

Карцинома тимуса у ребенка 2 лет: описание случая и обзор литературы

Е.И. Коноплева¹, Д.В. Шевцов², Г.Р. Казарян³, А.М. Сулейманова², Д.С. Абрамов¹, Д.Г. Ахаладзе¹,
А.П. Щербаков¹, А.Е. Друй¹, Э.В. Казарян³, Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹, С.Р. Варфоломеева²

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

³БУХМАО — Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница»; Россия, 628609, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Тюменская область, Нижневартовск, ул. Северная, 30

Контактные данные: Елена Ивановна Коноплева konoplevadoc@gmail.com

Карцинома тимуса (КТ) относится к группе редких злокачественных эпителиальных опухолей тимуса. Одним из установленных прогностических факторов является достижение хирургической ремиссии. В связи с инфильтративным типом роста КТ, часто уже на момент постановки диагноза резекция опухоли в полном объеме невозможна, что увеличивает значимость системной терапии. В связи с исключительной редкостью КТ у детей и подростков тактика лечения и выбор схем полихимиотерапии основываются на опыте лечения пациентов старшего возраста.

В статье представлен случай КТ у ребенка 2 лет. Обзор литературы описывает современную гистологическую классификацию опухолей тимуса, подходы к системной терапии и локальному контролю у пациентов с КТ.

Ключевые слова: дети, карцинома тимуса, эпителиальные опухоли тимуса

Для цитирования: Коноплева Е.И., Шевцов Д.В., Казарян Г.Р., Сулейманова А.М., Абрамов Д.С., Ахаладзе Д.Г., Щербаков А.П., Друй А.Е., Казарян Э.В., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. Карцинома тимуса у ребенка 2 лет: описание случая и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020; 7(3):112–8.

Thymic carcinoma in a 2-year-old child: case description and literature review

E.I. Konopleva¹, D.V. Shevtsov², G.R. Kazaryan³, A.M. Suleymanova², D.S. Abramov¹, D.G. Akhaladze¹,
A.P. Shcherbakov¹, A.E. Druy¹, E.V. Kazaryan³, T.V. Shamanskaya¹, D.Yu. Kachanov¹, S.R. Varfolomeeva²

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ³Nizhnevartovsk Regional Children's Clinical Hospital;

30 Severnaya St., Nizhnevartovsk, 628609, Russia

Thymic carcinoma (TC) belongs to a group of rare thymic epithelial tumours (TETs) arising from the anterior mediastinum. One of the most relevant established prognostic factors is complete surgical resection. Given the high invasive potential of TC a lot of patients at the diagnosis present with a locally advanced or metastatic disease, therefore complete resection could not be achieved, and a role of systemic therapy is increasing. Due to the rarity of this tumor type in children and adolescents, treatment approaches based on the guidelines for management of TETs in adults. In this article we report a case of TC in a 2-year-old boy. The literature review describes the current histological classification of the TET, approaches for systemic chemotherapy and local control in patients with TC.

Key words: children, thymic carcinoma, thymic epithelial tumors

For citation: Konopleva E.I., Shevtsov D.V., Kazaryan G.R., Suleymanova A.M., Abramov D.S., Akhaladze D.G., Shcherbakov A.P., Druy A.E., Kazaryan E.V., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R. Thymic carcinoma in a 2-year-old child: case description and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020; 7(3):112–8.

Информация об авторах

Е.И. Коноплева: ординатор по специальности «детская онкология» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: konoplevadoc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6848-8714>

Д.В. Шевцов: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

Г.Р. Казарян: врач-детский гематолог, онколог, заведующая отделением онкологии и гематологии Нижневартовской окружной клинической детской больницы, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава ХМАО — Югры, e-mail: kazaryan.okdb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>

А.М. Сулейманова: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.suleymanova@rnc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Д.С. Абрамов: врач патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Д.Г. Ахаладзе: к.м.н., руководитель группы торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: d.g.akhaladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

А.П. Щербаков: врач рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: drlexa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>
 А.Е. Друй: к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Dr-Drui@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
 Э.В. Казарян: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Нижневартовской окружной клинической детской больницы, e-mail: edvard555777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0435-6958>
 Т.В. Шаманская: к.м.н., руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
 Д.Ю. Качанов: д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

E.I. Konopleva: Pediatric Oncology Resident of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: konoplevadoc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6848-8714>
 D.V. Shevtsov: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>
 G.R. Kazaryan: Pediatric Hematologist, Oncologist, Head of the Oncology and Hematology Department of the Nizhnevartovsk Regional Clinical Children's Hospital, Chief Freelance Pediatric Specialist Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of the Khanty-Mansiysk Autonomous State — UGRA, e-mail: kazaryan.okdb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>
 A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.sulejmanova@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
 D.S. Abramov: Pathologist of the Pathology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
 D.G. Akhaladze: Cand. of Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Group Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d.g.akhaladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
 A.P. Shcherbakov: Physician of Radiology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: drlexa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>
 A.E. Drui: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Dr-Drui@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
 E.V. Kazaryan: Anesthesiologist-Resuscitator Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Nizhnevartovsk Regional Clinical Children's Hospital, e-mail: edvard555777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0435-6958>
 T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
 D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Oncology, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540
 S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work — Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Е.И. Коноплева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, описание клинического случая, подготовка списка литературы, составление резюме
 Д.В. Шевцов, А.М. Сулейманова, С.Р. Варфоломеева: анализ научного материала, научное редактирование статьи
 Г.Р. Казарян, Д.Г. Ахаладзе, Э.В. Казарян, Т.В. Шаманская: научное редактирование статьи
 Д.С. Абрамов: предоставление данных патоморфологического исследования и их описание
 А.П. Щербаков: предоставление данных визуализации и их описание
 А.Е. Друй: предоставление результатов цитогенетического исследования
 Д.Ю. Качанов: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, анализ научного материала, научное редактирование статьи

Authors' contributions

E.I. Konopleva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, description of the clinical case, preparation of a list of references, composing a resume
 D.V. Shevtsov, A.M. Suleymanova, S.R. Varfolomeeva: analysis of scientific material, scientific edition of the article
 G.R. Kazaryan, D.G. Akhaladze, E.V. Kazaryan, T.V. Shamanskaya: scientific edition of the article
 D.S. Abramov: submitting results of pathology analysis and the description
 A.P. Shcherbakov: submitting imaging data and the description
 A.E. Drui: submitting results of cytogenetic analysis
 D.Yu. Kachanov: selection of topics for publication and design of the article, analysis of scientific material, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Карцинома тимуса (КТ) относится к группе редких эпителиальных опухолей тимуса (ЭОТ). У пациентов старшего возраста ЭОТ представляют самую частую группу злокачественных новообразований (ЗНО) переднего средостения. Ежегодно на территории США регистрируется 500 новых случаев ЭОТ, при этом на долю КТ приходится не более 10 % [1, 2]. В отличие от взрослой популяции среди пациентов младше 18 лет данная нозологическая группа рассматривается как исключительно редкая. Так, Европейской группой по изучению редких опухолей (EXPeRT) за период с 2000 по 2012 г. были описаны только 20 пациентов в возрасте от 4 до 19 лет с КТ [3]. В структуре ЗНО у детей на долю КТ приходится менее 1 % случаев [4]. В данной статье представлен клинический случай развития КТ у ребенка 2 лет.

Клинический случай

В возрасте 2 лет у мальчика возникли жалобы на покашливание. На фоне симптоматической терапии наблюдалось ухудшение состояния в виде усиления кашля, возникновения одышки. Через 3 нед от момента появления первых симптомов при выполнении обзорной рентгенограммы органов грудной клетки (ОГК) заподозрено объемное образование переднего средостения. После проведения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК подтверждено наличие объемного образования переднего средостения с интракардиальным компонентом общим размером 380 см³, с множественными участками уплотнения легочной ткани по всем легочным полям вторичного характера (рис. 1).

Ввиду быстрого нарастания симптомов дыхательной недостаточности пациент переведен на искусственную вентиляцию легких. Проведены торакотомия, биопсия образования тимуса. Учитывая соматический статус ребенка, а также подозрение на развитие лимфопролиферативного заболевания до получения гистологического заключения инициирована терапия по схеме циклофосфамид/дексаметазон, благодаря которой в течение 2 нед удалось достичь эффективного самостоятельного дыхания у пациента, в связи с чем он был экстубирован.

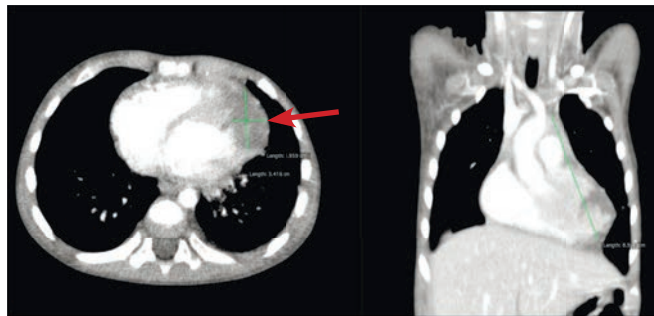


Рис. 1. МСКТ ОГК. Аксиальная и корональная проекции, венозная фаза сканирования. Объемное образование переднего средостения с вовлечением левых отделов сердца (указано стрелкой)

Fig. 1. Multispiral computed tomography (MSCT) of the chest organs. Axial and coronal projection, venous phase. Pathological mass in the anterior mediastinum with myocardium involvement (indicated by arrow)

Однако по результатам гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований в ткани опухоли выявлены признаки, характерные для лимфоэпителиомоподобной карциномы (рис. 2). Таким образом, на основании данных патоморфологического исследования, учитывая распространенность опухолевого процесса, пациенту установлен диагноз: лимфоэпителиомоподобная КТ с распространением на перикард, миокард левого желудочка. Стадия IVb по классификации Масака—Кога, стадия IVb по классификации Американского объединенного комитета по ЗНО (American Joint Committee on Cancer – AJCC) с метастатическим поражением легких, плевры, лимфатических узлов средостения. Ввиду массивного интракардиального компонента проведение хирургического вмешательства на данном этапе было невозможно, пациенту инициирована терапия препаратами, активными в отношении КТ по схеме PEI (цисплатин, этопозид, ифосфамид).

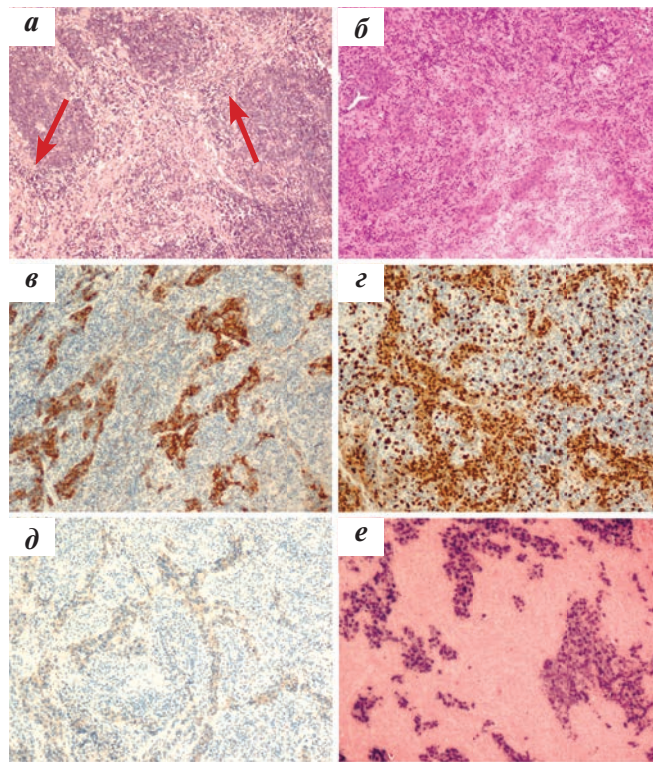


Рис. 2. Диагностическое гистологическое исследование опухолевой ткани: а, б — среди резидуальной ткани тимуса определяются эпителиальные скопления или тяжи крупных опухолевых клеток с обильной цитоплазмой и крупным полигональным ядром, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; проведено ИГХ-исследование; в — клетки опухолевых тяжей экспрессируют Pancytokeratin, $\times 200$; г — имеют высокий по сравнению с окружающими клетками уровень экспрессии Ki-67, $\times 200$; д — опухолевые элементы слабо экспрессируют EBV (LMP1), $\times 200$; е — в ядрах неопластических клеток четкий сигнал зонда EBER, $\times 200$. Полностью отсутствовала экспрессия к анти- PD-1 и PDL-1, фото не представлено

Fig. 2. Histological examination of tumor: а, б — within the rest tissue of thymus features of clusters, or so called “worm-like” shifts of tumor cells with abundant cytoplasm and large polygonal nucleus, stained with hematoxylin and eosin $\times 200$; performed immunohistochemistry; в — tumor cells express panepithelial markers Pancytokeratin, $\times 200$; г — shows strong Ki-67 expression, compared to the background tissues, $\times 200$; д — they are also weakly express EBV (LMP1), $\times 200$; е — in neoplastic cell nuclei a clear EBER probe signal, $\times 200$. Expression of anti-PD-1 and PDL-1 was completely absent, photo not shown

Контрольное обследование после 2 курсов РЕИ выявило частичный ответ на проводимую терапию в виде уменьшения объема опухолевого образования средостения на 93 % ($V = 29,4 \text{ см}^3$), однако интракардиальный компонент по-прежнему препятствовал проведению хирургического этапа лечения, в связи с чем пациенту была продолжена терапия по выбранной схеме с оценкой ответа после 4-го курса РЕИ.

В целях проведения локального контроля пациент госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, где проведено комплексное обследование в объеме МСКТ ОГК, сцинтиграфии костей скелета, однако после 4-го курса РЕИ была выявлена прогрессия заболевания в виде увеличения объемного образования переднего средостения на 127 % ($V = 66,2 \text{ см}^3$), увеличения размеров метастатических очагов в легких. Учитывая возможный терапевтический потенциал глюкокортикостероидов, отмеченный на начальном этапе лечения, принято решение о проведении в рамках 2-й линии полихимиотерапии (ПХТ) курса по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), однако, несмотря на проведенное лечение, вновь констатируется прогрессия заболевания. Согласно данным МСКТ ОГК, у пациента отмечалось увеличение размеров объемного образования на 100 %, увеличение внутригрудных лимфатических узлов, субплеврального очага вторичного характера в левом легком.

Ввиду неэффективности проводимой системной ПХТ инициирован поиск потенциальных мишеней в ткани опухоли для применения таргетной или иммунотерапии. Согласно результатам ИГХ-исследования, в ткани опухоли отсутствовала экспрессия PD-1/PD-L1. Секвенирование нового поколения (Next generation sequencing, NGS) позволило выявить в клетках опухоли наличие активирующей мутации в гене FGFR3, приводящей к активации каскадов RAS-RAF-MEK и PI3K-AKT, в связи с чем применение сорафениба представлялось целесообразным. Инициирована терапия 3-й линии, которая, основываясь на международном опыте, включала препараты паклитаксел и карбоплатин. Параллельно начат ежедневный прием сорафениба, разовая доза препарата составила 200 мг/сут. После 2 курсов ПХТ по схеме паклитаксел/карбоплатин при контрольном обследовании отмечено бурное прогрессирование основного заболевания в виде увеличения объема опухоли на 156 % ($V = 336 \text{ см}^3$), сопровождающееся значительным вовлечением миокарда и прорастанием в левый бронх.

В связи с продолжающимся прогрессированием основного заболевания за счет увеличения размеров как первичной опухоли, так и очагов метастатического поражения в легких, отмечалось ухудшение соматического состояния — нарастание симптомов дыхательной недостаточности, появление гидроторакса слева (рис. 3). Пациент погиб на фоне прогрессирования заболевания через 6 мес от момента постановки диагноза.

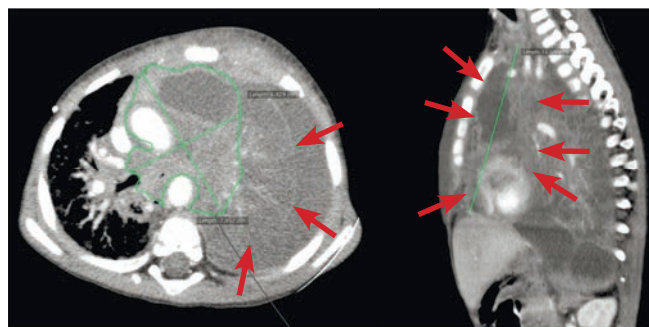


Рис. 3. МСКТ ОГК. Аксиальная и сагиттальная проекции, венозная фаза сканирования. Состояние после 2 курсов ПХТ 3-й линии терапии. Объемное образование переднего средостения с вовлечением левых отделов сердца (указано стрелками). Коллабированное легкое

Fig. 3. MSCT of the chest organs. Axial and coronal projection, venous phase. Condition after 2 courses of 3rd line chemotherapy. The picture shows a large mediastinal mass with greater involvement of myocardium (indicated by arrows). Collapsed lung

Обсуждение

ЭОТ представляют собой гетерогенную по своему строению, биологическому поведению и прогнозу группу ЗНО переднего средостения [5]. Современная гистологическая классификация ЭОТ основывается на степени атипии эпителиальных клеток, выраженности лимфоцитарного компонента и сходства с нормальной архитектоникой тимуса. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выделяют тимомы типа А, АВ, В. Тимомы типа В подразделяются в зависимости от степени инфильтрации лимфоцитами и атипии клеток эпителия на типы В1, В2, В3, где степень атипии увеличивается, а количество лимфоцитов уменьшается соответственно [6].

КТ является высокозлокачественной опухолью, в отличие от тимом обладает высокой степенью клеточной атипии, малым родством с нормальной архитектоникой тимуса. Следует отметить, что если по классификации ВОЗ 1999 г. КТ расценивалась как тип С тимомы, то, согласно новой классификации ВОЗ 2015 г., КТ представляет самостоятельную нозологическую группу и насчитывает 15 гистологических типов (табл. 1). Плоскоклеточный тип КТ встречается наиболее часто (до 70 %), реже наблюдаются базалоидный, лимфоэпителиомоподобный варианты [6, 7].

Этиология ЭОТ остается до конца неизученной, однако наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (MEN1) может быть ассоциировано с повышенным риском развития опухолей тимуса [8]. Имеются данные о роли вируса Эпштейна—Барр в развитии лимфоэпителиомоподобных КТ [4, 9].

ЭОТ обладают широким спектром клинических проявлений, которые зависят от характера роста и размеров, а также от биологической активности опухоли. Медленно растущие тимомы в трети случаев могут протекать бессимптомно, в некоторых случаях ЭОТ могут манифестировать симптомами, связанными с локальным распространением опухоли (кашель, боль

Таблица 1. Классификация ВОЗ для КТ, 2015 г. [6]

Table 1. 2015 WHO classification for thymic carcinoma [6]

Плоскоклеточная карцинома <i>Squamous cell carcinoma</i>
Базалоидная карцинома <i>Basaloid carcinoma</i>
Мукоэпидермоидная карцинома <i>Mucoepidermoid carcinoma</i>
Лимфоэпителиомоподобная карцинома <i>Lymphoepithelium-like carcinoma</i>
Светлоклеточная карцинома <i>Clear cell carcinoma</i>
Саркоматоидная карцинома <i>Sarcomatoid carcinoma</i>
Аденокарцинома <i>Adenocarcinoma</i>
папиллярная аденокарцинома <i>papillary adenocarcinoma</i>
тимическая карцинома с признаками аденокистозного рака <i>thymic carcinoma with signs of adenocystic cancer</i>
муцинозная аденокарцинома <i>mucinous adenocarcinoma</i>
аденокарцинома без дополнительного уточнения <i>adenocarcinoma without further elaboration</i>
NUT-карцинома <i>NUT carcinoma</i>
Недифференцированная карцинома <i>Undifferentiated carcinoma</i>
Другие виды КТ <i>Other types of carcinoma of the thymus</i>
аденосквамозная карцинома <i>adenosquamous carcinoma</i>
гепатоидная карцинома <i>hepatoid carcinoma</i>
КТ без дополнительного уточнения <i>thymic carcinoma without further elaboration</i>

в груди, одышка). При большой массе опухоли, как и в описанном нами случае, возможно развитие жизнеугрожающих состояний (компрессия дыхательных путей, остановка сердца). ЭОТ также часто сопровождаются развитием паранеопластических синдромов, что обусловлено ролью тимуса в иммунной системе. Каждый третий пациент на момент постановки диагноза имеет аутоиммунное заболевание, чаще представленное миастенией, развитие которой связано с появлением антител к ацетилхолиновым рецепторам [10]. В детской популяции описаны случаи, когда КТ манифестирует с гипертрофической легочной остеопатии [3]. В представленном клиническом случае признаки аутоиммунных заболеваний отсутствовали, а гипертрофическая легочная остеопатия, несмотря на жалобы пациента на боли в дистальных отделах длинных костей, была исключена по результатам МСКТ и магнитно-резонансной томографии костей нижних конечностей. Тем не менее литературные данные указывают на высокую частоту встречаемости гипертрофической легочной остеопатии у пациентов с лимфоэпителиомоподобным гистологическим вариантом КТ (4 из 9 пациентов, по данным С. Hsueh et al.) [9].

Гистологический вариант опухоли и распространенность опухолевого процесса тесно связаны друг с другом и являются ключевыми факторами прогноза в отношении исхода заболевания. Среди тимом, ввиду их низкого инвазивного потенциала, преобладают локальные формы заболевания. На момент постановки диагноза у пациентов с тимомами типов А, АВ, В1 в 90 % случаев имеют место I и II стадии по классификации Масаока—Кога (табл. 2) [11, 12]. В случае тимом типов В2 и В3 локальные формы выявляются в 60 % случаев, возрастает доля местно-распространенных и генерализованных форм. В то время как тимомы типов А, АВ, В1 характеризуются более доброкачественным течением, где 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет более 90 %, тимомы типов В2 и В3 характеризуются относительно неблагоприятным прогнозом, особенно в случае распространенных форм заболевания. Показатель 10-летней ОВ в этой группе пациентов не превышает 50 % [11]. Однако, несмотря на индолентное течение некоторых гистологических вариантов, все тимомы характеризуются агрессивным поведением и считаются злокачественными [6].

Как уже отмечалось выше, ЭОТ являются исключительно редкой группой новообразований у детей и подростков. Польскими авторами описано 9 случаев КТ у детей за период с 1992 по 2008 г. [13]. Аналогичное число пациентов представлено в работе Итальянской группы по редким опухолям (Tumori Rari in Età Pediatrica — Rare Tumours in Paediatric Age) за период 2000–2009 гг. [14]. В уже ранее процитированной публикации Европейской группы по изучению редких опухолей за 12-летний период в 5 европейских странах были зарегистрированы 36 пациентов с ЭОТ: 16 — с тимомами и 20 — с КТ [3].

Таблица 2. Стадирование ЭОТ по классификации Масаока—Кога, 1994 г. [5]

Table 2. Staging of thymic epithelial tumors according to the Masaoka—Koga classification, 1994 [5]

Стадия <i>Stage</i>	Определение <i>Definition</i>
I	Полностью инкапсулированное объемное образование <i>Grossly and microscopically completely encapsulated tumour</i>
IIA	Микроскопическая инвазия капсулы опухоли <i>Microscopic transcapsular invasion</i>
IIB	Макроскопическая инвазия в ткань тимуса или здоровую жировую клетчатку, или тесное прилежание к плевре или перикарду без нарушения целостности/ без инвазии <i>Macroscopic invasion into thymic or surrounding fatty tissue, or grossly adherent to but not breaking through the mediastinal pleura or pericardium</i>
III	Макроскопическая инвазия в прилежащие органы (перикард, крупные сосуды, легкие) <i>Macroscopic invasion into neighbouring organ (i.e. pericardium, great vessel or lung)</i>
IVA	Наличие плевральных и перикардальных метастазов <i>Pleural or pericardial metastasis</i>
IVB	Наличие отдаленных лимфогенных и гематогенных метастазов <i>Lymphogenous or haematogenous metastasis</i>

В связи с высоким метастатическим потенциалом КТ, а также способностью пенетрировать в прилежащие органы и ткани, на момент постановки диагноза до 45 % пациентов имеют местно-распространенную форму заболевания и не менее 40 % отдаленные метастазы [5]. По данным А. Litvak, 5-летняя ОВ составляет 100, 81, 51, 24 и 17 % для стадий I, II, III, IVa и IVb у пациентов с КТ соответственно, что напрямую коррелирует с возможностью проведения оперативного вмешательства и достижения хирургической ремиссии [15].

Агрессивное клиническое течение характерно для КТ и в педиатрической популяции. Так, из 20 пациентов с КТ, описанных группой EXPeRT, инициальное радикальное вмешательство было выполнено только в 1 случае, у 11 (55 %) больных отмечены отдаленные метастазы [3]. Пятилетняя ОВ составила лишь 21 %.

Согласно существующим на сегодняшний день рекомендациям по лечению пациентов с ЭОТ, стратегия лечения определяется в первую очередь возможностью полной резекции опухоли [5, 16]. В тех случаях, когда хирургическая резекция опухоли в полном объеме является возможной, оперативное вмешательство должно выполняться на первом этапе лечения. Ввиду высокой радиочувствительности опухоли в рамках локального контроля после оперативного вмешательства или вместо него должна быть рассмотрена лучевая терапия (ЛТ) [5, 16].

В случае нерезектабельной на первом этапе опухоли тимуса возникает необходимость применения системного лечения в целях уменьшения массы опухоли и появления возможности проведения оперативного лечения или ЛТ [5]. Базисными цитостатиками в отношении ЭОТ являются препараты платины и алкилирующие агенты. Предпочтительным режимом ПХТ в рамках 1-й линии терапии для пациентов с КТ, согласно международным рекомендациям, является карбоплатин/паклитаксел [5, 16]. Частота объективных ответов среди пациентов данной группы, согласно разным данным, составляет 21,7–36 % [17, 18]. Режимы PEI (цисплатин, этопозид, ифосфамид), CAP (циклофосфамид, доксорубин, цисплатин) и ADOC (цисплатин, доксорубин, винкристин, циклофосфамид) также обладают эффективностью в отношении ЭОТ, однако ассоциированы с большей токсичностью [17]. Так, использование антрациклиносодержащих схем ПХТ ассоциировано с высоким риском развития кардиомиопатии и сердечной недостаточности, особенно на фоне параллельной ЛТ. Тем не менее представленные международные рекомендации по системной терапии ЭОТ основываются на скромных результатах исследований, не рассматривающих тимому и КТ по отдельности ввиду исключительной редкости последней, что значительно ограничивает применение данных рекомендаций. Данные

об эффективности ПХТ у детей и подростков с КТ свидетельствуют о том, что объективный ответ может быть зарегистрирован в 69 % случаев на фоне применения цисплатина, доксорубина и алкилирующих агентов, таких как циклофосфамид и ифосфамид [3]. Группой EXPeRT рекомендуется применение ПХТ на основе цисплатина, ифосфамида и этопозид (PEI). Применение ЛТ у детей может быть ограничено необходимостью подведения высоких доз облучения и, как и в нашем случае, возрастом ребенка. Подведение достаточных для данного вида опухоли доз ассоциировано с неблагоприятным воздействием на соседние органы и ткани и высоким риском возникновения острой и отсроченной токсичности.

В целях улучшения показателей выживаемости в течение последних нескольких лет ведется поиск терапевтических агентов, активных в отношении КТ. Использование сунитиниба рекомендовано для пациентов с выявленной мутацией в гене *c-Kit*, однако она встречается менее чем в 10 % случаев КТ [16, 19, 20]. Пембролизумаб также продемонстрировал свою активность в отношении КТ в рамках 2-й линии терапии, частота объективных ответов составила 22,5 %, однако его применение ассоциировано с высоким уровнем тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений [21].

В представленном нами клиническом случае при обследовании у пациента была выявлена генерализованная форма КТ. Резекция опухоли на первом этапе лечения ввиду ее прорастания в перикард и миокард не представлялась возможной, в связи с чем была предпринята попытка системного воздействия в виде курсов PEI в рамках рекомендаций группы EXPeRT.

Несмотря на наличие частичного ответа у пациента на фоне системного лечения, проведению радикального оперативного вмешательства по-прежнему препятствовал интракардиальный компонент. Продолжительность ответа на ПХТ составила 4 мес. В дальнейшем у больного вопреки применению препаратов 2-й и 3-й линий ПХТ отмечалось неуклонное прогрессирование заболевания, что подтверждает описанное в литературе агрессивное поведение данного вида опухоли и быстрое формирование резистентности к существующим схемам ПХТ.

Заключение

Данное клиническое наблюдение представляет интерес ввиду исключительной редкости КТ в детской популяции, а также подчеркивает крайне агрессивное течение заболевания, резистентность данного типа ЗНО к уже существующим схемам терапии и необходимость в определении эффективной стратегии лечения пациентов до 18 лет с использованием инновационных подходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Engels E.A. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol* 2010;5(10 suppl 4):260–5. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d.
- Ruffini E., Detterbeck F., Van Raemdonck D., Rocco G., Thomas P., Weder W., Brunelli A., Guererra F., Keshavjee S., Altorki N., Schutznerr J., Arame A., Spaggiari L., Lim E., Toker A., Venuta F. Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European Society of Thoracic Surgeons database. *J Thorac Oncol* 2014;9(4):541–8. doi: 10.1097/JTO.0000000000000128.
- Stachowicz-Stencel T., Orbach D., Brecht I., Schneider D., Bien E., Synakiewicz A., Rod J., Ferrari A., Cecchetto G., Bisogno G. Thymoma and Thymic Carcinoma in Children and Adolescents: A Report from the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur J Cancer* 2015;51(16):2444–52. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.121.
- Sekihara K., Okuma Y., Kawamoto H., Hosomi Y. Clinical Outcome of Thymic Lymphoepithelioma-like Carcinoma: Case Report of a 14-Year-Old Male. *Oncol Lett* 2014;8(5):2183–6. doi: 10.3892/ol.2014.2475.
- Girard N., Ruffini E., Marx A., Faivre-Finn C., Peters S. Thymic Epithelial Tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:40–55. doi: 10.1093/annonc/mdv277.
- Travis W., Brambilla E., Burke A., Marx A., Nicholson A. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, 2015.
- Rosai J., Sobin L. Histological Typing of Tumours of the Thymus. Springer, Berlin, Heidelberg, 1999.
- Kojima Y., Ito H., Hasegawa S., Sasaki T., Inui K. Resected invasive thymoma with multiple endocrine neoplasia type 1. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54(4):171–3. doi: 10.1007/BF02662474.
- Hsueh C., Kue T., Tsang N., Wu Y., Yang C., Hung I. Thymic Lymphoepithelioma-like Carcinoma in Children: Clinicopathologic Features and Molecular Analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(12):785–90. doi: 10.1097/MPH.0b013e31802d3a83.
- Evoli A., Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *J Thorac Oncol* 2014;9(9):143–7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000300.
- Chen G., Marx A., Wen-Hu C., Yong J., Puppe B., Stroebel P., Mueller-Hermlink H. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 2002;95(2):420–9. doi: 10.1002/cncr.10665.
- Kondo K., Monden Y. Therapy for Thymic Epithelial Tumors: A Clinical Study of 1,320 Patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76(3):878–84. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00555-1](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00555-1).
- Stachowicz-Stencel T., Bien E., Balcerska A., Godzinski J., Synakiewicz A., Madziara W., Perek-Polnik M., Peregud-Pogorzelski J., Pietras W., Pobudejska A., Kurylak A., Mankowski P. Thymic carcinoma in children: a report from the Polish Pediatric Rare Tumors Study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(7):916–20. doi: 10.1002/pbc.22482.
- Carretto E., Inserra A., Ferrari A., Conte M., Di Cataldo A., Migliorati R., Cecchetto G., Bisogno G. Epithelial thymic tumours in paediatric age: a report from the TREP project. *Orphanet J Rare Dis* 2011;5(21):6–28. doi: 10.1186/1750-1172-6-28.
- Litvak A., Woo K., Hayes S., Huang J., Rimner A., Sima C., Moreira A., Tsukazan M., Riely G. Clinical Characteristics and Outcomes for Patients With Thymic Carcinoma: Evaluation of Masaoka Staging. *J Thorac Oncol* 2014;9(12):1810–5. doi: 10.1097/JTO.0000000000000363.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thymomas and Thymic Carcinomas 2.2019. 2019 Mar 11. National Comprehensive Cancer Network. Abstract available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf.
- Lemma G., Lee J., Aisner S., Langer C., Tester W., Johnson D., Loehrer P. Phase II Study of Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2060–5. doi: 10.1200/JCO.2010.32.9607.
- Hirai F., Yamanaka T., Taguchi T., Daga H., Ono A., Tanaka K., Kogure Y., Shimizu J., Kimura T., Fukuoka J., Iwamoto Y., Sasaki H., Takeda K., Seto T., Ichinose Y., Nakagawa K., Nakanishi Y. A Multicenter Phase II Study of Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Thymic Carcinoma: WJOG4207L. *Ann Oncol* 2015;26(2):363–8. doi: 10.1093/annonc/mdu541.
- Petrini I., Zucali P., Lee H., Pineda M., Meltzer P., Walter-Rodriguez B., Roncalli M., Santoro A., Wang Y., Giaccone G. Expression and mutational status of c-Kit in thymic epithelial tumors. *J Thorac Oncol* 2010;5(9):1447–53. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181e96e30.
- Thomas A., Rajan A., Berman A., Tomita Y., Brzezniak C., Lee M., Lee S., Ling A., Spittler A., Carter C., Guha U., Wang Y., Szabo E., Meltzer P., Steinberg S., Trepel J., Loehrer P., Giaccone G. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(2):177–86. doi:10.1016/S1470-2045(14)71181-7.
- Giaccone G., Kim C., Thompson J., McGuire C., Kallakury B., Chahine J., Manning M., Mogg R., Blumenschein W., Tan M., Subramaniam D., Liu S., Kaplan I., McCutcheon J. Articles Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(3):347–55. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30062-7.

Статья поступила в редакцию: 24.01.2020. Принята в печать: 25.03.2020.
Article was received by the editorial staff: 24.01.2020. Accepted for publication: 25.03.2020.