

Чекини А.К., Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Хасбулатов А.М.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ТИМУСА

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей (НЭО) тимуса представляет значительную проблему в онкологии. Эти опухоли по клиническому течению значительно более агрессивны, чем эпителиальные опухоли вилочковой железы. При них в большинстве наблюдений выражена макро- и микроинвазия в ткани средостения и у 30% больных выявляют отдаленные метастазы. В исследование включены 17 пациентов с НЭО тимуса. Хирургический метод остается единственным радикальным в лечении таких больных. Оперированы 17 пациентов с НЭО тимуса, 3 из них повторно в связи с нерадикально выполненными операциями в других клиниках. Абсолютное большинство пациентов (58,8%) к моменту обращения имели запущенную стадию заболевания. Из всей группы у 7 пациентов НЭО тимуса сочеталась с эктопированными синдромами различной степени тяжести. По отдаленным результатам после хирургического лечения общая 5-летняя выживаемость составила 62,2%.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли тимуса; «эктопированные гормональные синдромы».

Для цитирования: Чекини А.К., Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Хасбулатов А.М. Нейроэндокринные опухоли тимуса. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (2): 72–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-2-72-75>

Для корреспонденции: Чекини Антонио Константинович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического торакального торако-абдоминального отдела НИИ клинической онкологии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: docpro13@gmail.com.

Chekini A.K., Polotskiy B.E., Machaladze Z.O., Hasbulatov A.M.

NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE THYMUS

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

Diagnosis and treatment of neuroendocrine carcinoma of the thymus (NECT) is the significant problem in oncology. In the clinical course these tumors are much more aggressive than epithelial tumors of the thymus. In most of observations in NECTs there is pronounced macro- and microinvasion in the mediastinal tissue and in 30% of patients there are revealed remote metastases. The study included 17 NECT patients. Surgery is the only radical method in the treatment of such patients. 17 NECT patients were operated, 3 of them were operated again due to incomplete operations in other clinics. The vast majority of patients (58.8%) at the time of visiting had advanced stage of the disease. Out of the entire group in 7 patients NECT was associated with ectopic syndrome of varying severity. According to long-term results after surgical treatment of the overall 5-year survival rate was 62.2%.

Key words: neuroendocrine carcinoma of the thymus; ectopic hormonal syndromes

For citation: Chekini A.K., Polotskiy B.E., Machaladze Z.O., Hasbulatov A.M. Neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22(2): 72–75. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-2-72-75>

For correspondence: Antonio K. Chekini, MD, PhD, Senior Researcher of the Thoracic Surgical Unit of the Thoracic-Abdominal Department of the Research Institute of Clinical Oncology; Moscow, 115478, Russian Federation. E-mail: docpro13@gmail.com.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 20 October 2016
Accepted 24 November 2016

Нейроэндокринные опухоли тимуса (НЭО) – злокачественные новообразования, происходящие из клеток диффузной нейроэндокринной системы. Впервые они были выделены из группы тимом в 1972 г. Т. Rosai и Е. Niga [1] на основании обнаружения в клетках опухоли нейросекреторных гранул.

В соответствии с классификацией ВОЗ 2015 г. все НЭО тимуса носят название "нейроэндокринный рак" [2].

Они делятся на высоко и умеренно дифференцированные (G1, G2); низкодифференцированные (крупноклеточный, мелкоклеточный рак).

Наибольшее количество НЭО средостения развиваются из тимуса, при этом тимус – достаточно редкая локализация для нейроэндокринных опухолей (частота составляет от 2 до 5 случаев на 100 тыс.

населения), причем более чем в 90% наблюдений заболевание развивается у молодых мужчин [3–6].

Собственные исследования

Представленные данные основаны на анализе результатов наблюдения, обследования и лечения 17 пациентов с НЭО тимуса, которые в период с 1981 по 2015 гг. были оперированы в торакальном отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Группа проспективного наблюдения состояла из 7, а ретроспективная включала 10 пациентов. Из них 13 мужчин и 4 женщины.

Возраст пациентов варьировал от 22 до 70 лет и в среднем составил у женщин $31,5 \pm 2,2$ года, а у мужчин $45,1 \pm 2,7$ года.

Из общей группы была выделена отдельная под-

группа, состоящая из 7 пациентов, у которых НЭО тимуса сочеталась с эктопированными синдромами (ЭС) различной степени тяжести: у шести определяли гиперпродукцию АКТГ, а у одного – карциноидный синдром за счет гиперпродукции серотонина.

Диагностика НЭО тимуса

Для диагностики НЭО тимуса и определения степени распространенности опухолевого процесса использованы следующие методы исследований: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография шейно-надключичных областей и органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, бронхоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) шейно-надключичных зон и органов брюшной полости. Для комплексного обследования использовали позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и/или октреоскан с ^{111}In [5].

Морфологические критерии диагностики НЭО легкого (ВОЗ, 2015) и НЭО тимуса совпадают, тем не менее заболевания имеют различный прогноз и клиническую классификацию.

Для выделения наиболее значимых морфологических, диагностических и прогностических критериев пересмотрены гистологические препараты с использованием световой и электронной микроскопии, также выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) и гистохимическое исследование.

Установлено, что при электронно-микроскопическом исследовании в основе дифференциальной диагностики карциноидных опухолей с новообразованиями другого генеза лежит обнаружение специфических нейроэндокринных гранул в цитоплазме опухолевых клеток, а при иммуногистохимическом исследовании – экспрессия хромогранина А и синаптофизина.

Наиболее информативными ультраструктурными признаками НЭО тимуса, указывающими на степень злокачественности, служат характер ядерной мембраны, состояние ядрышка, насыщенность цитоплазмы органеллами и соотношение дифференцированных и недифференцированных клеток.

Распределение пациентов в зависимости от гистологического типа опухоли в нашем исследовании было следующим: 1) НЭО тимуса (G1) – 3 (17,6%); 2) НЭО тимуса (G2) – 9 (52,9%); 3) рак тимуса (G3) – 5 (29,5%).

Лабораторная диагностика НЭО тимуса и их гормональной активности у пациентов проспективной группы заключалась в определении уровня биохимических маркеров и гормонов в крови (хромогранин А, серотонин) и моче (5-оксииндолуксусной кислоте – 5-ОУИК) до и после операции.

Уровень хромогранина А до и после операции определен у 2 пациентов. У обоих перед операцией отмечен повышенный уровень хромогранина А (20,6 и 21,1 нмоль/л), что в среднем превышало норму в 4,6 раза.

В послеоперационном периоде у одного пациента было отмечено снижение уровня хромогранина А до нормального показателя, у второго уровень хромогранина А снизился незначительно.

У пациента с карциноидным синдромом уровень серотонина составил 685 мкг/мл, что превышало норму в 9 раз. В послеоперационном периоде уро-

вень серотонина снизился до 91 мкг/мл, т. е. незначительно превышал норму.

Перед операцией у всех пациентов из подгруппы АКТГ-ЭС определяли высокие уровни АКТГ и кортизола. Их средние значения составили: 590 ± 138 и $1459 \pm 143,2$ нмоль/л соответственно.

Повышенный уровень хромогранина А до операции определяли у всех пациентов; его среднее значение составило 32 нмоль/л.

В послеоперационном периоде у четырех пациентов уровень АКТГ был ниже нормальных показателей и у одного находился в пределах нормы. Кортизол снизился до нормальных показателей у четырех больных и у одного незначительно превышал норму. Хромогранин А снизился до нормы у всех пациентов.

Специфичность хромогранина А для НЭО тимуса с АКТГ-ЭС составила 100%.

В подгруппе пациентов с АКТГ-ЭС женщины были значительно моложе мужчин. Средний возраст составил $28,2 \pm 1,6$, и $43,3 \pm 2,1$ года соответственно.

В результате пересмотра гистологических препаратов НЭО тимуса (G1) диагностированы у 2 пациентов, G2 – у 2. У 3 установлен диагноз «рак тимуса с нейроэндокринной дифференцировкой (G3)».

Клиническое течение. Общая симптоматика НЭО тимуса обусловлена локализацией опухоли, ее размерами и клинически может проявляться в виде кашля, одышки, боли в области грудной клетки, ночной потливости.

Все НЭО тимуса были локализованы в переднем средостении, и на момент диагностики у абсолютного большинства пациентов – 15 (88,2%) определяли лимфогенные метастазы.

У 13 пациентов наблюдали сочетание нескольких симптомов. Чаще всего больные жаловались на выраженную ночную потливость, боль в грудной клетке, слабость, одышку. Значительно реже отмечены компрессионный синдром, синдром верхней полой вены (ВПВ) дисфагия и увеличение шейных лимфоузлов.

Характерно для НЭО тимуса метастазирование в шейно-надключичные лимфатические узлы. Из общей группы пациентов у 4 выявлены метастазы в шейных лимфатических узлах и у 3 – отдаленные метастазы. Поэтому появление вторичных симптомов (медиастинальный компрессионный синдром разной степени выраженности, прежде всего сдавление ВПВ, увеличение лимфоузлов шейно-надключичной зоны, осиплость голоса, нарушение дыхания, глотания и т. д.) свидетельствует о поражении опухолью соседних структур и органов или наличии отдаленных метастазов.

Специфическая симптоматика НЭО тимуса связана с гормональной активностью опухоли, которая, по данным литературы, встречается примерно в 35% наблюдений. Опухоли могут секретировать: серотонин, адренкортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон (СТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин, гонадотропины, антидиуретический гормон (АДГ). Однако в большинстве наблюдений (30%) встречается синдром Иценко–Кушинга, развивающийся вследствие гиперпродукции АКТГ. Показано, что опухоль, продуцирующая АКТГ, способна синтезировать все формы кортикотропных гормонов, которые по своей химической структуре почти аналогичны гипофизарным и гипоталамическим.

Клинические проявления заболевания у пациентов с АКТГ-ЭС значительно отличались от таковых в группе больных с общей симптоматикой. Это нашло отражение как в сроках обращения за медицинской помощью, так и в сроках установления истинного диагноза.

В группе больных с АКТГ-ЭС время от первых клинических проявлений до установления правильного диагноза варьировало от 3 мес до 5 лет и в среднем составило $13 \pm 2,2$ мес. У пациентов с НЭО тимуса без АКТГ-ЭС время от первых жалоб до установления диагноза варьировало в промежутке от 1 до 5 лет и в среднем составило $17 \pm 2,3$ мес. Жалобы на слабость, гипертермию, кашель редко были поводом для обращения к врачу, в то время как большинство пациентов обратили внимание на выраженную ночную потливость, боль в грудной клетке и одышку.

Дисфагия, увеличение шейных лимфатических узлов, синдром ВПВ послужили поводом к незамедлительному обращению за медицинской помощью. У 2 пациентов отмечено бессимптомное течение, заболевание диагностировано при профилактическом рентгенологическом исследовании органов грудной клетки.

Таким образом, первичная симптоматика при НЭО тимуса имеет мало патогномоничных признаков и не способствует раннему выявлению заболевания, в то время как вторичные симптомы более специфичны, но их появление указывает на распространенность процесса и как следствие на неблагоприятный прогноз заболевания.

Клиническое течение НЭО тимуса с АКТГ-ЭС проявляется синдромом Иценко–Кушинга и в большей степени определяется количеством секретируемого гормона. Высоко злокачественный потенциал этих опухолей определяет агрессивное течение данного заболевания: раннее метастазирование и возникновение рецидивов после хирургического лечения. Диагностика заболевания вызывает значительные трудности, поскольку яркая картина эндокринной патологии уводит врача от истинного диагноза, что сказывается на сроках установления и лечебной тактике. Дифференциальная диагностика осложнена небольшими размерами опухоли.

Хирургическое лечение

На сегодняшний день хирургический метод остается единственным, позволяющим рассчитывать на радикальное излечение пациентов, страдающих НЭО тимуса.

Ошибки в выборе доступа и объема лимфодиссекции приводят к нерадикальности операции и высокому риску развития рецидива, что значительно снижает шансы пациента на благоприятный прогноз.

Оптимальным хирургическим доступом при операциях по поводу НЭО тимуса служит полная продольная стернотомия, которая может при необходимости быть дополнена торакотомией, так как только этот доступ позволяет выполнить радикальный объем операции. Шейно-надключичная лимфодиссекция – обязательный элемент операции в связи с частым метастазированием в лимфоузлы этой анатомической зоны.

С 1981 по 2015 г. в торакальном отделении РОНЦ оперированы 17 пациентов с НЭО тимуса, 3 из них

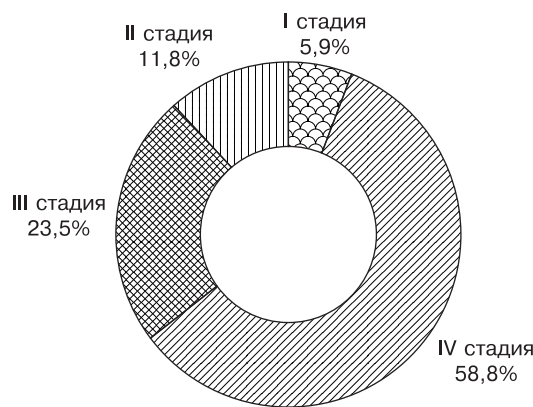


Рис. 1. Распределение оперированных пациентов по стадиям.

– повторно в связи с нерадикально выполненными операциями в других клиниках.

У большинства на дооперационном этапе определяли метастатическое поражение медиастинальных лимфатических узлов (N2) – 5, шейных (N3) – 4, а у 3 выявлены отдаленные метастазы (в легкие и щитовидную железу). Оперированные пациенты были разделены на три группы в зависимости от объема выполненной операции: 1-я группа – радикальная операция у 10 (58,8%); 2-я – паллиативная операция у 3 (17,6%); 3-я группа – эксплоративное вмешательство у 4 (23,6%) пациентов.

В последующем пациентам из 1-й и 2-й групп в соответствии с патолого-анатомической классификацией TNM установлена стадия заболевания, а пациентам 3-й группы стадия установлена в соответствии с клинической классификацией TNM.

Из 17 больных у 10 установлена IV стадия, у 4 – III стадия, у двух – II стадия и у одного – I стадия заболевания (рис. 1).

Таким образом, абсолютное большинство пациентов к моменту обращения имели запущенную стадию заболевания.

Послеоперационное течение было гладким у 7 пациентов, 4 из которых были после эксплоративных операций. У 10 пациентов в послеоперационном периоде отмечены осложнения общего и специфического характера.

Из осложнений общего характера у четырех пациентов развилась пневмония, у трех – сердечно-сосудистая недостаточность, у двух – лимфорейя с формированием лимфоцеле на шее и у одного – нагноение послеоперационной раны.

Специфические осложнения были в группе пациентов с АКТГ-ЭС и развились у 5 пациентов. У них определяли генерализованную миопатию, вследствие чего пациенты длительное время находились на ИВЛ. Длительность ИВЛ варьировала от 6 до 47 дней и в среднем составила 18 дней. У одной пациентки в послеоперационном периоде развился стойкий двусторонний парез диафрагмы, что стало причиной ИВЛ в течение 47 дней.

Отдаленные результаты после хирургического лечения: общая 5-летняя выживаемость составила 62,2%. Это связано с высоким злокачественным потенциалом опухоли и запущенными стадиями заболевания на момент обращения (рис. 2).

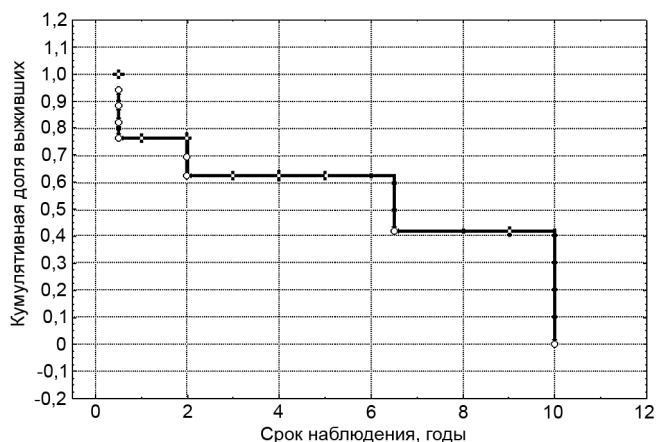


Рис. 2. Общая выживаемость 17 больных НЭО тимуса после хирургического лечения.

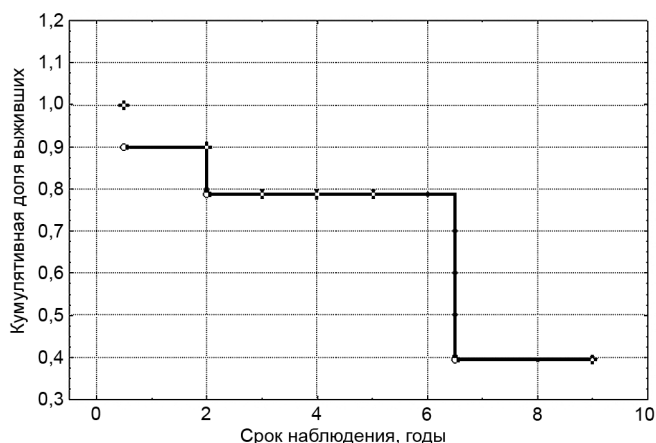


Рис. 3. Общая выживаемость 10 больных НЭО тимуса после радикального хирургического лечения.

В зависимости от объема выполненной операции 5-летняя выживаемость больных характеризовалась таким образом: 1-я группа – 5-летняя выживаемость у пациентов после радикальных операций значительно выше (78,7%), что указывает на возможность достижения положительных результатов в случае адекватного и своевременного хирургического лечения (рис. 3); 2-я группа – двое пациентов умерли от прогрессирования заболевания, медиана выживаемости составила 4 мес; один пациент умер от прогрессирования заболевания на фоне симптоматической терапии с сандостатином (прожил 2,4 года); 3-я группа – все пациенты умерли от прогрессирования заболевания, медиана выживаемости составила 18 мес.

Послеоперационное ведение пациентов с АКГГ-эктопированным синдромом представляет достаточно сложную проблему. При разработке программы интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать то негативное влияние, которое оказывает на органы и системы длительно существующий избыток кортизола.

Наиболее опасным и частым осложнением в послеоперационном периоде у пациентов с АКГГ-ЭС становится развитие вторичной надпочечниковой

недостаточности. Одним из ранних предвестников данного осложнения служит генерализованная миопатия, приводящая к развитию сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. Исходя из этого, пациентам с АКГГ-ЭС на предоперационном этапе нужно проводить терапию, направленную на снижение уровня кортизола и коррекцию сопутствующей патологии, вызванной гиперкортицизмом. С целью исключения «гормонального провала» необходимо проведение заместительной гормональной терапии начиная с периоперационного периода.

Наиболее эффективным препаратом, предупреждающим развитие вторичной надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде у пациентов с АКГГ-ЭС, служит гидрокортизон сукцинат натрия (Солу Кортеф).

Заключение

Таким образом, НЭО тимуса – это медленно-растущие опухоли, характеризующиеся неблагоприятным прогнозом. Клиническое течение НЭО тимуса в большинстве наблюдений бессимптомно; при этом большинство пациентов, на момент обращения имеют лимфогенные или гематогенные метастазы, что значительно снижает шансы на радикальное излечение.

Методом выбора в лечении НЭО тимуса служит комбинация хирургической операции, которая включает медиастинальную и шейно-надключичную лимфодиссекцию, с химиолучевой терапией. Адекватный характер хирургического лечения способен максимально улучшить прогноз течения заболевания или увеличить период ремиссии. Поиски путей оптимизации лечебной тактики и совершенствования прогнозирования течения НЭО тимуса на сегодняшний день остаются актуальной задачей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosai J., Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor; Clinicopathologic study of 8 cases. *Cancer*. 1972; 29(4): 1061–74.
- Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., Nicholson A.G. *WHO classification of Tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. 4-th Ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2015: 234–43.
- De Montpréville V.T., Macchiarini P., Dulmet E. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid): a clinicopathologic study of fourteen cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 111(1): 134–41.
- Ferolla P., Urbani M., Ascani S., Puma F., Ribacchi R., Battista Bolis G. et al. Prevalence of the neuroendocrine phenotype in thymus neoplasms. *Chir. Ital.* 2002; 54(3): 351–5.
- Ferolla P., Falchetti A., Filosso P., Tomassetti P., Tamburrano G., Avenia N. et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(5): 2603–7.
- Filosso P.L., Actis Dato G.M., Ruffini E., Bretti S., Ozzello F., Mancuso M. Multidisciplinary treatment of advanced thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid): report of a successful case and review of the literature. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127(4): 1215–9.

Поступила 20.10.16
Принята к печати 24.11.16