

Нейроэндокринная опухоль тимуса с эктопической продукцией адренокортикотропного гормона у ребенка 13 лет. Клинический случай, 5-летнее наблюдение

К.Ю. Слащук¹, М.В. Рейнберг¹, Е.А. Базарова^{✉1}, М.А. Карева¹, Е.Г. Пржиялковская¹, М.В. Дегтярев¹, О.В. Пикин²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ

«НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) тимуса встречаются крайне редко и обычно ассоциированы с достаточно агрессивным течением и частым метастазированием, а те, которые характеризуются гиперсекрецией гормонов, в частности адренокортикотропного гормона (АКТГ), имеют худший прогноз. Большинство из них экспрессируют рецепторы к соматостатину, что позволяет использовать соматостатин-рецепторную скintiграфию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с рентгеновской компьютерной томографией или позитронно-эмиссионную томографию с рентгеновской компьютерной томографией с ⁶⁸Ga-меченными пептидами для топической диагностики этих опухолей и оценки распространенности заболевания. Единственным радикальным методом лечения НЭО тимуса является хирургическое удаление (макроскопически-полная резекция) первичной опухоли. На настоящий момент отсутствуют однозначные данные в пользу необходимости проведения адъювантной терапии и ее эффективности. Нами представлен клинический случай пациента детского возраста с атипичным карциноидом тимуса G2 и эктопической продукцией АКТГ. Локализация опухоли верифицирована с помощью соматостатин-рецепторной скintiграфии всего тела с ¹¹¹In-DTPA-octreotide (Octreoscan). Пациенту проведено хирургическое лечение с наступлением ремиссии гиперкортицизма без проведения адъювантной химиотерапии. Рецидив с повторным развитием АКТГ-эктопического синдрома выявлен спустя 67 мес наблюдения.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, соматостатин-рецепторная скintiграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография с рентгеновской компьютерной томографией, Тектотид, октреоскан, радионуклидная диагностика, нейроэндокринные опухоли, радиология, онкология, эндокринология

Для цитирования: Слащук К.Ю., Рейнберг М.В., Базарова Е.А., Карева М.А., Пржиялковская Е.Г., Дегтярев М.В., Пикин О.В. Нейроэндокринная опухоль тимуса с эктопической продукцией адренокортикотропного гормона у ребенка 13 лет. Клинический случай, 5-летнее наблюдение. Современная Онкология. 2024;26(1):106–111. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202616

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу опухолей, происходящих из энтерохромаффинных клеток диффузной эндокринной системы, которые имеют свойство производить и секретировать биогенные амины (серотонин) и полипептиды (нейрокинин А и субстанция Р). Карциноидные опухоли также могут возникать из энтерохромаффиноподобных клеток желудочно-кишечного тракта и эндокринных клеток бронхов, которые могут продуцировать широкий спектр гормонов (гастрин, грелин, кальцитонин, адренокортикотропный гормон – АКТГ, кортикотропин-рилизинг гормон и т.д.). Наиболее характерный маркер НЭО – это гликопротеин хромогранин А.

НЭО составляют примерно 0,5% всех новых случаев злокачественных новообразований [1]. НЭО тимуса является редко встречающимся заболеванием. По данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), первичная локализация в тимусе составляет приблизительно 0,4% всех НЭО, что соответствует ежегодной заболеваемости в США примерно 0,2 случая на 1 млн [2, 3]. Эпидемиологические данные объясняют отсутствие большого накопленного опыта ведения пациентов с данной патологией.

НЭО органов грудной клетки (ОГК), включая карциноиды бронхов и тимуса, в процессе эмбриогенеза происходят

из передней кишки зародыша. Несмотря на гистопатологическую схожесть, карциноиды тимуса характеризуются более агрессивным течением, в том числе у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, по сравнению с карциноидами бронхов и ассоциированы со значительным увеличением смертности [4–6]. НЭО ОГК являются одной из наиболее распространенных причин эктопического АКТГ-зависимого гиперкортицизма, что следует учитывать при проведении топической диагностики. АКТГ-продуцирующие НЭО тимуса – агрессивные заболевания, так как имеют склонность к локальным рецидивам, развитию «масс-эффекта» и метастазированию [7]. Предиктором наихудшего прогноза является не только высокий потенциал к метастазированию, но и продукция АКТГ, сопряженная с развитием тяжелого гиперкортицизма и ассоциированных с ним осложнений: тромбоза, артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца вследствие гипокалиемии, инфекционных осложнений и т.д. [7, 8].

Большинство НЭО экспрессируют рецепторы к соматостатину, что позволяет в качестве топической диагностики использовать один из методов радионуклидной визуализации – скintiграфию с ¹¹¹In-DTPA-octreotide (Octreoscan)/^{99m}Tc-tektrotyd либо позитронно-эмиссионную томографию с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ)

Информация об авторах / Information about the authors

✉Базарова Екатерина Александровна – врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: e.bazarova.bq@gmail.com; ORCID: 0009-0009-7608-4726

Слащук Константин Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог, эндокринолог отд-ния радионуклидной терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-3220-2438; SPIN-код: 3079-8033

Рейнберг Мария Валентиновна – врач-эндокринолог, аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0009-0002-1632-2197

✉Ekaterina A. Bazarova – endocrinologist, Endocrinology Research Center. E-mail: e.bazarova.bq@gmail.com; ORCID: 0009-0009-7608-4726

Konstantin Iu. Slashchuk – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0002-3220-2438; SPIN code: 3079-8033

Maria V. Reinberg – endocrinologist, Endocrinology Research Center. ORCID: 0009-0002-1632-2197

Neuroendocrine tumor of thymus with ectopic production of adrenocorticotrophic hormone in a 13-year-old child. Case report, 5 year follow-up

Konstantin Iu. Slashchuk¹, Maria V. Reinberg¹, Ekaterina A. Bazarova^{✉1},
Maria A. Kareva¹, Elena G. Przhlyakovskaya¹, Mikhail V. Degtiarev¹, Oleg V. Pikin²

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia;

²Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

Neuroendocrine tumors (NET) of the thymus are rare, usually aggressive, and prone to metastatic lesion. Ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion in thymic NET (TNET) is associated with poor prognosis. Most of TNET express somatostatin receptors, it allows the use of somatostatin receptor scintigraphy (SRS) and SPECT/CT or PET/CT with ⁶⁸Ga-labeled peptides for diagnosis and staging of the disease. Surgery (macroscopic-complete resection) is the mainstay treatment for TNET. Now, there are no unequivocal data in adjuvant therapy and its effectiveness. We present a case report of the pediatric patient with well differentiated atypical ACTH-producing thymic carcinoid. This localization was verified by whole body somatostatin receptor scintigraphy with ¹¹¹In-DTPA-octreotide (Octreoscan). The patient proceeded with the surgical treatment followed by remission of hypercorticism without adjuvant chemotherapy. Tumor recurrence with redevelopment of ACTH-ectopic syndrome was detected after 67 months of observation.

Keywords: ACTH-ectopic syndrome, somatostatin-receptor scintigraphy, SPECT/CT, tektrotyd, octreoscan, radionuclide imaging, neuroendocrine tumors, radiology, oncology, endocrinology

For citation: Slashchuk Kl, Reinberg MV, Bazarova EA, Kareva MA, Przhlyakovskaya EG, Degtiarev MV, Pikin OV. Neuroendocrine tumor of thymus with ectopic production of adrenocorticotrophic hormone in a 13-year-old child. Case report, 5 year follow-up. Journal of Modern Oncology. 2024;26(1):106–111. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202616

с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE/NOC/TOC [9]. Основным методом лечения НЭО тимуса является радикальное хирургическое удаление первичной опухоли. В настоящий момент отсутствуют однозначные данные в пользу необходимости проведения адъювантной химиотерапии (АХТ и ХТ) у этой категории больных.

Описание клинического случая

Пациент В., 13 лет. В октябре 2017 г. появились жалобы на многократную рвоту, интенсивные головные боли. Далее отмечалась постепенная прибавка в весе, перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу, увеличение окружности и покраснение лица – «матронизм», повышение артериального давления до 180 и 100 мм рт. ст. Госпитализирован в отделение эндокринологии детской больницы в декабре 2017 г., где подтвержден синдром эндогенного гиперкортицизма (отрицательная малая дексаметазоновая проба: кортизол в крови утром – 1203 нмоль/л (норма – менее 50), кортизол в крови вечером – 3069 нмоль/л (норма – 64–327), АКТГ вечером – 139 пг/мл (норма – 2–25,5). Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием: данных, свидетельствующих об образовании в гипофизе, не получено. По данным компьютерной томографии (КТ) ОГК от 10.01.2018 выявлены признаки объемного образования верхнего средостения. Учитывая клинические и лабораторные данные, заподозрена АКТГ-продуцирующая НЭО средостения. Выполнена соматостатин-рецепторная скинтиграфия (CPC) всего тела

с ¹¹¹In-DTPA-octreotide (Octreoscan) от 06.02.2018 на томографе General Electric Discovery NM/CT 670. В верхнем средостении слева в проекции тимуса визуализировано округлое образование с четкими ровными контурами неоднородной плотности (35–50 HU) с наличием гиперденсивных включений (до 80 HU) размерами 25×23×23 мм, низкоинтенсивно накапливающее радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП). Выше над указанным образованием паравентрально визуализировано дополнительное образование – лимфатический узел(?) – размерами 12×10×11 мм, не накапливающее РФЛП (рис. 1).

Таким образом, по данным обследований установлен основной диагноз: гиперкортицизм, АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС), НЭО тимуса. При генетическом исследовании мутации в гене *MEN1* не выявлено. Проводили симптоматическую терапию для купирования клинических проявлений гиперкортицизма: гипотензивную терапию, терапию блокаторами стероидогенеза (кетоканазолом) в дозе 400 мг/сут, отмечалась хорошая переносимость препарата.

В феврале 2018 г. выполнено хирургическое лечение в объеме торакоскопии слева, удаления новообразования средостения. Послеоперационный период характеризовался развитием острой надпочечниковой недостаточности, проводилась терапия глюкокортикостероидами.

Выполнены патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования послеоперационного материала, по результатам которых зарегистрирована экспрессия

Информация об авторах / Information about the authors

Карева Мария Андреевна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0003-1320-6561; SPIN-код: 5089-0310

Пржиялковская Елена Георгиевна – канд. мед. наук, доц., врач-эндокринолог, ст. науч. сотр., зав. отд.-нием нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-9119-2447; SPIN-код: 9309-3256

Дегтярев Михаил Владимирович – врач-радиолог, зав. отд.-нием радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-5652-2607; SPIN-код: 7725-7831

Пикин Олег Валентинович – д-р мед. наук, зав. торакальным хирургическим отд.-нием МНИИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-6871-6804; SPIN-код: 2381-5969

Maria A. Kareva – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0003-1320-6561; SPIN code: 5089-0310

Elena G. Przhlyakovskaya – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0001-9119-2447; SPIN code: 9309-3256

Mikhail V. Degtiarev – Department Head, Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0001-5652-2607; SPIN code: 7725-7831

Oleg V. Pikin – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-6871-6804; SPIN code: 2381-5969

Рис. 1. СРС и однофотонная эмиссионная КТ с рентгеновской компьютерной томографией с ^{111}In -DTPA-octreotide (Octreoscan). Образование тимуса с признаками накопления РФЛП (стрелка).
Fig. 1. Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) and single-photon emission computed tomography with X-ray computed tomography with ^{111}In -DTPA-octreotide (Octreoscan). Thymus mass with signs of increased radiopharmaceutical uptake (arrow).

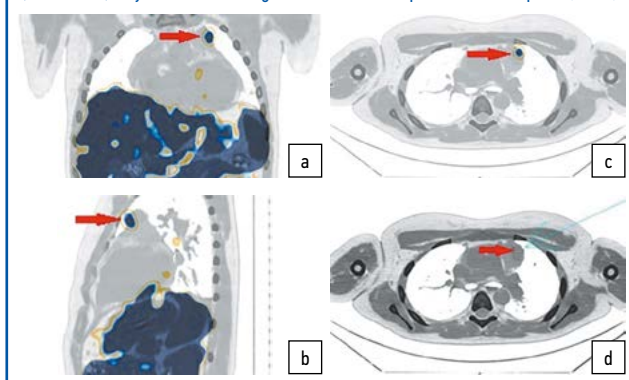


Рис. 2. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE. Рецидив НЭО тимуса, образования с признаками накопления РФЛП (стрелка). Один из очагов (b) – без признаков накопления РФЛП (стрелка).
Fig. 2. PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-TATE. Recurrence of a neuroendocrine tumor of the thymus; a mass with signs of increased radiopharmaceutical uptake (arrow). One of the lesions (b) has no signs of increased radiopharmaceutical uptake (arrow).



нейроэндокринных маркерами клеток опухоли: хромогранин А, синаптофизин, CD56, АКТГ, а также в клетках опухоли обнаружена экспрессия рецепторов к соматостатину 5-го типа (+++) и в единичных клетках – 2-го типа (до 5% клеток, +). Популяция пролиферирующих клеток в опухоли распределяется неравномерно, достигая в «горячих» точках 26–31% (индекс варьирует в пределах 11,7–31%). Средний индекс пролиферативной активности Ki-67 в «горячих» точках – 28,2%. Пациенту установлен диагноз атипичного АКТГ-продуцирующего карциноида тимуса, по степени злокачественности пограничный с нейроэндокринной карциномой.

Адьювантную терапию (АТ), в том числе биотерапию аналогами соматостатина, не проводили. В дальнейшем пациент находился под наблюдением с регулярным лабораторным и инструментальным контролем.

В августе 2018 г. при контрольном обследовании по данным КТ ОГК заподозрен структурный рецидив заболевания при отсутствии лабораторных данных, свидетельствующих о рецидиве гиперкортицизма. Повторно выполнена СРС, по результатам которой в нижней трети шеи над яремной вырезкой выявлено мягкотканое образование с нечеткими неровными контурами и единичный верхний паратрахеальный лимфатический узел, которые также визуализировались по данным КТ без признаков накопления РФЛП. Торакальными хирургами рекомендовано выполнение повторного хирургического лечения. Однако, учитывая иммуногистохимические характеристики первичной опухоли – индекс Ki-67 до 31%, по степени злокачественности граничащий с нейроэндокринной карциномой, выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, так как эти данные могли изменить тактику лечения пациента в пользу более агрессивного лечения с применением современных подходов ХТ, дистанционной лучевой терапии, а также с целью исключения диссеминации процесса перед проведением повторного хирургического лечения. По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ от 27.09.2018 в нижнейшейном отделе, впереди от трахеи ниже уровня щитовидной железы, выявлено мягкотканое образование с нечеткими контурами неправильной формы, примерными размерами 27×22×38 мм, гиперфиксацией РФЛП SUV_{max} до 4,0; плотность образования на нативном КТ – до 32 HU, после контрастирования увеличивалась до 42. Верхний правый паратрахеальный лимфатический узел был размером 14×9 мм, с гиперфиксацией РФЛП SUV_{max} 3,7. Принято решение о повторном оперативном лечении в октябре 2018 г. в объеме торакоскопии – удалении образования средостения.

По результатам патоморфологического исследования послеоперационного материала получена ткань вилочковой железы нормального гистологического строения.

Принимая во внимание объем проведенного лечения, результаты гистологического исследования, свидетельствующие об отсутствии данных о наличии злокачественного процесса, от дополнительного лечения принято решение отказаться.

Каждые 6 мес проводили оценку ремиссии гиперкортицизма – уровень кортизола в суточной моче, АКТГ крови оставались в рамках референсных значений, что подтверждало эукортицизм и ремиссию АКТГ-ЭС. Исследовались уровни хромогранина А, нейронспецифической енолазы для подтверждения отсутствия прогрессирования НЭО тимуса, результаты хромогранина А – в рамках референсных значений, высоконормальные уровни нейронспецифической енолазы. В мае 2022 г. при КТ ОГК выявлен очаг в S_{VI} левого легкого, частично кальцинированная структура в переднем средостении слева, при сравнении с результатами КТ от 2019 г. отмечалась динамика в виде появления кальцинатов в структуре, однако при контроле в ноябре 2022 г. – размеры образования без динамики.

В июле 2023 г. пациент отметил ухудшение общего самочувствия, появление стрий на внутренней поверхности бедер, ягодицах, одутловатость лица, увеличение массы тела на 12 кг за 6 мес, повышение артериального давления до 164 и 90 мм рт. ст. По данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE (рис. 2) от 27.09.2023 выявлено наличие патологической ткани с гетерогенной невысокой активностью ^{68}Ga -DOTA-TATE в средостении, корне левого легкого, узловом образовании вдоль костальной плевры (в S_{III}) слева и в парамедиастинально расположенном очаговом образовании по межреберной плевре слева.

Лабораторно в ноябре 2023 г. подтвержден рецидив АКТГ-ЭС: повышение кортизола крови вечером составляло до 359,1 нмоль/л (64–327), кортизол в слюне вечером – 22,26 нмоль/л (0,5–9,65), кортизол в суточной моче – 992 нмоль/сут (100–379), АКТГ в крови вечером – 130,1 пг/мл (2–25,5) и АКТГ утром – 110,1 пг/мл (7,2–63,3). Сохранился повышенный уровень нейронспецифической енолазы – 28,50 нг/мл (<16,30), хромогранин А – 1,48 нг/мл (норма – до 10).

Проведена КТ ОГК с контрастным усилением: впервые выявлены объемные образования в области корня левого легкого размерами 31×29×36 мм, по латеральному контуру легочного ствола и левой легочной артерии – 11×18×17 мм, субплеврально в S_{III} левого легкого – размерами 22×6×19 мм. Сохраняется очаг в S_{VI} левого легкого размерами 13×8×7 мм (небольшое увеличение размеров), частично кальцинированная структура в переднем средостении слева размерами 4,5×10 мм (при сравнении с данными КТ ОГК от 12.04.2023 размеры и структура – прежние).

С целью контроля гиперкортицизма и предупреждения потенцирования вторичных осложнений инициирована терапия аналогами соматостатина (ланреотид пролонгированного действия 120 мг 1 раз в 28 дней), выполнено 2 инъекции. Инъекции перенес удовлетворительно, однако, учитывая отсутствие динамики уровня кортизола в суточной моче от середины декабря 2023 г. – 1033 нмоль/л (норма – до 485), к терапии добавлен кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, на фоне чего пациент отмечал уменьшение отеков, снижение

массы тела, препарат отменен в периоперационный период. Онкоконсилиум принял решение о проведении оперативно-го лечения, которое выполнено 26.12.2023 в объеме анатомической резекции языковых сегментов слева, резекции диафрагмального нерва, медиастинальной лимфаденэктомии, удаления образований ОГК, пликции диафрагмы. В послеоперационный период развилась вторичная надпочечниковая недостаточность, что говорит о достижении ремиссии АКТГ-ЭС: кортизол утром – 47,34 нмоль/л, АКТГ утром в динамике месяца после операции: с 21,79 до 40 пг/мл (7,2–63,3), инициирована терапия глюкокортикоидами с последующим снижением дозы и планированием отмены.

Выполнены патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования послеоперационного материала, по результатам которых подтверждены множественные фокусы роста атипичного карциноида с понижением дифференцировки с очагами интраальвеолярного распространения и инвазии плевры. В опухолевом росте отмечается умеренное количество некрозов, определяется 27 митозов на 2 мм². В клетках опухолевой ткани выявлена положительная экспрессия синаптофизина, хромогранина А, CD56, индекс пролиферативной активности Ki-67 – 25%. В 1 из 5 внутригрудных лимфатических узлов отмечается метастаз опухоли аналогичного строения.

По решению онкологического консилиума рекомендовано проведение полихимиотерапии (6 курсов) по схеме: этопозид 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й день + цисплатин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день или карбоплатин AUC 5 внутривенно в 1-й день каждые 3 нед. В дополнение – продолжение биотерапии аналогами соматостатина пролонгированного действия, октреотид 30 мг внутримышечно или ланреотид 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней в течение 6 мес.

Обсуждение

Карциноиды тимуса, как правило, имеют неблагоприятный прогноз ввиду инвазивного роста, высокой частоты местных рецидивов и отдаленного метастазирования. В анализе С. Moran и соавт. более чем у 70% пациентов в течение 5 лет после постановки диагноза развились местные или отдаленные метастазы [10]. Основными прогностическими факторами, влияющими на риск послеоперационного рецидива, являются полнота хирургической резекции/резектабельность, стадия опухоли, гистологическая степень злокачественности (индекс пролиферативной активности) и размер опухоли.

В соответствии с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network в случае резектабельности опухоли I этапом лечения является хирургическое [11]. Необходима полная хирургическая резекция для локализованных карциноидов тимуса, так как прогноз для пациентов с НЭО тимуса был благоприятным с макроскопически-полной резекцией опухоли [12]. По данным литературы, отдаленные метастазы в легкие и кости более распространены, чем местные рецидивы, так же как при НЭО легких [10, 13].

В многоцентровом исследовании N. Ose и соавт. [12] АТ проводили 10 из 28 пациентов, причем у 9 пациентов в итоге выявлен рецидив, поэтому остается неизвестным, является ли такая терапия эффективной. Общая выживаемость существенно не различалась между группами пациентов с проведением АТ и без таковой, выживаемость без прогрессирования была лучше у пациентов, которые не подвергались дополнительному лечению. Считается, что пациенты, получавшие АТ, были с более распространенными формами заболевания. Однако у всех этих больных выявлялось отдаленное метастазирование, а не местный рецидив. Напротив, за последний 10-летний период ни один из пациентов не получал послеоперационную ХТ, так как эффективность остается спорной.

Таким образом, терапевтические подходы к лечению карциноида тимуса в настоящее время весьма ограничены. В 1-й линии терапии, при распространенных дифференцированных опухолях, применяются платин-содержащие цитостатические препараты в различных комбинациях (цисплатин, карбоплатин, паклитаксел, темозоломид, капецитабин, этопозид) с частичным ответом в 29–38% случаев [14]. Имеются

Таблица 1. Генетические мутации и ТП при НЭО тимуса
Table 1. Genetic mutations and targeted drugs in thymic neuroendocrine tumor

Мутация	ТП	Мутация	ТП
<i>NTRK1</i>	Энтретиниб, лорлатиниб	<i>RET</i>	Иматиниб, эрдафитиниб, селперкатиниб, пралсетиниб
<i>ATM</i>	Олапариб, талазопариб, нирапариб, рукапариб	<i>ROS1</i>	Церитиниб, кризотиниб, DS-6051b, энтретиниб, лорлатиниб, репонтретиниб
<i>CDKN2A/B</i>	Абемациклиб, рибоциклиб, палбоциклиб	<i>BRAF</i>	Дабрафениб, дабрафениб + траметиниб, вемурафениб, левнатиниб
<i>NOTCH3, SPEN, NOTCH1/2, AL101, EP300</i>	Бронтиктуцумаб	<i>FGFR4</i>	Понатиниб, левнатиниб, эрдафитиниб, пемигатиниб, инфигратиниб
<i>TSC1/2</i>	Эверолимус, темсирилимус	<i>MET</i>	Кабозантиниб, кризотиниб, бригагиниб, фосаматиниб, тепотиниб, тивозаниб, амивантамаб
<i>mTOR</i>	Эверолимус, темсирилимус	<i>ALK</i>	Кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригагиниб, фосаматиниб, лорлатиниб, гилтеритиниб, энсартиниб
<i>RICTOR</i>	Эверолимус, темсирилимус	<i>HRAS</i>	Траметиниб, слуметиниб, салирасиб, типифарниб
<i>STK11</i>	Талазопариб + авелумаб, бемцентиниб	<i>ERBB2</i>	Лаплатиниб, трастузумаб, пертузумаб, афатиниб, бригагиниб, фосаматиниб, занубрутиниб, тукатиниб, маргетуксимаб, адо-трастузумаб эмтанзин, нератиниб
<i>JAK2</i>	Руксолитиниб, тофацитиниб, барицитиниб, фосаматиниб, федратиниб, энтретиниб, занубрутиниб, пралсетиниб	<i>FGFR3</i>	Пазопаниб, понатиниб, левнатиниб, нинтеданиб, фосаматиниб, эрдафитиниб, пемигатиниб, селперкатиниб, инфигратиниб
<i>KIT</i>	Сорафениб, иматиниб, дазатиниб, сунитиниб, нилотиниб, пазопаниб, мидостаурин, регорафениб, понатиниб	<i>IGF1R</i>	Мекасермин, тепротумумаб, бригагиниб, соматрем
<i>KRAS</i>	Соторасиб	–	–

некоторые данные об эффективности пептид-рецепторной терапии с ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, ²¹²Pb-DOTAMTATE, ¹⁷⁷LuDOTA-EB-TATE, ⁹⁰Y-DOTATATE при НЭО различных локализаций, однако опыт применения их в отношении НЭО тимуса ограничен. В настоящее время идут клинические исследования препаратов в качестве 2-й линии терапии при прогрессировании после ХТ. Эверолимус продемонстрировал обнадеживающие результаты как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в отдельных сообщениях с клиническими случаями [14–16], сейчас обсуждается в качестве кандидата для 1-й линии терапии пациентов с НЭО тимуса. Ингибиторы ангиогенеза, такие как сунитиниб и пазопаниб, привели к контролю заболевания в контексте НЭО в 85% случаев с достижением выживаемости без прогрессирования в 10 мес [17, 18].

Оптимальным подходом в лечении онкологических заболеваний является поиск таргетного препарата (ТП) в зависимости от мутационного профиля опухоли. Многообещающие результаты продемонстрировали S. Wang и соавт., проведя секвенирование 47 опухолей тимуса, включая НЭО тимуса [19]. Авторы изучили наиболее распространенные генетические изменения опухолей и ведущие сигнальные пути, сопоставив их с имеющимися в онкологической практике ТП (табл. 1). Полученные данные открывают новые возможности для поиска таргетных мутаций у пациентов с распространенными формами НЭО тимуса, позволяя подобрать

оптимальные препараты с минимизацией риска системных побочных эффектов.

Помимо структурного рецидива важным аспектом в выживаемости таких пациентов является контроль гиперкортицизма и его вторичных проявлений. Длительно декомпенсированный гиперкортицизм ассоциирован с нарушениями ритма сердца вследствие выраженной гипокалиемии, тяжело контролируемой артериальной гипертензией, повышенным риском тромбозов, нарушениями углеводного обмена и угнетением иммунитета с развитием вторичных инфекционных осложнений. Распространенной практикой является назначение аналогов соматостатина длительного действия с целью коррекции гиперкортицизма и получения минимального противоопухолевого эффекта, однако эффективность данной терапии при различных вариантах АКТГ-ЭС, как правило, оказывается невысокой, и быстро наблюдается ускользание эффекта. Интересным является клинический случай, в котором ремиссия АКТГ-ЭС была достигнута при применении сорафениба. Несмотря на то, что АКТГ-продукция наблюдалась в сочетании с медуллярным раком, авторы предполагают, что сорафениб имеет прямое действие на регуляцию кортизола через воздействие на экспрессию мРНК *POMC*, *MAKP*-сигнальный путь и регуляцию АКТГ-активируемых *sAMP/РКА* [20].

Применение лучевой терапии также остается спорным у пациентов с распространенной стадией НЭО тимуса, по данным R. Miyata и соавт., данное вмешательство, наоборот, ассоциировалось с худшим прогнозом [21].

Заключение

В данном клиническом случае после первичного хирургического лечения не была проведена АТ ввиду локализованности процесса, полной резекции опухоли (R0), индекса Ki-67<55%, визуализации соматостатиновых рецепторов при СРС в опухоли, а также отсутствия убедительных данных о ее эффективности при данном виде опухолей по данным большинства исследований [11]. Учитывая развитие надпочечниковой недостаточности в исходе хирургического лечения и длительный период ремиссии гиперкортицизма, биотерапия аналогами соматостатина не проводилась. Повторное оперативное вмешательство у этого пациента через 6 мес после первичного могло быть отложено с учетом регулярного динамического наблюдения, так как по результатам молекулярной визуализации (СРС с однофотонной эмиссионной КТ с ренгеновской компьютерной томографией и ПЭТ/КТ ¹⁸F-ФДГ) получены данные, свидетельствующие больше в пользу нормальной ткани тимуса, а не местного рецидива опухоли.

Рецидив выявлен спустя 67 мес после оперативного лечения (февраль 2018 г.). В связи с молодым возрастом пациента, технической возможностью проведения радикальной резекции очагов опухоли, а также принимая во внимание длительное сохранение ремиссии после предыдущего хирургического лечения, принято решение о проведении повторного оперативного вмешательства, в результате которого удалось достичь купирования гиперкортицизма. В исходе хирургического лечения развилась вторичная надпочечниковая недостаточность, в связи с чем была назначена заместительная терапия глюкокортикостероидами.

Учитывая ограниченные данные об эффективности АХТ в данной когорте пациентов, дальнейшая тактика остается дискуссионной. Требуется четкое взвешивание риска и потенциальной пользы от ХТ. Учитывая агрессивные характеристики опухоли на момент рецидива: снижение дифференцировки с очагами интраальвеолярного распространения и инвазии костальной плевры, положительный край резекции опухоли, по решению онкологического консилиума пациенту рекомендовано проведение 6 курсов АХТ. Альтернативной тактикой могло быть выбрано активное наблюдение и выжидательный подход до момента рецидива в случае медленно растущей опухоли [22], с проведением расширенного молекулярно-генетического исследования для поиска иных возможностей для таргетной терапии с потенциально большей эффективностью. На момент публикации статьи продолжается активное наблюдение за пациентом; в случае клинико-лабораторного рецидива гиперкортицизма будут рассматриваться варианты назначения блокаторов стероидогенеза и, возможно, молекулярно-генетически обоснованной таргетной терапии.

Ввиду орфанности НЭО тимуса трудно адекватно оценить эффективность существующих методов лечения и выбрать оптимальный вариант терапии. Представленный клинический случай акцентирует внимание на необходимости сбора и обобщении информации по лечению и наблюдению большего числа пациентов с атипичными карциноидами тимуса, а также применения омиксных технологий для разработки новых, более эффективных, методов диагностики, лечения и наблюдения данной категории пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Informed consent for publication. The authors obtained the written consent of the patient's legal representatives for the analysis and publication of medical data and photographs.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80(Suppl. 1):3-7. DOI:10.1159/000080731
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72. DOI:10.1200/JCO.2007.15.4377
3. Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic neuroendocrine tumors: A SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg*. 2010;251(6):1117-21. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181dd4ec4
4. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011. DOI:10.1210/jc.2012-1230
5. Jia R, Sulentic P, Xu JM, et al. Thymic neuroendocrine neoplasms: Biological behaviour and therapy. *Neuroendocrinology*. 2017;105(2):105-14. DOI:10.1159/000472255
6. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, et al. Ectopic Cushing syndrome: A 10-year experience from a tertiary care center in Southern India. *Endocr Pract*. 2017;23(8):907-14. DOI:10.4158/EP161677

7. Neary NM, Lopez-Chavez A, Abel BS, et al. Neuroendocrine ACTH-producing tumor of the thymus – Experience with 12 patients over 25 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2223–30. DOI:10.1210/jc.2011-3355
8. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(2):117–26. DOI:10.1007/s11154-010-9139-z
9. Баранова О.Д., Румянцев П.О., Слэшук К.Ю., Петров Л.О. Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями. *Эндокринная хирургия*. 2018;11(4):178–90 [Baranova OD, Roumiantsev PO, Slashchuk KY, Petrov LO. Radionuclide imaging and therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrine Surgery*. 2017;11(4):178–90 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg9572
10. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus: A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(1):100–10. DOI:10.1309/3PDN-PMT5-EQTM-H0CD
11. Shah MH, Goldner WS, Benson AB, et al. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2021. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2021;19(7):839–67. DOI:10.6004/jnccn.2021.0032
12. Ose N, Maeda H, Inoue M, et al. Results of treatment for thymic neuroendocrine tumours: multicentre clinicopathological study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(1):18–24. DOI:10.1093/icvts/ivx265
13. Wick MR, Scheithauer BW, Weiland LH, et al. Primary thymic carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):613–30. DOI:10.1097/00000478-198210000-00003
14. Lau J, Ioan Cvasciuc T, Simpson D, et al. Continuing challenges of primary neuroendocrine tumours of the thymus: A concisereview. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(12):2360–8. DOI:10.1016/j.ejso.2022.07.017
15. Lang M, Hackert T, Anamaterou C. Long-term effect of everolimus in recurrent thymic neuroendocrine neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(5):744–51. DOI:10.1111/cen.14572
16. Yliaska I, Tokola H, Ebeling T, et al. Thymic neuroendocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrine*. 2022;77(3):527–37. DOI:10.1007/s12020-022-03099-4
17. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3403–10. DOI:10.1200/JCO.2007.15.9020
18. Pulido GE, Castellano DE, Garcia-Carbonero R, et al. PAZONET: Results of a phase II trial of pazopanib as a sequencing treatment in progressive metastatic neuroendocrine tumors (NETs) patients (pts), on behalf of the Spanish task force for NETs (GETNE) – NCT01280201. *J Clin Oncol*. 2012;30(15 Suppl.):4119. DOI:10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4119
19. Wang S, Gu Z, Zhu L, et al. Genetic insights into thymic carcinomas and thymic neuroendocrine neoplasms denote prognosis signatures and pathways. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(22):2712–21. DOI:10.1097/CM9.0000000000002852
20. Barroso-Sousa R, Lerario AM, Evangelista J, et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH (adrenocorticotrophic hormone) syndrome. *Thyroid*. 2014;24(6):1062–6. DOI:10.1089/thy.2013.0571
21. Miyata R, Hamaji M, Omasa M, et al. The treatment and survival of patients with post-operative recurrent thymic carcinoma and neuroendocrine carcinoma: a multicenter retrospective study. *Surg Today*. 2021;51(4):502–10. DOI:10.1007/s00595-020-02102-7
22. Girard N. Neuroendocrine tumors of the thymus: The oncologist point of view. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl. 15):S1491–500. DOI:10.21037/jtd.2017.08.18

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.07.2023, обновление / information update 12.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU