

АКТГ-продуцирующая нейроэндокринная опухоль тимуса с рецидивирующим течением. Клинический случай

Добрева Е.А., Крылов В.В., Марова Е.И., Кузнецов Н.С., Латкина Н.В.

ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России, Москва, Россия

Одним из наиболее сложных в диагностическом и лечебном плане вариантов эндогенного гиперкортицизма в настоящее время является АКТГ-эктопический синдром, развитие которого вызывают внегипофизарные опухоли различного гистогенеза и локализации, продуцирующие аденокортикотропный гормон (АКТГ) и значительно реже – кортикотропин-рилизинг гормон. АКТГ-секретирующие новообразования разнообразны по локализации, морфологическому строению и степени злокачественности. Большинство этих опухолей характеризуется агрессивным течением со склонностью к метастазированию и развитию рецидивов. В статье представлены данные по распространенности, патогенезу АКТГ-эктопических опухолей с локализацией в тимусе, проанализированы их клинические, морфологические особенности, описаны методы диагностики и лечения. На основании современных литературных данных, мирового и собственного опыта по диагностике и лечению больных АКТГ-эктопическим синдромом с локализацией очага гормональной продукции в тимусе освещено современное состояние этой проблемы в целях создания наиболее рационального алгоритма диагностического поиска и лечения этой тяжелой категории больных.

Ключевые слова: АКТГ-продуцирующие опухоли тимуса, средостение, карциноид тимуса.

ACTH-producing neuroendocrine tumor of thymus with recurrences. Clinical case

Dobrev E.A., Krylov V.V., Marova E.I., Kuznetsov N.S., Latkina N.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

One of the most difficult in diagnostic and treatment options for endogenous Cushing is the ectopic ACTH syndrome, which causes the development of tumors of different histogenesis localization producing adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and much less – corticotropin hormone (CRH). ACTH-secreting tumors varied in location, morphological structure and the degree of malignancy. Most of these tumors are characterized by an aggressive course with a propensity to metastasize and relapse. The article presents data of the prevalence, pathogenesis of ectopic ACTH tumors localized in the thymus, analysis of clinical, morphological features, the methods of diagnosis and treatment. Based on the current literature, the world and our own experience on the diagnosis and treatment of patients with ectopic ACTH syndrome with localization of hormone production in the thymus, we want to highlight the current state of the problem in order to create the most efficient algorithm for diagnostic search and treatment of this difficult group of patients.

Key words: ACTH-ectopic tumor, thymus, carcinoid.

Введение

Секреция аденокортикотропного гормона (АКТГ) негипофизарными опухолями, определяемая как АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС), встречается очень редко – заболеваемость АКТГ-зависимым гиперкортицизмом составляет 1,2–3 случая на 1 млн населения в год, на долю АКТГ-ЭС приходится лишь 12–20% [1]. Наиболее часто АКТГ-продуцирующие опухоли локализуются в органах грудной клетки, при этом мелко-

клеточная карцинома легких, карциноид бронхов, опухоли тимуса [2] являются наиболее распространенными эктопическими источниками секреции АКТГ [3], крайне редко встречаются опухоли слепой кишки [4], АКТГ-продуцирующая феохромоцитома [5].

Обсуждение результатов

Впервые нейроэндокринную опухоль (НЭО) с локализацией в тимусе описали J. Rosai и E. Higa в 1972 г. [6]. В доступной

литературе нами найдено приблизительно 150 случаев упоминания данного заболевания [7]. Около 15% из них сопровождались эктопической продукцией АКТГ [8]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что НЭО тимуса, продуцирующие АКТГ, являются весьма агрессивными, характеризуются ранним метастазированием и рецидивированием. В 2000 г. С.А. Moran и S. Suster, проанализировав 50 образцов гистологического материала НЭО тимуса, составили корреляционную зависимость и градацию тяжести заболевания [9]. Анализ полученных данных показал значительную степень клеточной атипии и относительно плохой прогноз у таких пациентов. Авторы предложили использовать термин не “карциноид тимуса”, а “НЭО тимуса”, подчеркивая тем самым отличие данного новообразования от карциноидов легочной локализации, которые протекают со значительно меньшей агрессивностью.

Стоит отметить тот факт, что пациенты с НЭО тимуса с развитием синдрома Кушинга имеют весьма неблагоприятный прогноз. Рецидивом считают продолженное заболевание, по поводу которого было предпринято первичное оперативное лечение. Однако последние данные показывают, что рецидив опухоли в 100% случаев ассоциирован с рецидивом гиперкортицизма. В связи с этим принципиально важным шагом в лечении таких пациентов является выполнение билатеральной адреналэктомии или применение ингибиторов стероидогенеза. Выбор правильной тактики ведения пациентов с рецидивом заболевания остается одним из нерешенных вопросов в эндокринологии. Большинство авторов сходятся во мнении о нецелесообразности длительной терапии ингибиторами стероидогенеза. Вместе с тем, как показывает мировой опыт, показанием для билатеральной адреналэктомии является синдром Кушинга средней или тяжелой степени, не контролируемый на фоне приема кетоконазола. Несвоевременное проведение удаления надпочечников снижает общую эффективность лечения и качество жизни больных, приводит к развитию жизнеугрожающих состояний. Пациенты с АКТГ-ЭС относятся к той категории больных, кото-

рым может быть оказана эффективная лечебная помощь, что позволяет избежать развития осложнений и существенно повысить качество жизни. Стоит отметить, что к настоящему моменту не до конца определены оптимальное время и необходимость применения данного метода хирургического лечения.

Высокая хирургическая активность в отношении АКТГ-продуцирующих опухолей тимуса абсолютно оправдана, и оперативное вмешательство является основным методом лечения этого заболевания [10]. Показания к нехирургическим методам (радио- и химиотерапия) на данном этапе сведены к известному минимуму [11].

Клинический случай

В ФГБУ ЭНЦ обратилась пациентка С. 33 лет с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, боли в позвоночнике с иррадиацией в нижние конечности, заложенность носа, отечность век.

Из анамнеза

Считает себя больной с января 2009 г., когда на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов отметила увеличение массы тела, округление лица, нечистоту кожи.

При обследовании по месту жительства в июле 2009 г. выявлено повышение уровня кортизола крови в утренние часы до 24 мкг/дл (4,3–22,4), кортизола в суточной моче – до 1742,4 мкг/сут (28–213,7). В ноябре 2009 г. была госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ФГБУ ЭНЦ. По данным клинико-инструментального обследования: кортизол 8.00 – 635,5 нмоль/л (123–626), 23.00 – 641,0 нмоль/л (46–389), АКТГ 8.00 – 86,7 пг/мл (8,0–66,0), 23.00 – 110,8 пг/мл, свободный кортизол мочи – 4608 нмоль/сут (59,2–413), кортизол слюны утро – 51,8 нмоль/л (3,6–41,3), вечер – 63,9 нмоль/л (0,8–8,3), большая дексаметазоновая проба отрицательная. По данным селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессинном исключен центральный генез гиперкортицизма, установлен диагноз: АКТГ-эктопический синдром с гиперкортицизмом тяжелого течения. По дан-

ным УЗИ щитовидной железы в передне-верхнем средостении определяется гипохогенное образование с четкими контурами размерами 2,5 × 2,0 × 0,8 см (тимомат?). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки: в ложе вилочковой железы определяется овоидной формы образование с латерализацией влево, с четкими ровными контурами, несколько оттесняющее ткань левого легкого и вдавливающее восходящую часть аорты, размерами 2,7 × 3,1 × 3,6 см. Данное образование умеренно накапливает контрастное вещество в артериальную фазу (до 75 Н) – тимомат.

В ноябре 2009 г. проведена тимом-тимэктомия.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследования в препарате высокодифференцированная НЭО тимуса (карциноид) солидно-трабекулярного и альвеолярного строения. Индекс метки маркера пролиферации Ki-67 не превышает 2%.

В послеоперационном периоде развились клинические проявления надпочечниковой недостаточности. В гормональном анализе крови на 7-е сутки после хирургического лечения: АКТГ утро – 12,9 пг/мл (7–66,0), АКТГ (плазма) вечер – 10,7 пг/мл (0,0–30,0). Была назначена заместительная терапия препаратами с глюкокортикоидной активностью, которую пациентка получала в течение 5 мес после операции (кортеф в суточной дозе 15 мг).

Через 3 мес после операции восстановился нормальный менструальный цикл, снизился вес на 15 кг, нормализовалось артериальное давление, постепенно исчезли матронизм и перераспределение подкожно-жировой клетчатки.

Через 6 мес была подтверждена клинко-гормональная ремиссия с восстановлением нормального ритма АКТГ. Через год и 3 мес после удаления первичного очага диагностирован рецидив клинической картины гиперкортицизма: больная стала отмечать изменение внешности по кушингоидному типу, прибавку в весе, нарастание общей слабости.

По данным МСКТ от марта 2011 г. подтвержден рецидив НЭО переднего средостения. В апреле 2011 г. выполнена повторная

операция: рестернотомия. Удаление опухоли переднего средостения. Медиастенальная плевроэктомия. При ревизии обнаружено: на перикарде, кпереди от восходящего отдела аорты, два опухолевидных образования, не связанных между собой, размерами 1,5 × 2 × 0,8 см, плотной консистенции, без признаков прорастания в окружающие структуры.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование диагностировало картину атипичного карциноида G2.

В послеоперационном периоде улучшения состояния отмечено не было: сохранялась клиническая и лабораторная картина гиперкортицизма. В связи с появившейся болью в костях проведена позитронно-эмиссионная томография всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой, по результатам которой получены данные о наличии активной специфической ткани в лимфоузле верхнего средостения, а также в левых отделах костей таза: боковой массе крестца, в гребне подвздошной кости, в дне вертлужной впадины, в седалищной кости.

После подготовки пациентки блокаторами стероидогенеза в январе 2012 г. выполнена третья операция: удаление опухоли переднего средостения. По результатам гистологического исследования в препарате нейроэндокринная карцинома, в опухоли признаки сосудистой инвазии с наличием опухолевых эмболов в просветах сосудов. В послеоперационном периоде снова отсутствовала клиническая и гормональная картина ремиссии гиперкортицизма, в связи с чем, учитывая сохраняющееся тяжелое течение гиперкортицизма, в феврале 2012 г. выполнена одномоментная двусторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. В раннем послеоперационном периоде начата заместительная гормональная терапия препаратами с глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью, на фоне которой признаков надпочечниковой недостаточности не возникло.

В дальнейшем назначена терапия аналогами соматостатина длительного действия с целью остановки прогрессирования опухолевого и метастатического процессов. Таким

образом, после двусторонней адреналэктомии пациентка с метастатическим поражением костей находилась в ремиссии более 2 лет.

В ноябре 2014 г. пациентка планово госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ФГБУ ЭНЦ со следующим диагнозом:

АКТГ-эктопический синдром с тяжелым течением гиперкортицизма, активная стадия. НЭО переднего средостения. Состояние после тимом-, тимэктомии в 2009 г.; рестернотомии, неполного удаления рецидивирующей НЭО переднего средостения в 2011, 2012 гг. Состояние после лапароскопической одномоментной двусторонней адреналэктомии от февраля 2012 г. Хроническая надпочечниковая недостаточность, медикаментозная компенсация. Стероидная кардиопатия. Стероидный остеопороз. Множественное метастатическое поражение костей таза, Th II, 4, 7, 9-го ребра справа, переднего отрезка 6-го ребра слева, задних отрезков 5, 6, 7-го ребра слева, крыла левой подвздошной кости. Железодефицитная анемия. Желчнокаменная болезнь. Хронический панкреатит, ремиссия. Мочекаменная болезнь, ремиссия.

По данным проведенного клинико-лабораторно-инструментального обследования выявлена активная стадия АКТГ-ЭС (АКТГ 8.00 – более 2000 мг/мл (7,0–66,0) с множественными метастазами в правое легкое, средостение, а также в кости таза, Th II, 4, 7, 9-го ребра справа, переднего отрезка 6-го ребра слева, задних отрезков 5, 6, 7-го ребра слева, крыла левой подвздошной кости.

Учитывая результаты иммуногистохимического исследования удаленной опухоли от марта 2012 г., пациентке было рекомендовано увеличить дозу аналогов соматостатина длительного действия, а также решение вопроса о назначении полихимиотерапии и биотерапии онкологом.

Заключение

АКТГ-ЭС является тяжелым заболеванием у пациентов наиболее трудоспособного возраста. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, быстро приводит к снижению трудоспособности, сниже-

нию качества жизни больных, что обуславливает высокую медицинскую и социальную значимость проблемы. Основным методом рентгеновской диагностики заболевания является компьютерная и магнитно-резонансная томография. Хирургический метод лечения АКТГ-продуцирующих опухолей тимуса является единственно предпочтительным. Остается дискуссионным вопрос о сроках выполнения билатеральной адреналэктомии при развитии рецидива гиперкортицизма. С нашей точки зрения, операция не должна откладываться, так как риски при выполнении операции возрастают параллельно с тяжестью и степенью гиперкортицизма. Остается нерешенной проблема лечебной тактики при НЭО тимуса при наличии отдаленных метастазов. В настоящее время в мировой и отечественной литературе получены положительные результаты лечения различных НЭО путем назначения препаратов соматостатина, а также химиотерапии. Однако синдром эктопированной секреции АКТГ стоит обособленно от других НЭО в плане лечения рецидивов заболевания и ответа на различные схемы терапии рецидива заболевания. В настоящее время нет достоверных данных об увеличении выживаемости при применении той или иной схемы терапии, в том числе препаратов из группы аналогов соматостатина.

Необходимо определить наиболее оптимальную тактику обследования и лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими образованиями тимуса, а также разработать новые схемы лечения пациентов с рецидивом АКТГ-ЭС. Эффективная работа возможна только благодаря слаженным действиям и опыту врачей различных специальностей. Только междисциплинарный подход позволяет осуществить быстрое диагностирование и оперативное удаление опухоли.

Информация о конфликте интересов

Работа проведена без финансовой и материальной поддержки третьих лиц и организаций.

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

Список литературы

1. Doi M, Sugiyama T, Izumiyama H, et al. Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan. *Endocrine J.* 2010;57(12):1061-1069. doi: 10.1507/endocrj.K10E-265.
2. Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Латкина Н.В., и др. Трудности в диагностике АКТГ-эктопических опухолей. Клинический случай. // Эндокринная хирургия. – 2014. – Т.8. – №2 – С.9–13. [Kuznetsov NS, Marova EI, Latkina NV, et al. Difficulties in the diagnosis of ACTH-ectopic tumors. Case report. *Endocrine Surg.* 2014;8(2):9-13. (In Russ).] doi: 10.14341/serg201429-13.
3. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2007; 51(8):1217-1225. doi: 10.1590/s0004-27302007000800007.
4. Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Ремизов О.В., и др. АКТГ-продуцирующая опухоль слепой кишки. Клинический случай. // Эндокринная хирургия. – 2013. – Т.7. – №2 – С.39–44. [Kuznetsov NS, Marova EI, Remizov OV, et al. Acth-secreting tumor of cecum. Case report. *Endocrine Surgery.* 2013;(2):39-44. (In Russ).] doi: 10.14341/serg2013239-44.
5. Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Ремизов О.В., и др. АКТГ-продуцирующая опухоль редкой локализации. // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т.60. – №1 – С.46–50. [Kuznetsov NS, Marova EI, Remizov OV, et al. Rare localization of an ACTH-producing tumour. *Problemy Endokrinologii.* 2014;60(1):46-50. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201460146-50.
6. Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor. Clinicopathologic study of 8 cases. *Cancer.* 1972;29(4):1061-1074. doi: 10.1002/1097-0142(197204)29:4<1061::aid-cnrcr2820290456>3.0.co;2-3.
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):2223-2230. doi: 10.1210/jc.2011-3355
8. Pass HI, Doppman JL, Nieman L, et al. Management of the ectopic acth syndrome due to thoracic carcinoids. *Ann Thorac Surg.* 1990;50(1):52-57. doi: 10.1016/0003-4975(90)90085-k.
9. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(1):100-110.
10. Wang DY, Chang DB, Kuo SH, et al. Carcinoid tumours of the thymus. *Thorax.* 1994;49(4):357-360. doi: 10.1136/thx.49.4.357.
11. Teh DC. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med.* 1998;243(6):501-504. doi: 10.1046/j.1365-2796.1998.00329.x.

Добрева Екатерина Александровна – клинический аспирант отделения хирургии ФГБУ “Эндокринологический научный центр”. **Крылов Вадим Владимирович** – клинический аспирант отделения хирургии ФГБУ “Эндокринологический научный центр”. **Марова Евгения Ивановна** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ “Эндокринологический научный центр”.

Кузнецов Николай Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии ФГБУ “Эндокринологический научный центр”. **Латкина Нонна Вадимовна** – к.м.н., врач-хирург отделения хирургии ФГБУ “Эндокринологический научный центр”.



Добрева Екатерина Александровна – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: dobrevae@mail.ru