

Особенности диагностики и лечения карциноидных опухолей легких

**А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов,
Г.А. Франк, В.В. Соколов, С.А. Седых**

Карциноид – редкая злокачественная нейроэндокринная опухоль легкого. Карциноид встречается у 3–5% пациентов, оперированных по поводу новообразований легких, одинаково часто у мужчин и женщин, средний возраст пациентов составляет 45 лет [1–4]. В возрасте моложе 50 лет у женщин карциноид выявляют в 2 раза чаще, чем у мужчин [5]. Чаще опухоль представлена центральной клинко-анатомической формой [6], преобладает правосторонняя локализация – 61% [7]. При карциноидах в отличие от рака легкого не выявлено четкой связи с курением и воздействием на организм известных канцерогенных веществ [8, 9]. У курящих пациентов преобладает (64–80%) атипичный карциноид [10, 11].

Классификация

В связи с высокой выживаемостью больных после хирургического лечения карциноид долгое время относили к доброкачественным новообразованиям – карциноидным аденомам. Однако своеобразие гистологической структуры (наличие специфических нейросекреторных гранул в цитоплазме клеточных элементов) и функциональной активности (в 5–7% случаев клетки опухоли могут секретировать гормонально-активные вещества – серотонин, адреналин, адренокортикотропный гормон и др.), наличие лимфогенного и гематогенного метастазирования, возможность рецидивирования послужили основаниями для выделения карциноидов в самостоятельную группу **злокачественных эпителиальных опухолей** легкого. По Международной гистологической классификации опухолей легких карциноид подразделяют на **типичный** и **атипич-**

ный, что обусловлено различной степенью дифференцировки клеток.

На основании морфологической структуры, электронно-микроскопических характеристик, клинического течения и прогноза некоторые ученые предлагают выделять три подтипа карциноида: высокодифференцированный (типичный), умеренно-дифференцированный (атипичный), низкодифференцированный (анapлазированный) [2, 12]. Подобное деление авторы считают более удобным с клинических позиций, так как подтипы различаются между собой потенциалом злокачественности (выраженность инфильтративного роста, скорость прогрессирования, способность к метастазированию).

Другие исследователи, рассматривая в целом нейроэндокринные опухоли легкого (карциноид, нейроэндокринный крупноклеточный и мелкоклеточный рак), считают атипичный карциноид промежуточной ступенью между типичным карциноидом и мелкоклеточным раком легкого [13, 14].

Как и рак легкого, карциноид может локализоваться в легочной паренхиме и в бронхах, поэтому выделяют **центральную** и **периферическую** клинко-анатомическую формы. По отношению к стенке бронха карциноид может обладать экзофитным, эндофитным или смешанным типом роста.

Клиническая картина

При центральном карциноиде у каждого четвертого больного течение болезни **бессимптомное** [15], у половины пациентов отмечается **кровохарканье**, что обусловлено выраженной васкуляризацией опухоли [16]. Наличие и выраженность жалоб зависят от уровня поражения бронхиального дерева и степени нарушения вентиляции легкого. Типичный карциноид, обладая более медленным темпом роста (по отношению к раку легкого), чаще не приводит к резкой декомпенсации дыхания. Некоторые пациенты предъявляют жалобы на **приступы одышки**, напоминающие бронхиальную астму, что обусловлено, по всей видимости, клапанной обтурацией крупного бронха [17, 18].

Несмотря на секрецию опухолью гормонов и биологически активных веществ **карциноидный синдром** наблюдается лишь у 1,5–5% больных с карциноидом легкого, в отличие от опухоли абдоминальной локализации [1, 19, 20]. К его проявлениям относятся периодические приступы жара или чувство прилива крови к голове, шее и рукам, бронхоспазм,

ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России.

Александр Хунович Трахтенберг – профессор, главный научный сотрудник 1-го хирургического торакального отделения.

Константин Иванович Колбанов – канд. мед. наук, старший научный сотрудник 1-го хирургического торакального отделения.

Георгий Авраамович Франк – профессор, член-корр. РАМН, руководитель патологоанатомического отделения.

Виктор Викторович Соколов – профессор, руководитель отделения эндоскопических методов диагностики и лечения.

Сергей Анатольевич Седых – профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики.

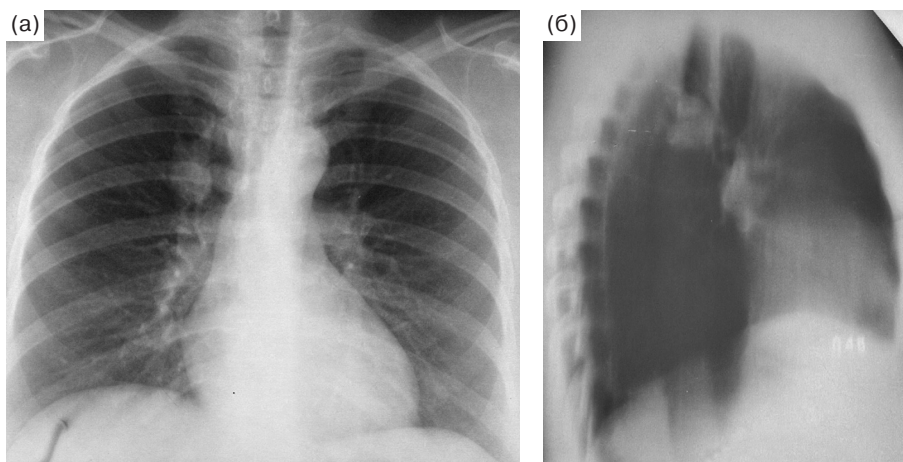


Рис. 1. Рентгенограмма легких (а) и боковая томограмма (б). Умеренно дифференцированный (атипичный) периферический карциноид верхней доли правого легкого.

диарея, дерматозы, психические расстройства. У 2% больных выявляются акромегалия, синдром Кушинга [21–23].

Диагностика

Основными методами диагностики карциноидных опухолей служат рентгенологическое, бронхологическое и морфологическое исследования. Подходы к определению локализации и стадии опухолевого процесса принципиально не отличаются от других злокачественных опухолей легких. В качестве опухолевого маркера возможно определение уровня нейронспецифической энolahзы в крови. В целях дифференциальной диагностики можно использовать анализ концентрации серотонина в крови и его метаболита (5-оксииндолуксусной кислоты) в моче, однако чаще эти показатели бывают не повышенными [10].

При **центральной карциноиде** в зависимости от уровня и характера поражения бронха на рентгенограммах выявляют различную степень нарушения бронхиальной проходимости (гиповентиляция, ателектаз) в соответствующих отделах легкого. На томограммах у половины больных опре-

деляют типичную картину “аденомы” бронха: экзофитное образование с ровной четко очерченной поверхностью широким основанием прилежит к стенке бронха, частично или полностью обтурируя его просвет. У 1/3 больных выявляют “культю” бронха с линией обрыва, выпуклой в сторону главного бронха. Соответствующие отделы легкого уменьшены в объеме, а при наличии ателектаза всего легкого наблюдается смещение средостения в сторону пораженного легкого.

Рентгенологические признаки **периферического типичного карциноида** соответствуют доброкачественной опухоли (четкие, ровные контуры), а семиотика **низкодифференцированного карциноида** мало отличается от таковой при раке легкого (рис. 1). Для типичного карциноида характерен медленный рост периферического узла при отсутствии увеличения внутригрудных лимфатических узлов.

При **компьютерной томографии** (КТ) органов грудной клетки карциноидные опухоли дают высокую интенсивность сигнала, близкую к таковой при бронхолитиазе [24]. Для **типичного центрального карциноида** характерны ровные, четкие контуры узла в просвете бронха, чаще при отсутствии утолщения стенки бронха и перибронхиальных тканей (рис. 2) [25]. В случае полной обтурации просвета бронха отмечается уменьшение объема вентилируемой области легкого, порой со смещением средостения (рис. 3). Решающим методом, который позволяет определить степень распространенности первичной опухоли и состояние лимфатических узлов, а также выявить перибронхиальный компонент, является КТ [26].



Рис. 2. КТ органов грудной клетки. Высокодифференцированный карциноид правого главного бронха.



Рис. 3. КТ органов грудной клетки. Высокодифференцированный карциноид дистальной трети левого главного бронха. Уменьшение объема левого легкого, смещение средостения влево.

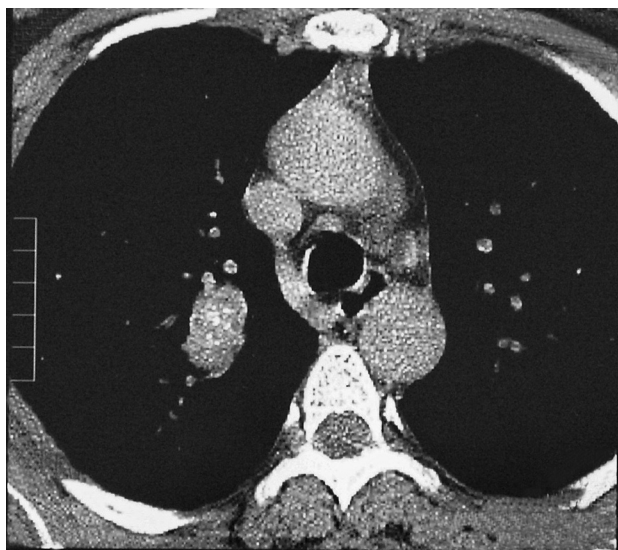
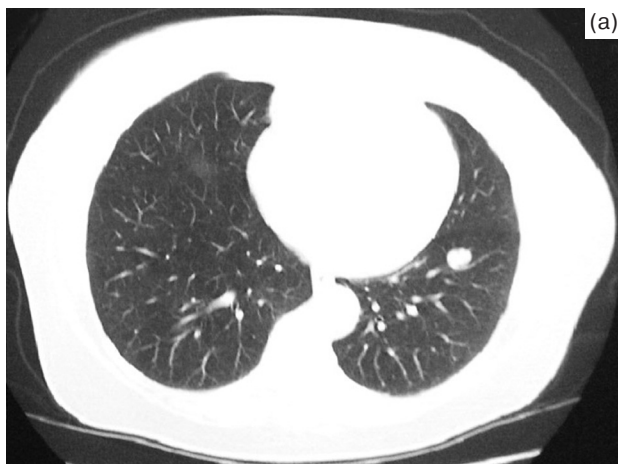
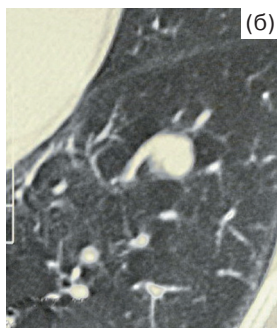


Рис. 4. КТ органов грудной клетки. Периферический атипичный карциноид верхней доли правого легкого.



(a)



(б)

Рис. 5. КТ органов грудной клетки в стандартном режиме (а) и с болюсным контрастным усилением (б). Периферический типичный карциноид нижней доли левого легкого. Интенсивное накопление контраста с наличием крупного питающего сосуда было изначально расценено как аневризма.



Рис. 6. Эндофотография при фибробронхоскопии в белом свете. Типичный карциноид шпоры верхнедолевого бронха.

При **периферической локализации карциноида** опухоль небольших размеров имеет круглую или овоидную форму с ровными четкими контурами [25, 27]. Нередко в ее структуре определяются плотные очаги, расположенные хаотично или в центральной части новообразования. Для атипичного карциноида характерны больший размер узла при малых темпах роста, некоторая нечеткость контуров (рис. 4). За счет богатой васкуляризации карциноида при проведении спиральной КТ с болюсным усилением периферический узел в паренхиме легкого может напоминать артерио-венозную аневризму (рис. 5). В целом контрастирование при КТ не выявляет отличительных признаков, не позволяя дифференцировать карциноид от других злокачественных опухолей легкого [28].

Выявление при КТ увеличенных медиастинальных лимфатических узлов может быть характерно для атипичного карциноида, протекающего более агрессивно, однако лимфаденопатия нередко имеет неопухолевый генез, будучи связанной с сопутствующими воспалительными явлениями в паренхиме легкого при ателектазе [29].

Использование позитронно-эмиссионной томографии не выявило дополнительных дифференциально-диагностических критериев, что может быть связано с более низким, чем при других злокачественных опухолях, уровнем метаболизма глюкозы в клетках бронхиального карциноида [30].

Перспективным направлением в диагностике может стать использование радиофармпрепаратов на основе серотонина, которые могут избирательно накапливаться в ткани нейроэндокринной опухоли.

При **фибробронхоскопии** карциноид может локализоваться в любом бронхе, имеет четкие ровные контуры, хорошо выраженную сосудистую сеть, розово-красноватый или темно-вишневый цвет и гладкую поверхность за счет неповрежденного эпителиального слоя слизистой (рис. 6). При инструментальной пальпации опухоль чаще мягко-эластичная, реже плотной консистенции, как правило, подвижна, ее можно обойти инструментом. Типичный карциноид чаще имеет неширокую ножку. После взятия биопсии возможна повышенная кровоточивость [31], однако Dusmet M.E. et al. сообщают о небольшой частоте серьезных кровотечений (потребовавших переливания препаратов крови, кровезаменителей или экстренной операции) – 15 случаев при 587 биопсиях карциноида (2,6%) [21]. Использование жесткого бронхоскопа и применение лазера для коагуляции повышает вероятность получить адекватный материал для гистологического исследования. Интерпретация биоптатов сложна, только у 76% больных на дооперационном этапе удается морфологически верифицировать карциноид [6].

С целью верификации периферического карциноида легкого, как и при раке легкого, выполняют трансторакальную пункцию [9].

Отдаленные метастазы атипичного карциноида нередко выявляют в печени, надпочечниках, костях и головном мозге [32].

Лечение

Основным и единственным методом радикального лечения локализованного карциноида легкого является **хирургический** [1, 2, 7]. Некоторые авторы сообщают о целесообразности послеоперационной лучевой терапии у пациентов с метастазами во внутригрудных лимфатических узлах, особенно средостенных [5, 33, 34]. Химиотерапия, по мнению многих исследователей, имеет ограниченные возможности, ее целесообразно использовать при генерализованных формах заболевания [35, 36]. В качестве симптоматической терапии применяют препараты, снижающие уровень серотонина в крови, и интерфероны [37], однако побочные действия некоторых препаратов превышают ожидаемый клинический эффект [38].

В последние десятилетия при типичном центральном карциноиде активно применяют **эндобронхоскопические операции**. Данный метод лечения не только позволяет восстановить проходимость бронха и ликвидировать обтурационный пневмонит или ателектаз легкого (доли), но и может считаться радикальным вмешательством при высокодифференцированном карциноиде с экзофитным ростом и при отсутствии перибронхиального компонента и увеличения внутригрудных лимфатических узлов [2, 39–41].

В МНИОИ им. П.А. Герцена эндобронхоскопическое лечение проведено у 32 пациентов с трахеобронхиальным карциноидом: у 21 – с высокодифференцированным, у 9 – с умеренно-дифференцированным и у 2 – с низкодифференцированным. Поражение главного бронха наблюдалось у 21 больного, долевого – у 7, трахеи – у 3, а у 1 пациента имелись первично-множественные карциноидные опухоли с локализацией в трахее и бронхах. Размер удаляемой экзофитной части опухоли составлял от 0,5 до 6,0 см. Радикальное эндоскопическое лечение удалось выполнить у 18 больных (56,2%). Местный рецидив возник у 1 пациента через 8 лет, ему повторно проведено эндобронхоскопическое лечение. У остальных 14 больных эндоскопическая операция являлась этапом хирургического лечения, всем им в последующем выполнены органосохраняющие операции из трансторакального доступа.

Характер и объем оперативного вмешательства отличаются от таковых при раке легкого. Во-первых, необходимость в выполнении пневмонэктомии возникает в 3 раза реже (в 7–16% случаев) – при центральном карциноиде эта операция обычно требуется из-за вторичных необратимых гнойно-воспалительных изменений в легочной паренхиме, вызванных длительной обтурацией главного бронха [2, 6, 42]. Во-вторых, линия пересечения бронха может отстоять от видимого края карциноида на 5 мм без риска развития локального рецидива. В основном при карциноидах используют органосохраняющие оперативные вмешательства типа лобэктомии.

Следует подчеркнуть необходимость соблюдать принципы онкологического радикализма, удаляя клетчатку с регионарными лимфатическими узлами, включая средо-

стенные. Риск метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов зависит от морфологического подтипа карциноида [6]. Метастазы (включая микрометастазы) в лимфатических узлах выявляют у 36% больных, при этом внутрилегочные узлы (N_1) поражаются у 27% при типичном и у 85% – при атипичном карциноиде, а средостенные (N_2) – у каждого четвертого при атипичном карциноиде. Рецидив в регионарных лимфатических узлах наблюдается у 5,4% оперированных [42].

В МНИОИ им. П.А. Герцена 212 пациентам с бронхолегочным карциноидом выполнено **хирургическое лечение**. Высокодифференцированный тип (типичный карциноид) диагностирован у 117, умеренно-дифференцированный (атипичный) – у 43, низкодифференцированный (анapлазирова́нный) – у 52 больных. I стадия опухолевого процесса по Международной классификации по системе pTNM для рака легкого была диагностирована у 29%, II – у 40%, III – у 27%, IV – у 3% больных. У нескольких пациентов операции были выполнены повторно при рецидиве заболевания. Регионарные метастазы выявлены в 3% наблюдений при типичном, в 18% – при атипичном и в 74% – при анаплазированном карциноиде. Все пациенты были радикально оперированы с обязательным удалением ипсилатеральных средостенных лимфатических узлов. Преобладали органосохраняющие операции: лобэктомия/билобэктомия – у 40,3%, лобэктомия с резекцией и пластикой бронхов – у 30,3%, сублобарные резекции (сегментэктомия и атипичная резекция) – у 4,7%. При центральном карциноиде у 14 пациентов выполнили сверхорганосохраняющие вмешательства – изолированную резекцию бронха с моноили полибронхиальными анастомозами (т.е. с сохранением всего легкого).

Пятилетняя выживаемость больных без учета гистологического типа опухоли составила 81%: при типичном карциноиде – 100%, при атипичном – 90%. Отдаленные результаты лечения больных с низкодифференцированным (анapлазирова́нным) карциноидом малоутешительны: более 5 лет живут 37%, причем этот срок переживают лишь пациенты без метастазов (N_0) или с поражением только бронхопульмональных и корневых лимфатических узлов (N_1).

Аналогичные отдаленные результаты лечения приводят и зарубежные исследователи, считая гистологическую форму основным прогностическим фактором. При атипичном карциноиде более 5 лет при I стадии переживают 71%, при II – 46%, а при III – 37% больных [43]. Cardillo G. et al. (2004) отмечают 100% пятилетнюю выживаемость при отсутствии регионарных метастазов (N_0) независимо от типа карциноида, однако при N_1 она достоверно различается: при типичном карциноиде – 90%, при атипичном – 79% [4]. Худшие результаты отмечены в группе больных с атипичным карциноидом при N_2 (22,2%). Показатели 10-летней выживаемости при I стадии удовлетворительны [9] и существенно не отличаются при типичном (87,3%) и атипичном (73,5%) карциноиде [6].

Заключение

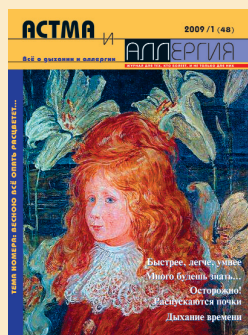
Карциноиды – наиболее благоприятно протекающие злокачественные опухоли легкого. Морфологические подтипы карциноида отличаются потенциалом злокачественности – выраженностью инфильтративного роста, темпом прогрессирования и способностью к метастазированию. При центральной клинко-анатомической форме опухоли клинические проявления и рентгенологические признаки связаны с нарушением бронхиальной проходимости. Хирургический метод лечения является основным: большинству пациентов выполняют органосохраняющие операции, а части – эндоскопические или сверхорганосохраняющие полостные вмешательства с сохранением всей легочной паренхимы. Значительному числу больных удастся продлить жизнь на пять лет и более.

Список литературы

1. Бирюков Ю.В. Бронхолегочные карциноиды (клиника, диагностика, хирургия). М., 2000.
2. Трахтенберг А.Х. и др. // Рос. онкол. журн. 2002. № 4. С. 4.
3. Rena O. et al. // Minerva Chir. 2002. V. 57. № 4. P. 403.
4. Cardillo G. et al. // Ann. Thorac. Surg. 2004. V. 77. № 5. P. 1781.
5. Quaedvlieg P.F. et al. // Ann. Oncol. 2001. V. 12. P. 1295.
6. Fiala P. et al. // Neoplasma. 2003. V. 50. № 1. P. 60.
7. Cooper W.A. // Chest. 2001. V. 119. P. 114.
8. Grote T.H. // Chest. 1988. V. 93. P. 370.
9. Harpole D.H. Jr. et al. // Ann. Thorac. Surg. 1992. V. 54. P. 50.
10. Kayser K. et al. // J. Surg. Oncol. 1996. V. 63. P. 99.
11. Erasmus J.J. et al. // Amer. J. Roentgenol. 1998. V. 170. P. 1369.
12. Бебезов Б.Х. Карциноидные опухоли легкого (клиника, диагностика, хирургическое лечение и прогноз): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
13. Travis W.D. et al. // Hum. Pathol. 1998. V. 29. P. 272.
14. Colby T.V. et al. Carcinoid and other neuroendocrine tumors // Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Lower Respiratory Tract / Eds. T.V. Colby et al. Fasc. 13. Ser. 3. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1995. P. 287–317.
15. Ducrocq X. et al. // Ann. Thorac. Surg. 1998. V. 65. P. 1410.
16. Rosado de Christenson M.L. et al. // Radiographics. 1999. V. 19. P. 707.
17. Fink G. et al. // Chest. 2001. V. 119. P. 1647.
18. Filosso P.L. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2002. V. 123. P. 303.
19. Godshall D. // J. Emerg. Med. 2001. V. 21. P. 21.
20. Hage R. et al. // Ann. Surg. Oncol. 2003. V. 10. P. 697.
21. Dusmet M.E., McKneally M.F. // World J. Surg. 1996. V. 20. P. 189.
22. Melmed S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988. V. 67. P. 395.
23. Aniszewski J.P. et al. // World J. Surg. 2001. V. 25. P. 934.
24. Shin M.S. et al. // Amer. J. Roentgenol. 1989. V. 153. P. 51.
25. Squerzanti A. et al. // Radiol. Med. (Torino). 2002. V. 104. № 4. P. 273.
26. Zidi A. et al. // Rev. Pneumol. Clin. 2006. V. 62. № 6. Pt. 1. P. 380.
27. Jeung Mi-Y. et al. // Radiographics. 2002. V. 22. P. 351.
28. Naidich D.P. // Radiol. Clin. North Amer. 1990. V. 28. P. 555.
29. Paillas W. et al. // J. Radiol. 2004. V. 85. № 10. Pt. 1. P. 1711.
30. Erasmus J.J. et al. // Amer. J. Roentgenol. 1998. V. 170. P. 1369.
31. Todd T.R. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1980. V. 79. P. 532.
32. Beasley M.B. et al. // Hum. Pathol. 2000. V. 31. P. 1255.
33. Carretta A. et al. // Lung Cancer. 2000. V. 29. P. 217.
34. Nakamura Y. et al. // Surg. Today. 2001. V. 31. P. 510.
35. Oberg K. // Ann. Oncol. 2001. V. 12. P. S111.
36. Moertel C.G. et al. // Cancer. 1991. V. 68. P. 227.
37. Granberg D. et al. // Ann. Oncol. 2001. V. 12. P. 1383.
38. Grandner D. et al. // Lancet. 1990. V. 336. P. 337.
39. Соколов В.В. // Рос. онкол. журн. 2006. № 4. С. 45.
40. Van Boxem T.J. et al. // Chest. 2000. V. 117. P. 125.
41. Codrington H. et al. // J. Clin. Oncol. 2002. V. 20. P. 2747.
42. Mineo T.C. et al. // Ann. Thorac. Surg. 2005. V. 80. № 2. P. 428.
43. Beasley M.B. et al. // Hum. Pathol. 2000. V. 31. P. 1255.

Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии



Журнал популярных образовательных программ в пульмонологии и аллергологии. В первую очередь, журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными патологиями. К сожалению, доктор далеко не всегда может доходчиво растолковать своему пациенту все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. Вместе с тем успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати" в разделе "Журналы России".