохимическое исследование эпителиальных опухолей вилочковой железы

<b>Опухоли</b>	<b>Эпителиальный компонент</b>	<b>Лимфоцитарный компонент</b>
Тимома тип А	CD20+, CK19+, AE1/AE3+, p63+	CD3+, TdT-/+
Тимома тип АВ	CD20+, CK19+, AE1/AE3+, p63+	CD3+, TdT+
Тимома тип В1	CK19+, AE1/AE3+, p63+	CD3+, TdT+
Тимома тип В2	CK19+, AE1/AE3+, p63+	CD3+, TdT+
Тимома тип В3	CK19+, AE1/AE3+, p63+, CD5-, CD117-	CD3+, TdT+
Плоскоклеточный рак	CK19+, AE1/AE3+, p63+, CD5+, CD117+	CD3+, TdT-
НЭО	Synaptophysin +, Chromogranin A +	-

В результате проведенного исследования предложен оптимальный набор антител для ИЦХ диагностики тимом:

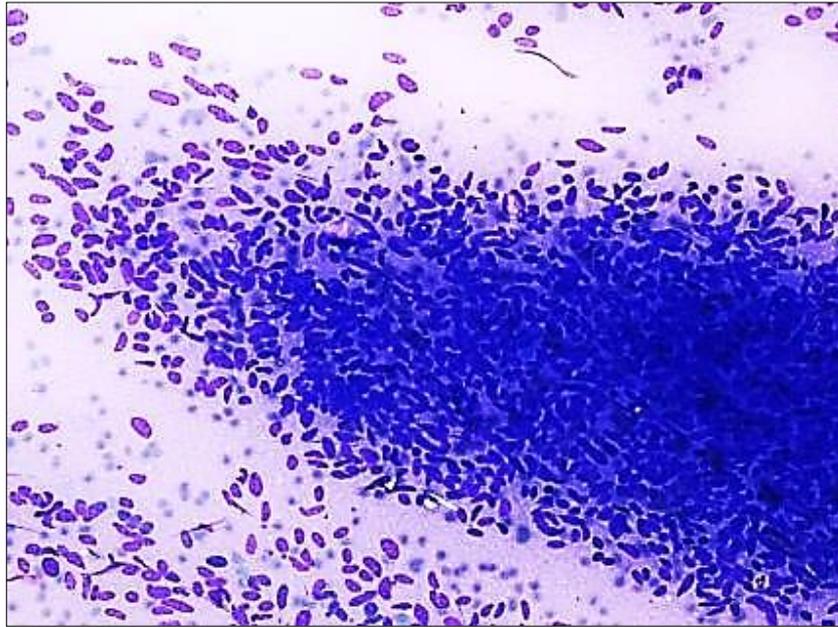
- CD20, CK19, AE1/AE3 – для диагностики эпителиального компонента тимом типов А и АВ;
- CK19, AE1/AE3, p63, CD5, CD117 – для диагностики эпителиального компонента тимом типов В;
- CD3, TdT, CD20 – для исследования лимфоцитарного компонента всех типов тимом.

## **ГЛАВА 5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТИМОМ**

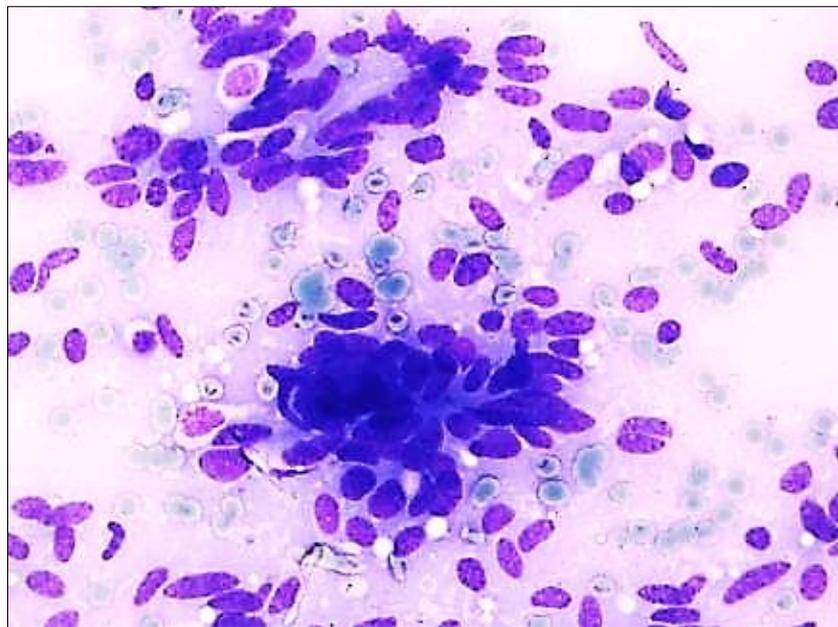
В целях определения дифференциально-диагностических цитологических критериев изучен материал 74 медиастинальных опухолей: лимфомы – 19, герминогенные опухоли – 9, солитарная фиброзная опухоль – 5, гиперплазия лимфоузлов – 7, бронхогенные и перикардальные кисты – 8, метастатические опухоли – 21 (см. таблицу 2). В 23 наблюдениях проведены ИЦХ исследования: лимфомы – 8, НЭО – 2, солитарная фиброзная опухоль – 2, метастатические опухоли – 11 (аденокарцинома легкого – 3, мелкоклеточный рак легкого – 3, карциноид легкого – 2, рак щитовидной железы – 2, рак молочной железы – 1).

### **5.1. Дифференциальная цитологическая диагностика тимомы тип А**

Цитограмма тимомы А состоит преимущественно из веретенообразных опухолевых клеток. Микроскопическая картина может иметь сходство с мезенхимальными опухолями, НЭО с веретенклеточной морфологией, лейомиоматозными и нейрогенными опухолями. Наиболее часто тимому тип А дифференцируют с веретенклеточной НЭО и солитарной фиброзной опухолью. При цитологическом исследовании веретенклеточной НЭО отмечено, что, в отличие от тимомы А, клетки располагаются в более рыхлых скоплениях, много изолированных клеток (Рисунок 92), встречаются розеткоподобные структуры, (Рисунок 93). В клетках определяются цитологические признаки нейроэндокринной дифференцировки (неравномерно крупнозернистый хроматин ядер, светлое ядрышко),

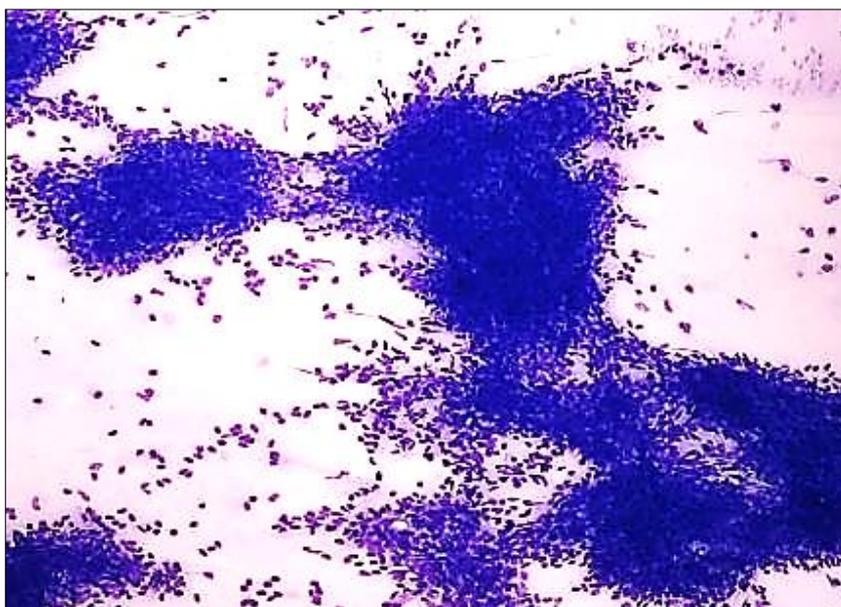


**Рисунок 92** – Веретенноклеточная НЭО. Опухолевые клетки вытянутой и веретенообразной формы, расположенные в рыхлом скоплении и разрозненно. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 200$



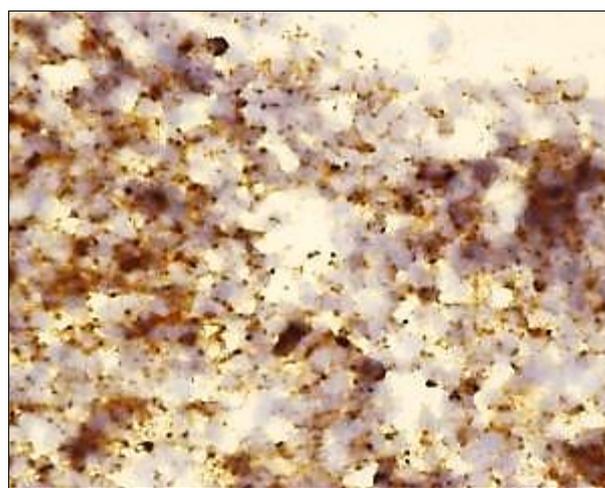
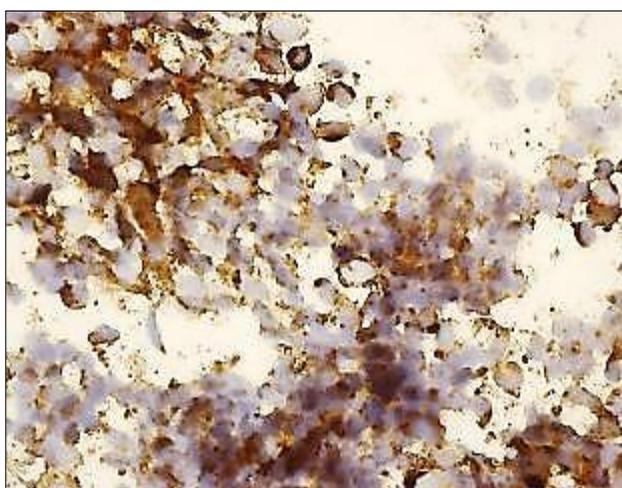
**Рисунок. 93** – Веретенноклеточная НЭО. Розеткоподобные структуры. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

Тимома А, в отличие от НЭО, характеризуется плотными и почти непросматриваемыми скоплениями опухолевых клеток, с формированием пучков и разнонаправленных структур (Рисунок 94). Хроматин ядер – мелкозернистый, ядрышки нечеткие, слабо заметные.



**Рисунок 94** – Тимома тип А. Плотные структуры опухолевых веретенообразных клеток. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 100$

При дифференциальной диагностике НЭО с тимомой А в двух наблюдениях для подтверждения нейроэндокринной дифференцировки проводились ИЦХ исследования с общими нейроэндокринными маркерами. В опухолевых клетках определялась диффузная экспрессия синаптофизина (Рисунок 95), хромогранина А (Рисунок 96).



**Рисунок 95** – НЭО. Экспрессия синаптофизина,  $\times 400$

**Рисунок 96** – НЭО. Экспрессия хромогранина А,  $\times 400$

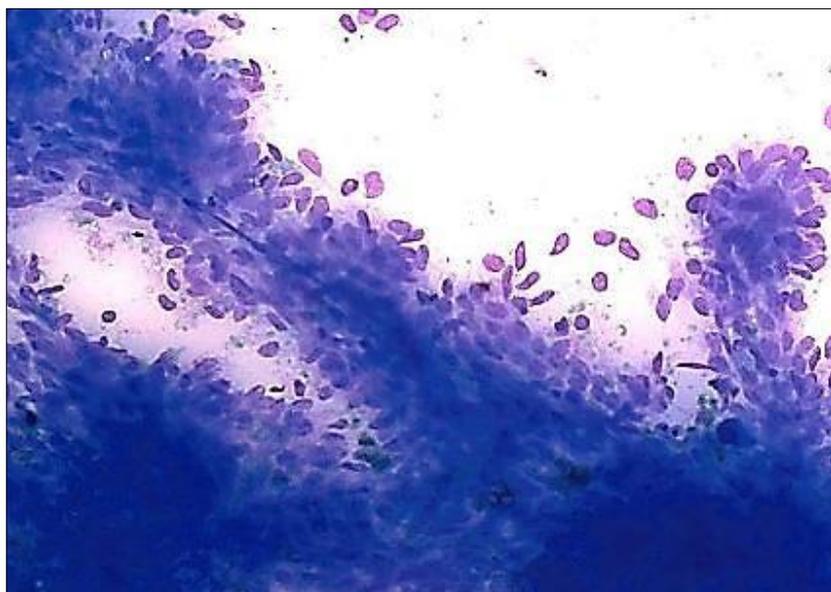
Солитарная фиброзная опухоль – редкая фибробластическая опухоль, которая поражает плевру, легкие, а также встречается в переднем средостении.

Как и тимома А, цитограмма солитарной фиброзной опухоли состоит из веретенообразных и вытянутых клеток, располагающихся в плотных структурах и пучках (Рисунок 97).

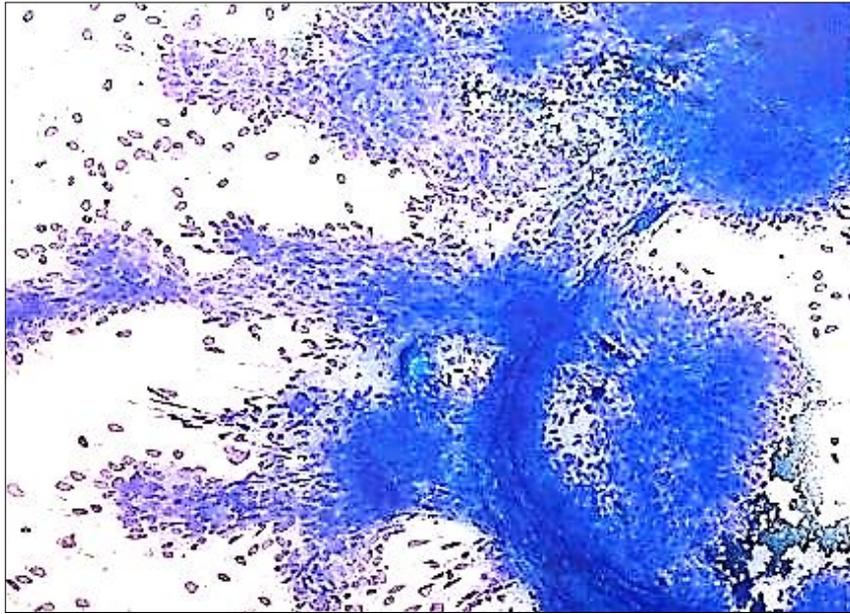


**Рисунок 97** – Солитарная фиброзная опухоль. Плотная структура из веретенообразных клеток. Окраска по Паппенгейму, увеличение x200

Ядра вытянутой формы, с мелкозернистым хроматином. Цитоплазма скудная, без четких границ. Характерной особенностью солитарной фиброзной опухоли является наличие ангиоперицитомо-подобных структур (Рисунок 98) и ветвящихся сосудов (Рисунок 99).

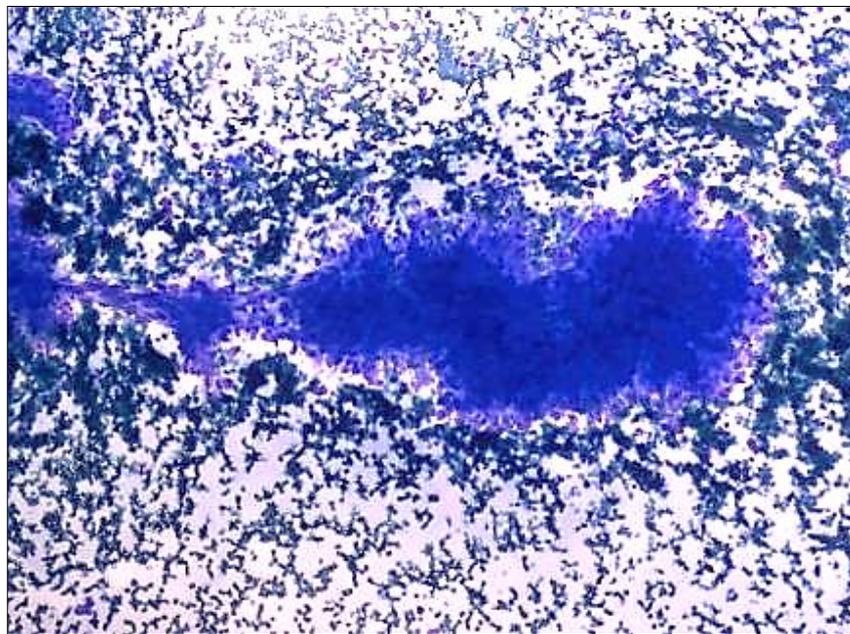


**Рисунок 98** – Солитарная фиброзная опухоль. Ангиоперицитомо-подобные структуры. Окраска по Паппенгейму, увеличение x400.

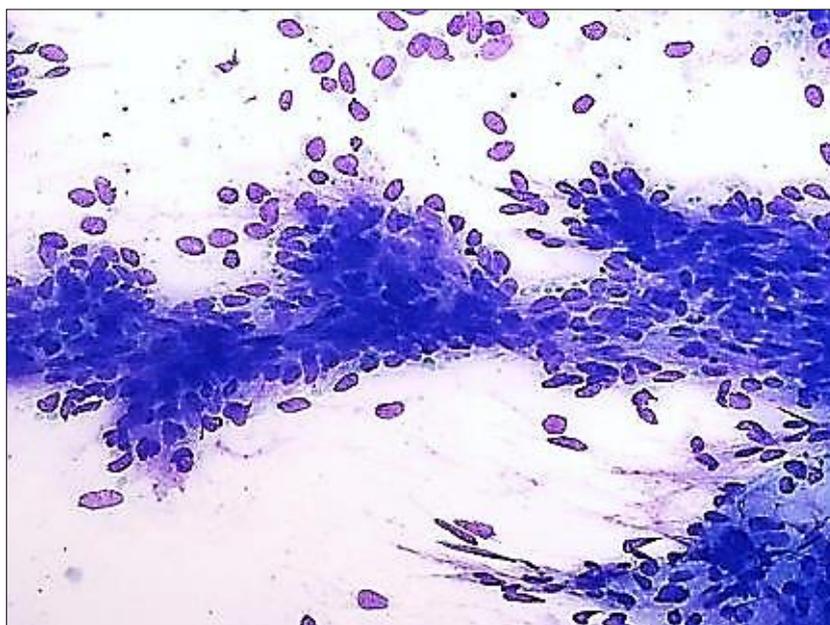


**Рисунок 99** – Солитарная фиброзная опухоль. Ветвящиеся сосуды. Окраска по Паппенгейму, увеличение x200.

Отмечается выраженный геморрагический фон препаратов (Рисунок 100). В отличие от тимомы, внутри структур опухолевых клеток солитарной фиброзной опухоли отсутствуют лимфоциты (Рисунок 101).

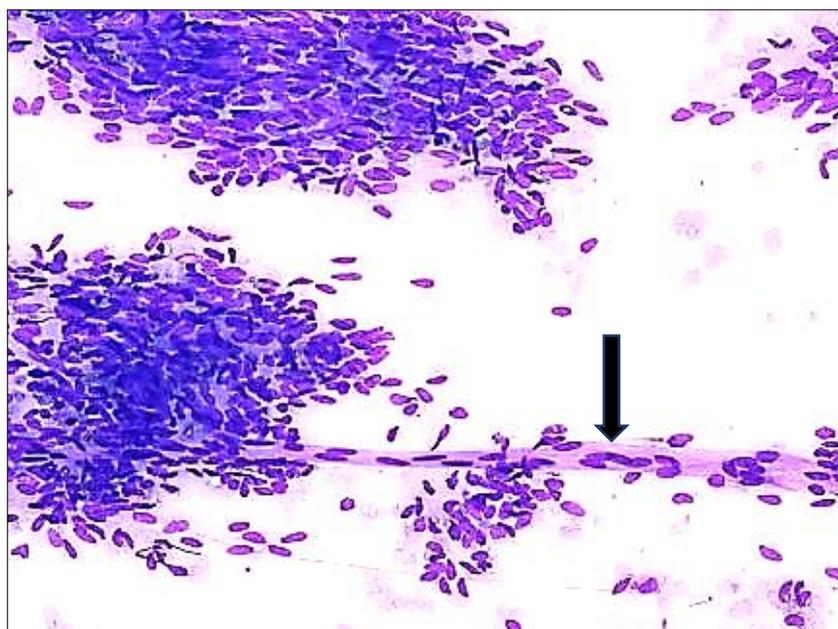


**Рисунок 100** – Солитарная фиброзная опухоль. Структура опухолевых клеток на густом геморрагическом фоне. Окраска по Паппенгейму, увеличение x200.



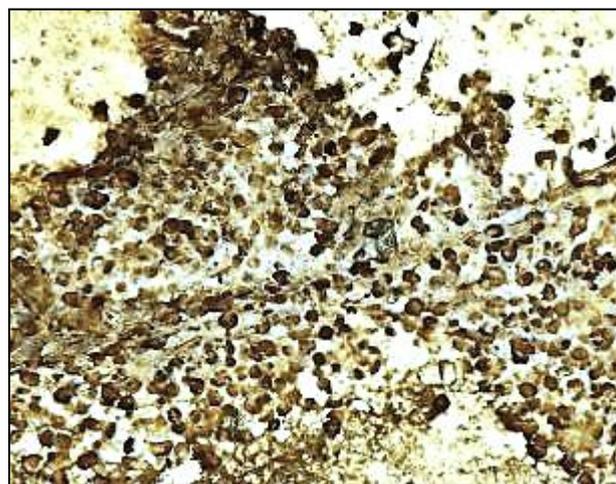
**Рисунок 101** – Солитарная фиброзная опухоль. Лимфоциты отсутствуют в структурах опухолевых клеток. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$ .

Нужно отметить, что и при тимоме тип А могут встречаться фрагменты сосудов, однако они имеют линейную форму (Рисунок 102).



**Рисунок 102** – Тимома тип А. Фрагмент сосуда линейной формы (стрелка). Окраска по Паппенгейму увеличение  $\times 200$ .

При ИЦХ исследовании клетки солитарной фиброзной опухоли экспрессируют CD34 (Рисунок 103), виментин (Рисунок 104).



**Рисунок 103** – Солитарная фиброзная опухоль. Экспрессия CD34, х200.

**Рисунок 104** – Солитарная фиброзная опухоль. Экспрессия виментина, х 400.

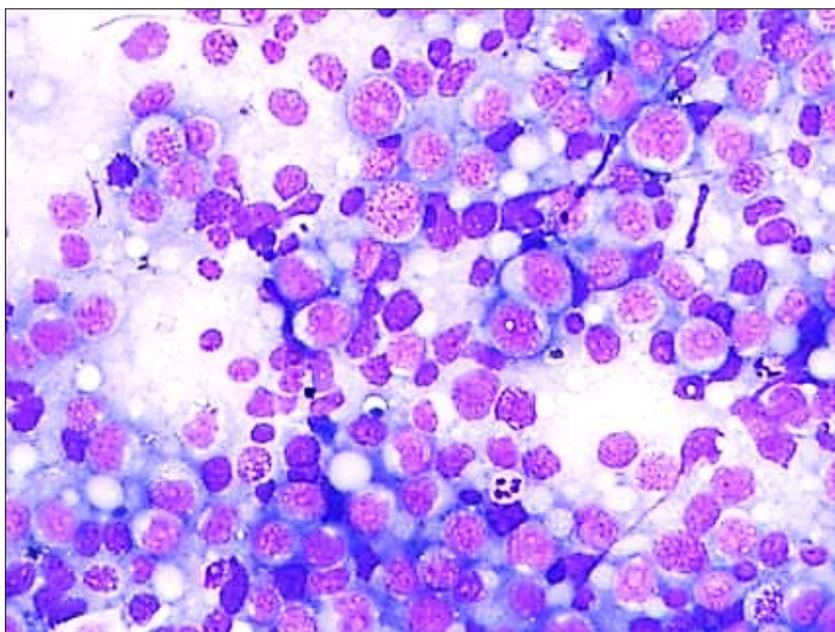
В результате проведенного исследования определены дифференциально-диагностические цитологические критерии тимом тип А (Таблица 13).

**Таблица 13** – Цитологические дифференциально-диагностические критерии тимомы А

Цитологический признак	Тимомы тип А	Веретенноклеточные НЭО	Солитарная фиброзная опухоль
<b>Форма опухолевых клеток</b>	Веретенообразная, вытянутая	Веретенообразная, овальная	Веретенообразная, овальная
<b>Расположение клеток</b>	Плотные скопления, единичные разрозненные клетки	Рыхлые скопления, многочисленные разрозненные клетки	Плотные скопления и разрозненные клетки
<b>Ядра</b>	Веретенообразные, вытянутые	Веретенообразные, овальные	Веретенообразные, овальные
<b>Хроматин</b>	Мелкозернистый	Крупнозернистый типа «соль-перец»	Мелкозернистый
<b>Ядрышки</b>	Мелкое слабо заметное	Мелкое светлое	Мелкое, слабо заметное
<b>Структуры</b>	Разнонаправленные, пучки	Розеткоподобные	Ангиоперицитарные
<b>Фрагменты сосудов</b>	Линейной формы	Отсутствуют	Ветвящиеся
<b>Незрелые лимфоциты</b>	Есть	Нет	Нет
<b>ИЦХ</b>	CD20+, AE1/AE3+ в эпителиальных клетках, TDT-/+, CD3+ в лимфоцитах	Synaptophysin +, Chromogranin A +	CD34+, виментин+

## 5.2. Дифференциальная цитологическая диагностика тимом типов В

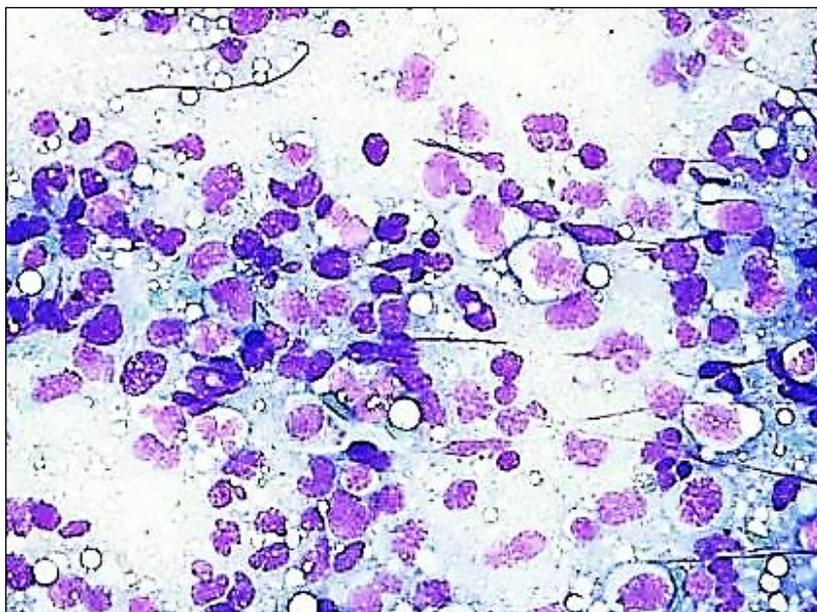
Цитологическую картину тимом В1 и В2 с большим числом незрелых лимфоцитов нередко ошибочно интерпретируют как лимфому. Крайне важно отличить лимфому от тимомы в дооперационном периоде, чтобы избежать непоказанного хирургического вмешательства при лимфоме. В переднем средостении из неходжкинских лимфом наиболее часто встречается первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ). В адекватном материале ТАБ цитологические признаки ПМВКЛ довольно отчетливы. Цитограмма ПМВКЛ может быть представлена несколькими вариантами. Чаще встречается вариант из относительно мономорфных опухолевых клеток среднего и крупного размера. Ядра округлой, неправильной формы, с одним или несколькими ядрышками (Рисунок 105). Хроматин глыбчатый, отмечаются митозы. Цитоплазма светлая, нередко вакуолизированная.



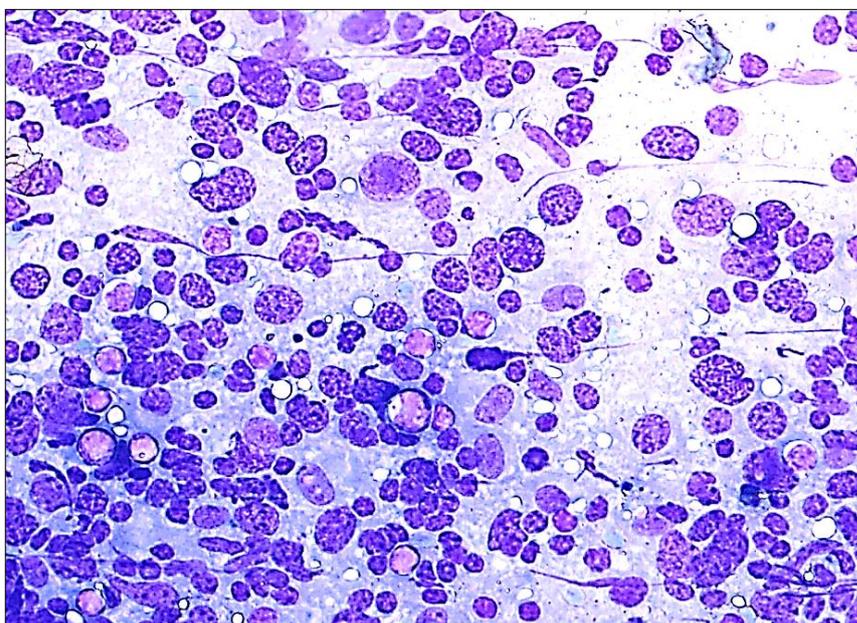
**Рисунок 105** – Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Крупные мономорфные опухолевые клетки, митозы. Окраска по Паппенгейму, х400.

В некоторых случаях преобладают клетки с многодольчатыми, сегментированными ядрами (Рисунок 106). Реже встречается вариант с

выраженным полиморфизмом клеток, некоторые из них напоминают клетки Ходжкина и Березовского-Рид-Штернберга (Рисунок 107).



**Рисунок 106** – Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Клетки с многодольчатыми ядрами. Окраска по Паппенгейму, х400.

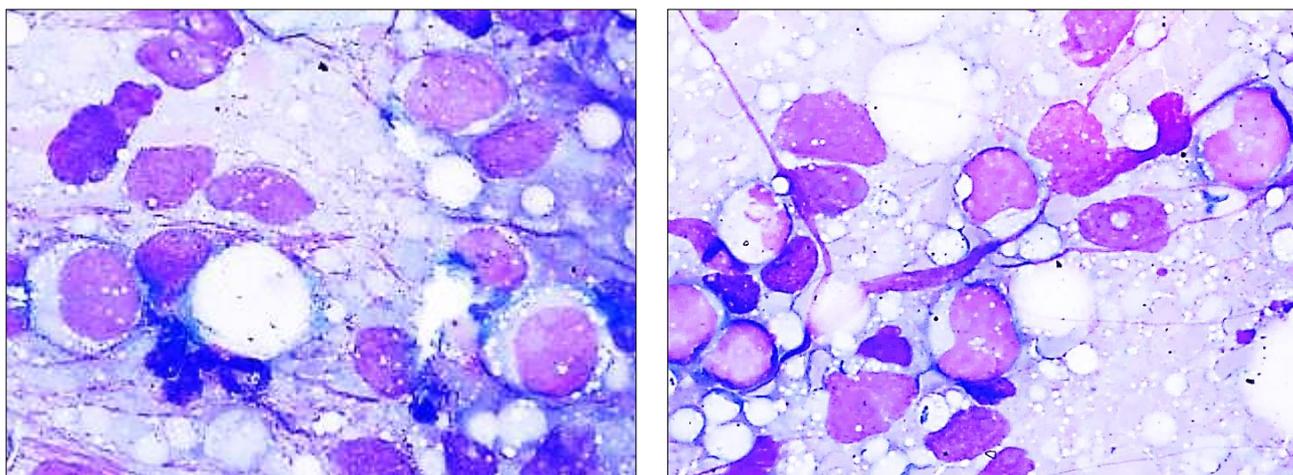


**Рисунок 107** – Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Выраженный полиморфизм клеток. Окраска по Паппенгейму, х400.

При медиастинальной лимфоме в цитogramмах часто преобладают разрушенные опухолевые клетки, гистиоцитарные элементы, бесструктурное вещество, являющиеся следствием фиброза и склероза в опухоли. Такой материал вызывает

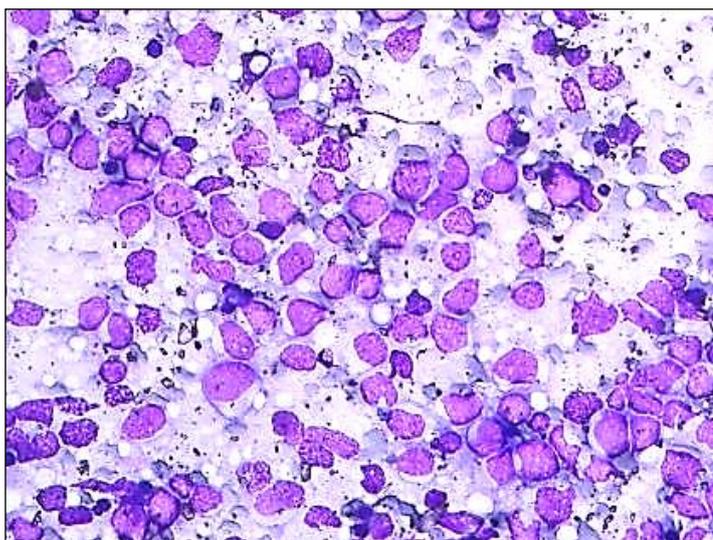
определенные трудности для дифференциальной диагностики. Тщательное исследование препарата с целью обнаружения сохранных клеток с характерными цитоморфологическими признаками лимфомы помогают предотвратить ошибочную диагностику этой опухоли. Цитолог должен обязательно учитывать клинические и рентгенологические данные. В отличие от тимомы, лимфома встречается преимущественно в молодом возрасте (30-40 лет), чаще у женщин. Новообразование характеризуется высокой агрессивностью, инвазивным ростом с распространением на смежные органы и развитием синдрома компрессии верхней полой вены. Цитологический диагноз лимфомы требует дальнейших исследований для установления иммунофенотипа опухоли.

Диагностическую ценность цитологического метода в дифференциальной диагностике тимомы и лимфомы может демонстрировать следующий клинический пример. В цитологическую лабораторию на исследование поступил материал отпечатка биопсии опухоли средостения пациентки 40 лет. При КТ исследовании в верхнем средостении определялась опухоль размерами 12,0x7,0x11,0 см. Гистологическое заключение предыдущей биопсии: картина «более всего соответствует злокачественной эпителиальной опухоли. Нельзя исключить тимому. Признаков лимфомы не найдено». При повторной биопсии поставлен диагноз низкодифференцированной аденокарциномы, результат ИГХ исследования: «новообразование в большей степени соответствует мезенхимальной опухоли». При цитологическом исследовании выявлены признаки В-крупноклеточной лимфомы. Опухолевые клетки крупных размеров с морфологией центробластов, иммунобластов (Рисунки 108, 109). По результату цитологического исследования был поставлен диагноз первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, пациентка переведена в отделение химиотерапии. В дальнейшем диагноз был подтвержден при ИГХ исследовании.



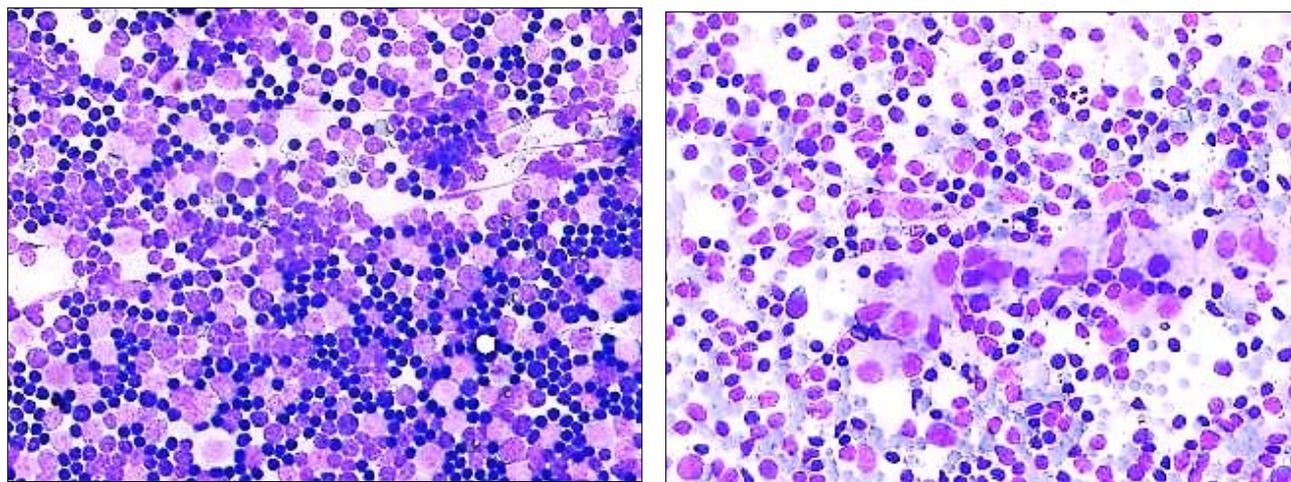
**Рисунок 108, 109** – Цитограммы опухоли средостения больной В. Крупные опухолевые клетки с округлыми, многодольчатыми ядрами, бластной структурой хроматина, вакуолизированной цитоплазмой. Отпечаток толстоигольной биопсии, x1000

Труднее дифференцировать тимому с Т-лимфобластной лимфомой, при которой клетки преимущественно малых и средних размеров (Рисунок 110). Тем не менее, клетки лимфомы в 1,5-2 раза больше малых лимфоцитов. Ядра с неровными или извитыми контурами, мелкодисперсным хроматином. Ядрышки почти неразличимы, цитоплазма узкая, видны митозы. В отличие от монотонной картины лимфомы, при тимоме присутствуют лимфоциты разной степени зрелости с наличием очень мелких клеток с гиперхромным ядром.



**Рисунок 110** – Т-лимфобластная лимфома. Монотонная популяция бластных клеток мелких размеров с неровными контурами ядер. Окраска по Паппенгейму, x400

Цитограммы тимомы В1 и В2, в которых выявляют только лимфоидные элементы с преобладанием зрелых форм, напоминают картину лимфоидной гиперплазии (Рисунок 111). С другой стороны, дендритные клетки в гиперплазированных лимфоузлах могут ошибочно интерпретироваться, как эпителиальные клетки тимомы (Рисунок 112). В таких случаях уточнить диагноз позволяет ИЦХ исследование с Т- и В-клеточными маркерами.



**Рисунок 111** – Тимома тип В1. Лимфоциты разной степени зрелости. Цитограмма напоминает гиперплазию лимфоузла. Окраска по Паппенгейму, увеличение x400

**Рисунок 112** – Гиперплазия лимфоузла, синус-гистиоцитоз. Скопление клеток, напоминающих эпителиальные клетки тимомы. Окраска по Паппенгейму, увеличение x400

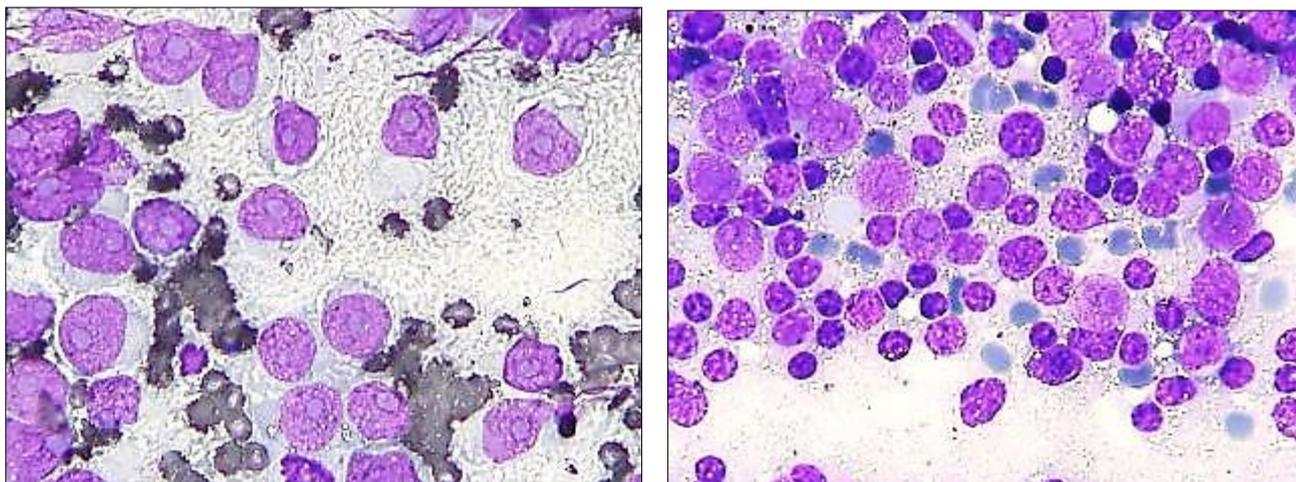
В результате проведенного исследования определены дифференциально-диагностические цитологические критерии тимом В1, В2 (Таблица 14).

**Таблица 14** – Цитологические дифференциально-диагностические критерии тимом В1, В2

Цитологический признак	Тимомы В1, В2	ПМВКЛ	Т-лимфобластная лимфома
<b>Размер лимфоидных клеток</b>	Мелкие (зрелые), крупные (незрелые)	Крупные и средние, в 3-5 раз больше малых лимфоцитов	Средние и мелкие, в 1,5-2 раза больше малых лимфоцитов, относительно мономорфные
<b>Ядра</b>	Округлые, с ровными контурами	Округлые, с неровными контурами, встречаются многодольчатые, сегментированные	Округлые с неровными, извитыми контурами
<b>Хроматин</b>	В зрелых лимфоцитах неразличим, в незрелых - глыбчатый	Глыбчатый	Тонкодисперсный
<b>Ядрышки</b>	Одно или несколько в незрелых лимфоцитах	Одно или несколько	Неразличимы
<b>Цитоплазма</b>	В зрелых лимфоцитах неразличима, в незрелых – узкая, базофильная	Светлая, вакуолизированная	Узкая
<b>Эпителиальные клетки</b>	Единичные в тимоме В1, небольшие группы в тимоме В2	Отсутствуют	Отсутствуют
<b>ИЦХ исследование</b>	Лимфоциты: CD3+, CD99+, CD1a+, TdT+, CD4+ CD8+ Эпителиальные клетки: CK19+, AE1/AE3+, p63+	CD20+, CD19+, CD23+, CD79a+	TdT+, CD1a+, CD3+, CD7+

В цитограммах тимомы В3 преобладает эпителиальный компонент – эпителиоидный тип циторгаммы. Цитологическая картина может иметь сходство с карциноидом, герминогенными опухолями (семиномой), карциномой тимуса, метастатическими карциномами.

Микроскопическая картина медиастинальной семиномы (Рисунок 113), которая также состоит преимущественно из крупных опухолевых клеток с центральными гипертрофированными ядрышками, лимфоидной инфильтрацией довольно схожа с тимомой В3 (Рисунок 114).

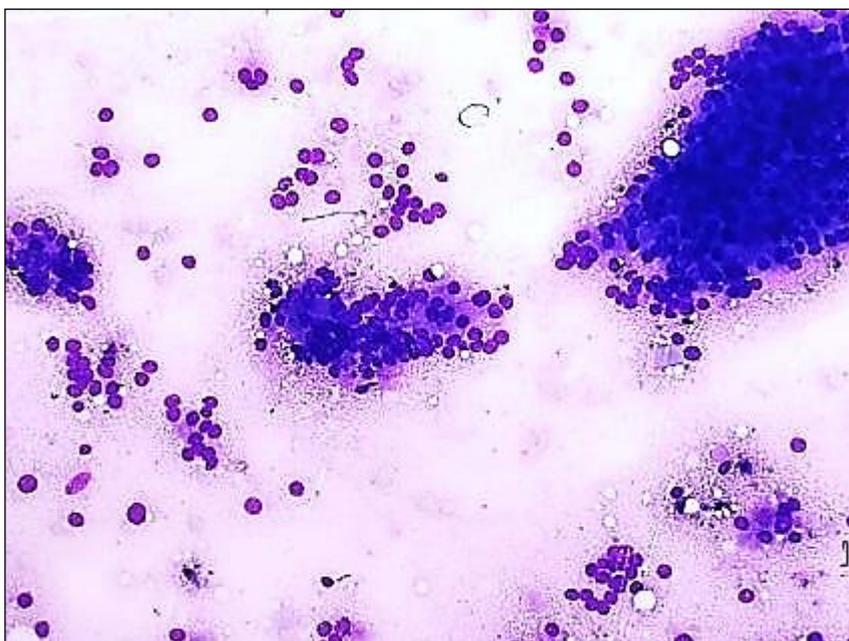


**Рисунок 113** – Семинома. Крупные опухолевые клетки с центральными ядрышками, имеющие сходство с клетками тимомы В3. Характерный «тигроидный» фон препарата. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

**Рисунок 114** – Тимома тип В3. Крупные опухолевые клетки с центральными ядрышками. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$

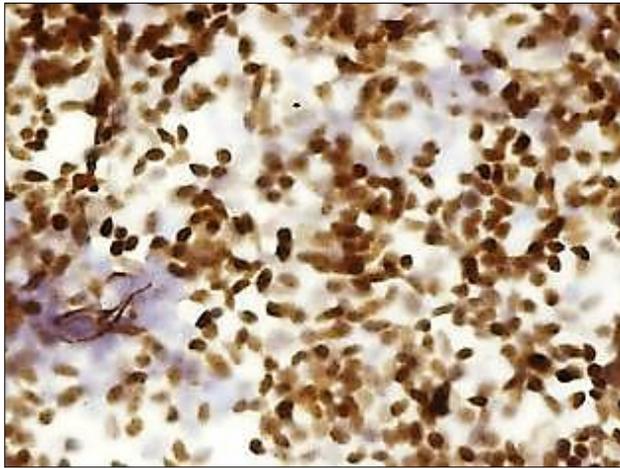
Однако в семиноме наблюдается более выраженный полиморфизм ядер, цитоплазма клеток вакуолизированная, с отчетливыми границами. Отмечается характерный пенистый, так называемый «тигроидный» фон препарата, который создается цитоплазмой разрушенных опухолевых клеток, богатой гликогеном. Знание клинических, рентгенологических и лабораторных данных (сывороточных маркеров) способствует правильной интерпретации микроскопической картины. Семинома средостения, как правило, встречается у молодых мужчин. Часто сопровождается повышенным уровнем в сыворотке крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и низким уровнем  $\beta$ -хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГЧ).

Тимому В3 также следует дифференцировать с нейроэндокринной опухолью. В цитограмме нейроэндокринной опухоли клетки округлой формы мелких размеров могут имитировать лимфоидную инфильтрацию и напоминать картину тимомы (Рисунок 115). Выявление цитоморфологических признаков нейроэндокринной дифференцировки и ИЦХ исследование с нейроэндокринными маркерами помогает уточнить диагноз.



**Рисунок 115** – Нейроэндокринная опухоль тимуса. Разрозненные мелкие клетки имеют сходство с лимфоцитами. Окраска по Паппенгейму, увеличение x200

При дифференциальном диагнозе тимомы В3 с карциномой вилочковой железы нужно учитывать следующие особенности: рак характеризуется более выраженными признаками атипичности опухолевых клеток, отсутствием незрелых лимфоцитов, экспрессией маркеров CD5 и CD117. Цитоморфологические признаки карцином вилочковой железы сходны с их аналогами из легких или других органов. Дифференцировать первичный и метастатический рак тимуса только на основании цитоморфологических данных крайне затруднительно. Для уточнения диагноза проводили ИЦХ исследование. Для карциномы тимуса характерна экспрессия CD5 и CD117. Опухолевые клетки метастатического карциноида (Рисунок 116) и аденокарциномы легкого (Рисунок 117) экспрессировали TTF1. При папиллярном раке щитовидной железы отмечалась экспрессия тироглобулина (Рисунок 118), при раке молочной железы – экспрессия рецепторов эстрогенов (Рисунок 119), GATA3.



**Рисунок 116** – Метастаз НЭО легкого. Экспрессия ТТF1, ×200

**Рисунок 117** – Метастаз аденокарцинома легкого. Экспрессия ТТF1,400



**Рисунок 118** – Метастаз папиллярного рака щитовидной железы. Экспрессия тироглобулина, х400

**Рисунок 119** – Метастаз рака молочной железы. Экспрессия рецепторов эстрогена, х 400

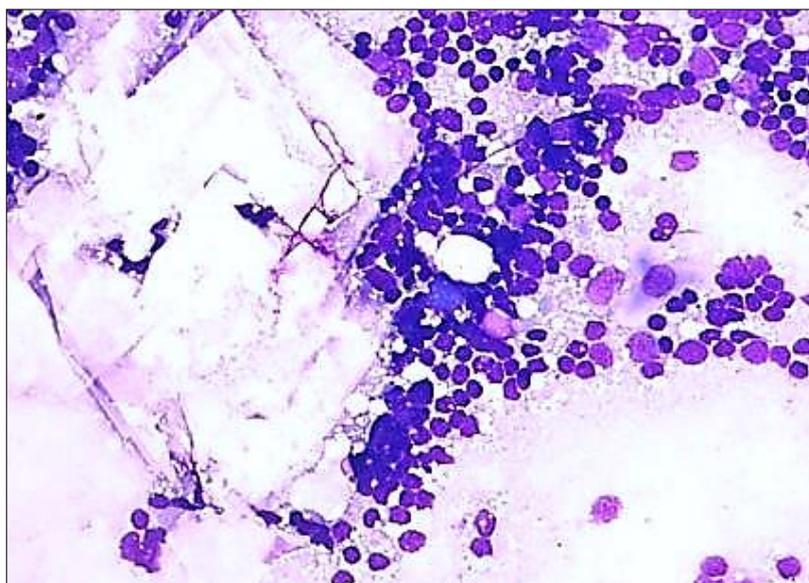
Таким образом, полученные в работе данные позволили сформировать основные дифференциально-диагностические цитологические критерии тимомы тип В3 (Таблица 15).

**Таблица 15** – Цитологические дифференциально-диагностические критерии

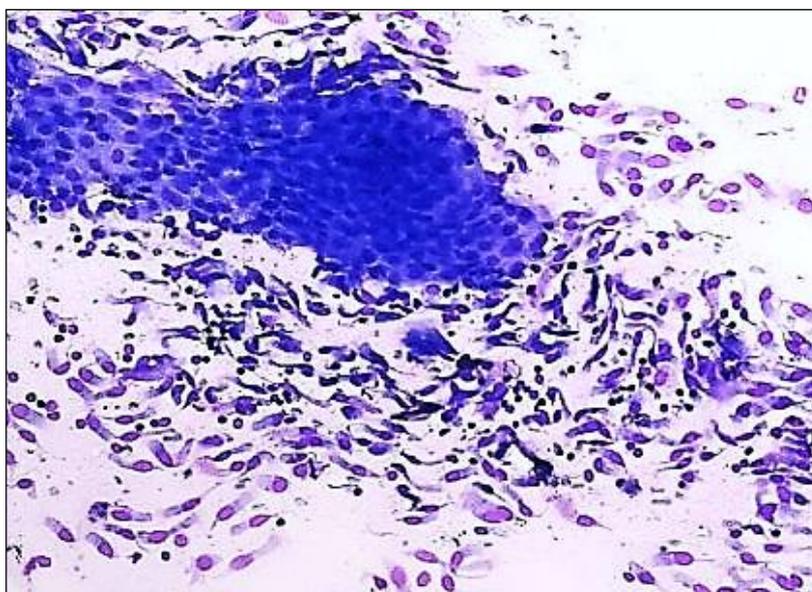
ТИМОМЫ ТИП В3

<b>Цитологический признак</b>	<b>Тимома тип В3</b>	<b>Семинома</b>	<b>Плоскоклеточный рак тимуса</b>
Размер опухолевых клеток	Чаще крупные	Крупные	Разных размеров
Степень атипии опухолевых клеток	Умеренная	Выраженная	Выраженная
Форма и контуры ядер	Округлые, слегка неровные контуры	Округлые, неровные контуры	Округлые, неровные контуры
Хроматин	Крупнозернистый	Крупнозернистый	Грубый
Ядрышки	Одно, центрально расположенное, крупных размеров	Чаще одно, центрально расположенное, крупных размеров	Одно или несколько, разных размеров
Цитоплазма	Светлая, с нечеткими контурами	Вакуолизированная, с четкими контурами	Чаще плотная, с четкими или нечеткими контурами
Наличие незрелых (TdT+, CD1a+, CD99+) Т-лимфоцитов	Есть	Нет	Нет
ИЦХ	CD117-, CD5-, AE1/AE3+, CK19+, p63+	PLAP+, CD117+, panCK+	CD5+, CD117+, AE1/AE3+, CK19+, p63+

При пункции тимомы может быть получен жидкостный материал. Кистозный тип цитограммы наблюдался при тимоме с кистозной дегенерацией, а также и при других медиастинальных новообразованиях – тератоме, бронхогенных, перикардиальных кистх. При пункции участка тимомы с кистозной дегенерацией в цитограмме присутствует бесструктурное вещество, макрофаги, кристаллы холестерина (Рисунок 120). На этом фоне присутствуют клеточные элементы тимомы – лимфоциты разной степени зрелости, эпителиальные клетки. При бронхогенной кисте встречаются клетки респираторного эпителия, зрелые лимфоциты (Рисунок 121), при перикардиальной кисте – клетки мезотелия.



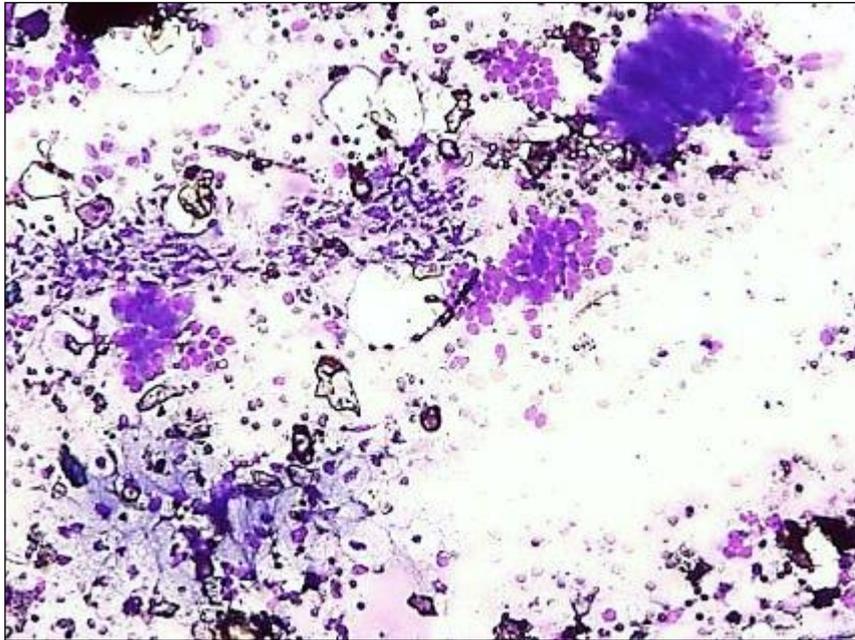
**Рисунок 120** – Тимома с кистозной дегенерацией. Кристаллы холестерина, лимфоциты разной степени зрелости, эпителиальные клетки. Окраска по Паппенгейму, x 400



**Рисунок 121** – Бронхогенная киста. Респираторный, уплощенный эпителий, лимфоциты. Окраска по Паппенгейму, x 200

В цитограмме зрелой тератомы на фоне кистозного компонента присутствуют разные элементы тератомы – плоский, респираторный эпителий, жировая, хрящевая ткань, элементы придатков кожи, эпителий поджелудочной железы и другие (Рисунок 122). Цитологическая картина при кистозных

образованиях в значительной степени зависит от качества материала, который должен быть получен из стенки или солидного участка кистозной опухоли.



**Рисунок 122** – Зрелая тератома. Эпителий слюнных желез, поджелудочной железы, плоский, респираторный эпителий. Окраска по Паппенгейму, увеличение x 200

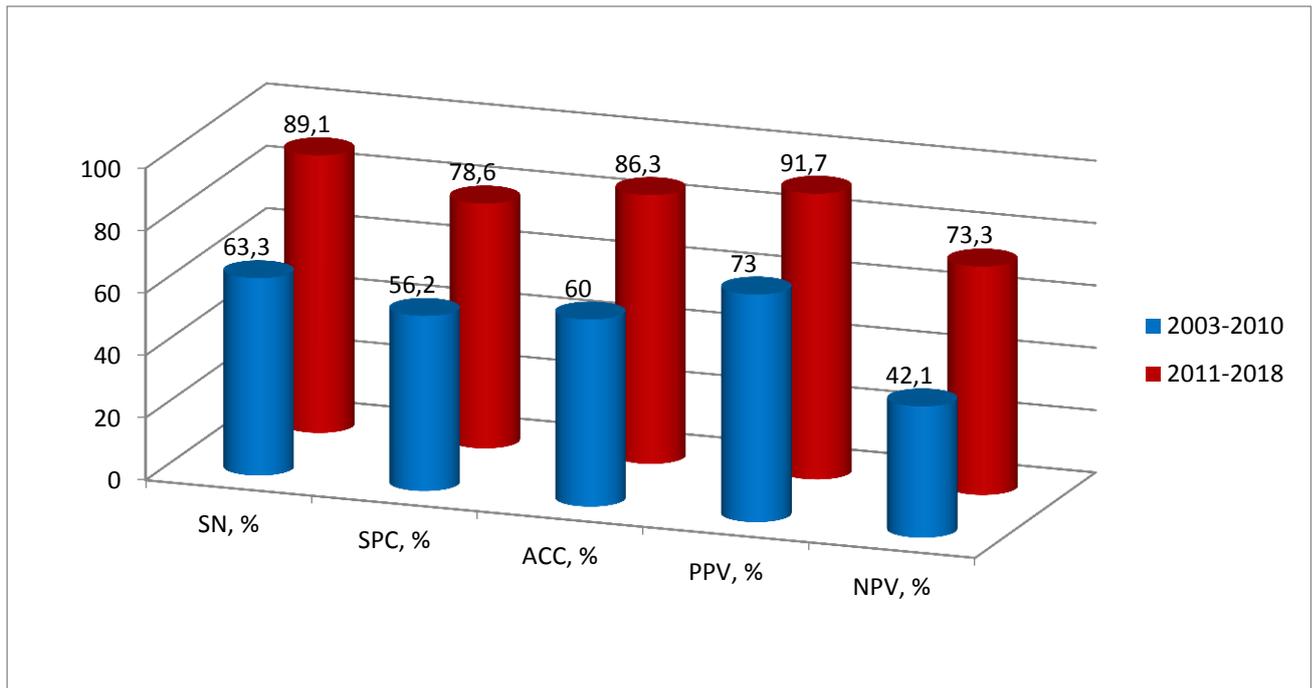
Таким образом, тимомы типов А, АВ, В1, В2, В3 характеризуются значительной вариабельностью клеточного состава и каждый тип требует разный спектр дифференциального диагноза. В результате проведенного исследования установлены дифференциально-диагностические критерии тимом с морфологически сходными опухолями переднего средостения. Дифференциальный диагноз рекомендуется проводить по преобладающему типу цитогаммы: веретенноклеточному, лимфоцитарному, эпителиоидному, кистозному (Таблица 16).

**Таблица 16 – Дифференциальная диагностика тимом**

<b>Тип цитограммы</b>	<b>Дифференциальный диагноз</b>
<b>Веретенноклеточный</b>	Тимома тип А Веретенноклеточные НЭО Мезенхимальные опухоли (чаще солитарная фиброзная опухоль)
<b>Лимфоцитарный</b>	Тимома тип В1, В2 Лимфомы
<b>Эпителиоидный</b>	Тимома тип В3 Нейроэндокринные опухоли Герминогенные опухоли (семинома) Рак тимуса Рак метастатический
<b>Кистозный</b>	Кистозная тимома Тератома Бронхогенная, перикардиальная киста

Для оценки значимости разработанных цитоморфологических и иммуноцитохимических критериев эпителиальных опухолей тимуса проведено изучение основных показателей эффективности цитологической диагностики (чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата). Как было сказано выше, набор материала и изучение данных редких опухолей осуществляли в течение 16 лет. За период 2003-2010 гг. чувствительность (SN) цитологического метода в диагностике эпителиальных опухолей вилочковой железы составляла 63,3%, специфичность (SPC) – 56,2%, точность (ACC) – 60 %, прогностическая ценность положительного результата (PPV) – 73%, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – 42,1%. Неинформативный материал был получен в 19,3 % случаев. Разработанные критерии стали активно внедряться в практику цитологической диагностики

эпителиальных опухолей тимуса с 2011г. За период 2011-2018 гг. чувствительность цитологической диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы составила 89,1%, специфичность – 78,6%, точность – 86,3%, прогностическая ценность положительного результата – 91,7%, прогностическая ценность отрицательного результата – 73,3% (Рисунок 123). Неинформативный материал был получен в 16,2 % случаев.



**Рисунок 123** – Показатели эффективности цитологической диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы за периоды 2003-2010 гг. и 2011-2018 гг.

Таким образом, применение разработанных цитоморфологических и иммуноцитохимических диагностических критериев эпителиальных опухолей вилочковой железы позволили улучшить результаты цитологической диагностики данных опухолей: чувствительность увеличилась на 25,8%, специфичность – на 22,4%, точность – на 26,3%, прогностическая ценность положительного результата – на 18,7%, прогностическая ценность отрицательного результата – на 31,2%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпителиальные опухоли вилочковой железы являются самыми частыми новообразованиями переднего средостения у взрослых, составляя около 47% всех опухолей этой локализации [101]. Для морфологической верификации опухолей вилочковой железы в дооперационном периоде приоритетное значение имеют малоинвазивные методы диагностики. Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем компьютерной томографии или ультразвука позволяет быстро и наименее травматично получить адекватный материал для цитологического исследования. Однако цитологический метод диагностики опухолей вилочковой железы не используется в полной мере в сравнении с новообразованиями других локализаций. Это связано со слабой изученностью темы, недостаточным опытом цитопатологов в диагностике данных редких опухолей [24, 106, 108, 118]. В отечественной цитологии опухоли вилочковой железы изучались более 40 лет назад [8]. Не исследованы цитоморфологические признаки разных типов тимом, не разработаны критерии их дифференциальной диагностики с другими новообразованиями переднего средостения.

Проведен анализ клинико-морфологических данных 152 больных с новообразованиями средостения, обследованных и леченных в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России в период с 2003 г. по 2018 г. Из них 78 пациентов с эпителиальными опухолями вилочковой железы: 67 больных с тимомами, 6 – с карциномой, 5 – с НЭО. Для разработки критериев дифференциальной диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы изучены клинико-морфологические данные 74 пациентов с опухолями переднего средостения. Выполнено 876 цитологических исследований: 592 исследования ТАБ и 284 отпечатка с опухоли при исследовании интраоперационного материала. С целью определения дополнительных критериев дифференциальной диагностики проведены ИЦХ исследования 43 новообразований средостения. У всех больных диагноз был верифицирован при гистологическом исследовании.

В результате проведенного исследования установлено, что в цитологическом материале сохраняются признаки, отражающие гистологическую структуру и клеточный состав разных типов тимом. Основными цитоморфологическими диагностическими критериями тимом является двухкомпонентность опухоли: наличие опухолевых эпителиальных клеток (веретенообразной или полигональной формы) и неопухолевых лимфоцитов в разных соотношениях.

Выявлены следующие цитоморфологические диагностические критерии тимомы тип А:

- преобладают веретенообразные опухолевые клетки – веретенклеточный тип цитограммы;
- небольшое количество лимфоцитов разной степени зрелости с преобладанием зрелых форм;
- опухолевые клетки располагаются в плотных скоплениях, разнонаправленных структурах и пучках;
- ядра клеток вытянутой и веретенообразной формы, с мелкозернистым хроматином, слабо заметным мелким ядрышком;
- наличие лимфоцитов в структурах опухолевых клеток.

В цитограммах тимомы тип АВ хорошо выражены два компонента: эпителиальные клетки веретенообразной формы и лимфоциты. Отмечено, что цитоморфологические признаки эпителиальных клеток сходны с клетками тимомы А. В результате исследования определены следующие цитоморфологические диагностические критерии тимомы тип АВ:

- веретенообразные эпителиальные клетки и большое число лимфоцитов – смешанный тип цитограммы;
- опухолевые клетки в плотных скоплениях, пучках и разрозненно;
- многочисленные зрелые и незрелые лимфоциты составляют фон препаратов и присутствуют в эпителиальных структурах;
- плотные тканевые фрагменты с межклеточным веществом в виде тонких волокон.

При цитологическом исследовании тимом группы В установлено, что все типы (В1, В2 и В3) содержат эпителиальные клетки полигональной формы и лимфоциты в разных соотношениях. Определены следующие основные цитоморфологические признаки тимомы тип В1:

- преобладают лимфоциты разной степени зрелости (лимфоцитарный тип цитограммы);
- единичные эпителиальные клетки полигональной формы;
- опухолевые клетки с округлым ядром, мелкозернистым хроматином, небольшим ядрышком, умеренной цитоплазмой с нечеткими границами;
- тканевые фрагменты с межклеточным веществом в виде тонких волокон.

В цитограмме тимомы тип В2 присутствует больше эпителиальных клеток, чем в тимоме тип В1, много лимфоцитов разной степени зрелости. В цитологических препаратах отпечатков с опухоли при тимомах тип В1 и В2 встречались так называемые тельца Гассалья, представляющие собой концентрические структуры из клеток с признаками ороговения. Тельца Гассалья – характерные структуры медуллярной зоны тимуса, часто обнаруживаются при гистологическом исследовании тимом. Основными цитологическими признаками тимомы тип В2 являются:

- небольшие группы эпителиальных клеток на фоне лимфоцитов – смешанный тип цитограммы;
- опухолевые клетки полигональной формы, с округлым ядром, мелкозернистым хроматином, центральным ядрышком;
- встречаются эпителиальные клетки с признаками слабой атипии;
- много лимфоцитов разной степени зрелости.

В цитограмме тимомы тип В3 значительно преобладают эпителиальные клетки, а лимфоцитарный компонент очень скудный. Установлены следующие цитоморфологические признаки тимомы тип В3:

- преобладает эпителиальный компонент (эпителиоидный тип цитограммы);

- опухолевые клетки полигональной формы, крупных и средних размеров с крупным центрально расположенным ядрышком;
- встречаются клетки с признаками умеренной атипии;
- лимфоцитов мало, но присутствуют зрелые и незрелые формы.

Тимомы имеют морфологическое сходство со многими медиастинальными новообразованиями. В зависимости от типа тимомы, спектр дифференциального диагноза может включать лимфомы, мезенхимальные, нейроэндокринные, герминогенные опухоли, рак тимуса, а также метастатические новообразования [14, 17, 24, 106, 107, 108]. Тимому А необходимо отличать от веретенклеточной НЭО, мезенхимальных опухолей (чаще солитарной фиброзной опухоли). Показано, что при дифференциальной диагностике с веретенклеточными НЭО наряду с выявлением микроскопических признаков нейроэндокринной дифференцировки (характерный крупнозернистый хроматин ядер, розеткоподобные структуры и др.) существенную помощь оказывает иммуноцитохимическое исследование с нейроэндокринными маркерами. НЭО вилочковой железы экспрессируют общие нейроэндокринные маркеры: синаптофизин, хромогранин А. В нашем исследовании в веретенообразных клетках тимом А, АВ выявлена экспрессия CD20, что сочетается с данными литературы [26, 31, 101]. Характерным микроскопическим признаком солитарной фиброзной опухоли является наличие ангиоперицитомо-подобных структур и ветвящихся капилляров, которые в трудных диагностических случаях позволяют выявить иммуноцитохимическое исследование с CD34. Проведенное исследование позволило определить дифференциально-диагностические критерии тимомы тип А. Цитограммы тимомы В1 и В2 с большим числом незрелых лимфоцитов нередко ошибочно интерпретируют как лимфому [15, 24, 85, 106, 108]. Это связано с тем, что в цитологическом материале тонкоигольной биопсии единичные эпителиальные клетки трудно обнаружить в обильном лимфоцитарном компоненте. В исследовании показано, что визуализировать их удастся с помощью иммуноцитохимического исследования. В эпителиальных клетках выявлена экспрессия панцитокератинов AE1/AE3, CK19, p63. С учетом

характерной цитологической картины определение иммунофенотипа лимфоцитов позволяет уточнить диагноз тимомы. В лимфоцитарном компоненте тимомы наблюдалась экспрессия маркеров CD3, CD4, CD8, TdT, CD99, CD1a. Наличие незрелых Т-лимфоцитов (TdT+, CD99+, CD1a+) является характерной особенностью тимомы, как органоспецифичной опухоли. В лимфоцитарном компоненте присутствуют только единичные CD20+ В-лимфоциты. При исследовании отпечатков с опухоли в некоторых случаях встречались характерные структуры – так называемые тельца Гассала.

Цитологическая картина тимомы В3 может иметь сходство с нейроэндокринными, герминогенными опухолями (семиномой), карциномой тимуса, метастатическими карциномами [25, 53, 80, 88]. В нашем исследовании цитограммы медиастинальной сеиномы, подобно тимоме, имели двухкомпонентный клеточный состав: крупные опухолевые клетки с гипертрофированным центральным ядрышком и лимфоциты. Однако, в отличие от тимомы В3, в клетках сеиномы цитоплазма вакуолизированная, с четкими границами, наблюдается характерный пенистый «тигроидный» фон препарата.

В цитограммах плоскоклеточной карциномы вилочковой железы отмечались выраженные признаки атипии опухолевых клеток, в лимфоцитарном компоненте отсутствовали незрелые лимфоциты. При иммуноцитохимическом исследовании выявлена экспрессия маркеров CD5 и CD117 в опухолевых клетках, которые были негативны в тимомах.

В результате проведенного исследования предложен оптимальный набор антител для ИЦХ диагностики тимом: CD20, AE1/AE3 – для диагностики эпителиального компонента тимом типов А и АВ; CK19, AE1/AE3, p63, CD5, CD117 – для диагностики эпителиального компонента тимом типов В; CD3, TdT, CD20 – для исследования лимфоцитарного компонента всех типов тимом.

Цитологические характеристики метастатических опухолей в область вилочковой железы такие же, как и в других органах, дифференцировать их только по цитоморфологическим признакам крайне затруднительно. Для определения органопринадлежности опухоли рекомендуется проводить ИЦХ

исследование. С учетом анамнеза, клинических, рентгенологических данных и иммуноцитохимических исследований удалось уточнить диагноз следующих метастатических опухолей в переднем средостении: аденокарцинома легкого, мелкоклеточный рак легкого, НЭО легкого, рак молочной железы, рак щитовидной железы.

При тимоме с кистозной дегенерацией может быть получен жидкостный материал, который наблюдается и при других медиастинальных новообразованиях: тератоме, бронхогенной, перикардиальной кистах. В исследовании показано, что в цитограмме тимомы, кроме кистозного компонента, присутствуют клеточные элементы тимомы (лимфоциты разной степени зрелости, эпителиальные клетки), при бронхогенной кисте встречаются клетки респираторного и уплощенного эпителия. В цитограмме зрелой тератомы на фоне кистозного компонента обнаруживали разные элементы тератомы: плоский, респираторный эпителий, жировую, хрящевую ткань, элементы придатков кожи и другие. Цитологический диагноз при кистозных образованиях в значительной степени зависит от качества материала, который должен быть получен из стенки или солидного участка кистозной опухоли.

Вследствие вариабельности клеточного состава разных типов тимом, дифференциальный диагноз рекомендуется проводить по преобладающему типу цитограммы. При веретенноклеточном типе в дифференциальный диагноз необходимо включать тимому тип А, веретенноклеточную НЭО, мезенхимальные опухоли (чаще солитарную фиброзную опухоль); при лимфоцитарном – тимомы В1 и В2, лимфомы, лимфоидную гиперплазию; при эпителиоидном типе – тимому В3, НЭО, семиному, рак вилочковой железы, метастатический рак; при кистозном типе цитограммы – кистозную тимому, бронхогенную и перикардиальную кисты, тератому.

В исследовании проведена оценка значимости разработанных критериев для цитологической диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы. При сравнении основных показателей эффективности цитологической диагностики за период 2003-2010гг. и период внедрения разработанных критериев (2011-2018гг.)

отмечено, что чувствительность цитологической диагностики увеличилась с 63,3% до 89,1%, специфичность – с 56,2% до 78,6%, точность – с 60% до 86,3%, прогностическая ценность положительного результата – с 73% до 91,7%, прогностическая ценность отрицательного результата с 42,1% до 73,3%.

Таким образом, применение разработанных в данном исследовании цитоморфологических и иммуноцитохимических диагностических критериев эпителиальных опухолей вилочковой железы позволили улучшить результаты цитологической диагностики данных опухолей.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны цитоморфологические и иммуноцитохимические диагностические критерии эпителиальных опухолей вилочковой железы, которые позволили повысить чувствительность цитологической диагностики с 63,3% до 89,1%, специфичность – с 56,2% до 78,6%, точность – с 60% до 86,3%, прогностическую ценность положительного результата – с 73% до 91,7%, прогностическую ценность отрицательного результата с 42,1% до 73,3%.

2. Основными цитоморфологическими и иммуноцитохимическими диагностическими критериями тимомы тип А являются наличие веретенообразных эпителиальных клеток с вытянутым ядром, мелкозернистым хроматином, невыраженным ядрышком, иммунофенотипом CD20+, AE1/AE3+, CK19+, p63+ и небольшого количества Т-лимфоцитов (CD3+, TdT-/+) с преобладанием зрелых форм. Тимомы тип АВ отличается от тимомы А большим количеством зрелых и незрелых Т-лимфоцитов (CD3+, TdT+, CD99+, CD1a+) и не содержит много CD20+ веретенообразных эпителиальных клеток.

3. Цитологические диагностические критерии тимомы тип В1: зрелые и незрелые Т-лимфоциты (CD3+, CD4+, CD8+, TdT+, CD99+, CD1a+) и единичные разрозненные эпителиальные клетки полигональной формы с округлым ядром, мелким центральным ядрышком, иммунофенотипом AE1/AE3+, CK19+, p63+. В тимоме тип В2 наряду со зрелыми и незрелыми Т-лимфоцитами (CD3+, TdT+, CD99+, CD1a+) определяется больше эпителиальных клеток (AE1/AE3+, CK19+, p63), располагающихся в группах, чем в тимоме В1. Для тимомы тип В3 характерно преобладание полигональных эпителиальных клеток с округлым ядром, крупным центральным ядрышком, иногда с умеренной атипией, иммунофенотипом AE1/AE3+, CK19+, p63+, CD5–, CD117– и небольшое количество незрелых Т-лимфоцитов (TdT+, CD99+, CD1a+).

4. Цитоморфологические признаки плоскоклеточного рака и нейроэндокринных опухолей вилочковой железы не имеют признаков

органоспецифичности, в плоскоклеточном раке определяется экспрессия маркеров CD5, CD117.

5. Основные цитоморфологические и иммуноцитохимические критерии дифференциальной диагностики тимом с морфологически сходными образованиями переднего средостения: двухкомпонентность опухоли, наличие незрелых Т-лимфоцитов (TdT+, CD99+, CD1a+), эпителиальных клеток без выраженных признаков атипии, особенностью которых является экспрессия CD20 в тимомах А и АВ, отсутствие экспрессии CD5 и CD117 в тимомах типов В.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При цитологической диагностике тимом рекомендуется иммуноцитохимическое исследование для верификации эпителиального и лимфоцитарного компонентов.
2. В формулировке цитологического диагноза тимомы указывать в предположительной форме морфологический тип опухоли.
3. Специалистам, выполняющим тонкоигольную биопсию, предусмотреть объем материала для рутинного цитологического и иммуноцитохимического исследования опухоли.
4. При большом объеме новообразования выполнять многоточковую тонкоигольную биопсию из-за многокомпонентности тимом.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ИГХ – иммуногистохимический

ИЦХ – иммуноцитохимический

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НЭО – нейроэндокринные опухоли

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ITMIG – Международная группа по изучению злокачественных опухолей тимуса

(International Thymic Malignancy Interest Group)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александров, О.А. Трансторакальная толстоигольная биопсия опухолей средостения под контролем ультразвуковой навигации / О.А. Александров, С.О.Степанов, О.В. Пикин, Н.Н. Волченко, В.А. Соловьев, П.Д. Беспалов, Д.А. Вурсол // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Том 8, №2. – С. 88-93.
2. Болезни вилочковой железы / В.П. Харченко, Д. С. Саркисов, П. С. Ветшев, Г. А. Галил-Оглы, О. В. Зайратьянц. – М.: Триада-Х, 1998. – 231 с.
3. Зайратьянц, О. В. Опухоли вилочковой железы / О. В. Зайратьянц, Г.А. Галил-Оглы, О. В. Паклина // Архив патологии. – 2002. – №5. – С. 51–59.
4. Кичигина, М. Ю. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома и лимфома Ходжкина: клиника и дифференциальный диагноз: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.12 / Кичигина Мария Юрьевна. – М., 2012. – 143 с.
5. Колесников, П. Г. Диагностика и лечение тимом: дис. ...канд. мед. наук:14.01.13 / Колесников Павел Геннадьевич. – М., 2011. – 140 с.
6. Маринов, Д.Т. Трансторакальная пункция как метод выбора для морфологической верификации новообразований средостения в амбулаторных условиях /Д.Т. Маринов, К.К. Лактионов, Д.И. Юдин, А.Г. Маргарян, А.К. Аллахвердиев, П.Б.Назриев, Б.Е. Полоцкий // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2015. – Том 26, №1. – С.55-58.
7. Мачаладзе, З. О. Опухоли вилочковой железы / З. О. Мачаладзе, М.И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2008. – т. 19, №1. – С. 47-58.
8. Никитина, Н.И. Цитологический метод в диагностике опухолей средостения (методические рекомендации) / Н. И. Никитина, К. А. Агамова, В.П. Демидов. М.: – 1975. – 30 с.
9. Пищик, В.Г. Новообразования средостения: принципы дифференциальной диагностики и хирургического лечения: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Пищик Вадим Григорьевич. – Санкт-Петербург, 2008. – 265 с.

10. Туганова, Т. Н. Пункционная цитологическая диагностика тимом / Т.Н.Туганова, Л. С. Болгова, В. Л. Ганул // *Вопр. Онкологии.* – 2003. – Т.49, №1. – С. 118-121.
11. Achey, R.L. Rare thymoma metastases to the spine: case reports and review of the literature // R.L. Achey, B.S. Lee, S. Sundar, E.C. et al. // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol. 110. – P. 423-431.
12. Alexiev, B. A. Thymomas: a cytological and immunohistochemical study, with emphasis on lymphoid and neuroendocrine markers / B. A. Alexiev, C. B. Drachenberg, A.P. Burke // *Diagn. Pathol.* – 2007. – Vol. 2 – P.13.
13. Alexiev, B. A. Ectopic pleural thymoma in a 49-year-old woman: A case report / B. A. Alexiev, A.V. Yaledandi // *Patol. Res. Pract.* – 2016. – Vol.212, №11. – P. 1076-1080.
14. Ali, S. Z. Lung and mediastinum cytohistology / S. Z. Ali, G. C. H. Yang. – New York: Cambridge University Press, 2012. –283 p.
15. Ali, S. Z. Thymoma. Cytopathologic features and differential diagnosis on fine needle aspiration / S. Z. Ali, Y. S. Erozan // *Acta Cytol.* – 1998. – Vol. 42, №4. – P. 845-854.
16. Allakhverdiev, A. Thoracoscopic thymectomy – the method of choice surgical treatment of non-invasive thymomas / A. Allakhverdiev, M. Davidov, G. Allakhverdieva, P. Akhmetov // *Ann. Med. Surg. (Lond).* – 2018. – Vol.23, №42. – P. 29-34.
17. Assaad, M. W. Diagnostic accuracy of image-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of the mediastinum / M.W. Assaad, L. Pantanowitz, C.N. Otis // *Diagn. Cytopathol.* – 2007. – Vol. 35. – P. 705–709.
18. Berghmans, T. Systemic treatments for thymoma and thymic carcinoma: a systematic review / T. Berghmans, V. Durieux, S. Holbrechts et al. // *Lung Cancer.* – 2018. – Vol. 126. – P. 25-31.
19. Bernard, C. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review / C. Bernard, H. Frih, Y. F. Pasquet et al. // *Autoimmun. Rev.* – 2016. – Vol. 15, №1. – P. 82-92.

20. Bernatz, P. E. Thymoma: a clinicopathologic study / P. E. Bernatz, E. G. Harrison, O. T. Clagett // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1961. – Vol. 42. – P. 424–444.
21. Carillo, C. Multimodality treatment of stage II thymic tumours. C. Carillo, D. Diso, S. Mantovani et al. / *J. Thorac. Dis.* – 2017. – Vol. 9, №8. – P. 2369-2374.
22. Cavalcante, P. Epstein-Barr virus in tumor-infiltration B cells of myasthenia gravis thymoma: an innocent bystander or an autoimmunity mediator? / P. Cavalcante, S. Marcuzzo, S. Franzi et al. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, №56. – P. 95432-95449.
23. Cheney, R.T. The biologic spectrum of thymic epithelial neoplasms: current status and future prospects / R.T. Cheney // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* – 2010. – Vol. 8, №11. – P. 1322-1328.
24. Chhieng, D.C. Cytology of thymomas: emphasis on morphology and correlation with histologic subtypes / D. C. Chhieng, D. Rose, M.E. Ludwig, M.F. Zakowsky // *Cancer.* – 2000. – Vol. 90, №1. – P. 24-32.
25. Chhieng, D.C. A. Fine-needle aspiration biopsy of nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum / D.C. Chhieng, O. Lin, C. A. Moran et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2002. – Vol. 118, №3. – P. 418-424.
26. Den Bakker, M. A. Histologic classification of thymoma: a practical guide for routine cases / M. A. den Bakker, A. C. Roden, A. Marx, M. Marino // *J. Thorac. Oncol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 125-S130.
27. Desai, F. Fine needle aspiration cytology of anterior mediastinal masses / F. Desai, M. Shah, S. Patel S.N. Shukla // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 88–90.
28. Detterbeck, F. C. Thymoma: current diagnosis and treatment / F.C. Detterbeck, A. Zeeshan // *Chin. Med. J.* – 2013. – Vol. 126, №11.– P. 2186-2191.
29. Di Crescenzo, V.G. Surgical approach in thymectomy: our experience and review of the literature / V. G. Di Crescenzo, F. Napolitano, C. Panico et al. // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2017. – Vol. 39. – P. 19-24.

30. Dixit R, Diagnostic evaluation of mediastinal lesions: analysis of 144 cases. R. Dixit, N.S. Shah, M. Goyal et al. // Lung India. – 2017. – Vol. 34, №4. – P. 341-348.
31. Du, J. Expression of CD20 in thymomas and its clinical implication / J. Du, X. J. Zhou, H. L. Yin et al. // Chinese J. Pathol. – 2010. – Vol. 39, №9. – P. 611-614.
32. Engels, E.A. Epidemiology of thymoma and associated malignancies / E.A. Engels // J. Thorac. Oncol. – 2010. – Vol. 5, №10. – P. 260-S265.
33. Filloso, P.L. Ectopic pleural thymoma mimicking a giant solitary fibrous tumour of the pleura / P.L. Filloso, L. Delsedime, R.C. Cristofori, A. Sandri // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2012. – Vol. – 15, № 5. – P. 930-932.
34. Fukui, T. Middle mediastinal thymoma / T. Fukui, R. Sumitomo, Y. Otake, C.L. Huang // Ann.Thorac.Surg. – 2018. – Vol. 106, №4. – P. 189-191.
35. Gentili, F. Update in diagnostic imaging of the thymus and anterior mediastinal masses / F. Gentili, V. Pelini, G. Lucii et al. // Gland Surg. – 2019. – Vol. 8(Suppl.3). – P. 188-S207.
36. Girard, N. Chemotherapy definition and policies for thymic malignancies / N. Girard, R. Lai, H. Wakelee et al. // J. Thorac. Oncol. – 2011. – Vol. 6, №7.– P. 1730-1738.
37. Girard, N. Neuroendocrine tumors of the thymus: the oncologist point of view / N. Girard // J. Thorac. Dis. – 2017. – Vol. 9(Suppl.15). – P. 1491-S1500.
38. Goldstein, A.J. A tour of the thymus: a review of thymic lesions with radiologic and pathologic correlation / A.J. Goldstein, I. Oliva, H. Honarpishen, A. Rubinowitz // Canadian Association of Radiologist Journal. – 2015. – Vol. 66, Issue1. – P. 5-15
39. Gong, L. World Health Organization type B2 thymoma with an abundance of Hassall's corpuscles: a case report / L. Gong, L. Sun, C. Zhang et al. // Oncol.Lett. – 2018. Vol. 15, №6. – P. 9283-9286.
40. Guleria, P. PD-L1 immuno-expression assay in thymomas: Study of 84 cases and review of literature / N. Husain, S. Shukla, S. Kumar et al. // Ann. Diagn. Pathol. – 2018. – Vol. 34. – P. 135-141.

41. Hakiri, S. Clinicopathologic features of thymoma with the expression of programmed death ligand 1 / S. Hakiri, T. Fukui, S. Mori et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2019. – Vol. 107, №2. – P. 418-424.
42. Hang, J. F. Fine-needle aspiration cytology of type A thymoma with adenoid cystic pattern: a case report with emphasis on peculiar hyaline globules in cytologic smear // J.F. Hang, C.Y. Hsu, C.R. Lai // *Diagn. Cytopathol.* – 2015. – Vol. 43, №3. – P. 247-250.
43. Huang, J. Development of the International Thymic Malignancy Interest Group international database: an unprecedented recourse for the study of a rare group of tumors / J. Huang, U. Ahmad, A. Antonicelli et al. // *J. Thorac. Oncol.* – Vol. 9, №10. – 2014. – P. 1573-1578.
44. Huang, J. Standard Outcome Measures for Thymic Malignancies / J. Huang, F. C. Detterbeck, M.Z. Wang, P.J. Loehrer // *J. Thorac. Oncol.* – Vol. 5, №12. – 2010. – P. 2017-2023.
45. Jamilloux, Y. Thymoma and autoimmune disease / Y. Jamilloux, H. Frih, C. Bernard et al. // *Rev. Med. Interne.* – 2018. – Vol. 39, №1. – P. 17-26.
46. Jung, H.Y. A rare case of primary tubular adenocarcinoma of the thymus, enteric immunophenotype: a case study and review of the literature / H.Y. Jung, H. Cho, J.H. Chung // *J. Pathol. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 49, №4. – P. 331-334.
47. Jung, E.K. Extrapleural solitary fibrous tumor in thymic area: a case report // E.K. Jung, Y.Y. Kim, D.H. Lee et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96, №21. – e6995.
48. Kalhor, N. Primary thymic adenocarcinomas: a clinicopathological and immunohistochemical study of 16 cases with emphasis on the morphological spectrum of differentiation / N. Kalhor, C.A. Moran // *Hum. Pathol.* – 2018. – Vol. 74. – P. 73-82.
49. Kanzaki, R. Long-term outcomes of advanced thymoma in patients undergoing preoperative chemotherapy or chemoradiotherapy followed by surgery: a 20-year experience / R. Kanzaki, T. Kanou, N. Ose et al. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2019. – Vol. 28, №3. – P. 560-367.
50. Khoury, T. Tumour eosinophilia combined with an immunohistochemistry

panel is useful in the differentiation of type B3 thymoma from thymic carcinoma / T. Khoury, R. Chandrasekhar, G. Wilding, D. Tan // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2011. – Vol. 92. – P. 87-96.

51. Kocer, B. Long-term survival after R0 resection of thymoma / B. Kocer, T. Kaplan, N. Günal et al. // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2018. – Vol. 26, №6. – P. 461-466.

52. Kouitcheu, R. A case of brain metastasis of thymic carcinoma with a review of the literature / R. Kouitcheu, R. Appay, M. Diallo et al. // *Neurochirurgie.* – 2019. – Vol. 65, №1. – P. 43-48.

53. Kwon, M.S. Aspiration cytology of mediastinal seminoma: report of a case with emphasis on the diagnostic role of aspiration cytology, cell block and immunocytochemistry / M.S. Kwon // *Acta Cytol.* – 2005. – Vol. 49, №6. – P. 669-672.

54. Lale, S.A. Diagnosis of thymic Clear Cell Carcinoma by cytology / S. A. Lale, P.G. Tiscornia-Wasserman, M. Aziz // *Case rep. Pathol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 617810.

55. Lee, Y.-Y. Aspiration cytology of an ectopic cervical thymoma misinterpreted as a lymphoproliferative lesion of the thyroid: A case report / Y.-Y. Lee, W.-C. Wang, C.-F. Li // *Oncology Letters.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1255-1258.

56. Liu, Y. Management of the primary malignant mediastinal germ cell tumors: experience with 54 patients / Y. Liu, Z. Wang, Z.M. Peng, Y. Yu // *Diagn. Pathol.* – 2014. – Vol. 9 – P. 33.

57. Lococo F. Role of combined 18F-FDG-PET/CT for predicting the WHO malignancy grade of thymic epithelial tumors: a multicenter analysis / F. Lococo, A. Cesario, J. Okami et al. // *Lung Cancer.* – 2013. – Vol. 82, №2. – P. 245-251.

58. Lombe, D.C. A review of the place and role of radiotherapy in thymoma / D.C. Lombe, B. Jeremic // *Clin. Lung. Cancer.* – 2015. – Vol. 16, №6. – P. 406-412.

59. Marchevsky, A. M. Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses / A. M. Marchevsky, A. Marx, P. Ströbel et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol.6, №7(suppl.3). – P. 1724-1729.

60. Marcus, A. Sensitivity and specificity of fine needle aspiration for the diagnosis of mediastinal lesions / A. Marcus, N. Narula, M.K. Kamel et al. // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2019. – Vol. 39. – P. 69-73.

61. Marino, M. Thymoma and thymic carcinoma: Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus / M. Marino, H. K. Müller-Hermelink // *Virchows Arch.A. Pathol. Anat. Histopathol.* – 1985. – Vol. 407. – P. 119-149.

62. 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. – P. 2485-2492.

63. Mercado, C.E. Proton therapy for thymic malignancies: multi-institutional patterns-of-care and early clinical outcomes from the proton collaborative group and the university of Florida prospective registries / C.E. Mercado, W.F. Hartcell, C.B. Simone 2nd et al. // *Acta Oncol.* – 2010. – Vol. 58, №7. – P. 1036-1040.

64. Moonim, M.T. Diagnosis and subclassification of thymoma by minimally invasive fine needle aspiration directed by endobronchial ultrasound: A review and discussion of four cases / M.T. Moonim, R. Breen, B. Grill-Barman, G. Santis // *Cytopathology.* – 2012. – Vol. 23, №4. – P. 220-228.

65. Moriyama, S. Pure red aplasia associated with thymoma: a report of single-center experience / S. Moriyama, M. Yano, H. Haneda et al. // *J. Thorac. Dis.* – 2018. Vol. 10, №3. – P. 5066-5072.

66. Muller-Hermelink, H. K. Pathological aspects of malignant and benign thymic disorders/ H. K. Muller- Hermelink, A. Marx // *Ann. Med.* – 1999. – Vol. 31. – P. 5-14.

67. Nakamura, S. Multimodality therapy for thymoma patients with pleural dissemination / S. Nakamura, K. Kawaguchi, T. Fukui et al. // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 67, №6. – P. 524-529.

68. Nasit, J. G. Anterior mediastinal masses: A study of 50 cases by fine needle aspiration cytology and core needle biopsy as a diagnostic procedure / J. G. Nasit, M. Patel, B. Parikh et al. // *South Asian J. of Cancer.* – 2013. – Vol. 2. – P. 7-13.

69. Nishino, M. The thymus: a comprehensive review / M. Nishino, S. K. Ashiku, O.N. Kocher // *RadioGraphics*. – 2006. – Vol. 26. – P. 335-348.
70. Novellis, P. Thymoma surgery: extreme surgical indications / P. Novellis, G. Veronesi, Z. Raffeeq, M. Alloisio // *J. Thorac. Dis.* – 2019. - Vol. 11, №7. – P. 2695-2699.
71. Oka, S. Thymic papillary adenocarcinoma coexisting with type A thymoma: a case report / S. Oka, M. Inoue, Y. Honda et al. // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2019. – Vol. 57. – P. 142-144.
72. Okumura, M. Clinical and pathological aspects of thymic epithelial tumours / M. Okumura, H. Shiono, M. Minami // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 56, №1. – P. 10-16.
73. Okumura, M. Minimally invasive surgical procedure for thymic disease in Asia / M. Okumura, Y. Shintani, M. Ohta et al. // *J. Vis. Surg.* – 2017. – Vol. 3. – P. 96.
74. Padda, S.K. Paraneoplastic syndromes and thymic malignancies: an examination of the International Thymic Malignancy Interest Group retrospective database / S.K. Padda, X. Yao, A. Antonicelli et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2018. – Vol. 13, №3. – P. 436-446.
75. Pantidou, A. Mediastinum thymoma diagnosed by FNA and ThinPreptechnique: a case report / A. Pantidou, A. Kiziridou, T. Antoniadis // *Diagn. Cytopathol.* – 2006. – Vol. 34, №1. – P. 37-40.
76. Park, N.O. Ectopic cervical thymoma: a case report and review / N.O. Park, S.H. Kim, S.H. Moon et al. // *Korean J. Thorac. Cardivasc. Surg.* – 2017. – Vol. 50, №4. – P. 312-315.
77. Patel, P. Thymic carcinoma diagnosed by using endoscopic ultrasound with fine- needle aspiration / P. Patel, J. Guider, E. Rahimi // *Endosc. Ultrasound.* – 2016. – Vol. – 5, №3. – P. 206-209.
78. Peer, M. Robotic mediastinal surgery in patients with suspected thymic neoplasms: first Israeli experience / M. Peer, S. Azzam, V. Gofman et al. // *Isr. med. Assoc. J.* – 2018. – Vol. 20, №10. – P. 637-641.

79. Pervez, S. Mediastinal lymphomas: primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma versus classical Hodgkin lymphoma, histologic dilemma solved? / S. Pervez, R.D. Khawaja // *Pathol. Res. Pract.* – 2010. – Vol. 206, №6. – P. 365-367.
80. Renshaw, A. A. Distinguishing carcinoid tumor of the mediastinum from thymoma / A. A. Renshaw, J. C. Haja, M. H. Neal // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2006. – Vol. 130. – P. 1612-1615.
81. Rosai J. Tumors of the thymus. Atlas of Tumor Pathology / J. Rosai, G.D. Levine. – Washington D. C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1976. – 228 p.
82. Rosai J. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Tumours of the Thymus / J. Rosai, L.H. Sobin. – Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg, 1999. – 65 p.
83. Roxas R.B.S. Primary thymic signet ring cell adenocarcinoma: a currently unrecognized variant // R.B.S. Roxas, M.C.F. Bernardo, A.P. Jacoba et al. // *Int. J.Surg. Pathol.* – 2019. – Vol. 27, №3. – P. 315-321.
84. Ruffini, E. Report from the European society of thoracic surgeons prospective thymic database 2017: a powerful resource for a collaborative global effort to manage thymic tumours // E. Ruffini, F. Guerrero, A. Brunelli et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2019. – Vol. 55, №4. – P.601-609.
85. Ryu, H. S. Classification of thymoma by fine needle aspiration biopsy according to WHO classification: a cytological algorithm for stepwise analysis in the classification of thymoma / H.S. Ryu, J.S. Koh, S. Park et al. // *Acta Cytol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 487-494.
86. Scorsetti, M. Thymoma and thymic carcinoma / M. Scorsetti, F. Leo, A. Trama, et al. // *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* – 2016. – Vol.99. – P. 332-350.
87. Shen, J. Inter-relationship among myasthenia gravis, WHO histology, and Masaoka clinical stage and effect on surgical methods in patients with thymoma: a retrospective cohort study / J. Shen, H. Tie, A. Xu et al. // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10, №5. – P. 2981-2990.

88. Shin, H.C. Thymic neoplasia as represented by fine needle aspiration biopsy of anterior mediastinal masses. A practical approach to the differential diagnosis / H.C. Shin, R.L. Katz // *Acta Cytol.* – 1999. – Vol. 43. – P. 527-529.
89. Shimosato, Y. Tumours of the mediastinum / Y. Shimosato, K. Mukai. – Washington, D. C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1997. – P. 93-115.
90. Singh, H.K. Diagnostic pitfalls in fine-needle aspiration biopsy of the mediastinum / H.K. Singh, J.F. Silverman, C.N. Powers // *Diagn. Cytopathol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 121–126.
91. Song, N. Diagnostic and clinical significance of KIT(CD117) expression in thymic epithelial tumors in China / N. Song, G. Chen, P. Zhang et al. // *APJCP.* – 2012. – Vol. 13, №6. – P. 2745-2748.
92. Su, X.-Y. Immunohistochemical differentiation between type B3 thymomas and thymic squamous cell carcinomas / X.-Y. Su, W.-Y. Wang, J.-N. Li.// *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8, №5. – P. 5354-5362.
93. Su, X.-Y. Thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 249 cases from a single institution / X.-Y. Su, W.-L. Wu, N. Liu et al. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2014. – Vol. 7, №11. – P. 7760-7767.
94. Suster, S. Thymoma, atypical thymoma, and thymic carcinoma. A novel conceptual approach to the classification of the thymic epithelial neoplasms / S. Suster, C.A. Moran // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1999. – Vol. 111(6). – P. 826-833.
95. Tassi, V. Could thymomectomy be a reasonable option for non-myasthenic thymoma patients? / V. Tassi, S. Ceccarelli, C. Zannori et al. // *J. Torac. Dis.* – 2017. – Vol.9, №10. – P. 3817-3824.
96. Tassi, V. Stage-related outcome for thymic epithelial tumours / V. Tassi, J. Vanucci, S. Ceccarelli et al. // *BMC Surg.* – 2019. – Vol. 24, №18(Suppl.1). – P.114.
97. Taweewisit, M. Ectopic thymoma can mimic benign and malignant thyroid lesions on fine needle aspiration cytology: a case report and literature review / M. Taweewisit, P. Sampatanukul, P.S. Thorner // *Acta Cytol.* – 2013. – Vol. 57, №2. – P. 213-220.

98. Templo, F.J.S. 19P Fine needle aspiration cytology of thymic epithelial neoplasms: a cytologic-histologic correlation analysis from a referral institution / F.J.S. Templo // *Annals of oncology*. – 2015. – Vol. 26 (Issue suppl.1). – P. i1-i5.
99. Tomaszek, S. Thymomas: review of current clinical practice / S. Tomaszek, D.A. Wigle, S. Keshavjee, S. Fischer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol.87, №6. – P. 1973-1980.
100. Travis, W.D. Pathology and genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart / W. D. Travis, E. Brambilla, H. K. Muller-Hermelink, C. C Harris, eds. – Lyon: IARC Press, 2004. – P. 146 – 247.
101. Travis, W.D. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart / W. D. Travis, E. Brambilla, A. P. Burke, A. Marx, A. G. Nicholson, eds. – Lyon: IARC Press, 2015. – P. 184 – 298.
102. Tsubochi, H. Solitary fibrous tumor of the thymus with variegated epithelial components / H. Tsubochi, T. Endo, M. Soqabe et al. // *Int. J. Clin. Pathol.* – 2014. – Vol. 15, №11. – P. 7477-7484.
103. Tzankov, A. Non-neoplastic lesions of the mediastinum / A. Tzankov // *Pathologie*. – 2016. – Vol. 37, №5. – P. 400-411.
104. Uchio, N. Inflammatory myopathy with myasthenia gravis: thymoma association and polymyositis pathology / N. Uchio, K. Taira, C. Ikenaga et al. // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* – 2018. – Vol. 6, №2. – P. e535.
105. Venuta, F. Thymoma and thymic carcinoma / F. Venuta, M. Anile, D. Diso et al. // *Eur. J. Cardiothorac.Surg.* – 2010. – Vol. 37, №1. – P. 13-25.
106. Wakely, P.E. Cytopathology-histopathology of the mediastinum. Epithelial, lymphoproliferative and germ-cell neoplasms / P.E. Wakely // *Ann. Diagn. Cytopathol.* – 2002. – Vol. 6. – P. 30-43.
107. Wakely P.E. Cytopathology-histopathology of the mediastinum. II. Mesenchymal, neural, and neuroendocrine neoplasms / P.E. Wakely // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2005. – Vol. 9, №1. – P. 24-32.

108. Wakely, P.E. Fine needle aspiration in the diagnosis of thymic epithelial neoplasms / P.E. Wakely // *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* – 2008. – Vol. 22. – P. 433-442.
109. Weis, C.-A. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database / C-A. Weis, X. Yao, Y. Deng, F.C. // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – Vol.10. – P. 367-372.
110. Weissferdt, A. Thymic carcinoma. Part 1: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 65 cases / A. Weissferdt, C.A. Moran // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2012. – Vol. 138. – P. 103-114.
111. Weissferdt, A. Thymoma: a clinicopathological correlation of 1470 cases / A. Weissferdt, N. Kalhor, J.A. Bishop et al. // *Hum.Pathol.* – 2018. – Vol. 73. – P. 7-15.
112. Weksler, B. Thymic carcinoma: a multivariate analysis of factors predictive of survival in 290 patients / B. Weksler, R. Dhupar, V. Parikh et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 95. – P. 299-303.
113. Willmann, J. The expanding role of radiation therapy for thymic malignancies / J. Willmann, A. Rimmer // *J.Thorac.Dis.* – 2018. – Vol. 10 (Suppl.21). – P. 2555-S2564.
114. Wu, T. H. Ectopic cervical thymoma in a patient with Myasthenia gravis / T.H. Wu, J. S. Jin, T.W. Huang et al. // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 6. – P. 89.
115. Wu, J. The enlightenments from ITMIG Consensus on WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting / J. Wu, W. Fang, G. Chen // *J.Thorac.Dis.* – 2016. – Vol. 8, №4. – P. 738-743.
116. Yajima, T. Ectopic thymoma in the paratracheal region of the middle mediastinum: a rare case report and literature review / T. Yajima, A. Mogi, K. Shimizu, et al. // *BMC Res.Notes.* – 2018. – Vol. 11. – P. 256.
117. Yan, B. Ectopic cervical thymoma: a report of two cases of a rare entity frequently misdiagnosed on fine needle aspiration cytology and frozen section / B. Yan, D. Lim, F. Peterson // *Head Neck Pathol.* – 2010. – 4, №2. – P. 152-156.

118. Zakowski, M.F. The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis and management of thymic neoplasia / M.F. Zakowski, J. Huang, M.P. Bramlage // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol.5, №10. – P. 281-285.

119. Zhai Y. A single-center analysis of the treatment and prognosis of patients with thymic carcinoma / Y. Zhai, Z. Hui, W. Ji et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2017. – Vol. 104, №5. – P. 1718-1724.

120. Xue, X. Anterior mediastinal leiomyosarcoma mimicking thymoma: a case report / X. Xue, W. Liang, W. Zhang // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, №25. – P. e11132.