

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Юрий Андреевич Барсуков¹, Вячеслав Афандиевич Алиев²,
Александр Григорьевич Перовошиков³, Дмитрий Владимирович Кузьмичев⁴,
Сергей Тихонович Мазуров⁵

КРУПНОКЛЕТОЧНЫЙ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РАК ПРЯМОЙ КИШКИ

¹ Проф., г. м. н., заведующий отделением проктологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² К. м. н., научный сотрудник, отделение проктологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

³ Проф., г. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение патологической анатомии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁴ Аспирант, отделение проктологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁵ К. м. н., старший научный сотрудник, эндоскопическое отделение НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение проктологии, Алиев Вячеслав Афандиевич;
e-mail: afandi@inbox.ru

Среди злокачественных опухолей нейроэндокринный рак является довольно редкой патологией среди новообразований желудочно-кишечного тракта, которые проявляются своеобразными клиническими синдромами. Описан клинический случай крупноклеточного нейроэндокринного рака прямой кишки у женщины без клинических проявлений (карциноидного синдрома). Единственным радикальным методом лечения нейроэндокринного рака является хирургический. В связи со сложностью морфологической диагностики крупноклеточного нейроэндокринного рака до начала лечения пациентке был установлен диагноз местнораспространенного рака прямой кишки и проведено комплексное лечение (химио-, лучевая терапия, операция). В результате комплексной терапии достигнута длительная ремиссия. Больная наблюдается более 2,5 года без признаков рецидива и отдаленных метастазов. Характерные маркеры крови при карциноидном синдроме (серотонин и продукты его распада) в пределах нормы.

Ключевые слова: крупноклеточный нейроэндокринный рак, прямая кишка, местнораспространенный рак, химиолучевое лечение.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Больная Щ., 59 лет, поступила в отделение проктологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 29.06.06 с диагнозом рак прямой кишки.

Из анамнеза известно, что пациентка больна в течение 6—8 мес, когда появились запоры, патологические выделения из прямой кишки (кровь, слизь), боли в промежности. Диагноз был подтвержден данными ирригоскопии,

колоноскопии, компьютерной и ультразвуковой томографии и морфологически верифицирован (низкодифференцированная аденокарцинома). При ректовагинальном исследовании обнаружена циркулярная, ограниченно подвижная опухоль, нижний полюс которой находился на расстоянии 4 см от аноректальной линии, с инфильтрацией задней стенки влагалища, свода матки и сужением просвета прямой кишки до 1 см. Опухоль при контакте кровоточила, отмечался выраженный болевой синдром. Рентгенологически протяженность опухоли составила 10 см (рис. 1). По данным ультразвуковой эндосонографии опухоль инфильтрировала все слои прямой кишки и



Рисунок 1. Данные ирригоскопии пациентки Щ. до химиолучевого лечения (21.06.06).

сфинктерный аппарат. При магнитно-резонансной томографии в проекции прямой кишки определялась массивная опухоль $10,2 \cdot 7,4$ см (рис. 2). По ходу внутренних подвздошных сосудов, а также в параректальной клетчатке определялось множество увеличенных лимфатических узлов диаметром до 2,5 см. Данных, подтверждающих метастатическое поражение печени, легких, не выявлено.

С учетом большого объема поражения и явлений непроходимости кишечника 13.08.06 была сформирована сигмостома с последующим проведением программы лечения местнораспространенного рака прямой кишки, принятой в отделении проктологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Программа заключалась в следующем. На первом этапе для достижения резектабельности опухоли и повышения абластики использовали лучевую терапию до суммарной очаговой дозы 36—40 Гр (облучение крупными фракциями 3 раза в неделю, разовая очаговая доза 4 Гр). Лучевую терапию проводили на фоне применения радиомодификаторов: СВЧ-гипертермии, химиотерапии (фторпиридиновыми препаратами и производными платины), а также использовали электронно-акцепторное соединение метронидазол в составе внутриректальной полимерной композиции в виде геля (патент № 2007139304 от 24.10.07). Через 3—4 нед оценивали эффект химиолучевой терапии и решали вопрос о возможности хирургического вмешательства. В отсутствие эффекта продолжали лучевую терапию по радикальной программе до суммарной очаговой дозы 70—80 Гр.

С 26.07.06 по 28.08.06 больной проводили дистанционную лучевую гамма-терапию (суммарная очаговая доза 36 Гр) с использованием двух радиомодифицирующих средств — капецитабина, 1500 мг/м^2 внутрь ежедневно, и цисплатина, 40 мг внутривенно 1 раз в неделю с водной нагрузкой. Лечение проводили на фоне вдыхания гипоксической смеси (ГГС-9) для защиты окружающих тканей от лучевого воздействия.

При повторном поступлении больной через 3 нед после лечения констатируется (по данным ирригоскопии, рис. 3), что протяженность опухоли уменьшилась в 2 раза.

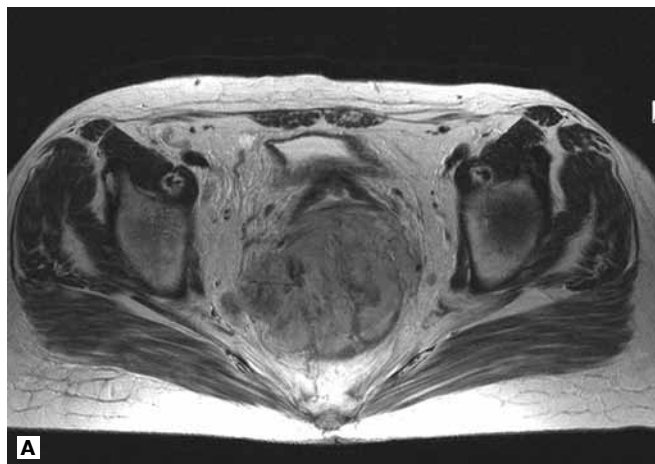


Рисунок 2. Данные МРТ малого таза пациентки Щ. до химиолучевого лечения (25.06.06). А. Аксиальный срез. Б. Сагиттальный срез.

Выраженный терапевтический эффект (сокращение размеров опухоли с $10,0 \cdot 8,0$ см до $4,5 \cdot 3,8$ см) отмечен также по данным магнитно-резонансной томографии (рис. 4). У больной прекратились кровянистые выделения из прямой кишки, исчезли боли в заднем проходе.

Выраженный лечебный эффект позволил выполнить хирургический этап лечения: 12.09.06 произведена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с резекцией задней стенки влагалища. Послеоперационный период протекал гладко, больная на 12-е сутки после операции выписана под наблюдение онколога. Гистологическое исследование удаленного препарата и допол-



Рисунок 3. Данные ирригоскопии пациентки Щ. после химиолучевого лечения (06.09.06).

нительные электронно-микроскопическое и иммуногистохимическое исследования для уточнения характера опухоли позволили поставить диагноз: крупноклеточный высокодифференцированный нейроэндокринный рак (рис. 5, 6). При электронно-микроскопическом исследовании в клетках опухоли выявлены нейроэндокринные гранулы. По данным иммуногистохимического исследования в клетках опухоли выявлена экспрессия цитокератинов (+), ЕМА (+++), синаптофизина (+++), хромогранина А (+++), CD-57 (+++), NSE (+++). Не выявлено экспрессии C-kit, CD34, CD56, Melan-A, виментина, СЕА. Экспрессия Ki-67 обнаружена в 2—5% опухолевых клеток, что соответствует низкой пролифера-

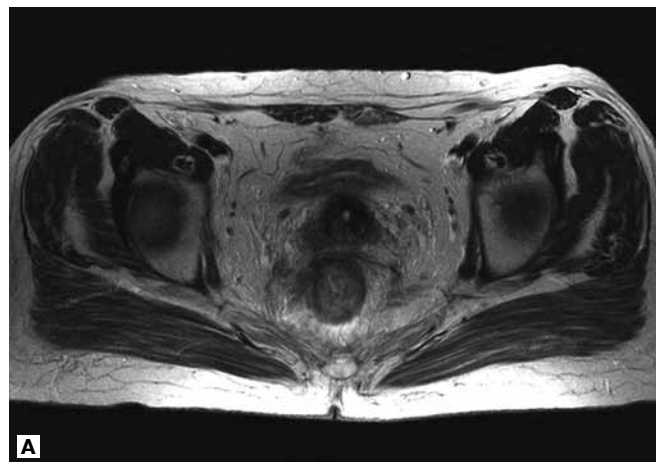


Рисунок 4. Данные МРТ малого таза пациентки Щ. после химиолучевого лечения (06.09.06). А. Аксиальный срез. Б. Сагиттальный срез.

тивной активности. Представленные результаты свидетельствуют о крупноклеточном нейроэндокринном раке прямой кишки (рис. 7).

В настоящее время пациентка наблюдается более 2,5 года после комплексного лечения по поводу крупноклеточного нейроэндокринного рака прямой кишки с применением в предоперационном периоде химиолучевой терапии. Уровень серотонина в крови 201,0 нг/мл (норма 30—200 нг/мл), хромогранин А 19,2 Ег/л (норма 2—18 Ег/л). Больная чувствует себя удовлетворительно, жалоб не предъявляет, признаков рецидива и метастазов не выявлено.

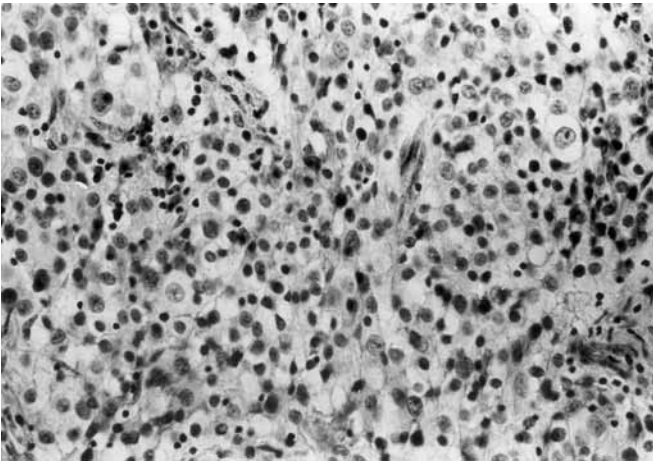


Рисунок 5. Микрофотографии удаленной опухоли. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 250$). Опухоль состоит из солидных и альвеолярных структур, образованных крупными светлыми клетками с обильной цитоплазмой и округлыми ядрами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют менее 2% всех опухолей этой локализации. Заболеваемость наиболее частыми новообразованиями этой группы — карциноидами — составляет 2,4 на 100 000 населения. Однако эти показатели, по всей видимости, далеки от действительности, т. к. при исследовании аутопсийного материала карциноиды брюшной полости встречаются в 8,4 случая на 100 000 человек [1—3].

НЭО — это гетерогенная группа эпителиальных опухолей с эндокринно-клеточной дифференцировкой. В 1902 г. S. Oberndorfer впервые ввел термин «карциноид»; в конце 70-х годов XX в. E. Pearse выдвинул концеп-

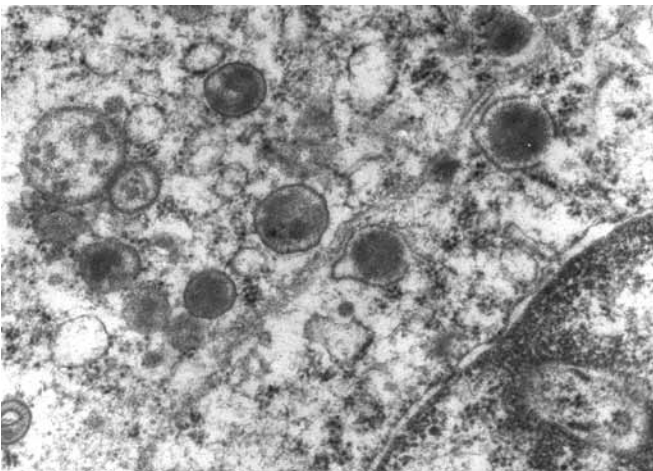


Рисунок 6. Электронно-микроскопическая картина крупноклеточного высококодифференцированного нейроэндокринного рака ($\times 25\,000$). В цитоплазме опухолевых клеток определяются мелкие электронно-плотные гранулы нейроэндокринной природы.

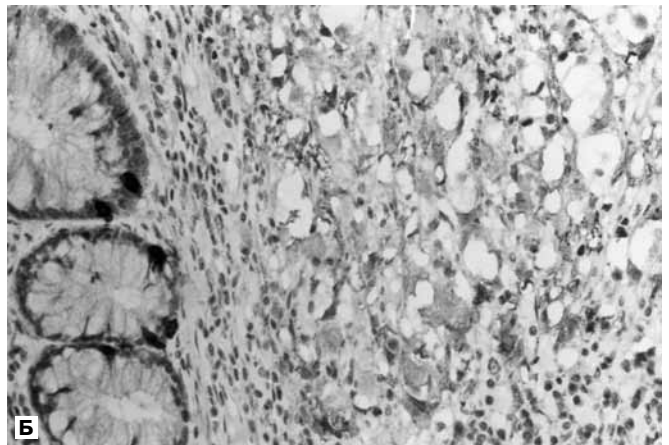
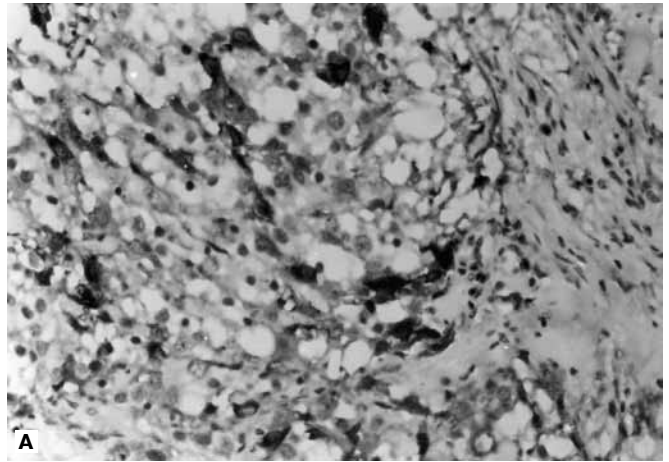


Рисунок 7. Иммуногистохимическая картина крупноклеточного высококодифференцированного нейроэндокринного рака прямой кишки (стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод). А. Выраженная цитоплазматическая экспрессия хромогранина А в опухолевых клетках ($\times 250$). **Б.** Цитоплазматическая экспрессия синаптофизина в опухолевых клетках, расположенных в подслизистой основе. Определяется иммунореактивность в единичных, по-видимому, эндокринных клетках эпителиальной выстилки желез ($\times 160$).

цию специализированной высокоорганизованной клеточной системы, которую назвал APUD-системой (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Карциноидные опухоли, развивающиеся из энтерохромаффинных клеток, в 80—90% случаев являются доброкачественными, поскольку в основе их лежит трансформация специализированных зрелых клеток [4]. Источником других НЭО, таких, как гастринома, вилома, соматостатинома, является мультипотентная стволовая клетка, дающая начало как эндокринным, так и экзокринным клеткам. Тенденция к злокачественному росту опухолей из этих клеток достигает 60—70%.

Самая частая локализация НЭО в ЖКТ — червеобразный отросток, второе место занимает тонкая кишка (подвздошная в 23% случаев, тощая кишка в 1%). Карциноиды ободочной и прямой кишки редко сопровождаются карциноидным синдромом, на их долю приходится 1—2% всех случаев рака этой локализации [5].

К моменту постановки первичного диагноза НЭО в ЖКТ отдаленные метастазы определяются у 45% больных. По частоте метастазирования первое место занимает поджелудочная железа — 76%, затем тонкая и толстая кишка — 71%. Пятилетняя выживаемость при всех этих опухолях, независимо от локализации, составляет примерно 50%. В 10% случаев они ассоциируются с MEN-1 [2; 6]. НЭО секретируют в разных пропорциях биоактивные амины и пептиды, включая нейронспецифическую эналазу, серотонин, 5-гидрокситриптофан, синаптофизин, хромогранины А и С и т. д. [2; 7].

Эта нозология объединяет достаточно разнородные опухоли, что определяет необходимость в различных вариантах лечения. Обычно морфологи описывают либо типичный карциноид — высокодифференцированную НЭО, либо атипичный, или анапластический, карциноид, являющийся по своей сути нейроэндокринным раком, для которого характерна более выраженная клеточная атипия с высокой митотической активностью и наличием очагов некроза.

Следует отметить, что карциноиды чаще встречаются у женщин. Эти опухоли обычно представляют небольших размеров образования, расположенные в подслизистой основе желудка или кишечника, инфильтрирующие мышечный и субсерозный слои и приподнимающие над собой слизистую оболочку. По данным литературы, это заболевание не имеет специфической рентгенологической картины. Решающую роль в определении тактики лечения играет адекватная морфологическая верификация опухоли, позволяющая отличать НЭО от опухолей другого гистогенеза, определить тип дифференци-

ровки и уровень пролиферативной активности опухолевых клеток.

Представленное наблюдение демонстрирует крайне редко встречающийся вид опухолей прямой кишки, отражает возможность высокой эффективности их химиолучевого лечения и целесообразность выполнения радикальной операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карциноид прямой кишки / Кныш В. И., Тимофеев Ю. М., Тимофеев Н. Н., Перевошиков А. Г. // *Вопр. онкол.* — Т. 36, № 6. — 1990. — С. 675—678.
2. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и НЭО поджелудочной железы / Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Егоров Г. Н., Кузьминов А. Е. // *Практические руководства.* — М.: Литтерра, 2007. — 103 с.
3. Гуторов С. А. Некоторые аспекты клиники и лечения карциноида // *Трудный пациент.* — 2006. — № 11.
4. Modlin I. M., Lye K. D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumours // *Cancer.* — 2003. — Vol. 97. — P. 934—959.
5. Kaltsas G. A., Besser G. M., Grossman A. B. The Diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors // *Endocr. Rev.* — Vol. 25, N 3. — P. 458—511.
6. Rindi G., Capella C., Solcia E. Pathobiology and classification of digestive endocrine tumors // *Recent Advances in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease and Digestive Endocrine Tumors.* — Montrouge: John Libbey Eurotext, 1999. — P. 177—191.
7. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreostatin in plasma and urina from patients with carcinoid tumours / Stridsberg M., Oberg K., Engstrom U., Lundquist G. // *J. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 144. — P. 49—59.

Поступила 26.12.2008

*Yury Andreyevich Barsukov¹, Vyacheslav Afandyeovich Aliev²,
Alaxander Grigoryevich Perevoschikov³, Dmitry Vladimirovich Kuzmichev⁴,
Sergey Tikhonovich Mazurov⁵*

LARGE-CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE RECTUM

¹ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Proctology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² MD, PhD, Researcher, Proctology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Pathologoanatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁴ MD, Postgraduate Student, Proctology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁵ MD, PhD, Senior Researcher, Endoscopy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for Correspondence: Aliev Vyacheslav Afandyeovich, Proctology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation;
e-mail: afandi@inbox.ru

Neuroendocrine cancer is a rare type of gastrointestinal tumors characterized by specific clinical syndromes. The paper describes a case of large-cell neuroendocrine carcinoma of the rectum in a woman having no clinical manifestations of the disease (carcinoid syndrome). Surgery is the only definite treatment modality in neuroendocrine cancer. Since large-cell neuroendocrine cancer is difficult to diagnose morphologically, the first diagnosis was locally advanced rectal cancer, and multimodality treatment (radio- and chemotherapy, surgery) was given to the patient. The multimodality treatment resulted in a long-term remission. The patient is under follow-up free from evidence of disease recurrence or distant metastasis for 2.5 years. Characteristic blood markers for carcinoid syndrome (serotonin and its degradation products) have been within normal.

Key words: large-cell neuroendocrine carcinoma, rectum, locally advanced cancer, chemoradiotherapy.